

AUTISME ET GENRE

Par Mme Bernadette ROGE*

Le contexte, rappel sur l'autisme

L'autisme est un trouble du neuro-développement qui apparaît dans l'enfance et persiste durant toute la vie. Il se manifeste par des difficultés de communication et d'interaction sociale et des comportements répétitifs.

Sa prévalence a évolué. De 1 cas pour 3000 enfants en 1970, elle est passée à 1% (Baird et al. 2006), et même de 1/68 dans le monde. Cette évolution renvoie à l'élargissement des définitions, à une meilleure diffusion de l'information et probablement aussi à une réelle augmentation du nombre de cas. Certains facteurs environnementaux comme les pesticides ont été incriminés. (Von Ehrenstein et al. 2019). Le sex-ratio est de 1 fille pour 4 garçons et ce déséquilibre justifie l'intérêt pour les différences de sexe.

La nature biologique des TSA n'est plus remise en question à l'heure actuelle. La participation génétique est reconnue même si des causes environnementales interviennent également dans l'installation du trouble. La probabilité d'avoir un enfant autiste est 20 à 30 fois plus élevée pour les familles qui ont déjà donné naissance à un enfant autiste. De plus, des études réalisées sur des jumeaux ont montré que la concordance est plus élevée chez les jumeaux monozygotes (« les vrais jumeaux ») que chez les dizygotes (« faux jumeaux ») : les vrais jumeaux partagent le même diagnostic d'autisme plus fréquemment que les faux jumeaux.

Dans les descriptions antérieures au DSM 5 (2018), l'approche était catégorielle avec la description de différents tableaux comme les désordres autistiques, le syndrome de Rett, le désordre désintégratif de l'enfance, le syndrome d'Asperger, et le désordre envahissant du développement non spécifié ou autisme atypique. A partir du DSM 5, l'approche devient dimensionnelle avec l'introduction de la notion de troubles du spectre de l'autisme (TSA). Les troubles sont décrits sur un continuum allant de l'atteinte la plus légère à la plus lourde. Ils sont plus ou moins associés à d'autres anomalies du développement comme le déficit intellectuel ou les

* Communication présentée à l'Académie des Sciences, Inscriptions et Belles-Lettres de Toulouse le 27 février 2020.

troubles de l'attention avec hyperactivité et à des désordres neurologiques (épilepsie) ou psychiatriques (anxiété, dépression). Les personnes avec autisme peuvent aussi manifester des compétences exceptionnelles dans différents domaines comme le calcul, la musique, le dessin.

Différences sexuelles dans l'autisme

Les premières études portant sur les enfants atteints de TSA ont montré que les filles présentaient plus fréquemment un retard mental que les garçons (Volkmar et al. 1993). On considère aujourd'hui que toutes les filles n'ayant pas été diagnostiquées, ces études portaient sur les échantillons de filles les plus atteintes et dont le diagnostic était le plus évident. En dépit des variations d'une étude à l'autre, les résultats des recherches suggèrent que les différences de sexe dans les symptômes autistiques sont les plus importantes chez les jeunes enfants. Les filles semblent avoir des déficits de communication plus importants, mais cela va de pair avec la gravité de leur cas. Les garçons ont des comportements et des intérêts plus stéréotypés et répétitifs. Les filles ont également plus de problèmes de sommeil et de désordres affectifs que les garçons atteints de TSA (Hartley et Sikora 2009). D'après le rapport des parents et l'observation directe, les filles ont un comportement stéréotypé moins répétitif, avec des niveaux équivalents de troubles sociaux et de communication. Les garçons atteints de TSA ont plus de problèmes d'extériorisation et de problèmes sociaux que les filles. Le phénotype féminin décrit s'est avéré stable dans la tranche d'âge de 3 à 18 ans (Mandy et al. 2012).

Chez les personnes de plus haut niveau, les filles manifestent une capacité supérieure d'intégration des comportements non verbaux et verbaux, de maintien d'une conversation réciproque et d'amorce de relations amicales mais sans capacités à les maintenir. Non seulement les intérêts restreints sont plus limités mais ils sont de nature différente. Les filles présentent moins de comportements d'externalisation et plus de compétences sociales. Il est donc de plus en plus admis que les filles atteintes de TSA ont une présentation de surface qui diffère du tableau classique de TSA. L'étude de Rutherford et al. (2016) révèle qu'à l'âge adulte le sex-ratio évolue jusqu'à deux femmes pour un homme, ce qui suggère que le TSA n'est pas bien repéré précocement chez les filles et qu'il peut être décelé seulement à l'âge adulte. A l'âge adulte, les études suggèrent certaines différences dans les signes de TSA entre les hommes et les femmes, en particulier chez les personnes dont le QI est plus élevé. Mais les résultats sont variables, probablement en raison de la grande variation des tranches d'âge étudiées, du niveau intellectuel, de la taille des échantillons, et des outils utilisés pour établir le diagnostic et des méthodes de recueil des données. En particulier,

AUTISME ET GENRE

lorsqu'il s'agit de questionnaires ou d'entretiens impliquant les parents, leur subjectivité peut intervenir et fausser quelque peu les informations (Lai et al., 2015).

L'hypothèse du sous diagnostic

Un biais diagnostique pourrait expliquer le sex-ratio de l'autisme. En effet, les différences d'expression de l'autisme chez les filles et chez les garçons, peuvent contribuer au sous diagnostic du TSA chez les femmes (Mandy et al. 2012). Les premières descriptions de l'autisme ont été réalisées sur des garçons et les garçons ont été représentés majoritairement dans toutes les études. Ainsi, tous les outils conçus pour diagnostiquer l'autisme ont été élaborés à partir de données recueillies chez les garçons. De ce fait la variabilité des signes de l'autisme entre les sexes n'est pas prise en compte et de nombreuses filles autistes ne sont pas diagnostiquées ou ne le sont que tardivement. Les signes d'autisme peuvent aussi être masqués par des pathologies associées. Les filles présentant plus souvent une dépression, un trouble de la personnalité, ou des crises d'angoisse, ces signes cliniques forts focalisent l'attention des cliniciens et occultent les caractéristiques propres à l'autisme. Enfin, les femmes TSA manifestent une meilleure capacité à utiliser des stratégies de camouflage dans les situations sociales afin de masquer leurs difficultés (Schuck 2019).

L'hypothèse de facteurs de protection chez les femmes

Le chromosome Y, dans le cas des hommes, pourrait être un facteur de risque de troubles neurodéveloppementaux. Le fait d'avoir un deuxième chromosome X pourrait être un facteur de protection dans le cas des femmes. Les filles devraient hériter d'un plus grand nombre de facteurs liés à l'autisme que les garçons pour manifester les signes cliniques de l'autisme et il faudrait un plus grand nombre de mutations pour déclencher l'autisme chez les filles que chez les garçons. Ainsi, les filles autistes ont aussi plus de duplications ou de suppressions d'ADN spontanées, appelées variations du nombre de copies (CNV), que les garçons autistes (Levy et al. 2011 ; Jacquemont et al. 2014). Les modèles animaux vont dans le même sens : les souris femelles présentant une suppression dans la région chromosomique 16p11.2 liée à l'autisme, n'ont pas les mêmes problèmes d'apprentissage que les mâles porteurs de la même suppression. Même si cette théorie a reçu de nombreuses confirmations, les preuves restent indirectes et la recherche doit se poursuivre dans ce domaine. Le recueil de données biologiques recueillies sur des échantillons de population plus larges devrait permettre de mieux comprendre les facteurs de protection concernant les filles.

L'hypothèse inflammatoire

Selon cette hypothèse, le système immunitaire que constitue la microglie pourrait être à l'origine des différences enregistrées entre garçons et filles. Les cellules gliales présentes dans le cerveau, la moëlle épinière et la rétine constituent une défense immunitaire dans le système nerveux central. La microglie intervient lors d'une inflammation. Elle agit en débarrassant le cerveau des agents pathogènes. Elle intervient également en éliminant certaines connexions entre cellules. Les modèles animaux apportent des informations susceptibles d'être transférées à l'homme. C'est ainsi que la microglie agit différemment selon le sexe chez les rongeurs. Chez le mâle, la réponse est plus forte en cas d'inflammation. Les cerveaux mâles seraient ainsi plus vulnérables aux conséquences d'une inflammation.

La théorie du cerveau hyper-masculin

Selon la théorie de S. Baron Cohen (2002) le profil cognitif des personnes autistes serait de type « masculin ». Cet auteur oppose deux grandes catégories de fonctionnement cognitif qui correspondraient chacune à l'un ou l'autre sexe. Il s'appuie sur le fait que dans la population générale, la systématisation caractériserait plutôt le mode de fonctionnement masculin alors que l'empathie serait davantage propre au fonctionnement féminin. La capacité à « systémiser » correspond à la tendance à analyser les variables d'un système, à en déduire les règles sous-jacentes. Ce terme se réfère également au moyen d'élaborer des systèmes. « Systémiser » permet de prédire ce qui se passe dans un système et de le contrôler. Systémiser nécessite donc une attention particulière aux détails. Selon Baron Cohen, le sexe masculin, de manière spontanée, systémiserait plus que le sexe féminin. L'empathie est la capacité à être en résonance avec les émotions des autres et repose donc sur une sensibilité qui serait davantage développée chez les femmes.

La théorie s'appuie sur plusieurs types de données. Historiquement c'est Hans Asperger (1944) qui a lancé l'idée de l'autisme comme forme extrême du cerveau masculin : « La personnalité autiste est une variante extrême de l'intelligence masculine. Même au sein de la population normale, on trouve des différences sexuelles typiques dans l'intelligence... Chez l'individu autiste, le modèle masculin est poussé à l'extrême » (Asperger 1944 : 76-136). Baron Cohen a repris cette idée et s'est appuyé sur des données biologiques et psychologiques.

AUTISME ET GENRE

Au niveau biologique, Baron Cohen s'appuie sur des différences enregistrées dans une population typique. Durant le développement précoce, les garçons développent une masse cérébrale plus volumineuse que celle des filles. Eric Courchesne et ses collaborateurs (2007) ont montré que dans l'autisme la croissance cérébrale est anormale, ce qui aboutit à un volume cérébral supérieur à celui des enfants sans problème neurodéveloppementaux. Le mécanisme développemental de l'apoptose ou mort cellulaire programmée serait entravé dans l'autisme avec pour conséquence cette masse cérébrale volumineuse. Dans la population d'enfants autistes des différences significatives entre les sexes sont également observées dans les trajectoires de croissance. Chez les garçons atteints d'autisme, les volumes de matière grise des lobes frontal et temporal sont considérablement augmentés, et la matière grise cingulaire augmente à une vitesse non linéaire différant de celle des témoins. La croissance anormale du cerveau chez les filles autistes est plus étendue et plus sévère, les trajectoires de croissance étant anormales par rapport aux témoins. Les filles autistes continuent également à suivre une trajectoire de croissance anormale au niveau de la matière blanche et grise cérébrale par rapport aux femmes au développement typique, contrairement aux garçons autistes. Les hommes et les femmes autistes présentent donc des profils neuro-anatomiques différents, les femmes présentant une pathologie plus prononcée (Schumann et al. 2010).

Un autre argument de nature biologique est la présence plus élevée des hormones stéroïdes comme la testostérone et l'œstrogène durant les grossesses à la naissance d'un enfant qui recevra le diagnostic d'autisme. Dans une première étude réalisée en 2015, il avait été montré que les androgènes, hormones stéroïdiennes qui favorisent le développement sexuel des mâles, étaient plus élevés au stade foetal chez les enfants qui ont développé un autisme à la naissance (Baron-Cohen et al. 2015). Dans une recherche plus récente, (Baron-Cohen et al. 2019), il a été constaté que le lien entre les taux élevés d'œstrogènes avant la naissance et la probabilité de naissance d'un enfant autiste était encore plus fort que dans le cas des taux élevés d'androgènes relevés dans l'étude de 2015. Selon Baron-Cohen, ces données viennent soutenir l'idée que l'augmentation des hormones stéroïdes sexuelles prénatales peut être à l'origine de l'autisme. Cela n'exclut pas le rôle des facteurs génétiques avec lesquels ces hormones interagissent probablement pour affecter le développement du cerveau au stade foetal.

Selon Baron Cohen une autre série de données issues d'études psychométriques viennent à l'appui de la théorie du cerveau hyper-masculin. Des tests impliquant des compétences liées à la systématisation ou à

l'empathie et des questionnaires ont été appliqués à des populations d'autistes des deux sexes et les résultats sont en faveur de la théorie de Baron Cohen (Greenberg et al. 2018). Ces résultats seraient encore confortés par des observations au niveau comportemental.

La théorie de Baron-Cohen a reçu de nombreuses critiques. Les différences entre les sexes dans les différentes études sont somme toute assez peu prononcées. Les études ont porté sur de grands échantillons mais les différences sont minimales. De plus, les enquêtes ont porté sur des comportements auto-déclarés. La fiabilité des réponses est donc douteuse. Enfin, seule l'équipe de Baron-Cohen a publié des résultats en faveur de sa théorie et certains présupposés à ces études devraient être vérifiés. Par exemple, l'idée que les personnes autistes manquent d'empathie est sujette à caution. Les personnes autistes pourraient ressentir les émotions des autres, mais elles sont plus lentes à traiter ce type d'information et elles ont des difficultés à les exprimer. La définition des concepts explorés et qui sont à la base de la construction des échelles et questionnaires demanderait à être mieux validée. Une information plus complète sur les personnes qui répondent aux enquêtes serait également indispensable. Il se peut que certains participants potentiels aient évité de se livrer à de telles enquêtes. Ainsi les échantillons sur lesquels auraient porté les études ne seraient pas du tout représentatifs de la population. Enfin, il est possible que les effets observés reposent moins sur des différences biologiques que sur les influences de la famille et de l'entourage sur la compréhension et l'intégration des rôles masculins et féminins (Subbaraman 2014)

L'hypothèse du biais de genre

Des préjugés amèneraient les parents à minimiser les signes de l'autisme chez les filles en fonction des stéréotypes masculins et féminins. Ainsi, les réponses des parents aux questionnaires et entretiens, correspondraient plus aux attentes sociales liées à chacun des sexes qu'à l'exactitude du tableau clinique. Les personnes autistes pourraient aussi ignorer les influences sociales plus que le groupe témoin, mais ce conditionnement social n'est pas du tout pris en compte par les chercheurs du groupe de Baron Cohen.

Autisme et variation des rôles de genre

La question a été revue plus récemment sous l'angle de l'identification de genre chez les femmes autistes. Il a été montré que les filles obéissent moins aux normes sociales dans ce domaine. Elles auraient davantage

AUTISME ET GENRE

tendance à se socialiser à partir de modèles masculins (Bargiela et al. 2016). L'adhésion au concept de féminité semble plus difficilement réalisée (Kanfischer et al. 2017). L'identité de genre peut varier par rapport à la norme qui sous-tend les rôles sociaux classiques des hommes et des femmes. La recherche dans ce domaine montre qu'une plus grande proportion d'adultes ont une identité de genre atypique associée à un TSA (Dewinter et al. 2017 ; George and Stokes 2017) Ces taux de variance de genre chez les personnes autistes est plus élevé que dans la population générale avec une incidence plus forte du phénomène chez les filles. La littérature sur les TSA chez les enfants et adolescents souffrant de dysphorie de genre c'est-à-dire qui ne se reconnaissent pas dans leur sexe biologique de naissance, montre un taux de prévalence plus élevé de TSA par rapport à la population générale. Il y a une quantité limitée de recherches chez les adultes mais une seule étude a montré que les adultes fréquentant les services pour dysphorie de genre avaient des scores de TSA augmentés (Glidden et al. 2016).

L'autisme un trouble du genre ?

Dans une étude réalisée en 2012 (Bejerot et al.), les femmes atteintes de TSA ont présenté des niveaux élevés de testostérone sérique et elles manifestaient des caractéristiques plus masculines que les femmes sans TSA. Mais les hommes atteints de TSA présentent aussi des caractéristiques plus féminines que les hommes sans TSA. Cela remet en question l'idée d'une masculinisation dans les deux sexes. Le TSA renverrait donc bien à l'influence des stéroïdes sexuels dont le système pourrait être impacté dans les deux sexes par des perturbateurs endocriniens.

Conclusion

Le biais sexuel frappant dans les TSA et autres troubles neuro-développementaux est un fait tangible. Les travaux de recherche en cours devraient permettre de mieux comprendre les facteurs sous-jacents à ce phénomène autant sur le plan biologique que sur le plan psychologique. Il s'agit de mieux comprendre comment se constituent ces différences afin de parvenir à une amélioration de la détection dans les deux sexes et d'affiner les stratégies de traitement. De nombreuses conclusions sont actuellement contradictoires peut-être en raison de l'hétérogénéité des TSA et d'un grand nombre d'études dont la méthodologie est contestable. La complexité du sujet repose aussi sur le fait qu'en matière de différences de genre, l'idéologie s'invite souvent dans le débat.

BIBLIOGRAPHIE

- Asperger, H. (1944) « Die "Autistischen Psychopathen" im Kindesalter » *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 117, p. 76-136.
- Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, Charman, T. (2006) « Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP) ». *Lancet*. 2006 Jul 15;368 (9531):210-5.
- Bargiela, S., Steward, R. & Mandy, W. « The Experiences of Late-diagnosed Women with Autism Spectrum Conditions: An Investigation of the Female Autism Phenotype". *J Autism Dev Disord* **46**, 3281–3294 (2016). <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2872-8>
- Baron-Cohen, S. (2002) « The Extreme Male Brain Theory of Autism », *Trends Cogn Sci* , 6 (6), 248-254, 2002, DOI: 10.1016/s1364-6613(02)01904-6
- Baron-Cohen, S., Auyeung, B., Nørgaard-Pedersen, B., Hougaard, DM, Abdallah, M.W., Melgaard, L., Cohen, A.S., Chakrabarti, B., Ruta, L., Lombardo, M.V. (2015) « Elevated fetal steroidogenic activity in autism ». *Mol. Psychiatry* **20**, 369-376 doi: 10.1038/mp.2014.48.
- Baron-Cohen, S., Tsompanidis, A., Auyeung, B., Nørgaard-Pedersen, B., Hougaard, D.M., Abdallah, M., Cohen, A., Pohl, A. (2019) « Foetal oestrogens and autism » . *Mol Psychiatry*. Jul 29. doi: 10.1038/s41380-019-0454-9.
- Bejerot, S., Eriksson, J.M., Bonde, S., Carlström, K., Humble, M.B., Eriksson, E. (2012) "The extreme male brain revisited: gender coherence in adults with autism spectrum disorder", *The British Journal of Psychiatry*, 201, 116–123. doi: 10.1192/bjp.bp.111.097899
- Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C.M., Redcav, E., Buckwalter, J.A., Kennedy, D.P., Morgan, J. (2007) « Mapping Early Brain Development in Autism », *Neuron* Oct 25 ; 56 (2) : 399-413. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.10.016
- Dewinter, J., De Graaf, H. & Begeer, S. (2017) « Sexual Orientation, Gender Identity, and Romantic Relationships in Adolescents and Adults with Autism Spectrum Disorder. » *J Autism Dev Disord* **47**, 2927–2934. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3199-9>
- George, R., Stokes, M. (2017). « Gender identity and sexual orientation in autism spectrum disorder ». *Autism : the international journal of research and practice*. 22. 1362361317714587. 10.1177/1362361317714587.

AUTISME ET GENRE

- Glidden, D., Bouman, W.P., Jones, B.A., Arcelus, J. (2016) « Gender Dysphoria and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of the Literature. » *Sex Med Rev.* 2016 Jan;4(1):3-14.
doi: 10.1016/j.sxmr.2015.10.003.
- Greenberg, D.M., Warrier, V., Allison, C., Baron-Cohen, S. (2018) « Testing the Empathizing-Systemizing theory of sex differences and the Extreme male brain theory of autism in half a million people », *PNAS* November 27, 115 (48) 12152-12157. <https://doi.org/10.1073/pnas.1811032115>
- Hartley, S.L., Sikora, D.M., (2009) « Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: An Examination of Developmental Functioning, Autistic Symptoms, and Coexisting Behavior Problems in Toddlers », *J Autism Dev Disord.* Dec; 39(12): 1715–1722. doi: 10.1007/s10803-009-0810-8
- Jacquemont, S., Coe, B.P., Hersch, M., Duyzend, M.H., Krumm, N., Bergmann, S., Beckmann, J.S., Rosenfeld, J.A., Eichler, E.E. (2014) A Higher Mutational Burden in Females Supports a "Female Protective Model" in Neurodevelopmental Disorders, *Am J Hum Genet*, 94 (3), 415-25 2014 Mar 6 DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.02.001
- Kanfiszer, L, Davies, F, Collins, S.(2017) « 'I was just so different': The experiences of women diagnosed with an autism spectrum disorder in adulthood in relation to gender and social relationships ». *Autism.* 2017;21(6):661-669. doi:10.1177/1362361316687987
- Lai, M.C., Lombardo, M.V., Auyeung, B., Chakrabarti, B., Baron-Cohen, S. (2015) « Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research ». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 54(1):11–24. doi:10.1016/j.jaac.2014.10.003.
- Levy, D., Ronemus, M., Yamrom, B., Lee, Y.H., Leotta, A., Kendall, J., Marks, S., Lakshmi, B., Pai, D., Ye, K., Buja, A., Krieger, A., Yoon, S., Troge, J., Rodgers, L., Iossifov, I., Wigler, M. (2011) « Rare De Novo and Transmitted Copy-Number Variation in Autistic Spectrum Disorders », *Am J Hum Genet* 94 (3), 415-25, DOI: 10.1016/j.neuron.2011.05.015
- Mandy, W, Chilvers, R., Chowdhury, U., Gemma, S., Seigal, A., Skuse, D. (2012) « Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: Evidence from a Large Sample of Children and Adolescents », *Journal of Autism and Developmental Disorders*, July, Volume 42, Issue 7, pp 1304–1313
- Rutherford, M., McKenziz, K., Johnson, T., Catchpote, C., O'Hare, A., McClure, I. Forsyth, K., McCartney, D., Murray, A. (2016) « Gender ratio in a clinical population sample, age of diagnosis and duration of assessment in children and adults with autism spectrum disorder », *Autism* January 29, Brief Report.org/10.1177/1362361315617879

- Schuck, R.K., Flores, R.E., Fung, L.K. (2019) « Sex/Gender Differences in Symptomology and Camouflaging in Adults with Autism Spectrum Disorder », *J Autism Dev Disord.* 49(6): 2597–2604. doi: 10.1007/s10803-019-03998-y
- Schumann, C.M., Bloss, C.S., Barnes, C.C., Wideman, G.M., Carper, R.A., Akshoomoff, N., Pierce, K., Hagler, D., Schork, N., Lord, C., Courchesne, E. (2010) « Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study of Cortical Development through Early Childhood in Autism », *Journal of Neuroscience*, 30 (12) 4419-4427; **DOI:** 10.1523/JNEUROSCI.5714-09.2010
- Subbaraman, N. (2014) Study on « extreme male brain” theory of autism draws critics *Spectrum’s newsletter*, August.
- Volkmar, F.R., Szatmari, P., Sparrow, S.S. (1993) « Sex Differences in Pervasive Developmental Disorders », *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Vol 23, N°4, 579-591
- Von Ehrenstein, O.S., Ling, C., Cui, X., Cockburn, M., Park, A.S., Yu, F., Wu, J., Ritz, B., (2019) « Prenatal and Infant Exposure to Ambient Pesticides and Autism Spectrum Disorder in Children: Population Based Case-Control Study », *BMJ* 365, 14032.