



République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la nature et de la vie, et des sciences de la terre et l'univers

Procès Verbal de la réunion du Conseil de Direction de la Faculté

Département de Biologie

Laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie

MEMOIRE

Présenté par

Abou-bekr Esma

Zerga Fatima zohra

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En

«Biologie Moléculaire et Cellulaire »

Thème

***Statut en sélénium des enfants autistes de l'extrême ouest
Algérien***

Soutenu le ..06/2022, devant le jury composé de :

Présidente : Medjati N Professeur Université de Tlemcen

Examinatrice : Dali M Professeur Université de Tlemcen

Encadrant : Harek Y Professeur Université de Tlemcen

Année universitaire 2021/2022

Résumé :

Le trouble du spectre autistique (TSA) est un Trouble Neuro-Développemental d'origine biologique qui se manifeste précocement chez l'enfant. Bien que la pathogenèse exacte du TSA soit inconnue, il est universellement admis que de multiples facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle important dans le développement du TSA. En particulier, un déséquilibre en oligo-éléments peut générer une altération du système nerveux et des dysfonctionnements biologiques associés aux TSA.

Le sélénium (Se) est un élément trace essentiel pour de nombreuses fonctions physiologiques qui ont un rôle central dans divers processus enzymatiques, et par conséquent, leur régulation biochimique est vitale .

Cette étude permet de décrire la population autistique de la wilaya de Tlemcen et de comparer la concentration du sélénium dans le plasma d'enfants autistes âgés de 5 ans à 10 ans avec des enfants au développement typique.

L'échantillon étudié comporte 10 sujets autistiques et 10 témoins. Les dosages sont réalisés dans le laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie de l'Université de Tlemcen.

Une description de la population d'étude concerne les paramètres suivants : l'âge, le sexe, la taille, l'Indice de Masse Corporelle (IMC), le retard mental, les troubles du sommeil, problèmes de langage, retard et problèmes de la marche, sélectivité alimentaire, ainsi que des facteurs pré et périnataux. Le Se a été dosé au niveau du plasma après minéralisation par la polarographie.

L'âge moyen des enfants autistes est de $7,20 \pm 1,75$ ans et de $7,20 \pm 1,32$ ans pour les témoins ($P > 0,05$). Le ratio garçon/fille autiste est de 2,33. Concernant les facteurs pré et périnataux, les caractéristiques de la population étudiée, montrent que 90% des mamans des enfants autistes sont âgées de plus 35 ans à la conception contre 60 % chez les témoins, avec une différence non significative. Les antécédents autistiques prédominent chez les cas avec un pourcentage de 30 ans%. Il en est de même pour le pourcentage de la consanguinité.

Notre population autistique présente un taux plasmatique en Se de $45,85 \pm 7,26$ $\mu\text{g/L}$ contre $69,41 \pm 8,05$ $\mu\text{g/L}$ chez les témoins ($P < 0,05$). Le Sélénium pourrait être considéré comme un marqueur biologique contribuant à l'apparition et à l'exacerbation des TSA du fait de son rôle antioxydant important.

Mots clés : Autisme, étude descriptive, Sélénium, Tlemcen

Abstract :

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a biologically based Neurodevelopmental Disorder that manifests itself early in childhood. Although the exact pathogenesis of ASD is unknown, it is universally accepted that multiple genetic and environmental factors play an important role in the development of ASD. In particular, micronutrient imbalances can lead to alterations in the nervous system and biological dysfunctions associated with ASD.

Selenium (Se) is an essential trace element for many physiological functions that have a central role in various enzymatic processes, and therefore, their biochemical regulation is vital.

This study describes the autistic population of the wilaya of Tlemcen and compares the concentration of selenium in the plasma of autistic children aged 5 to 10 years with typically developing children.

The sample studied includes 10 autistic subjects and 10 controls. The determinations are made in the laboratory of Analytical Chemistry and Electrochemistry of the University of Tlemcen.

A description of the study population includes the following parameters: age, sex, height, Body Mass Index (BMI), mental retardation, sleep disorders, language problems, gait delay and problems, dietary selectivity, as well as pre- and perinatal factors. Se was measured in plasma after mineralization by polarography.

The mean age of children with autism was 7.20 ± 1.75 years and 7.20 ± 1.32 years for controls ($P > 0.05$). The ratio of boys to girls with autism was 2.33. Concerning pre and perinatal factors, the characteristics of the study population showed that 90% of the mothers of the children with autism were older than 35 years at conception compared with 60% of the controls, with a non-significant difference. Autistic history predominates in the cases with a percentage of 30 years%. The same is true for the percentage of consanguinity.

Our autistic population has a plasma Se level of 45.85 ± 7.26 $\mu\text{g/L}$ versus 69.41 ± 8.05 $\mu\text{g/L}$ in controls ($P < 0.05$). Selenium could be considered a biological marker contributing to the development and exacerbation of ASD because of its important antioxidant role.

Keywords: Autism, descriptive study, Selenium, Tlemcen

المخلص :

اضطراب طيف التوحد هو اضطراب نمو عصبي بيولوجي يتجلى في مرحلة مبكرة من الطفولة. على الرغم من أن التسبب الدقيق للهرض غير معروف ، إلا أنه من المقبول عالمياً أن العوامل الوراثية والبيئية المتعددة تلعب دوراً مهماً في تطوير ه. على وجه الخصوص ، يمكن أن تؤدي اختلالات المغذيات الدقيقة إلى تغييرات في الجهاز العصبي واختلالات بيولوجية مرتبطة بالتوحد. السيلينيوم هو عنصر أساسي أساسي للعديد من الوظائف الفسيولوجية التي لها دور مركزي في العمليات الأنزيمية المختلفة ، وبالتالي فإن تنظيمها الكيميائي الحيوي أمر حيوي.

صف هذه الدراسة السكان المصابين بالتوحد في ولاية تلمسان وتقرن تركيز السيلينيوم في بلازما الأطفال المصابين بالتوحد الذين تتراوح أعمارهم بين 5 إلى 10 سنوات مع الأطفال الذين يتطورون عادةً.

شملت العينة المدروسة 10 أشخاص مصابين بالتوحد و 10 عناصر تحكم. يتم التحديد في مختبر الكيمياء التحليلية والكيمياء الكهربائية بجامعة تلمسان.

يتضمن وصف مجتمع الدراسة المعلمات التالية: العمر ، والجنس ، والطول ، ومؤشر كتلة الجسم (BMI) ، والتخلف العقلي ، واضطرابات النوم ، ومشاكل اللغة ، وتأخر المشي ومشاكله ، والانتقائية الغذائية ، فضلاً عن عوامل ما قبل الولادة وما حولها. تم قياس السيلينيوم في البلازما بعد التمدن بواسطة الاستقطاب.

كان متوسط عمر الأطفال المصابين بالتوحد 1.75 ± 7.20 سنة و 1.32 ± 7.20 سنة للضوابط ($P < 0.05$). وبلغت نسبة الأولاد المصابين بالتوحد إلى البنات 2.33. فيما يتعلق بالعوامل السابقة والفترة المحيطة بالولادة ، أظهرت خصائص مجتمع الدراسة أن 90% من أمهات الأطفال المصابين بالتوحد كانوا أكبر من 35 عامًا عند الحمل مقارنة بـ 60% من المجموعة الضابطة ، مع وجود اختلاف غير معتد به. يسود تاريخ التوحد في الحالات بنسبة 30 سنة. وينطبق الشيء نفسه على نسبة القرابة.

السكان المصابين بالتوحد لدينا لديهم مستو بالسيلينيوم البلازما 7.26 ± 45.85 ميكروغرام / لتر مقابل 8.05 ± 69.41 ميكروغرام / لتر في الضوابط ($P > 0.05$). يمكن اعتبار السيلينيوم علامة بيولوجية تساهم في تطوير وتفاقم اضطراب طيف التوحد بسبب دوره المهم كمضاد للأكسدة.

كلمات مفتاحية: توحد ، دراسة وصفية ، سيلينيوم ، تلمسان

REMERCIEMENTS :

Avant tout, nous remercions Allah le Tout Puissant pour nous
avoir aidé à réaliser ce travail.

Nous exprimons tout d'abord nos sincères remerciements à monsieur HAREK Yahia
professeur à l'université de Tlemcen, pour
la proposition de ce sujet et pour nous avoir accueillies au niveau du laboratoire de chimie
analytique et d'électrochimie .

Nous adressons nos vifs remerciements à madame DENNOUNI-MEDJATI NOURIA
professeur à l'université de Tlemcen,
département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie,
et des Sciences de la Terre et de l'Univers, pour avoir accepté de présider le jury de ce
mémoire.

Nous formulons nos sincères remerciements à madame DALI Majda,
professeur au département de biologie, université de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle nous a
fait en acceptant d'examiner ce travail.

Et aussi nous adressons nos vifs remerciements à madame AMRAOUI NAWEL,
doctorante au département de biologie

Université de Tlemcen de nous avoir soutenue, malgré ses
nombreuses occupations, avec son enthousiasme et sa gentillesse habituels.

On la remercie pour sa disponibilité, pour tout ce que nous
avons pu apprendre dans les discussions que
nous avons eu et pour les conseils qu'elle nous a prodigués.

DÉDICACE :

Je dédie ce modeste travail aux : Deux personnes les plus chères de ma vie : mes parents :

La raison de mon bonheur, il n'y a pas de mots pour exprimer ma gratitude pour leurs soutiens, leurs assistances et leurs sacrifices pour moi.

mon père : **MORTADA**, grâce à toi j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... je souhaite que tu seras toujours fière de ta fille. Je t'aime papa.

A ma mère : **MERAD BOUDIA LINDA**, mon trésor de vie et ma base de force que dieu la protège, je la remercie pour son amour, son aide et son sacrifice... merci beaucoup maman.

Que dieu vous protège et vous garde pour moi.

A mes chers frères : **MAASSOUM – ARABI**

A ma très chère sœur : **NOUNOU (NOURIA)**

Ama chère cousine : **BENHABIB FATIMA ZOHRA** Pour le soutien, l'encouragement et l'amour.

Je vous souhaite une très belle vie pleine de joie et de réussite.

A l'homme de ma vie : **ELHADI**

Merci énormément pour ton soutien plus que précieux, pour ta présence qui me donne la force d'avancer. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect

A mon binôme **FATIMA ZOHRA**

A tous ceux qui me connaissent et m'aiment de près ou de loin.

ABOU-BEKR ESMA

DÉDICACE :

D'abord Dieu merci

Je dédie ce travail a mes très chers parents **Abde Rafik et Boudghène stambouli Fouzia** pour leurs sacrifices et leurs patience avec moi, a ma sœur et son mari **Ikram et Sofiane** pour leurs soutiens et leurs encouragements.

Je remercie mon frère **El**

hadiet sa femme **Ikram** d'être resté à mes côtés jusqu'aujourd'hui

à mes deux nièces **Lina et Yasmine**

qui savent toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.

Mon bonheur dans la vie ; mon mari **Nemiche Reda**, que je remercie du fond d'être présent a mes coté chaque minute; sans oublier **ses parents** qui sont ma deuxième famille.

Merci a toute la famille **Boudghéne Stambouli et** à mes cousines **Fadia ; Hadjer**

Imen et Rajaa

Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude et mon amour à mon binôme **Esma**

ZERGA FATIMA ZOHRA

Liste des figures

- Figure1** :Métabolisme cellulaire du sélénium.....7
- Figure 2** : Histogramme des fréquences de sexe pour les cas et les témoins.....16
- Figure3** : histogramme des différents class de l'IMC chez les enfants autistes et les témoins...16

Liste des tableaux

Tableau 1. Programme de minéralisation du plasma par le four microonde.....	12
Tableau 2. Caractéristiques de la population d'étude.....	15
Tableau 3. Les facteurs pré et périnataux.....	17
Tableau 4. Dosage de la population étudiée.....	18

Liste des abréviations

Se	Le Sélénium
SeP	Sélenoprotéine P
Secys	Selenocysteine
SeMet	Séleño-méthionine
Gpx	La glutathion peroxydase
TSA	Trouble du spectre autistique
TED	Trouble envahissant du développement
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

La table des matières

Résumé	I
Remercîments	IV
Dédicace	V
Listes des figures	VII
Listes des tableaux.....	VIII
Listes des abréviations	IX
Introduction générale.....	1
Matériels et Méthodes	10
1. Type et intérêt d'étude	11
2. Population étudiée.....	11
3. Sources des données.....	11
4. Prélèvement sanguin et préparation des échantillons.....	11
5. Détermination du taux de sélénium.....	11
5.1. Les réactifs utilisés.....	11
5.2. Elimination des contaminants.....	11
5.3. Minéralisation des échantillons.....	12
5.4. Préparation des échantillons	12
5.5. Appareillage.....	12
6. Méthodes d'analyse.....	12
6.1. Principe de DPCSV	12
6.2. Appareillage utilisés.....	13
7. Etude statistique.....	13
Résultats et interprétations.....	14
1. Les résultats.....	15
1.1. L'âge.....	15
1.2. L'âge de diagnostic.....	15
1.3. Le sexe.....	15
1.4. L'IMC.....	16
1.5. L'hyper activité.....	17
1.6. Retard mental.....	17
1.7. Trouble du sommeil.....	17
1.8. Problème de langage.....	17
1.9. Retard et problème de la marche.....	17
1.10. Sélectivité alimentaire.....	17
1.11. Age des mamans à la conception.....	18
1.12. Age des pères à la conception.....	18
1.13. Suffocation du fœtus	18
1.14. Poids peu à la naissance.....	18
1.15. ATC familiaux autistique.....	18

1.16. Consanguinité.....	18
2. Dosage plasmatique du Sélénium.....	18
Discussion.....	19
Conclusion.....	23
Références bibliographiques.....	25

Introduction

Générale

L'autisme est un trouble neurodéveloppemental à début précoce, caractérisé par des déficits touchant les habiletés sociales, la communication verbale et non verbale, ainsi que par la présence d'intérêts restreints et/ou de comportements stéréotypés. Ces troubles affectent environ un individu sur 68 (**McCarthy, 2014**). Ils se manifestent généralement durant les trois premières années de la vie.

De nombreux termes pour la dénomination, ont été utilisés : Léo Kanner a parlé « d'autisme infantile » en 1943 (**Kanner., 1943**) et Hans Asperger a utilisé le terme de « psychopathie autistique » en 1944 (**Klauber., 2018**): la Classification Internationale des Maladies (CIM 10) parle de trouble envahissant du développement (TED) (**Doernberg et Hollander., 2016**), alors que le DSM-5 utilise le terme de trouble du spectre de l'autisme (TSA) et sont désormais, définis par deux critères diagnostiques majeurs : un déficit de l'interaction et de la communication sociale et la présence de comportements et intérêts répétitifs et restreints. Ces critères diagnostiques, doivent être présents dès la petite enfance mais le diagnostic, n'est cependant fiable entre 2 et 3 ans (**Atzori et al.2020**).

Le diagnostic d'autisme est difficile à établir. Il est essentiellement clinique. Aucun marqueur biologique, ni test prénatal n'est disponible. Il repose sur des observations du comportement de l'enfant en fonction de son âge (**Baio et al., 2018**), et un diagnostic médical selon les critères des classifications internationales convenus par des experts, et définis dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'American Psychiatric Association - DSM-5.

En plus de l'entretien médical, le bilan diagnostique fonctionnel est pluridisciplinaire, nécessite : La passation d'évaluations diagnostiques spécifiques: un questionnaire semi structuré avec un informant, souvent le (s) parent (s).

- un bilan neuro-psychologique, qui diffère selon l'âge et le profil cognitif du patient.
- un bilan psychomoteur permettant d'évaluer notamment les troubles sensoriels et de tonicité.
- un bilan orthophonique, afin d'évaluer les troubles de la communication.

Il est aujourd'hui établi, qu'un diagnostic précoce est préférable, permettant la mise en place d'une prise en charge précoce, qui vise à améliorer le pronostic et le bénéfice clinique (**Atzori et al., 2020**).

Une étude récente, a estimé la prévalence des TSA à environ 0.76 % (**Maenner et al., 2020**). Les revues font état d'une augmentation dans le temps de la prévalence des TSA, avec des raisons qui sont encore très largement discutées. Elle pourrait être attribuée à une plus grande attention portée à l'autisme, une meilleure identification des troubles, l'élargissement des critères diagnostiques de l'autisme ou à une réelle augmentation de l'incidence (due à des facteurs environnementaux), mais aussi à une combinaison de tous ces facteurs (**Matson et Kozlowski, 2011**).

L'autisme est plus fréquent chez les garçons que chez les filles, avec un sex-ratio moyen, de 4 garçons pour 1 fille. Les mécanismes de ce déséquilibre ne sont pas connus, les hypothèses incluent, l'implication de facteurs hormonaux et/ou de facteurs génétiques, liés

aux chromosomes sexuels. Le sex-ratio est moins élevé dans les TSA, faisceau d'arguments en faveur d'une étiologie génétique des TSA, réside dans l'identification d'un nombre croissant de gènes impliqués dans les TSA, associés à un retard mental (2:1), et plus élevé dans les TSA sans retard mental (6:1) (**Fombonne, 2005**).

Les pathologies et troubles associés (comorbidités) aux TSA, bien qu'ils ne fassent pas partie de leur définition, jouent souvent un rôle majeur dans le handicap, qui en résulte parfois plus que les symptômes autistiques eux-mêmes. Ces comorbidités, peuvent être d'origine génétique, comportementale, neurodéveloppementale, cognitive, ou même environnementale (**Popow et al., 2021**). Parmi ces troubles figurent :

Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (0,00–86,00 %), anxiété (0,00–82,20 %), troubles dépressifs (0,00–74,80 %), épilepsie (2,80–77,50 %), ID (0,00–91,70 %), troubles du sommeil (2,08–72,50 %), déficience/perde de vue/audition (0,00–14,90 %/0,00–4,90 %) et syndromes gastro-intestinaux (0,00–67,80 %) (**Bougeard et al., 2021**).

Les TSA ont une étiologie complexe, résultant de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. Par ailleurs, les études de jumeaux et d'agrégation familiales, montrent l'importance des facteurs génétiques dans l'étiologie des TSA. Une méta-analyse des études de jumeaux a estimé une héritabilité des TSA entre 64 et 91% (**Tick et al., 2016**).

La plus grande étude d'agrégation familiale a été publiée en 2014, sur un échantillon de plus de 2 millions enfants suédois (dont près de 20 000 enfants avec TSA), a calculé le risque relatif qu'un individu soit atteint de TSA lorsqu'un autre membre de la famille est atteint, par rapport au risque qu'un individu soit atteint lorsqu'aucun membre de la famille ne l'est pas (**Sandin et al., 2014**).

Le deuxième faisceau d'arguments en faveur d'une étiologie génétique des TSA, réside dans l'identification d'un nombre croissant de gènes impliqués dans les TSA, par des approches moléculaires. En effet, l'ensemble des analyses génétiques (caryotypes, analyses de CNVs et WES), retrouve une cause génétique dans presque 25% des cas, et plus de 1000 gènes ont été associés aux TSA. Par conséquent, aucun de ces gènes ne peut expliquer plus d'1% des cas de TSA, ce qui confirme leur grande hétérogénéité génétique (**Huguet et al., 2013**).

Un troisième faisceau d'arguments en faveur d'une étiologie génétique, est l'association fréquente des TSA avec des syndromes génétiques connus. Chez certains patients, il est possible de trouver une seule mutation rare et endommageante, suffisamment pénétrante et affectant un gène important pour le neurodéveloppement, qui pourrait à elle-seule expliquer les TSA de l'individu. C'est notamment le cas de l'autisme syndromique, où les TSA sont une manifestation de syndromes génétiques connus qui concernent environ 10% des patients TSA (**Benvenuto et al., 2009**). Les plus fréquemment associés aux TSA sont, le syndrome de l'X fragile, la neurofibromatose de type I, le syndrome de Rett, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome d'Angelman, le syndrome de Prader-Willi et le syndrome de Cowden (**Moss et Howlin, 2009**).

Plusieurs maladies métaboliques congénitales, peuvent également être associées à un phénotype autistique, parmi lesquelles, la phénylcétonurie, si elle n'est pas dépistée à la naissance, les anomalies du métabolisme de la créatine, et le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (**Saudubray et Garcia-Cazorla., 2022**).

Des anomalies épigénétiques, pourraient entrer en jeu dans la vulnérabilité aux TSA. D'une part, les jumeaux monozygotes montrent une concordance incomplète et d'autre part, parce que de nombreux gènes codant pour des protéines impliquées dans des processus épigénétiques (appelés « épigènes »), ont été associés à des troubles neurodéveloppementaux, comme la déficience intellectuelle ou les TSA. Parmi ces gènes, il y a certains qui ont permis de mettre en évidence des différences de méthylation de plusieurs régions, entre les patients TSA et leurs jumeaux monozygotes non-atteints (**Wong et al., 2014**). Certaines études ont montré qu'il existait, chez les patients TSA, une hyperméthylation des gènes *BCL2* et *RORA* (**Nguyen et al., 2010**).

Même si la composante génétique des TSA est extrêmement importante, il a été montré que plusieurs facteurs environnementaux, pouvaient augmenter leur vulnérabilité. Parmi ces facteurs figurent :

Facteurs prénatal, périnatal et néonatal, qui sont l'objectives de plusieurs études récentes : la prématurité, le faible poids à la naissance, un Apgar bas, une situation d'hypoxie à la naissance, l'âge des parents à la conception, l'exposition aux médicaments, les complications pendant la grossesse, ainsi que la présence d'un diabète gestationnel (**Karimi et al., 2017 ; Wang et al., 2017**).

Il est important, de comprendre la contribution des facteurs environnementaux au TSA, car ces facteurs peuvent se prêter à une intervention précoce. Ces derniers temps, la recherche et les études cliniques ont impliqué des systèmes physiologiques et métaboliques. En particulier, les carences en minéraux essentiels dans le corps humain estimée dans les cheveux, les angles, ainsi que le plasma, est devenue une procédure réalisable pour les études, même dans l'enfance (**Rodriguez et Merchan., 2012**). Des niveaux d'oligo-éléments essentiels ont été associés aux TSA. Cependant, il a été démontré que le Se et les protéines dépendantes du Se sont essentiels au développement du cerveau et à la gestion des dommages oxydatifs dans le cerveau, et il a été suggéré que la dyhoméostasie du Se pourrait être associée à l'incidence des TSA (**Raymond et al., 2014**).

Dans une récente revue de la littérature de 10 études, comparant les niveaux d'oligo-éléments capillaires dans les TSA et les témoins, quatre d'entre elles, ont trouvé une différence significative dans les niveaux de Selenium. Cependant, deux ont trouvé une augmentation significative des niveaux de Selenium chez les enfants atteints de TSA, et deux ont trouvé une diminution significative (**Tinkov et al., 2019**). Une autre méta-analyse, n'a trouvé aucune différence significative dans les concentrations moyennes de Selenium, dans les cheveux ou les érythrocytes, parmi 12 études (**Saghazadeh et al., 2017**). Bien que la dyshoméostasie soit probablement impliquée dans l'incidence des TSA, les données

contradictaires indiquent la nécessité d'une étude plus complète évaluant les niveaux de Selenium, chez les patients atteints de TSA (**Anatoly et al., 2018**).

Le Sélénium (Se), est un élément trace essentiel plus communément appelé oligoélément. C'est le 34ème élément de la classification périodique de Mendeleïev, de masse atomique égale à 78,96, et le 69ème élément en termes d'abondance des différents éléments sur terre. Il se situe entre le soufre et le tellure, d'où une certaine similitude avec ces deux éléments au niveau des propriétés physicochimiques. Ses similitudes sont à l'origine des très nombreuses substitutions du soufre par le sélénium dans des minéraux sulfurés, telle que la pyrite, et dans de multiples molécules organiques, comme dans les acides-aminés telles que la méthionine ou cystéine (**Plant et al. 2003**).

Le Se est un élément essentiel pour les humains et pour une grande variété d'espèces animales (**Tinggi., 2003**). Il existe sous différentes formes : inorganique (sélénite, sélénate) et organique (sélénométhionine, sélélocystéine et sélénonéine). Il est incorporé de manière non spécifique dans les protéines sous forme de sélénométhionine ou de manière spécifique sous forme de sélélocystéine(**Kieliszek.,2019**).

Le Se est un élément trace néanmoins ubiquiste sur notre planète, avec une abondance moyenne dans l'écorce terrestre d'environ 0,05 mg/kg. Il entre dans la composition de nombreuses roches sédimentaires, dans certains cas, avec des concentrations extrêmement élevées - telles que l'anhracite (jusqu'à 6500 mg/kg en Chine), certains schistes (0,1 - 675 mg/kg), les roches phosphatées (1 - 300 mg/kg) et certains charbons (entre 0,21 mg/kg en Australie et 10,7 mg/kg au USA).

L'altération de l'ensemble des minéraux et des roches séléniées entraîne, la formation de sols plus ou moins enrichis en sélénium (sols séléniifères ou sélénioprives), dont une fraction est mobile, et donc potentiellement biodisponible pour les organismes. De plus, les éruptions volcaniques engendrent une quantité importante de poussières et de gaz riches en éléments traces, constituée d'environ 6 à 15 mg/kg de sélénium (**Fordyce., 2005**). Actuellement, la production globale de sélénium due au volcanisme, est estimée entre 100 et 1800 tonnes de sélénium par an (**Floor et Roman-Ross., 2012 ; Haygarth., 1994, Ihnat., 1989 ; Plant et al. 2003**).

La nature des sols influence la disponibilité du sélénium :

- Dans les terres acides, le Se est sous forme de sélénite ferrique très peu soluble et non assimilable.
- Dans les terres alcalines, le Se est oxydé en sélémates, ces ions sont solubles, donc bien assimilables et peuvent donner lieu à des composés organiques du Se.

Dans les Plantes, la teneur en Se, est très variable (0.01 à 10 000 µg/g), elle dépend de la forme chimique du Se présente dans le sol et de type de plantes. Les plantes convertissent les sels de Se inorganiques du sol en composants organiques, dont la biodisponibilité est bien meilleur pour les animaux et les humains. Certaines plantes sont accumulatrices de Se (Aster

atriplex, *Astragalus machaeranthera*) et peuvent être responsables d'intoxication (**Coughtrey et al., 1983 ; Guillaume et al., 2003**).

La majeure partie du Se présent dans les eaux potables, est sous forme de Se VI, à cause de la chloration, sa concentration moyenne dans la mer est de l'ordre de 0.09 µ/L, et elle est un peu plus élevée dans les mers chaudes, telles que la mer morte.

Dans l'air, la présence de Se, est liée aux activités naturelles, telles que l'érosion des sols, le volcanisme et les feux de forêt. Il est également lié aux activités humaines, telles que l'incinération des ordures, des pneus et du papier. La combustion du charbon et du pétrole sont les principales sources d'émissions de composés de sélénium dans l'air. La teneur en sélénium dans l'air ambiant est généralement faible (1 à 10 ng·m⁻³) (**Barceloux., 1999 ; Wen et Carignan., 2007**)

Comme tous les oligoéléments, le Se ne peut pas être fabriqué par notre organisme (**Godswill et al ., 2020**). Il doit donc être apporté en totalité par l'alimentation. Les poissons, les coquillages et les crustacés sont les sources les plus importantes de Se, mais la viande, les produits laitiers et les œufs, contiennent également en quantités intéressantes (**Fisinin et al., 2009**). Pour les végétaux la teneur en Se, est très variables en fonction du sol où ils ont poussé, mais en général, les légumes et les fruits apportent, que de très faibles quantités de Se, sauf l'ail, l'oignon, les champignons et les noix (**de Aragão Tannus et al., 2021**). La biodisponibilité du Se à partir des produits de la mer est faible (2 à 50 %), tandis qu'elle est excellente pour les céréales et la levure de bière, ainsi que la plupart des produits végétaux (80 à 100%).

Le Se est l'oligoélément le plus géo-dépendant, c'est-à-dire, selon les pays et même les régions, la quantité apportée par l'alimentation peut varier dans des proportions considérables (**Kieliszek et al., 2021**).

En 2000, le Food and Nutritional Board, aux Etats-Unis, a revu les doses journalières recommandées : elles sont maintenant de 55 µg par jour pour un adulte (femme et homme) et de 20 à 40 µg par jour, pour un enfant (de 1 à 13ans) (**Institute of Medicine US, 2000**). Elles sont basées sur les quantités journalière de Se, nécessaires pour optimiser les activités enzymatiques de la glutathion –peroxydase dans le plasma (**Jeffrey et al., 2020**).

L'efficacité d'absorption intestinale du Se est élevée (50 à 95 %) (**El-Hacket al .; 2021**). Elle dépend de la forme d'apport du sélénium, du statut adéquat ou non en Se, et de la présence ou non d'autres aliments. Certaines formes sont préférentiellement incorporées dans les sélénoprotéines (protéines qui nécessite Se pour l'activité catalytique), d'autres ne sont pas spécifiquement incorporé dans les protéines, tandis que d'autres sont excrétés (**Zoidis et al ., 2018**). La séléno-méthionine (SeMet) est la principale forme chimique du Se dans les régimes alimentaires humains et animaux (**Burk et Hill, 2015**). Elle est mieux absorbée que le sélénite, et majoritairement absorbée au niveau du duodénum par un transport actif, alors que le sélénite est absorbé par simple diffusion. Le sélénate est absorbé par un mécanisme de transport actif (**Mehdi et al., 2013**). L'ensemble des formes organiques et inorganiques du

sélénium, peuvent être utilisées par l'organisme, mais leur métabolisme est différent (Ducros et Favier, 2004 ; Underwood et Suttle, 2004 ; Lebreton et al., 1998).

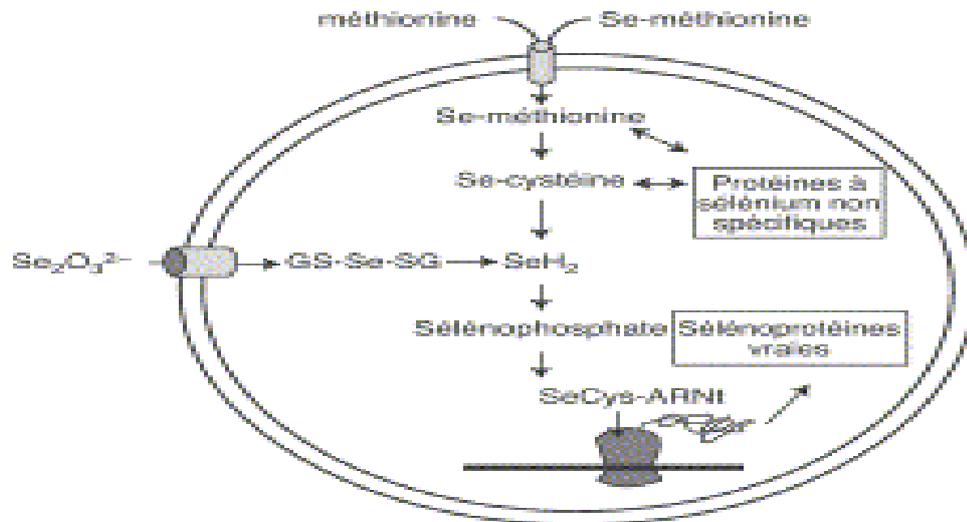


Figure1 : Métabolisme cellulaire du sélénium (Ducros et Favier, 2004)

Après le passage de la barrière intestinale, le Se est capté par le foie et les érythrocytes. Il va y subir une métabolisation conduisant à la formation de sélénopersulfures, et de séléniures, qui sont des intermédiaires nécessaires à la synthèse de dérivés physiologiquement actifs, comme l'enzymes glutathion-peroxydase. Le Se est ensuite transporté dans le plasma de façon non spécifique, par des protéines plasmatiques. La concentration moyenne du Se dans le plasma est de 100 à 200 μ/L (Koehn., et al ., 2020).

Après son transport plasmatique, le Se est distribué aux différents tissus, où sa concentration est variable. Deux organes sont riches en Se: le foie et le rein. Le rein est le principal lieu de synthèse de la glutathion peroxydase, semble fonctionner comme un organe de stockage du sélénium, il représente 45 % du Se corporel total (Dalto et al., 2015).

L'excrétion du Se absorbé se fait sous forme de dérivés méthyles, mais l'importance relative des voies d'élimination ou d'excrétion, dépend de la nature des composés séléniés ingérés, de la qualité absorbée et de la durée de l'exposition. Par ailleurs, les poumons constituent une voie d'élimination mineure, sous forme de diméthylséléniure qui n'intervient qu'en cas de forte absorption. L'élimination urinaire, est la voie d'excrétion majoritaire. D'après Lebreton et al., 1998, elle représente 60% de l'excrétion lors d'apport satisfaisant en Se. La conservation du Se est dirigée vers des organes prioritaires, tel que cerveau, glandes endocrines... (Hatfield et Gladyshev, 2002).

L'élimination fécale, est causée par les transformations du Se sous forme insoluble, tandis que la quantité de Se excrétée est corrélée à la quantité de sélénium ingérée (Underwood et Suttle, 2004).

Les divers effets du Se, ne peuvent pas être expliqués de manière évidente par les seuls dérivés inorganiques de cet oligo-élément, auxquels les êtres vivants sont exposés. Les composés séléniés (forme inorganique) sont assimilés et incorporés dans de multiples

molécules biologiques aux potentiels divers. Une des voies majeure d'assimilation du Se, consiste en son incorporation spécifique dans des protéines particulières, dont la forme organique (**Hatfield et al., 2006**).

La forme organique de Se naturellement présente dans le corps humain, est la sélénocystéine (SeCyst) (21^{ème} acide aminé), qui entre dans la composition de nombreuses sélénoprotéine. Ces formes ont un mode unique, qui implique le décodage du codon UGA(**Turanovet et al., 2011 ; Hatfield et al., 2006**). Chez les mammifères, 30 sélénoprotéines ont été identifiées, ayant un rôle physiologique de première importance, ou bien non encore identifié (**Stillwell et Berry 2005**). Parmi les différentes SeP connues, on peut notamment citer,

-La famille des GPx, sont des enzymes antioxydantes, elles remplissent une variété de rôles biologiques dans les cellules, y compris la régulation du peroxyde d'hydrogène (H₂ O₂), la détoxification de l'hydroperoxyde et le maintien de l'homéostasie redox cellulaire(**Kieliszek et al.,2019**).

-Thiorédoxine réductase, est située dans le cytoplasme des cellules, elle catalyse la réduction de la thiorédoxine, qui est une protéine de faible poids moléculaire responsable de la réduction de biomolécules oxydées. Ces sélénoprotéine agissent comme des molécules antioxydantes intracellulaires, en régulant les réactions redox. Ceux-ci agissent également comme un facteur majeur pour l'apoptose et la synthèse d'ADN, ainsi que l'activation du gène suppresseur de tumeur p53 (**Madeja et al.,2005 ; Merrill et al., 1999**).

-Sélénoprotéine P (SeP), est principalement localisée dans le plasma. Cette SeP est fortement exprimée dans le cerveau, les testicules et les tissus hépatiques. Elle est considérée comme un marqueur de la concentration de Se dans l'organisme. Elle joue un rôle majeur dans le transport du Se dans les tissus, et le maintien de son l'homéostasie. La SeLP, est la première protéine découverte à contenir plus d'un atome de Se, sous la forme de SeCys. Il a également été démontré que la SeLP, protège les lipoprotéines contre l'oxydation, en éliminant la molécule de peroxyde nitrique, qui se forme en raison du stress oxydatif dans les cellules, à la suite de la réaction entre les ions superoxyde avec les molécules d'oxyde nitrique, sur les sites d'inflammation (**di Giuseppe et al.,2019 ; Traulsen et al.,2004 ; Talbi et al., 2019**).

Le statut et l'apport en Se sont très importants pour être connus d'une population spécifique car les niveaux de Se sont très variables entre les différentes populations et régions(**Ibrahim et al., 2019**).

Le Se peut être nocif à fortes doses, avec des effets neurotoxiques documentés (**Vinceti et al., 2013**). Une exposition aiguë à de fortes quantités de sélénium entraîne une faiblesse générale de l'organisme, ainsi que des troubles neurologiques (**Navarro-Alarcon et al.,2008**). L'excès de sélénium dans l'alimentation provoque des symptômes d'intoxication alimentaire chronique tels que vomissements, nausées et diarrhée (**Fordyce.,2005**). Dans tous les cas, la toxicité du sélénium est déterminée par de nombreux facteurs, notamment la forme d'apparition de cet élément, la dose ingérée, l'état physiologique de l'organisme, ainsi que

l'interaction du sélénium avec d'autres composants de l'alimentation (**Fernández-Martínez et Charlet., 2009**).

La toxicité chronique causée par un excès de sélénium dans les organismes vivants entraîne des symptômes de sélénose, qui se manifestent par la perte de cheveux, l'infertilité, des changements et une fragilité des ongles ou des sabots, des troubles gastro-intestinaux, des éruptions cutanées, une odeur désagréable « d'ail » dans l'air expiré (diméthylsélénure), et la survenue de troubles du système nerveux (**Li et al., 2011 ; Nazemi et al., 2012**).

Les chercheurs estiment que la carence en Se, se produit dans environ 10% de la population mondiale, et est observée principalement dans les régions à faible teneur en Se du sol, telles que la Scandinavie, la Nouvelle-Zélande et la Chine (**Combs., 2001**). Un apport insuffisant en Se, réduit l'activité des enzymes antioxydantes, la glutathion peroxydase et la thiorédoxine réductase et altère le métabolisme des hormones thyroïdiennes et (**Rayman., 2000**). La supplémentation en Se dans une plage étroite, optimise l'activité des enzymes antioxydantes dépendantes du Se, qui neutralise également la toxicité de certains métaux lourds, tels que le plomb, l'arsenic et le mercure (**Ikemoto et al., 2004 ; Berry Ralston., 2008**).

Ces processus, jouent également un rôle central dans la prévention et la modulation des résultats cliniques de plusieurs maladies, notamment le cancer, la maladie d'Alzheimer, le diabète, les troubles mentaux, les troubles cardiovasculaires, les troubles de la fertilité, l'inflammation et les infections (y compris le SRAS-CoV-2) (**Barchielli et al., 2022**).

On propose le sélénium (Se) en raison de son interaction avec un grand nombre d'enzymes et de protéines du corps humain et son rôle essentiel dans le développement du cerveau et à la gestion des dommages oxydatifs. En plus, des taux sériques de Se altérés, ont été documentés à la fois dans l'autisme et la schizophrénie (**Cai et al., 2015 ; Blazexicz et al., 2020**). Il a été suggéré que le déséquilibre redox au cours du développement neurologique augmente le risque de ces affections neuropsychiatriques (**Steullet et Cabungcal., 2017 ; Bjoklund et al., 2022**). Afin de mieux comprendre l'étiologie et de tenter d'améliorer les stratégies de prise en charge dans notre population autistique.

Ce travail est subdivisé en quatre parties :

- La première partie : introduction générale, comportant, une généralité sur l'autisme, sa physiopathologie et le diagnostic, ainsi, des généralités sur le Se et son rôle dans l'organisme. En fin, des notions générales sur le Se et leur influence sur les TSA.
- La deuxième partie : Matériel et méthodes, basé sur la mesure de taux de Se chez des sujets sains et d'autre atteints de TSA.
- La troisième partie : Résultats et discussion.
- La quatrième partie : une conclusion générale

Matériel et Méthodes

1. Type et intérêt d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique de nature analytique transversale (cas/témoins), réalisée auprès de la population de la wilaya de Tlemcen.

Cette étude a pour but de mettre en évidence les concentrations du Se, chez les patients atteints d'autisme.

2. Population étudiée

L'échantillon étudié comporte 10 sujets atteints d'autisme ainsi que de 10 témoins en bonne santé.

Les dosages sont réalisés dans le laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie, Université A bou Bekr Belkaid de Tlemcen

3. Sources des données

Les données de cette étude ont été recueillies au moyen d'un questionnaire comprenant différentes Items, tels que l'âge, le sexe, taille, Indice de Masse Corporelle (IMC), le retard mental, les troubles du sommeil, problèmes de langage, retard et problèmes de la marche, sélectivité alimentaire, ainsi que des facteurs pré et périnataux.

Toutes informations supplémentaires, ont été recueillies du dossier médical des enfants autistes, ainsi que leurs carnets de santé.

4. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons

Le sang est prélevé par ponction sur la veine du pli du coude, le sang prélevé est recueilli sur des tubes héparine de lithium.

Les échantillons sanguins, sont centrifugés à 3000tr/min pendant 10 minutes, les plasmas recueillis sont codés, ensuite conservé à -70°C jusqu'à son utilisation.

5. Détermination du taux de sélénium

5.1. Les réactifs utilisés :

- L'acide nitrique (Fluka® ,69.5% et 53%)
- Peroxyde d'hydrogène (Fluka® ,30%)
- Acide perchlorique (Biochem/Chemopharma)

Toutes les solutions étaient préparées avec de l'eau ultra-pure obtenue à l'aide d'un système de purification d'eau Milli Q Gradient A 10.

5.2. Elimination des contaminants :

La détermination des éléments traces est complexe, en raison de leurs nombreuses interactions dans les différents compartiments environnementaux. La contamination de l'environnement par des traces de métaux toxiques est actuellement un problème majeur. C'est pourquoi, le matériel comme les manipulations doivent être protégés des contaminants (**Attar ,2014 ; Raghunath et al ,2019**).

Chaque dosage, est précédé d'un nettoyage poussé du matériel utilisé à l'acide nitrique à 69% et préparé à 10% et d'un rinçage par l'eau ultra-pure.

5.3.Minéralisation des échantillons :

La minéralisation consiste en une digestion de la matière organique présente dans le plasma, afin d'obtenir une solution contenant la teneur totale des éléments de Se, présents dans la prise d'essai.

5.4.Préparation des échantillons :

Dans des tubes en téflon de 60 ml, sont mis 7.5 ml d'acide nitrique et de 2.5 ml de peroxyde d'hydrogène auxquels sont ajoutés 1ml de plasma. Après agitation douce et un temps de repos 15minutes pour éviter tout risque d'explosion, les tubes sont hermétiquement fermés et placés dans le microonde qui a une capacité de minéraliser 12 échantillons à la fois.

5.5.Appareillage :

L'appareil utilisé pour la minéralisation, est un four microonde de type **TOPwave analytik jena AG(Germany)**. Le programme utilisé est spécifique pour le sang et tissus, il est illustré dans le tableau Suivant :

Tableau 1 : Programme de minéralisation du plasma par le four microonde

Temps(C°)	Pression(bar)	Rampe(temps) (min)	Temps (min)	Energie (%)
160	50	5	5	90
190	50	1	10	90
50	0	1	10	0
50	0	1	10	0
50	0	1	1	0

6. Méthode d'analyse

La voltam pèremètre, permet d'étudier les relations entre le potentiel, l'intensité et le temps lors d'une électrolyse dans une cellule. De façon générale, elle permet d'identifier et de mesurer quantitativement un grand nombre de composés (cations, certains anions, composés organiques)qui, en solution, peuvent être réduits et/ou oxydés à la surface d'une électrode, et également d'étudier les réactions chimiques incluant ces composés (**Attar,2014**).

6.1.Principe de DPCSV

Le voltamètre à redissolution, consiste à accumuler le Se à la surface d'une électrode à goutte de mercure pendante, pendant la phase d'accumulation en se plaçant à un potentiel inférieur

au potentiel d'oxydoréduction du métal. Un balayage des potentiels les plus négatifs vers les positifs, permet ensuite redissoudre les métaux amalgamés, lors du passage par leur potentiel d'oxydoréduction (Attar, 2014).

6.2.Appareillage utilisé

Les concentrations du Se, ont été mesurées à l'aide d'un l'analyseur polygraphique Metrohm, qui génèrent des signaux de DPCSV et qui permet l'acquisition des intensités. Il est constitué de l'électrode de mercure à goutte pendante, d'une électrode de référence (Ag/ AgCl /KCl 3M) dont le potentiel est remarquablement stable même lorsqu' elle débite des faibles courants, ainsi qu'une électrode auxiliaire en platine.la formation des gouttes de mercure et leur maintien au bout de l'électrode sont assurés par un système entièrement pneumatique (N2 ultra-pure).la solution est agitée à l'aide d'un agitateur magnétique.

7. Etude statistique

Le test de kolmogrov Smirnof est utilisé pour vérifier si la distribution des variables suit une loinormale ($p > 0.05$). Les résultats sont exprimés par la moyenne arithmétique plus ou moins l'écarttype($X \pm \delta$). Du fait de la normalité de la distribution, le choix s'est porté sur des tests paramétriques : le test t de Student pour comparer entre deux moyennes. Le logiciel MINITAB version/18 a été utilisé.

Résultats et Interprétation

1. Les résultats

Les résultats de cette étude, sont présentés en valeur absolue et en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyennes \pm écart type pour les variables quantitatives.

Cette étude a porté sur un échantillon total de 10 individus : 10 cas atteints d'autisme et 10 témoins sains.

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans les tableaux suivant :

Tableau 2. Caractéristiques de la population d'étude

Données cliniques	Autistes (N = 10)	Non autistes (N = 10)	P value
Age ($X \pm \sigma$; ans)	7,20 \pm 1,75	7,20 \pm 1,32	1,000
L'âge de diagnostic($X \pm \sigma$; ans)	2,11 \pm 1,74		
Sexe(%)			0,639
Masculin	70	60	
Féminin	30	40	
IMC (kg/m ²)	18,84 \pm 5,80	16,32 \pm 1,17	0,211
Insuffisant (%)	30	20	
Normal (%)	40	50	
\geq Surpoids (%)	10	20	
Hyper activité (%)	40	0	0,025
Retard mental (%)	40	0	0,043
Troubles du sommeil (%)	20	0	0,155
Problèmes de langage (%)	40	0	0,043
Retard et problèmes de la marche (%)	50	0	0,024
sélectivité alimentaire(%)	20	0	0,155

X : moyenne arithmétique, σ : écart –type

IMC : indic du masse corporelle (poids (kg)/taille (m²))

a. L'âge

Les caractéristiques de la population étudiée montrent que, l'âge moyen des enfants autistes est de 7,20 \pm 1,75 ans et 7,20 \pm 1,32 ans pour les témoins. On remarque que le p-value ($> 0,05$), on peut déduire qu'il n'existe pas une différence significative d'âge entre les cas et les témoins.

b. L'âge de diagnostique

La population étudiée, montrent que l'âge moyen de diagnostic, est de 2,11 \pm 1,74 ans pour l'autisme.

c. Le Sexe

La population autistique comprenait, 3 sujets de sexe féminins (30%), contre 7 sujets de sexe masculins (70 %), ainsi que les témoins présentaient, 4 sujets de sexe féminin (40 %) et 6 sujets de sexe masculin (60%).

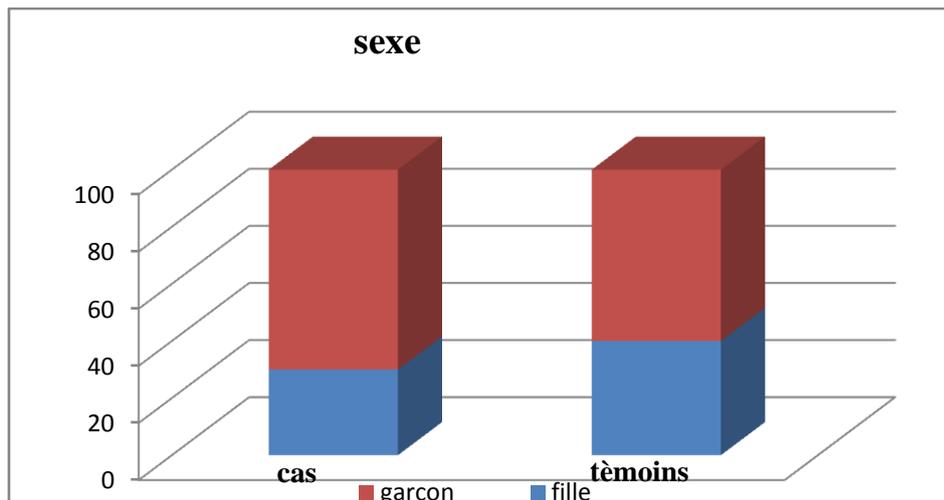


Figure 2 : Histogramme des fréquences de sexe pour les cas et les témoins.

d. L'IMC

L'IMC, avait été calculé par le ratio du poids en kg sur la taille en m². La moyenne de l'IMC de la population autistique étudiée est de $18,84 \pm 5,80$ kg/m², contre $16,32 \pm 1,17$ kg/m² des témoins ($p=0,211$), cela confirme qu'il n'y a pas une différence significative entre les cas et les témoins.

L'IMC avait été divisée en 3 classes, selon les recommandations de l'OMS (2018) :

- Un IMC insuffisant <19 kg/m²
- Normal compris entre 19 et 25kg/m²
- Une classe en \geq surpoids avec un IMC entre 25 et 35kg/m²

Nous avons remarqué que 40% des cas font partie de la classe normal, 30% ont un IMC insuffisants et 10% sont en \geq surpoids.

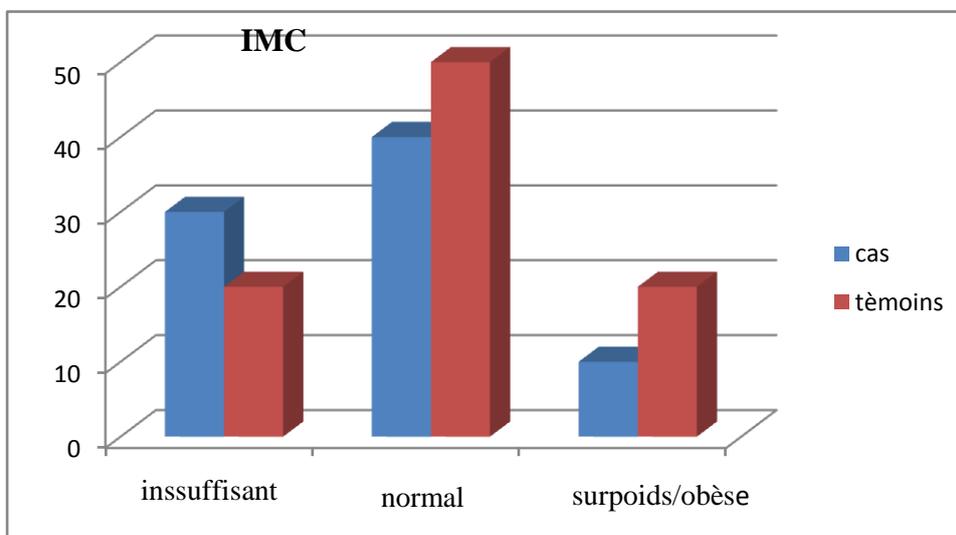


Figure3 : histogramme des différent class de IMC chez les enfants autistes et les témoins.

e. L'hyper activité

On remarque que dans notre population étudiée, 40% des enfants autistes, contre 0 % chez les témoins. La p-value est égale à ($p=0,025$), on déduit qu'il existe une différence significative entre cas et témoins.

f. Retard mental

On remarque que 40% des enfants autistes présentent un retard mental, contre 0% des témoins, avec une différence significative ($p=0.043$).

g. Trouble du sommeil

Nous notons que parmi les enfants autistes de notre population, 20% présentaient des troubles du sommeil, contre 0% des témoins, avec une différence non significative ($p=0.155$).

h. Problème de langage

Chez notre population étudiée, 40% des enfants autistes souffre des problèmes de langage, contre 0% chez les témoins, avec une différence significative ($p=0.043$).

i. Retard et problème de la marche

Dans notre population, 50% des enfants autistes présentaient un retard ou problème de la marche contre 0% des enfants témoins, avec une différence significative ($p=0.024$).

j. Sélectivité alimentaire

Concernant la sélectivité alimentaire, aucune différence significative a été remarqué, avec 20 % chez les cas contre 0% chez les témoins.

Tableau 3. Les facteurs pré et périnataux

Facteurs	Autistes	Non autistes	P value
Age des mamans à la conception ($X \pm \sigma$; ans)	29,00 \pm 5,27	30,00 \pm 6,00	0,712
≥ 35ans (%)	90	60	
<35ans (%)	10	20	
Age des pères à la conception ($X \pm \sigma$; ans)	41,43 \pm 9,24	36,67 \pm 6,87	0,281
≥ 35ans (%)	20	40	
<35ans (%)	60	50	
Suffocation du fœtus (%)	40	10	0,041
poids peu a la naissance (%)	20	10	0,048
ATC familiaux autistiques	30	0	0,081
Issus de mariage consanguin (%)	20	10	0,470
Issus de mariage non consanguin (%)	50	30	0,561

ATC : antécédents familiaux

a. Age des mamans à la conception

Les caractéristiques de la population étudiée, montrent que l'âge moyen des mamans à la conception est $29,00 \pm 5,27$ ans chez les enfants autistes, avec 90% qui représentent l'âge ≥ 35 ans, et $30,00 \pm 6,00$ ans chez les témoins, avec 60 % qui représentent l'âge ≥ 35 ans, avec une différence non significative ($p=0.712$) entre cas et témoins.

b. Age des pères à la conception

L'âge moyen des pères à la conception, est $41,43 \pm 9,24$ ans chez les enfants autistes, avec 20% qui représentent l'âge ≥ 35 ans, et $36,67 \pm 6,87$ ans chez les témoins, avec 40% qui représentent l'âge ≥ 35 ans, avec une différence non significative entre cas et témoins.

c. Suffocation du fœtus

On remarque que le taux de Suffocation du fœtus était plus élevé chez les enfants autistes de notre population 40% que chez les témoins 10%, avec une différence significative entre cas et témoins ($p=0,041$).

d. Poids peu à la naissance

Concernant le poids à la naissance, 20% des autistes ont un poids peu à la naissance, contre 10% chez les témoins, avec une différence significative entre cas et témoins ($P=0,048$).

e. ATC familiaux autistiques

Les antécédents autistiques prédominent chez les cas avec un pourcentage de 30%. Cependant chez les témoins cette fréquence est de 0% avec une différence non significative entre cas et témoins ($p=0.081$).

f. Issus de mariage consanguin

Le taux de consanguinité était plus élevé chez les sujets atteints d'autisme 20% contre 10 % chez les témoins, avec une différence non significative ($p=0,470$) entre cas et témoin.

2. Dosage plasmatique du Sélénium

Tableau 4. Dosage de la population étudiée

	Cas	Témoins	p-value
Se ($\mu\text{g/L}$)	$45,85 \pm 7,26$	$69,41 \pm 8,05$	0,000

La détermination des niveaux du sélénium chez la population étudiée est illustrée dans le Tableau 4. On observe qu'il y a une différence significative entre le taux de Se chez les cas et les témoins $p=0,000$.

Discussion

Ce travail avait pour objectif principal de mesurer le taux du sélénium, chez des enfants atteints TSA.

Le diagnostic d'autisme est établi le plus couramment entre 2 et 3 ans (**Corsello et al ;2013**). Comme c'est le cas de notre population d'étude, qui montrent que l'âge moyen de diagnostic, est de $2,11 \pm 1,74$. Il est primordial que le diagnostic soit le plus tôt possible, afin de pouvoir débiter l'intervention dès le plus jeune âge et par conséquent, une intervention précoce peut prévenir des troubles secondaires (**Linder et al ; 2021**).

En 2019, une étude a suggéré que 22,2 % des enfants atteints de TSA présentaient un risque de développer une obésité (**Kahathuduwa et al., 2019**). Notre étude n'a révélé aucune différence significative entre les enfants atteints de TSA et les enfants à développement typique (TD).

De nombreux travaux ont montré, que les personnes atteintes de TSA sont le plus sujettes aux, troubles du sommeil, retard mental et d'hyper activité ,constituant des pathologies associées à l'autisme ou comorbidités (**Kanwaljit et Andrew ., 2015.**)

Notre étude montre, une différence significative entre cas et témoins, en ce qui concernent l'hyper activité (40% des enfants autistes contre 0 % chez les témoins, $p=0,025$). Les enfants atteints du trouble du spectre autistique (TSA) et du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) sont deux fois plus à risque de développer de l'anxiété et des troubles de l'humeur (**Léger et al. 2020**).

Très souvent un diagnostic de déficience intellectuelle est associé aux TSA. La déficience intellectuelle (DI) touche 2 à 3 % de la population générale et est présente chez 55% des autistes (**Adrien, et al 2016**). En effet, dans notre étude, le retard mental est plus fréquent chez les enfants autistes (40%) par rapport aux témoins. Selon une étude récente, 70% des enfants autistes présentaient un retard mental (40% des autistes ont un QI inférieur à 50) ou au contraire ils ont des capacités intellectuelles importantes comme dans le syndrome d'Asperger (30 % des cas).

Dans notre étude, les troubles du sommeil sont beaucoup plus fréquents chez les enfants autistes (20%) par rapport aux témoins. Une étude similaire, suggère que les enfants autistes sont deux fois plus susceptibles d'avoir des problèmes de sommeil que les enfants typiques. Les résultats retrouvent une forte prévalence au sein de la population avec autisme (**Garnier et Laetitia.,2013**). Les problèmes de sommeil chez les enfants avec TSA, peuvent non seulement aggraver les comportements diurnes et les principaux symptômes des TSA, mais aussi contribuer au niveau de stress des parents. Par conséquent, la présence de problèmes de sommeil dans les TSA exige une attention et une prise en charge rapides (**Kanwaljit et Andrew., 2015.**)

Le trouble du langage est significativement plus élevé chez les enfants autistes par rapport aux témoins de notre étude. Le trouble du langage est un symptôme de base et un des trois marqueurs de gravité de l'autisme. Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) se caractérisent par des altérations qualitatives dans la communication tant verbale que non verbale (**Ouss et Boissel ., 2022**). Dans la moitié des cas, le langage est absent ou réduit à

quelques mots. Il s'agit parfois d'écholalies (répétitions du discours de son interlocuteur) avec des intonations peu appropriées.

Selon nos résultats, on remarque que 50% des autistes présentaient un retard ou problème de la marche. Il en est de même dans l'étude de Ashikin qui a suggéré que les enfants atteints de TSA présentaient un retard important de la motricité par rapport aux enfants au développement typique (Ashikin *et al.*, 2021).

Dans notre étude, on a remarqué que 20% des enfants autistes ont une sélectivité alimentaire. Cela concorde avec une étude récente qui montraient, que les enfants atteints de TSA présentent une sélectivité alimentaire et un refus accru de nouveaux aliments, ce qui pourrait les exposer à un risque accru de carences nutritionnelles (Chistol *et al.* (2018))

Les facteurs périnataux affectent le développement neurologique du fœtus et du nouveau-né à des stades plus avancés et peuvent contribuer au risque de TSA .

Dans notre étude, 90% des mamans des enfants autistes, représentent l'âge ≥ 35 ans à la conception, et 20% des pères des enfants autistes, représentent l'âge ≥ 35 ans à la conception. Une étude similaire à la nôtre, suggère quel âge paternel à la conception > 35 ans, liés à un risque plus élevé de mutations pendant la spermatogenèse et de mutations de novo chez l'enfant (Simard, 2019). Un âge maternel > 35 ans a la conception est plus susceptible d'influencer les complications obstétriques et fœtales et est également associé à un risque plus élevé de TSA, mais à un taux plus faible que pour l'âge paternel (Wu *et al.*, 2017 ; Lean *et al.*, 2017)

Notre étude montre une augmentation significative du taux de la suffocation du fœtus chez le groupe TSA par rapport aux témoins. Des études similaires rapportent une association entre la suffocation du fœtus et le TSA (Ouisselsat *et al.* 2018).

Notre étude, concorde avec l'étude de Ouisselsat *et al.*, qui révèle une différence significative entre cas et témoins en ce qui concerne le poids de l'enfant à la naissance (Ouisselsat *et al.* 2018).

En ce qui concerne les antécédents familiaux autistiques, notre étude a montré qu'ils prédominent chez les cas avec un pourcentage de 30% par rapport aux témoins. Une étude sur 6423 paires de jumeaux, a révélé un taux de concordance entre jumeaux monozygote allant de 77 à 99 % contre 22 à 65% pour les jumeaux dizygotes et estime que l'héritabilité serait de 56 à 95%. En plus, les études familiales ont révélé que la probabilité d'avoir un enfant autiste est 50 fois plus élevée que dans la population générale pour les familles qui ont déjà un enfant autiste (Deiva., 2015).

Il est important d'identifier le rôle de la consanguinité dans les complications qui peut être liée au risque de TSA dans les populations de l'extrême ouest algérien, connues pour un taux de consanguinité élevé. Dans notre, étude aucune différence significative entre cas et témoins en ce qui concerne les enfants issus de mariages consanguins (Deiva., 2015).

Le dosage du taux du sélénium dans notre étude a montré une différence significative entre les enfants atteints de TSA les enfants DT ($p=0,000$), avec un taux de $45,85 \pm 7,26 \mu\text{g/L}$ pour les cas, contre $69,41 \pm 8,05 \mu\text{g/L}$ pour les témoins. L'association entre les niveaux plasmatiques d'oligo-éléments, tels que le sélénium (Se), chez les personnes atteintes de troubles du spectre autistique (TSA), a suscité l'intérêt de nombreux médecins ces dernières années, car l'altération de la régulation homéostatique des oligo-éléments, y compris leurs niveaux dans le sang et leur neuro toxicité potentielle, contribue à l'apparition et à l'exacerbation des TSA. (**Tschinkel et al. 2018**). Un apport insuffisant en Se, réduit l'activité des enzymes antioxydantes, la glutathion peroxydase (**Rayman., 2000**). Il a été suggéré que le déséquilibre redox au cours du développement neurologique augmente le risque de ces affections neuropsychiatriques (**Steullet et Cabungcal., 2017 ; Bjoklund et al., 2022**).

Conclusion

Le trouble du spectre autistique (TSA) est un trouble neurodéveloppemental hétérogène, caractérise et défini par des déficits de communication sociale, un comportement restrictif et répétitif. Le degré de sévérité de ces symptômes varie considérablement d'un patient à l'autre, entraînant une multitude de présentations cliniques. Les symptômes de l'autisme sont généralement reconnus au cours de la deuxième année de vie et peuvent être diagnostiqués de manière fiable à l'âge de 14 mois. Le diagnostic est difficile à établir, il est essentiellement clinique. Il repose sur des observations du comportement de l'enfant en fonction de son âge et sur les entretiens avec les parents.

Cette étude a permis de décrire la population autistique de la ville de Tlemcen, et de confirmer des différences significatives entre les facteurs pré/périnataux des enfants autistes et des témoins. Les enfants autistes étant le plus touchés par une carence en sélénium. Ce résultat convient d'approfondir davantage les recherches sur le Sélénium en tant qu'une nouvelle cible de recherche pour le diagnostic de l'autisme.

Nous espérons que cette étude sera renforcée par d'autres travaux, notamment en Algérie.

Références bibliographiques

Abd El-Hack, Mohamed E., et al. "Impacts of supplementing broiler diets with biological curcumin, zinc nanoparticles and *Bacillus licheniformis* on growth, carcass traits, blood indices, meat quality and cecal microbial load." *Animals* 11.7 (2021): 1878.

Adrien, Jean-Louis, et al. "Profils de développement dans le Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA), avec ou sans déficience intellectuelle sévère. Implications pour l'évaluation et l'intervention." *Devenir* 28.4 (2016): 255-272.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5th ed. DSM-V; 2013

Ashikin MN, JurizaI ,Norazlin KN.Motor Development in Children With Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Pediatrics*.2021; 9 :598276.

Attar, H., Calin, M., Zhang, L. C., Scudino, S., & Eckert, J.Manufacture by selective laser melting and mechanical behavior of commercially pure titanium. *Materials Science and Engineering: (2014)A*, 593, 170-177.

Atzori P, Beggiato A, Colineaux C, Humeau E, Vantalon V. Dépistage précoce, évaluation diagnostique et prises en charge éducatives précoces de l'autisme. *EMC – Psychiatrie/Pédopsychiatrie* 2020; 36(3):1–10.

Atzori P, Beggiato A, Colineaux C, Humeau E, Vantalon V. Dépistage précoce, évaluation diagnostique et prises en charge éducatives précoces de l'autisme. *EMC – Psychiatrie/Pédopsychiatrie* 2020; 36(3):1–10.

Baid, J., Wiggins, L., Christensen, DL, Maenner, MJ, Daniels, J., Warren, Z., et al. Prévalence des troubles du spectre autistique chez les enfants âgés de 8 ans - réseau de surveillance de l'autisme et des troubles du développement, 11 sites, États-Unis, 2014. *MMWR SurveillSumm*. 67, 1–23. doi : 2018;10.15585/mmwr.ss6802a1

Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in 8-Year-Old Children – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, USA, 2014. *MMWR SurveillSumm* 2018;67(6):1–23.

Barceloux, DG.. J. Sélénium *Toxicol. Clin. Toxicol.* 1999 , 37 , 145–172.

Berry MJ, Ralston NV. Mercury toxicity and the mitigating role of selenium. *Ecohealth*. (2008) 5:456–9. 10.1007/s10393-008-0204-y

Bjorklund G, Meguid NA, El-Bana MA, Tinkov AA, Saad K, Dadar M, et al. . Oxidative stress in autism spectrum disorder. *MolNeurobiol.* (2020) 57:2314–32. 10.1007/s12035-019-

Blazewicz A, Szymanska I, Dolliver W, Suchocki P, Turlo J, Makarewicz A, et al. . Are obese patients with autism spectrum disorder more likely to be selenium deficient? Research findings on pre- and post-pubertal children. *Nutrients.* (2020) 12:3581. 10.3390/nu12113581

Bougeard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, Campbell R ,Buitelaar J. Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Front in Psychiatry* 2021 ; 12 :744709.

Burk, R. F., Hill, K. E. Regulation of Selenium Metabolism and Transport. *Annual Review of Nutrition*, 2015 35(1), 109–134.

Byrns CN, Pitts MW, Gilman CA, Hashimoto AC, Berry MJ. Les souris dépourvues de sélénoprotéine P et de sélénocystéine lyase présentent un dysfonctionnement neurologique sévère, une neurodégénérescence et des crises audiogéniques. *J Biol Chem.* (2014) 289:9662–74. doi : 10.1074/jbc.M113.540682

Cai L, Chen T, Yang J, Zhou K, Yan X, Chen W, et al. Serum trace element differences between Schizophrenia patients and controls in the Han Chinese population. *Sci Rep.* (2015) 5:15013. 10.1038/srep15013.

Chaste Pauline.Autismriskfactors: genes, environment, and gene-environment interactionsDialogues. *ClinNeurosci.* 2012; 14(3): 281–292.

Chistol, Liem T., et al. "Sensory sensitivity and food selectivity in children with autism spectrum disorder." *Journal of autism and developmental disorders* 48.2 (2018): 583-591.

Combs GF, Jr. Selenium in global food systems. *Br J Nutr.* (2001) 85:517–47. 10.1079/BJN2000280

Corsello, Christina M., Natacha Akshoomoff, and Aubyn C. Stahmer. "Diagnosis of autism spectrum disorders in 2-year-olds: a study of community practice." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 54.2 (2013): 178-185.

Cortesi, Flavia, et al. "Sleep in children with autistic spectrum disorder." *Sleep medicine* 11.7 (2010): 659-664.

Coughtrey, PJ; Jackson, D.; Thorne, MC Sélénium. In *Distribution et transport des radionucléides dans les écosystèmes terrestres et aquatiques* ; A. Balkema : Rotterdam, Pays-Bas, 1983 ; Tome 3, p. 372.

Dalto, Danyel Bueno, et al. "Interaction between vitamin B6 and source of selenium on the response of the selenium-dependent glutathione peroxidase system to oxidative stress induced by oestrus in pubertal pig." *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 32 (2015): 21-29.

De Aragão Tannus, Caroline, et al. "Multielement determination in medicinal plants and herbal medicines containing *Cynara scolymus* L., *Harpagophytum procumbens* DC, and *Maytenus ilifolia* (Mart.) ex Reiss from Brazil using ICP OES." *Biological Trace Element Research* 199.6 (2021): 2330-2341.

Deiva , K. "L'autisme: le poids des gènes." *no 194* (2015): 10-13.

Di Giuseppe R, Koch M, Nöthlings U, Kastenmüller G, Artati A, Adamski J, Gunnar J, Lieb W Signature métabolomique associée aux niveaux circulants de sélénoprotéine P sérique. *Endocrine*(2019) 64(3):486–495

Doernberg, E., & Hollander, E. Neurodevelopmental disorders (asd and adhd): dsm-5, icd-10, and icd-11. *CNS spectrums*, (2016)21(4), 295-299.

Fisinin VI, Papazyan TT, Surai PF Produire des œufs et de la viande enrichis en sélénium pour améliorer le statut en sélénium de la population générale. *CritRevBiotechnol* (2009)29:18–28

Fombonne, E. The Changing Epidemiology of Autism. *J. Appl. Res. Intellect. Disabil.*2005 18, 281–294.

Food and agriculture organization and World Health Organization (2002) Human Vitamin and Mineral Requirements: Report of expert Consultation. Chapitre 15 Selenium. Food and agriculture organization, World Health Organization, Bangkok

Food and nutrition Board, National Academy of Sciences-National Research Council (US), (2000). *Recommended Dietary Allowance*, 10th Edition .

Fordyce F Selenium deficiency and toxicity in the environment. In: Selinus O, Alloway B, Centeno JA, Finkelman RB, Fuge R, Lindh U and Smedley P (ed) *Essentials of medical geology*. Elsevier, Amsterdam, pp(2005) 373-415

Garnier, Laetitia. *Sommeil et troubles du spectre de l'autisme: caractérisation des troubles du sommeil dans une approche développementale*. Diss. Toulouse 2, 2013

Giulia Barchielli, Antonella Capperucci, Damien Tanini Le rôle du sélénium dans les pathologies : une revue mise à jour. *Antioxydants (Bâle)*. 2022;11(2):251.

Godswill, Awuchi Godswill, et al. "Health benefits of micronutrients (vitamins and minerals) and their associated deficiency diseases: A systematic review." *International Journal of Food Sciences* 3.1 (2020): 1-32.

Guillaume, G.; Rambour, S.; Evrard, CM *Physiologie des plantes* ; De Boeck : Bruxelles, Belgique, 2003 ; p. 514.

Hariharan, S., & Dharmaraj, S. Selenium and selenoproteins: It's role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology*, (2020)28(3), 667-695.

Hatfield, D. L., Carlson, B. A., Xu, X., Mix, H., Gladyshev, V. N., Selenocysteine Incorporation Machinery and the Role of Selenoproteins in Development and Health. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, 2006 97–142.

Huguet, G., Ey, E., and Bourgeron, T. The Genetic Landscapes of Autism Spectrum Disorders. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* (2013)*14*, 191–213

Hus Y, Segal O. Challenges Surrounding the Diagnosis of Autism in Children. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2021;17 Pages 3509—3529

Ibrahim Sohayla AZ, Abdelhamid Kerkadi et Abdelali Agouni. Selenium and Health: An Update on the Situation in the Middle East and North Africa. 2019, *11*(7), 14

Ikemoto T, Kunito T, Tanaka H, Baba N, Miyazaki N, Tanabe S. Detoxification mechanism of heavy metals in marine mammals and seabirds: interaction of selenium with mercury, silver, copper, zinc, and cadmium in liver. *Arch Environ Contam Toxicol.* (2004) 47:402–13. 10.1007/s00244-004-3188-9

Jacob, C., Giles, G.I., Giles, N.M. et Sies, H. Sulfur and selenium: the role of oxidation state in protein structure and function. *Angew Chem Int Ed Engl.* (2003) 42, 4742- 4758.

Jeffrey M. Stolwijk a Kelly C. Falls-Hubert b Charles C. Searby c Brett A. Wagner b Garry R. Buettner a b, La détection simultanée des activités enzymatiques de GPx1 et GPx4 guide l'optimisation du sélénium dans les expériences de biologie cellulaire. *Biologie redox.* 2020, 32.101518.

Kahathuduwa, Chanaka N., et al. "The risk of overweight and obesity in children with autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis." *Obesity Reviews* 20.12 (2019): 1667-1679.

Karimi P, Kamali E, Mousavi SM, Karahmadi M. Environmental factors influencing the risk of autism. *J Res Med Sci* 2017; 22 (1):27

Kieliszek M. Sélénium - microélément fascinant, propriétés et sources dans les aliments. *Molécules* 2019 ;24(7):1298

Kieliszek M, Błażej S, Bzducha-Wróbel A, Kot A. Effet du sélénium sur la croissance et le système antioxydant des cellules de levure. *Mol Biol Rep* (2019)46: 1797–1808.

Kieliszek Marek, Iqra Bano & Hamed Zaré. A Comprehensive Review on Selenium and Its Effects on Human Health and Distribution in Middle Eastern Countries. *Biological Trace Element Research.* 2021.(3):971-987

Klauber, T. A child psychotherapist's commentary on Hans Asperger's 1944 paper, "Autistic Psychopathy in Childhood". In *The many faces of Asperger's syndrome* (2018)(pp. 54-69). Routledge.

Kretzschmar, Niklas, et al. "Evaluating the readiness level of additively manufactured digital spare parts: an industrial perspective." *Applied Sciences* 8.10 (2018): 1837.

Lalaina, RAJAONARIVELO Ravaotiana, and Mr RANDRIAMAROLAZA Louis Paul. "DOMAINE: ARTS LETTRES ET SCIENCES HUMAINES."

Lean, Samantha C., et al. "Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis." *PloS one* 12.10 (2017): e0186287.

Léger, M., et al. "Étude des altérations des habilités sociales chez des enfants ayant un Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité: comparatif avec des sujets contrôles et des sujets présentant un Trouble du Spectre de l'Autisme." *L'Encéphale* 46.5 (2020): 326-333.

Linder, Audrey, Thomas Jammet, and Krzysztof Skuza. "La clinique de l'autisme à l'épreuve de la précocité et de la standardisation du diagnostic." *Sciences sociales et santé* 39.1 (2021): 75-100.

Liu, H., Yu, F., Shao, W., Ding, D., Yu, Z., Chen, F., Geng, D., Tan, X., Lammi, MJ et Guo, X., (2018). Associations entre la teneur en sélénium dans les cheveux et la maladie de Kashin-Beck/maladie de Keshan chez les enfants du nord-ouest de la Chine : une étude de cohorte prospective. *Recherche sur les éléments traces biologiques*, 184(1), 16-23

Lubkowska, A., and W. Sobieraj. "Concentrations of magnesium, calcium, iron, selenium, zinc and copper in the hair of autistic children." *Trace Elements & Electrolytes* 26.2 (2009).

Madeja Z, Sroka J, Nyström C, Björkhem-Bergman L, Nordman T, Damdimopoulos A et al Le rôle de l'activité de la thiorédoxine réductase dans la cytotoxicité induite par le sélénium. *BiochemPharmacol* (2005)69:1765–1772.

Madeja, Z., Sroka, J., Nystrom, C., Bjorkhem-Bergman, L., Nordman, T., Damdimopoulos, A., Nalvarte, I., Eriksson, L.C., Spyrou, G., Olsson, J.M. and Bjornstedt, M. The role of thioredoxin reductase activity in selenium-induced cytotoxicity. *Biochem. Pharmacol.* 69, 2005;1765–1772

Maenner, M. J., Shaw, K. A., Baio, J., Washington, A., Patrick, M., DiRienzo, M., et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR SurveillSumm.* 2020; 69, 1–12.

Matson, J.L., and Kozlowski, A.M. The increasing prevalence of autism spectrum disorders. *Res. AutismSpectr. Disord.* 2011 5, 418–425

McCarthy, M. Autism diagnoses in the US rise by 30%, CDC reports. *BMJ* 2014 ;348, g2520.

Mehdi, Youcef, et al. "Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions." *Molecules* 18.3 (2013): 3292-3311.

Mehri Aliasgharpour..Trace Elements in Human Nutrition (II) – An Update. *Int J Prev Med.* 2020; 11: 2.

Merrill GF, Dowell P, Pearson GD Le domaine régulateur négatif p53 humain médie l'inhibition de la transactivation du gène rapporteur chez la levure dépourvue de thiorédoxine réductase. *Cancer Res* (1999)59:3175–3179

Ouss, Lisa, and Laure Boissel. "L'attachement des enfants avec un handicap neurologique ou neurodéveloppemental précoce." *Contraste* 55.1 (2022): 181-199.

Pierce Karen 1 , Vahid H Gazestani 1 2 , Elizabeth Bacon 1 , Cynthia Carter Barnes 1 , Debra Cha 1 , SrinivasaNalabolu 1 , Linda Lopez 1 , Adrienne Moore 1 , Sunny Pence-Stophaeros 1 , Eric Courchesne . Evaluation of the Diagnostic Stability of the Early Autism Spectrum Disorder Phenotype in the General Population Starting at 12 Months. *JAMA Pediatr.*2019. 1;173(6):578-587

Plant JA, Kinniburgh DG, Smedley PL, Fordyce FM, Klinck BA, Heinrich D, Holland K and Turekian K Arsenic and Selenium. In:Lollar BS (ed) *Treatise on Geochemistry*. Elsevier, Oxford, pp(2003) 17-66

Raghunath, A., Delgado, L. M., Wu, Z., Shologu, N., Kshirsagar, A., Sorushanova, R., ... & Zeugolis, D. I. The collagen suprafamily: from biosynthesis to advanced biomaterial development. *Advanced materials*,(2019) 31(1), 1801651.

Rayman MP, The importance of selenium to human health . *Lancet*. (2000) 356:233–41. 10.1016/S0140-6736(00)02490-9

Raymond, LJ, Deth, RC et Ralston, NV . Rôle potentiel des sélénoenzymes et du métabolisme antioxydant en relation avec l'étiologie et la pathologie de l'autisme. *Autisme Rés. Traiter*. 2014 :164938. doi©2014) 10.1155/2014/164938

Rodriguez-Merchan, E. C. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*,(2012) 18(1), 8-16.

Rosen, N. E., Lord, C., & Volkmar, F. R. The diagnosis of autism: from kanner to DSM-III to DSM-5 and beyond. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, (2021)51(12), 4253-4270.

Roy N, Ghaziuddin M, Mohiuddin S. Consanguinity and Autism. *Current Psychiatry Reports* 2020; 22(1):3.

Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C.M., and Reichenberg, A. (2014). The Familial Risk of Autism. *JAMA* 311, 1770.

Saudubray, J. M., & Garcia-Cazorla, A. An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: from neurodevelopment to neurodegenerative disorders.(2022) *Dialogues in clinical neuroscience*.

Simard, Mathieu, Catherine Laprise, and Simon L. Girard. "Impact of paternal age at conception on human health." *Clinical Chemistry* 65.1 (2019): 146-152.

Singh, Kanwaljit, and Andrew W. Zimmerman. "Sleep in autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder." *Seminars in pediatric neurology*. Vol. 22. No. 2. WB Saunders, 2015.

Steullet P, Cabungcal JH, Coyle J, Didriksen M, Gill K, Grace AA, et al. . Oxidative stress-driven parvalbumin interneuron impairment as a common mechanism in models of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. (2017) 22:936–43. 10.1038/mp.2017.47.

Stillwell RJ, Berry MJ .L' élargissement du répertoire de la selenoproteome eucaryote. *PNAS* 102 (45):2005; 16123-16124.

Stillwell RJ, Berry MJ Élargir le répertoire du sélénoprotéome eucaryote. *PNAS* (2005)102(45):16123–16124.

Talbi W, Ghazouani T, Braconi D, Ben Abdallah R, Raboudi F, Santucci A, Fattouch S Effets du sélénium sur les dommages oxydatifs et les enzymes antioxydantes des cellules eucaryotes : vin *Saccharomyces cerevisiae* . *J ApplMicrobiol* (2019)126(2):555–566.

Tian J, Gao X et Yang L .Comportements restreints répétitifs dans les troubles du spectre autistique : du mécanisme au développement de la thérapeutique. *Devant. Neurosci*. 2020 ;16:780407.

Tick, B., Bolton, P., Happe, F., Rutter, M., and Rijdsdijk, F Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J. Child Psychol. Psychiatry*.57, 585–595. doi: 2016;10.1111/jcpp.12499

Traulsen H, Steinbrenner H, Buchczyk DP, Klotz LO, Sies H La sélénoprotéine P protège les lipoprotéines de basse densité contre l'oxydation. *Free RadicRes*(2004) 38(2):123–128.

Tschinkel, Paula Fabiana Saldanha, et al. "Plasma concentrations of the trace elements copper, zinc and selenium in Brazilian children with autism spectrum disorder." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 106 (2018): 605-609.

Turanov, A. A *et al.* Biosynthesis of Selenocysteine, the 21st Amino Acid in the Genetic Code, and a Novel Pathway for Cysteine Biosynthesis. *Advances in Nutrition*, 2(2), 2011;122–128.

Underwood,E.J ., & Suttle,N.F. The mineral nutrition of livestock. 3rd ed Cambridge : CABI Publishing. 2004;614:608

V. Nezgovorova 1, C. J. Ferretti 1, B. P. Taylor 1, E. Shanahan 1, G. Uzunova1 , K. Hong 1, O. Devinsky, E. Hollander. Potential of Cannabinoids as Treatments for Autism Spectrum Disorders

Vinceti M, Mandrioli J, Borella P, Michalke B, Tsatsakis A, Finkelstein Y. Selenium neurotoxicity in humans: bridging laboratory and epidemiologic studies. *Toxicol Lett.* (2014) 230:295–303. 10.1016/j.toxlet.2013.11.016

Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism A meta-analysis. *Medicine*2017; 96(18):e6696

Wen, H.; Carignan, J. Revues sur le sélénium atmosphérique : Émissions, spéciation et devenir. *Environ Atmosphérique.* 2007 , 41 , 7151–7165.

World Health Organization, Food and Agriculture Organisation of the United nations and International Atomic Energy Agency expert group Selenium. In:WHO (ed) Trace elements in human nutrition and health. WHO, Geneva, pp(1996) 105-122

Wu, Junqiu, et al. "Identifying the key factors that affect the formation of humic substance during different materials composting." *Bioresource technology* 244 (2017): 1193-1196.

Zhao, G., Liu, S.j., Gan, Xy. *et al.* Analysis of Whole Blood and Urine Trace Elements in Children with Autism Spectrum Disorders and Autistic Behaviors. *Biol Trace ElemRes* (2022).03197-4

Zoidis, Evangelos, et al. "Selenium-dependent antioxidant enzymes: Actions and properties of selenoproteins." *Antioxidants* 7.5 (2018): 66.