

Comorbidités relatives aux troubles du spectre de l'autisme

Une introduction à l'intention des professionnels de la santé et des décideurs politiques

Deuxième édition: juillet 2014

Préparé par:

- **Treating Autism**
- **ESPA Research**
- **Autism Treatment Plus**



AUTISMCANADA
FOUNDATION

La traduction de ce document est grâce à
Autisme Canada. www.autismcanada.org



Treating Autism, œuvre de charité dirigée entièrement par des bénévoles, fournit de l'information et du soutien aux familles et aux personnes affectées par l'autisme dans le but d'améliorer leur qualité de vie. Œuvre de charité enregistrée : www.treatingautism.co.uk No 1113628, société enregistrée en Angleterre no 5594787.



ESPA Research est une branche sans but lucratif d'ESPA (Education and Services for People with Autism) dédiée à la recherche de haute qualité sur l'autisme et ses conditions relatives pour l'intérêt général. www.espa-research.org.uk ESPA Research Ltd. Société enregistrée : 6862992. ESPA œuvre de charité enregistrée no 1037868 | Numéro d'entreprise 2909953



Autism Treatment Plus a pour mission d'aider les personnes atteintes d'autisme à atteindre leur plein potentiel d'apprentissage et une santé optimale en donnant accès à un diagnostic et des services comportementaux et médicaux. www.autismtreatment.org.uk Société enregistrée en Angleterre : no 08623707.

© Treating Autism Publications, 2014

Deuxième édition, publiée en juillet 2014 (1re édition : mars 2013).

Tous droits réservés. La reproduction intégrale de ce rapport par photocopie ou par moyen électronique à des fins non commerciales est permise. Toutefois, aucune partie de ce rapport ne peut être reproduite, adaptée, stockée ou transmise par voie électronique, mécanique ou autre à des fins commerciales sans la permission écrite de Treating Autism Publications.

ISBN: 978-0-9575787-3-9

Une version PDF de cette publication est disponible sur le site de Treating Autism, www.treatingautism.co.uk. Des exemplaires imprimés de cette publication peuvent être demandés en écrivant au mail@treatingautism.co.uk

Afin de protéger la vie privée, tous les noms ont été changés dans les études de cas.

Ce document est aussi disponible en anglais (www.treatingautism.co.uk)

et en espagnol (www.autism.com)



AUTISM RESEARCH INSTITUTE
Autism is Treatable



AVERTISSEMENT: Aucune information dans ce document ne devrait être considérée comme des conseils médicaux. Les auteurs, les œuvres de charité associées et les contributeurs individuels ne sont pas responsables de toute décision prise à la suite de la lecture de l'information contenue plus bas.

Synthèse du rapport

Les troubles du spectre de l'autisme sont une condition neuro-développementale hautement hétérogène et complexe. Bien que les TSA soient aujourd'hui diagnostiqués selon la présence et la sévérité d'anomalies en matière de communication sociale et de comportements répétitifs, ils s'accompagnent souvent de nombreux autres problèmes médicaux qui sont naturellement plus communs chez les personnes atteintes de TSA que dans la population générale. La mortalité prématurée est aussi plus courante dès qu'on parle de TSA. Pourtant, selon les études de cas publiées et les rapports, il existe une foule de cas où les symptômes de problèmes de santé parfois graves ont été mis, sans examen, sur la faute de la maladie mentale, d'un problème de comportement, voire des TSA eux-mêmes.

La difficulté à communiquer des personnes atteintes d'autisme représente un sérieux obstacle à l'accès à des soins de santé qui leur sont appropriés. Ces problèmes peuvent être négligés si le parent ou le soignant a appris dans le passé à ne pas tenir compte des symptômes de son enfant, symptômes qui devraient toujours être considérés comme importants. Le fardeau revient aux professionnels de la santé et à tous ceux qui travaillent de concert avec les parents et les soignants de reconnaître et de surmonter ces défis afin de traiter les personnes atteintes de TSA de façon appropriée.

Les études spécialisées dans ce domaine en constante évolution sont résumées dans ce document afin de soutenir les partis responsables dans la compréhension des mécanismes, de la symptomatologie, des comportements et de toutes autres conséquences possibles des comorbidités relatives à l'autisme, en plus de permettre l'amélioration des soins aux patients ayant des TSA et de leur qualité de vie, et la diminution de leur dépendance et des coûts à long terme engendrés par leur condition.

Introduction

Beaucoup d'enfants et d'adultes ayant reçu un diagnostic de TSA ont des problèmes de santé comorbides. De récentes études à grande échelle, dont une évaluation détaillée par le US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), ont confirmé

« Il faut tenir compte, directement ou indirectement, de la comorbidité lorsqu'on parle des troubles du spectre de l'autisme. Les conditions comorbides peuvent être des marqueurs de pathophysiologies sous-jacentes qui demandent une approche plus variée en matière de traitement. »

Isaksen et coll., 2012. 'Children with autism spectrum disorders: The importance of medical investigations.'

que plusieurs conditions médicales sont significativement plus présentes chez les personnes atteintes de TSA en comparaison avec la population générale et les estimations de prévalence d'autres conditions développementales. Selon les études, les personnes atteintes de TSA ont des taux beaucoup plus élevés que prévu d'otites et d'infections respiratoires, d'allergies alimentaires, de rhinite allergique, de dermatite atopique, de diabète de type 1, d'asthme, de problèmes gastro-intestinaux, de troubles du sommeil, de schizophrénie, de maux de tête et migraines, d'épilepsie et de dystrophie musculaire (Chen, 2013; Gurney, 2006; Isaksen et coll., 2012; Kohane et coll., 2012; Mazurek et coll., 2012; Schieve et coll., 2012).

Récemment, une importante étude a examiné les dossiers médicaux de 2,5 millions de personnes et trouvé des taux beaucoup plus hauts que la normale de presque tous les troubles médicaux et psychiatriques chez les adultes atteints de TSA, dont les troubles gastro-intestinaux, l'épilepsie, la dyslipidémie, les déficiences visuelles et auditives, l'hypertension, les conditions auto-immunes, l'asthme et les allergies et ce, pour toutes les tranches d'âge (Croen et coll., 2014). Cette étude confirme les résultats d'études ultérieures qui observent que, sans intervention, le risque de

développer des conditions médicales chez les adultes atteints de TSA est accru (Tyler et coll., 2011). Les adultes ayant des déficiences développementales sont aussi plus à risques de souffrir d'ostéoporose et montrent un degré grave de déminéralisation osseuse (Jaffe et coll., 2001; Jaffe et Timell, 2003). Les résultats de ces études indiquent que la **constitution biologique des personnes atteintes de TSA contribue en partie à leurs maux**. L'impact des comorbidités relatives à l'âge sur la qualité de vie et le risque de mort prématurée reste à voir, à mesure que la population atteinte de TSA se fait de plus en plus vieille (Perkins et coll., 2012).

« Le traitement des conditions médicales comorbides pourrait améliorer grandement la qualité de vie de l'enfant ainsi que celle de ses parents. Les procédures qui devraient être implémentées dépendent à la fois de l'individu et de son emplacement dans le spectre de l'autisme »

Isaksen et coll., 2012 'Children with autism spectrum disorders: The importance of medical investigations.'

La mortalité précoce est accrue chez les personnes atteintes de TSA, avec des taux de mortalité de trois à dix fois plus hauts que dans la population générale (Bilder et coll., 2013; Woolfenden et coll., 2012). Ces décès sont souvent le résultat de complications relatives à d'autres conditions médicales, comme l'épilepsie et les troubles respiratoires ou gastro-intestinaux (Gillberg et coll., 2010; Pickett et coll., 2011; Shavelle et coll., 2001), en plus des morts accidentelles, résultats de comportements risqués et dangereux.

« **Les adultes atteints de TSA ont le fardeau ajouté de souffrir de conditions médicales et psychiatriques graves. Leur déficience sous-jacente en matière de communication sociale et l'augmentation des sensibilités sensorielles nuisent sans doute à la prestation de soins médicaux préventifs. Il est nécessaire de développer de meilleures stratégies pour la délivrance des soins les plus appropriés et efficaces pour cette population grandissante.** » (Croen et coll., 2014)

En plus d'avoir des taux de mortalité précoce et de

comorbidités supérieurs et d'en payer les frais, les personnes atteintes de TSA se heurtent continuellement contre des obstacles dans leur recherche de soins appropriés (Barrett et coll., 2012; Gurney, 2006; Liptak et coll., 2006; Tregnago, 2012). Combinées aux manifestations comportementales et aux difficultés communicationnelles des TSA, ces conditions médicales génèrent des défis de taille pour les médecins en ce qui a trait à l'évaluation, au traitement, et au suivi des maladies (Olivie, 2012; Venkat et coll., 2012). Une étude a trouvé que près d'un tiers des adultes ayant l'autisme de haut niveau ne recevaient pas les soins appropriés pour leurs maux physiques lorsqu'ils se présentaient en clinique (Nicolaidis et coll., 2013). On craint que ce genre de **soins moins qu'optimal soit encore plus commun chez les personnes plus sévèrement atteintes d'autisme** ou moins capables de communiquer avec les cliniciens et soignants.

Dans un sondage des familles atteintes par les TSA (n=304) réalisé en 2014 par Treating Autism, on trouvait que seulement 22 % des répondants affirmant que « la personne atteinte de TSA avait reçu une évaluation complète de ses symptômes de la part d'un praticien SSN ». Lorsqu'interrogés sur les symptômes ignorés par les praticiens SSN comme étant le résultat des TSA, les répondants nommaient entre autres les vomissements fréquents, la constipation sévère, l'hyperactivité, la diarrhée, les hurlements, l'automutilation, les troubles du sommeil, les comportements épileptiques, les crises violentes, les retards de croissance, la gesticulation, la consommation excessive d'eau, la marche sur la pointe des pieds, le mâchouillage d'objets, les tics et les spasmes. Seulement 10 % des répondants se sont dits « très satisfaits » de leurs expériences auprès d'un médecin ou d'un pédiatre SSN, contre 51 % et 46 % (selon qu'il s'agit d'un médecin ou d'une pédiatre) se disant « insatisfaits ». 80 % des répondants ont dit avoir eu recours à des soins privés pour aider leurs enfants atteints de TSA (sondage Treating Autism, 2014).

Afin d'assurer aux patients atteints de TSA l'accès au système de santé, **il est extrêmement important que les professionnels de la santé ne fassent pas passer des symptômes inhabituels propres à une maladie comme un problème de comportement ou comme faisant « partie de l'autisme »**. La douleur et les problèmes physiques chez les personnes atteintes de TSA — surtout chez environ

40 % de cette population qui souffrent de problèmes de communication et de déficiences intellectuelles graves — se présentent la plupart du temps sous des formes atypiques et sont donc souvent rejetés à tort comme des problèmes mentaux ou comportementaux. En plus des rapports des soignants, des études de cas publiées fournissent des exemples « d'ombrages diagnostics » et illustrent la facilité avec laquelle des manifestations inhabituelles sont ignorées par les prestataires de soins à cause du manque de sensibilisation (Goldson et Bauman, 2007; Jones et coll., 2008; Lea et coll., 2012; Smith et coll., 2012). On peut arguer que le rejet de ces manifestations atypiques de douleur et de problèmes physiques comme « comportements de l'autisme » représente une discrimination directe contre les patients, où « une personne est traitée moins favorablement qu'une autre et qu'elle reçoit un traitement seulement basé sur ses caractéristiques protégées », soit son handicap (Equality Act 2010).

« **Le plus difficile est d'évaluer et d'interpréter la symptomatologie et de considérer d'autres conditions médicales parmi les causes possibles sous-jacentes.** » (Smith et coll., 2012)

À ce propos, il n'existe aucune preuve soutenant l'attribution directe de comportements comme le cognement de la tête, le réveil nocturne, l'agressivité et la gesticulation à la pathophysiologie de l'autisme. En fait, les études semblent même indiquer le contraire, comme en témoigne un rapport publié qui fait consensus dans le journal de l'American Academy of Pediatrics (AAP) : « **Les prestataires de soins devraient savoir que les problèmes de comportement d'un patient atteint de TSA peuvent être le seul et principal symptôme d'une condition médicale sous-jacente, incluant certains troubles gastro-intestinaux** » (Buie et coll., 2010a).

L'AAP, dans sa publication à forte distribution Autism A.L.A.R.M. (2004), encourage les cliniciens à écouter les parents, parce qu'ils « SAVENT généralement donner des informations précises et de qualité ». Toutefois, il est aussi important de reconnaître que la communication entre les parents ou les soignants et l'enfant atteint de TSA peut être difficile, et que le problème est exacerbé s'ils ne sont pas conscients des implications possibles de certains symptômes, surtout si on leur a appris dans le passé à ne pas en

tenir compte sous prétexte qu'ils sont « simplement l'autisme ». Nous croyons donc que les prestataires de soins devraient éduquer les parents et soignants pour qu'ils comprennent que les comportements associés à l'autisme peuvent avoir des origines physiques qui sont identifiables à l'aide d'exams complets appropriés, et qu'ils sont traitables et gérables avec les soins appropriés.

Les déficiences de communication et d'interaction sociale sont par définition les principaux symptômes des TSA. Ils jouent un rôle dans les défis auxquels sont confrontés les médecins dans le diagnostic des comorbidités médicales. Malgré tout, un glissement qui s'est effectué dans la recherche indique que certains des symptômes et comportements fréquents dans l'autisme, comme l'anxiété, l'agressivité, l'agitation, l'irritabilité, l'impulsivité, l'absence de concentration, les troubles du sommeil, l'automutilation, l'autostimulation, les déficiences motrices et l'hypersensibilité visuelle, auditive et tactile, ont été à tort attribués à l'autisme lui-même ou alors à un problème mental non spécifié. Ces prétendus « comportements autistiques » ont eu un impact néfaste non seulement sur la personne atteinte de TSA, mais aussi sur les familles et la société en tant que telle (Cheely et coll., 2012; Geluk et coll., 2011; Quek et coll., 2012; Sukhodolsky et coll., 2008). Ces troubles de comportement en particulier sont fréquents et débilissants chez les personnes atteintes de TSA. Une étude récente a d'ailleurs trouvé une prévalence de comportements agressifs plus importante que prévu; les parents ont rapporté à 68 % avoir vu leur enfant atteint d'autisme avoir des comportements agressifs avec des soignants, et 49 % affirmaient la même chose avec des non-soignants (Kanne et Mazurek, 2011).

ÉTUDE DE CAS 1 Munair a 5 ans et est atteint d'autisme régressif. Il semble bien progresser jusqu'à ce qu'il développe des comportements d'automutilation. Munair prend l'habitude de se frapper la mâchoire avec force, toujours en direction de l'occiput, créant ce faisant un bruit sourd. Il développe en même temps une tendance à sauter depuis des hauteurs toujours plus grandes. À l'examen, on note des écoulements purulents aux deux oreilles. Il est maigre et mal nourri malgré un bon appétit. L'amoxicilline n'a aucun effet. L'azithromycine aide énormément, mais le comportement revient dès la fin du traitement. Une dose de cinq jours d'azithromycine suivie de doses régulières tous les quelques jours permet une amélioration continue et marquée. On croit que les coups sur la mâchoire et les sauts étaient une manière pour Munair de déboucher ses oreilles.

Les coûts à la fois humains (Hodgetts et coll., 2013) et monétaires (Buescher et coll., 2014; Cidav et coll., 2012; Lavelle et coll., 2014) suggérés par ces statistiques sont incommensurables, surtout étant donné le nombre sans cesse grandissant de nouveaux cas d'autisme (Centers for Disease Control and Prevention, 2012; 2014; Ouellette-Kuntz et coll., 2014; Zahorodny et coll., 2012).

« **Cette hausse récente et rapide de la prévalence des TSA marque l'importance de continuer à surveiller les tendances dans la population et le besoin d'études sur les facteurs de risque, l'étiologie et les interventions efficaces.** »
(Centers for Disease Control and Prevention, 2014)

État des connaissances actuelles

Les recherches actuelles en matière neurologique, immunologique, métabolique, endocrinologique et épidémiologique sont à l'orée d'un glissement de paradigme dans notre compréhension des TSA. Dans les dernières années, les études publiées et approuvées par les pairs ont confirmé beaucoup des résultats ultérieurs selon lesquels une **fole d'anomalies biomédicales** accompagne les cas d'autisme. Avant, les TSA étaient communément compris comme étant un trouble neuro-développemental et comportemental n'affectant que les fonctions cérébrales et donc n'étant l'affaire que de la psychiatrie et de la neurologie. On reconnaît désormais de plus en plus qu'il s'agit en fait d'un trouble qui affecte tout le corps. Les déficiences principales en communication, en interaction sociale, en comportements stéréotypés, restrictifs ou

communs notés dans les TSA sont maintenant expliquées comme des **manifestations en surface d'une variété de procédés biologiques et systémiques complexes.**

L'accumulation de preuves scientifiques met à mal l'idée préconçue que l'autisme est une condition innée et impossible à changer; en effet, de nombreuses études confirment que des enfants se développant normalement peuvent soudainement perdre leurs habiletés langagières, sociales et développementales déjà acquises et ainsi régresser jusqu'à l'autisme. Les raisons qui expliquent cette régression sont encore inconnues, principalement parce qu'elles ont rarement fait l'objet d'études cliniques aussi poussées que celles dont nous parlons plus bas. Ces enfants qui perdent leurs habiletés acquises et qui régressent occupent plus de 30 % des cas d'autisme, et il semble qu'il y ait une association claire entre la régression et les effets négatifs fonctionnels à long terme (Barger et coll., 2012; Goin-Kochel et coll., 2014). De plus, on observe un nombre grandissant de rapports sur des tendances de régression inhabituelles, comme les régressions répétées, les régressions impliquant la perte de facultés motrices globales et les régressions après l'âge de trois ans (Weismann et coll., 2008).

Dans certains cas, des circonstances très définies (trouvées grâce aux examens cliniques complets) expliquent les raisons d'une telle régression. Ces cas comprennent l'apparition d'une encéphalite des récepteurs anti-N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et la guérison, après un traitement approprié, des symptômes de l'autisme et des déficiences neurologiques (Armangue et coll., 2013; Creten et coll., 2011; Gonzalez-Toro et coll., 2013; Scott et coll., 2013). D'autres cas impliquaient une encéphalite d'origine virale. Bien que les maladies aiguës causées par le virus de l'herpès, en particulier

le cytomégalo-virus, sont les plus fréquemment rapportées (DeLong et coll., 1981; Ghaziuddin et coll., 2002; Gillberg, 1986; Libbey et coll., 2005; Stubbs, 1978), on compte aussi des cas documentés **d'encéphalite par entérovirus causant une régression vers l'autisme**, résultant en une perte des acquis langagiers et développementaux chez un enfant en bas âge en bonne santé (Marques et coll., 2014). On rapporte aussi des cas, même tardifs, de régression des suites de la malaria ou d'une méningo-encéphalite pneumococcique (Baldaçara et coll., 2011; Mankoski et coll., 2006). Un autre exemple de ce phénomène vient de l'encéphalite infantile causée par le VIH, où les symptômes et comportements d'autisme sont indiscernables de l'autisme idiopathique, mais qui dans de nombreux cas peuvent être renversés ou éliminés par traitement antirétroviral (Brouwers et coll., 2004; Moss et coll., 1994; Tepper et coll., 1998).

Des rapports préliminaires prétendant que la thérapie prolongée aux stéroïdes améliore à long terme les symptômes des enfants atteints d'autisme idiopathique donneraient du poids aux théories selon lesquelles les procédés inflammatoires ou immuns joueraient un rôle causatif dans la régression vers l'autisme (Duffy et coll., 2014). **Malheureusement pour la plupart des patients et leurs familles, les circonstances de régression vers l'autisme, comme la perte de la parole et la régression comportementale soudaine, font rarement l'objet d'une enquête médicale.**

Certains enfants appartenant au spectre de l'autisme présentent des symptômes décroissants ou même une guérison complète de l'autisme à la suite d'interventions intensives et variées (Anderson et coll., 2013; Barger et coll., 2012; Ekinci et coll., 2012; Eriksson et coll., 2012; Fein et coll., 2013; Mukaddes et coll., 2014; Orinstein et coll., 2014; Pellicano, 2012). L'étude par Deborah Fein et ses collègues remet particulièrement en doute l'idée reçue que les TSA sont statiques et permanents. Elle fournit de fortes « preuves que la guérison de l'autisme est en fait possible et ouvre ainsi des possibilités d'améliorations, même en l'absence d'une normalisation optimale » (Ozonoff, 2013). De telles études pourraient confirmer que l'autisme est une condition plurielle et hétérogène. Malgré certains éléments communs dans sa présentation comportementale, l'appellation TSA serait plus juste si l'on parlait « des autismes » (Whitehouse et coll.,

« Nous avons douloureusement besoin que les professionnels de la santé voient les conditions comorbides telles que les troubles gastro-intestinaux, du sommeil et l'épilepsie comme des vrais problèmes qui affectent les enfants atteints de TSA »

Lajonchere et coll., 2012 'Leadership in Health Care, Research, and Quality Improvement for Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders: Autism Treatment Network and Autism Intervention Research Network on Physical Health'

2013) ayant des **bases biologiques probablement différentes**. Cette variabilité des mécanismes pathologiques sous-jacents et l'existence de différents sous-types d'autisme sont d'importants facteurs qui doivent être pris en considération lorsqu'on interprète les résultats d'études cliniques sur l'autisme : il est en effet fort probable que beaucoup d'études cliniques peinent à atteindre une signification statistique simplement à cause de l'absence d'une identification du sous-type biologique et, donc, des meilleurs participants.

Bien que des études plus poussées soient en cours pour trouver les raisons exactes qui font que certains enfants typiques régressent vers l'autisme ou encore qu'ils guérissent de l'autisme après intervention, on sait maintenant avec certitude que **des problèmes médicaux spécifiques sont associés à la sévérité du TSA**. Le traitement efficace de ces comorbidités peut mener à des améliorations significatives dans le fonctionnement global des patients.

« **Plusieurs axes de recherche donnent espoir quant au fait que les traitements biomédicaux pourraient un jour améliorer le pronostic d'une grande majorité d'enfants avec un diagnostic de TSA** »
(Helt et coll., 2008).

Certaines des anomalies biomédicales jusqu'à présent liées aux TSA sont la neuro-inflammation et la dysrégulation immunitaire, une flore intestinale anormale, la dysfonction autonome, le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale. Ces anomalies peuvent avoir des conséquences pathologiques et un impact néfaste sur les fonctions comportementales et neurologiques de l'enfant comme de l'adulte.

ÉTUDE DE CAS 2 Edward a 14 ans et est atteint d'autisme régressif sévère. Ses antécédents médicaux montraient plus de 18 mois de comportements altérés incluant des épisodes subaigus et soudains d'automutilation, d'agitation, de réveil nocturne et, récemment, de violence envers les autres. Son appétit est variable, mais normal, tout comme ses selles, si l'on tient compte de son historique de constipation. On lui recommande un pédiatre qui à son tour l'envoie chez une gastroentérologue pédiatrique, qui l'amène voir un neurologue. Ce dernier lui administre de la carbamazépine pour stabiliser son humeur.

À l'examen, il est agité, préfère rester assis, mais se lève souvent et fait les cent pas. Il doit sans cesse être supervisé, ce qui est fait par son père. Edward frappe son père deux fois au cours de la consultation. Il ne parle pas. Bientôt, il est impossible de poursuivre l'examen. Il est référé en gastroentérologie, puis à un chirurgien général qui lui fait rapidement une « fundoplication gastrique ». Depuis, les comportements agressifs ont disparu.

« Le haut taux de mortalité associé aux TSA dans la cohorte étudiée semblait lié à la présence de conditions comorbides et de déficiences intellectuelles plutôt qu'aux TSA eux-mêmes, ce qui suggère l'importance de soins médicaux coordonnés pour cette tranche de la population particulièrement à risque. »

Bilder et coll., 2012 'Excess Mortality and Causes of Death in Autism Spectrum Disorders'

Neuro-inflammation et dysrégulation immunitaire dans les TSA

Une grande proportion des personnes atteintes de TSA montre des signes de neuro-inflammation chronique, de réactions inflammatoires altérées et d'anomalies immunitaires. Il existe désormais des preuves considérables faisant de la dysfonction immunitaire une des caractéristiques principales d'au moins un sous-type d'autisme. Elle pourrait également jouer un rôle dans la pathogenèse du trouble. Les études portant sur l'ensemble de la population, tout comme les études cliniques animales, pointent le système immunitaire comme directement impliqué dans le développement des symptômes de TSA et leurs manifestations (voir la section « Système immunitaire et TSA : recherches cliniques et translationnelles »).

Les autopsies et examens in vivo ont trouvé des **procédés inflammatoires chroniques** comme l'activation microgliale dans plusieurs parties du cerveau et du système nerveux central (SNC) (Chez et coll., 2007; Edmonson et coll., 2014; Li et coll., 2009; Morgan et coll., 2012; Suzuki et coll., 2013; Tetreault et coll., 2012; Vargas et coll., 2005; Wei et coll., 2011; Young et coll., 2011). Une détérioration de la fonction microgliale pourrait expliquer les mécanismes possibles des lésions

environnementales dans les TSA, parce que la microglie est connue pour ses réactions aux changements environnementaux et son influence, par des mécanismes épigénétiques, dans le développement du cerveau et de sa plasticité synaptique.

Ces trouvailles sur l'activation neuro-immunitaire chronique dans le cerveau et le SNC sont accompagnées de découvertes dans le sérum, qui suggèrent toutes une **dysrégulation chronique et généralisée des mécanismes immunitaires**. Les personnes atteintes de TSA affichent des réactions excessives ou biaisées de sécrétion de cytokine, une réactivité anormale des cellules T, une fonction modifiées des cellules naturellement tueuses (NK), une activation anormale des cellules dendritiques myélo et des mastocytes (voir « Troubles allergiques et TSA »), ainsi qu'une augmentation de la production d'anticorps et des anomalies dans les globules blancs (Abdallah et coll., 2012; Afaf El-Ansary et coll.-Ayadhi, 2012; Breece et coll., 2013; Enstrom et coll., 2009; Ginsberg et coll., 2012; Hsiao, 2013b -review; Kameno et coll., 2013; Masi et coll., 2014; Molloy et coll., 2006; Naik et coll., 2011; Rodrigues et coll., 2014; Suzuki et coll., 2011).

Récemment, on a découvert un possible lien causal entre la réponse immunitaire altérée et la dysfonction métabolique et mitochondriale dans les TSA (Napoli et coll., 2014) (voir aussi la section « Anomalies métaboliques, dysfonction mitochondriale acquise et stress oxydatif dans les TSA »). De plus, une corrélation a été trouvée entre le taux de dysfonction immunitaire — en particulier le taux de cellules T cytotoxiques en circulation — et la connectivité neurale anormale et les dysfonctions cognitives et exécutives dans les TSA (Al-Ayadhi et Mostafa, 2013; Ashwood et coll., 2011; Han, 2013). De façon similaire, le taux de facteur inhibiteur de la migration des macrophages (MIF), une cytokine impliquée dans la pathogenèse de la septicémie et des maladies inflammatoires et auto-immunes, est accru dans les

ÉTUDE DE CAS 3

Max a 13 ans et est atteint d'autisme de haut niveau. Depuis deux ou trois ans, il a de plus en plus de sautes d'humeur, d'obstination et de légères déficiences cognitives. Ces comportements commencent à affecter sa réussite scolaire. À l'examen, on a trouvé des amygdales érythémateuses et enflées. Les tests sanguins révèlent des taux d'ASOT de 800 (nr > 200), une légère hausse de plaquettes à 420 (nr > 400) et une minime augmentation des ESR, avec 11 (nr > 10). Les résultats sont restés anormaux, mais sous antibiotiques. Max est recommandé à un ORL et subit une ablation des amygdales. Deux semaines plus tard, son humeur s'est améliorée et ses notes à l'école sont revenues à la normale.

TSA et concorde avec la sévérité des symptômes (Grigorenko et coll., 2008).

Ces observations ressemblent aux trouvailles faites dans le cadre d'études sur d'autres maladies inflammatoires ou impliquant le système immunitaire. Ces études associaient l'augmentation du taux de cytokines ou de tissus auto-anticorps à la pathogenèse des lésions neuro-inflammatoires, neurotoxiques et neuronales ainsi qu'aux déficiences comportementales et cognitives subséquentes, comme la sclérose en plaques ou la dysfonction neurologique causées par le VIH.

« *La dysfonction immunitaire joue un rôle de premier plan dans la pathophysiologie des TSA.* » (Abdallah et coll., 2014)

Porter son attention sur les différences immunologiques des TSA pourrait alléger certains des symptômes principaux présents chez au moins un sous-groupe d'individus atteints (Boris et coll., 2007; Chen et coll., 2014; Chez et Guido-Estrada, 2010; Chez et coll., 2012; Duffy et coll., 2014; Gupta et coll., 1996; Kraneveld et coll., 2014; Lv et coll., 2013; Matarazzo, 2002; Ramirez et coll., 2013; Sandler et coll., 2000; Sharma et coll., 2012; Stubbs et coll., 1980). Par exemple, un traitement par intraveineuse d'immunoglobuline (IVIG) a entraîné une amélioration temporaire, mais totale des symptômes d'autisme chez un petit groupe d'individus (Gupta, 2000; Plioplys, 1998). Les futures études devraient s'affairer à distinguer les différences chez ces individus, afin de mieux prédire quels participants sont mieux adaptés à de tels traitements.

Troubles allergiques et TSA : effets des allergies sur le comportement et le neuro-développement

Les troubles allergiques sont beaucoup plus prévalents chez les personnes atteintes de TSA et semblent influencer sur le développement ou la sévérité des symptômes et des comportements problématiques dans au moins un sous-groupe de personnes atteintes. Plusieurs manifestations allergiques, comme l'asthme, les rhinites allergiques, les maladies atopiques (impliquant les IgE) et les intolérances alimentaires, sont communes aux TSA

dans toutes les tranches d'âge (Chen et coll., 2013; Croen et coll., 2014; Kohane et coll., 2012; Schieve et coll., 2012). De plus, il semble y avoir une **association positive entre la fréquence et la sévérité des manifestations allergiques et la sévérité de l'autisme**, où les troubles allergiques seraient liés aux symptômes principaux de l'autisme (les déficiences de communication, d'interaction sociale et les tendances comportementales répétitives et stéréotypées) ainsi qu'aux comportements communément associés au fait « d'être autiste » ou d'avoir des problèmes de « santé mentale » comme l'anxiété, l'hyperactivité et l'irritabilité (Mostafa et coll., 2008; Shibata et coll., 2013).

« *Notre étude, basée sur le plus grand nombre de cas rapportés jusqu'à présent, a des résultats qui soutiennent l'association significative entre les TSA et les troubles allergiques.* » (Chen et coll., 2013)

On a prouvé qu'une exposition aux allergènes nasaux engendrait l'augmentation des symptômes d'autisme chez plus de la moitié des enfants à l'étude (Boris et Goldblatt, 2004), alors qu'un traitement des allergies amenait une amélioration de leurs comportements négatifs et de leur fonctionnement général (Chen et coll., 2013; Jyonouchi, 2010; Schieve et coll., 2012).

Bien qu'on assume généralement que l'inconfort et la douleur associés aux troubles allergiques ne fait qu'aggraver les symptômes comportementaux, il existe des raisons de croire que, comme mentionné plus haut, l'association entre l'autisme et les troubles allergiques serait due au fait qu'ils partagent les

ÉTUDE DE CAS 4

Steven a 5 ans et est atteint d'autisme régressif marqué. Il souffre de troubles du sommeil, d'autorestriction alimentaire et d'hyperactivité marquée. Il n'arrive pas à suivre les consignes, ne mange que des aliments secs riches en amidon. Les parents ont dû mettre un écran de plastique sur leur télévision parce que Steven n'arrêta pas de frapper l'écran. À l'examen, on note ses ganglions enflés et couverts d'érythème et une lymphadénopathie antérieure cervicale réactive. Les tests sanguins révèlent une hausse de marqueurs d'inflammation et des éosinophiles. On lui a administré une dose à long terme de coamoxiclav pour une infection à streptocoque à la gorge. En trois semaines, il s'est calmé, semble plus heureux et mange mieux. Il a commencé à obéir aux consignes en une et deux étapes. Les parents ont réduit les allergènes potentiels dans la chambre et, depuis, Steven dort mieux.

« Les allergies sont facilement traitables; toutefois, les enfants atteints de TSA pourraient être sous-diagnostiqués ou sous-traités pour leurs allergies ou autres maladies infantiles communes à cause de leur difficulté à communiquer. Les praticiens devraient être mis au courant de l'impact potentiel des allergies sur les symptômes comportementaux et l'activité cognitive des enfants ayant un TSA »

Jyonouchi et coll., 2010 'Autism spectrum disorders and allergy: Observation from a pediatric allergy/immunology clinic'

mêmes mécanismes pathologiques (Angelidou et coll., 2011; Mostafa et coll-ayadhi, 2013; Theoharides, 2013; Tsai et coll., 2014). Des preuves additionnelles que **l'activation neuro-immunitaire allergique est, dans certains cas, sous-jacente aux symptômes de l'autisme et aux anomalies comportementales** ont été fournies par des études cliniques animales (de Theije et coll., 2013; Tonelli et coll., 2009).

Une quantité croissante de preuves suggère qu'il existe un lien entre la présence de troubles allergiques, y compris les allergies alimentaires, et le développement comportemental et neurologique (Chang et coll., 2013; Khandaker et coll., 2013; Meldrum et coll., 2012). Les réactions allergiques dues aux IgE et aux non IgE sont toutes deux reconnues comme des facteurs causaux d'anxiété et de troubles de l'humeur. De telles réactions contribuent aux problèmes de concentration, à l'irritabilité, aux tics, à l'hyperactivité, aux troubles du sommeil et à la somnolence de jour, tant chez les enfants que chez les adultes (Dahl et coll., 1995; Shyu et coll., 2012). Les enfants avec des allergies souffrant de problèmes d'apprentissage,

ÉTUDE DE CAS 5

Joseph est un gentil garçon de 10 ans atteint d'autisme régressif. Son apprentissage visuel s'améliore, mais sa parole et son écoute accusent un retard disproportionné. Il fait des otites chroniques et a même subi deux opérations avec tubes. Une évaluation par un ORL a révélé l'échec de la première insertion des tubes et la deuxième aussi, malgré des tubes en titane. La gestion des allergies, les antifongiques et une dose prolongée d'azythromycine n'ont aucun effet sur Joseph. Il est donc référé à une immunologue qui découvre une carence en protéines liant le mannose. Depuis qu'il prend des antibiotiques prophylactiques à long terme, il a fait de bons progrès.

d'hyperactivité, de fatigue, d'incoordination et d'irritabilité ayant reçu un traitement par les allergies ont montré des améliorations marquées dans leurs habiletés à apprendre et à compléter des tests d'intelligence, en plus d'être plus calme et coordonnés (Chen et coll., 2012; Millman et coll., 1976; Price et coll., 1990). De façon similaire, une vaste étude basée sur la population a récemment noté une réduction marquée de l'anxiété, des sautes d'humeur et des comportements négatifs chez les adultes recevant des traitements pour les allergies comparativement à ceux n'étant pas traités (Goodwin et coll., 2012).

Selon le rapport du Neuroallergy Committee of the American College of Allergy:

« Le syndrome d'irritabilité allergique est une façon rapide et quantifiable de définir l'inhabileté à se concentrer et les crises d'irritabilité et de colère qui parfois sont un effet secondaire de la rhinite allergique » (Klein et coll., 1985).

Les troubles allergiques, comme la dermatite atopique et la rhinite allergique, sont caractérisés par un déséquilibre de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HSS) et de l'axe sympathique, déséquilibre qui peut influencer le comportement et la cognition. Ces effets sont probablement engendrés par l'effet de l'histamine sur la sécrétion d'adrénaline, mais aussi par l'activation directe de l'HSS par des molécules pro-inflammatoires relâchées par les mastocytes, lesquelles ont longtemps été associées aux réponses immunitaires causées par le stress (Kalogeromitos et coll., 2007; Liezmann et coll., 2011; Scaccianoce et coll., 2000).

Étant donnée la haute prévalence de troubles allergiques, de réactions hypersensibles provoquées par les non-IgE et de suractivation des mastocytes dans les TSA, en plus d'une suractivation confirmée des axes HSS et sympathique (voir la section « Dysfonction du système nerveux autonome et de l'axe HSS et TSA »), il semble probable que beaucoup de comportements aberrants qui passent souvent comme étant l'« autisme » et, possiblement, certains des symptômes principaux des TSA chez certaines personnes, soient causés ou exacerbés par des réactions allergiques évitables et potentiellement traitables.

Les professionnels de la santé devraient considérer la possibilité des hypersensibilités allergiques et non IgE en présence d'un enfant ou d'un adulte atteint d'autisme et présentant de l'« irritabilité autistique » et une augmentation de l'agressivité, de l'anxiété, de l'incapacité à s'endormir ou à faire ses nuits, de l'incapacité à se concentrer, de l'hyperactivité et de la somnolence de jour. Le traitement des allergies peut entraîner des améliorations des comportements problématiques et du fonctionnement général.

Intolérance non cœliaque au gluten et TSA

Certaines études portant les régimes sans gluten (une protéine du blé et des autres céréales) ni caséine (protéine dans le lait et les produits laitiers) ont été liées au traitement de l'autisme (Whiteley et coll., 2013). Le plus récent examen systématique de Cochrane sur les régimes sans gluten ni caséine et les TSA, publié en 2008, concluait que des études cliniques d'envergure et rigoureuses, aléatoires et contrôlées étaient toujours nécessaires. D'après les résultats cliniques disponibles à l'époque, la revue arrivait au constat que « le régime ne posait aucun danger ». Elle en identifiait également les effets bénéfiques en matière d'amélioration des traits autistiques, de l'isolation sociale et de la communication et des interactions en général (Millward et coll., 2008). Les études se poursuivent dans le domaine (Buie, 2013; Whiteley et coll., 2010), et portent en particulier sur l'identification des meilleurs et pires participants d'un tel régime (Pedersen et coll., 2013; Whiteley et coll., 2014).

Le débat bat encore son plein en ce qui concerne la

ÉTUDE DE CAS 6

Sally a 11 ans et est atteinte d'autisme régressif tardif. Elle s'est présentée à nous après six mois d'automutilation s'aggravant, de coups sur la tête, d'obsessions et d'agressivité épisodique envers les autres. Avant, Sally était plutôt placide et ne souffrait que de certains comportements obsessifs. À l'examen, Sally se tenait souvent la tête et semblait mal tolérer les lumières vives. Lorsqu'on lui a demandé où elle avait mal, Sally a pointé sa tête. À part une sensibilité à la crête iliaque, nous n'avons rien trouvé. Des tests sanguins ont montré des taux d'ASOT de 800 (nr >200), d'ESR de 12 et de plaquettes à 350. Le facteur rhumatoïde était significativement élevé, à 104 (nr >14). On lui a administré de la coamoxiclav et de la prédnisolone, en plus de la référer au Paediatric Neurology et Rheumatology. Après trois jours, ses symptômes avaient diminué grandement. Les comportements agressifs et d'automutilation ont disparu et Sally est redevenue placide. La parole s'est grandement améliorée, permettant à Sally d'exprimer des douleurs généralisées aux articulations.

nature de l'effet du gluten sur les symptômes de l'autisme et son mode d'action spécifique. La présence des conditions relatives au gluten, comme la maladie cœliaque, chez des personnes atteintes d'autisme a été indiquée (Barcia et coll., 2008) dans des rapports de cas. Ceux-ci ont noté une chute de la présentation de l'autisme lorsqu'un régime sans gluten ni caséine est prescrit dans le cas de double diagnostic d'autisme et de maladie cœliaque (Genius et coll., 2010; Herbert et Buckley 2013; Whiteley et coll., 2014). La **déficience de plusieurs enzymes digestifs**, comme la lactase et les disaccharidases, a été observée chez les personnes atteintes de TSA, et pourrait être responsable de l'incapacité à digérer ou à absorber certains aliments, mais aussi expliquer la réponse bénéfique d'un régime limitatif chez certaines personnes (Horvath et coll., 1999; Kushak et coll., 2011; Williams et coll., 2011; 2012). Lors d'un sondage des familles touchées par les TSA (n=304) mené en 2014 par Treating Autism, près de 90 % des répondants avaient effectué des changements dans le régime de leur enfant atteint de TSA. De ce nombre, 94 % des répondants rapportaient des améliorations, contre moins de 1 % rapportant un empirement des symptômes et comportements. Chez ceux ayant vécu des améliorations, 30 % parlaient de changements « transformant leur vie » (Treating Autism, 2014).

« Les résultats indiquent que la réponse immunitaire de l'anti-gliadine chez les patients atteints d'autisme est susceptible d'impliquer un mécanisme distinct de la maladie cœliaque » (Lau et coll., 2013)

De récentes études cliniques d'envergure à double insu ont confirmé l'existence de **l'intolérance non cœliaque au gluten comme nouvelle entité clinique**, et une classification des sensibilités au gluten de nature non cœliaque a été introduite. On

« Développer des traitements efficaces et améliorer les soins donnés aux personnes atteintes de TSA tout au long de leur vie demeure des priorités urgentes. »

James M. Perrin, MD, Harvard Medical School, President-elect of the American Academy of Pediatrics

s'interroge encore sur la prévalence et les manifestations cliniques des intolérances non cœliaques au gluten, et des mesures sont mises en place pour les caractériser correctement, notamment à l'aide de marqueurs cliniques. À l'heure actuelle, le diagnostic d'intolérance non cœliaque au gluten est basé sur des critères d'exclusion et sur l'élimination dans le régime d'aliments contenant du gluten suivi d'une période d'exposition volontaire pour en évaluer les effets sur la santé du patient (Dodou et coll., 2014; Sapone et coll., 2012).

Les patients avec des antécédents d'allergies ou de maladies atopiques sont plus susceptibles de souffrir de sensibilités alimentaires non cœliaques (Carroccio et coll., 2012; Massari et coll., 2011). Puisque les enfants atteints de TSA sont plus susceptibles de souffrir d'atopie et d'allergies, il est **nécessaire d'envisager les possibles sensibilités non cœliaques au gluten ou au blé**, surtout en présence du syndrome du côlon irritable. Il est aussi à noter que Carroccio et coll. (2013) ont trouvé que la principale caractéristique histologique de la sensibilité non cœliaque au blé est l'infiltration d'éosinophiles dans les muqueuses. Cette trouvaille histologique a été observée chez un grand

pourcentage d'enfants atteints d'autisme et semble chuter chez les enfants suivant un régime sans gluten (Ashwood et coll., 2003; Chen et coll., 2010).

« **La déficience en lactase n'étant pas associée à une inflammation intestinale ou une blessure est commune chez les enfants atteints d'autisme et pourrait contribuer à un inconfort et une douleur abdominale, ainsi qu'à des comportements aberrants observables** » (Kushak et coll., 2011).

En dehors des cas répondants aux critères sérologiques et histologiques pour un diagnostic cœliaque, de plus en plus de preuves émergent concernant un type d'intolérance non cœliaque au gluten chez certaines personnes atteintes de TSA. Ludvigsson et coll. (2013) rapportent la présence d'une sérologie cœliaque positive, accompagnée toutefois d'une muqueuse intestinale normale dans les cas de TSA. D'autres groupes ont rapporté des résultats similaires avec la **réaction immunitaire au gluten chez les personnes atteintes de TSA** (Lau et coll., 2013; de Magistris et coll., 2013). Ces résultats se recoupent avec d'autres données suggérant une déficience dans la paroi intestinale (hyperperméabilité intestinale) dans certains cas (de Magistris et coll., 2010). De façon particulièrement pertinente pour l'autisme, on compte les trouvailles de Caio et coll., qui ont assisté à la normalisation des taux de réactivités des mêmes anticorps et mastocytes chez des patients avec intolérance non cœliaque au gluten qui suivaient un régime sans gluten pendant six mois : « La disparition des anticorps anti-gliadine de type IgG chez les patients

avec une intolérance non cœliaque au gluten concorde avec le suivi d'un régime sans gluten strict et une bonne réponse clinique au retrait du gluten » (Ciao et coll., 2014). En outre, la relation possible entre l'intolérance au gluten et la sérologie cœliaque dans certains cas d'épilepsie pourrait être pertinente en ce qui a trait à l'autisme, tel qu'on le mentionne plus bas (voir la section « Épilepsie et TSA »).

« **Chez les enfants avec des manifestations neurologiques floues probablement d'origine auto-immune, le titrage des auto-anticorps anti-TG2 devraient être déterminés, étant donné la possibilité de sensibilités au gluten. Un régime sans gluten demeure le seul traitement efficace rapporté jusqu'à maintenant, et devrait ce faisant être recommandé à tout patient souffrant de sensibilité au gluten, peu importe ses manifestations.** » (Jorge et coll., 2014)

Il est important dans ce contexte de souligner que plusieurs types de dysfonctions neurologiques sont des manifestations bien connues de la sensibilité au gluten chez les humains, et que celles-ci peuvent avoir lieu même en l'absence de symptômes intestinaux. **Les professionnels de la santé devraient prendre connaissance de la possibilité d'une intolérance non cœliaque chez certains patients atteints de TSA, surtout ceux souffrant de maladies atopiques, de migraines et de troubles d'anxiété ou d'humeur.** On conseille aux cliniciens de se familiariser avec les présentations neurologiques communes de l'intolérance au gluten, comme l'épilepsie, l'ataxie, la neuropathie, les migraines, les sautes d'humeur et l'anxiété, ainsi qu'avec le moyen de diagnostiquer cette maladie (Hadjivassiliou, 2014; Peters et coll., 2014).

Auto-immunité et TSA

La connexion entre les troubles auto-immuns chez les mères et les TSA chez leur progéniture est mise en place grâce à une foule d'études démontrant chez eux une plus haute prévalence d'antécédents familiaux de conditions auto-immunes que dans la population générale. Les conditions de maternité, comme le diabète, l'arthrite rhumatoïde, le lupus, le psoriasis, la maladie cœliaque, le syndrome des anti-phospholipides et la maladie thyroïdienne

auto-immune sont significativement associés à un risque accru de TSA chez la progéniture (Abisror et coll., 2013; Atladóttir et coll., 2009; McDougale et Carlezon, 2013; Mostafa et coll., 2014; Sweeten et coll., 2003). Une récente étude d'envergure rapportait que des troubles auto-immuns étaient trouvés de 20 à 30 % plus souvent chez les femmes adultes ayant un TSA que le groupe témoin (Croen et coll., 2014). De plus, les anticorps réactifs dans le cerveau se trouvent en plus grand nombre chez les mères d'enfants atteints de TSA. Il a été suggéré que **l'autisme relatif aux anticorps maternels pourrait représenter plus de 20 pour cent des cas d'autisme idiopathique** (Brimberg et coll., 2013; Xu et coll., 2013).

Une corrélation a été trouvée entre les taux d'anticorps maternels et la sévérité des problèmes de communication et de fonctionnement adaptatif (Piras et coll., 2014). Cette corrélation pourrait être expliquée par une étude expérimentale qui notait que les anticorps IgG reliés à l'autisme provenant des mères d'enfants ayant l'autisme altéraient la croissance normale du cerveau et les comportements sociaux chez les primates (Bauman et coll., 2014). Les anticorps maternels associés à l'autisme pourraient avoir un impact sur le développement cérébral et mener à une hypertrophie anormale (Nordahl et coll., 2013).

Au vu des rapports publiés sur la régression vers l'autisme des enfants ayant contracté une encéphalite des récepteurs NMDA mentionnés plus haut, il est nécessaire de considérer le potentiel rôle causal des anticorps liés au lupus (et les anticorps similaires) dans certains cas d'autisme idiopathique (Vinet et coll., 2014). Les auto-anticorps des récepteurs du glutamate et des canaux du calcium devraient faire l'objet d'une attention particulière, puisque le glutamate est un neurotransmetteur essentiel dans la réponse émotionnelle et la plasticité synaptique. L'action neurotoxique de ces anticorps

« Perpétuer le mythe de l'autisme comme trouble principalement génétique ne rend absolument pas service à ceux qui pourraient profiter de traitements et détourne l'attention des causes non génétiques. »

Prof Richard Deth, Northeastern University, Boston

ÉTUDE DE CAS 7

Jameel a 5 ans. Il se développe normalement jusqu'à 15 mois, où il souffre d'une fièvre continue durant 3 semaines. Sa communication, sa socialisation et son comportement sont affectés à partir de ce moment; toute parole et tout contact visuel disparaissent et il souffre de troubles du sommeil marqués et s'auto-impose un régime limité. Des symptômes gastro-intestinaux se présentent très tôt et incluent la distension abdominale, des selles malodorantes alternant entre diarrhée et constipation. Il devient susceptible aux otites, ses lèvres sont fendues et ses yeux sont couverts de cernes d'allergies. De plus, il souffre de dermatite chronique et vit des épisodes de mutilation (il se cogne la tête) toutes les 2 heures.

Jameel a reçu un diagnostic d'autisme à 2 ans et 7 mois. À l'examen, il est maigre, angoissé, non coopératif et très en colère. Des tests en laboratoire révèlent une foule de problèmes : taux élevé d'IgE total et d'éosinophiles (confirmant la présence d'allergies alimentaires et par inhalation), un bas compte des cellules tueuses naturelles, une hausse marquée de l'antistreptolysine O, des carences en fer, en vitamine D, en oméga 3 ainsi que des taux élevés d'acide propionique, d'acide hippurique et d'acide hydroxyphényacétique -4. Les traitements efficaces ont été un régime d'exclusion, une bonne hygiène de l'environnement, la correction des carences et un mélange d'antimicrobiens contre la prolifération des bactéries intestinales. Après trois mois, le sommeil est normalisé, et la vocalisation, le contact visuel et la compréhension se sont améliorés. Les coups sur la tête ont cessé et la digestion va mieux.

maternels et des cytokines causerait, selon les études animales, un développement cérébral et des comportements anormaux dans la descendance (Faust et coll., 2010; Lee et coll., 2009; Meszaros et coll., 2012).

« *Les anticorps anti-cerveau jouent un rôle pathoplastique important dans l'autisme. Une exposition prénatale ou postnatale à ces anticorps augmente la sévérité de l'autisme en affaiblissant les procédés cognitifs et le fonctionnement adaptatif, en augmentant les stéréotypies motrices, en altérant le cycle du sommeil et en retardant le neuro-développement ou en le mettant à terme, en particulier du langage verbal et non verbal. Nos résultats, en plus des autres études effectuées sur des échantillons indépendants, soutiennent l'utilisation potentielle des anticorps anti-cerveau comme biomarqueur prédisant la sévérité de l'autisme et des caractéristiques cliniques des TSA, en plus de fournir d'autres avenues possibles pour des stratégies de traitements thérapeutiques et préventifs.* »
(Piras et coll., 2014)

Enfin, on a observé une **association récurrente entre les taux sériques de plusieurs anticorps chez les personnes atteintes de TSA et la sévérité des symptômes d'autisme** (Chen et coll., 2013; Frye et coll., 2012; Mostafa et coll.-Ayadhi, 2012). Une étude récente a trouvé que les enfants atteints de TSA ayant des antécédents familiaux d'auto-immunité avaient une fréquence significativement plus haute d'anticorps systémiques antinucléaires dans le sérum pouvant contribuer aux lésions des tissus par plusieurs mécanismes, dont la neuro-toxicité (Mostafa et coll., 2014). Tel que mentionné plus haut, des rapports préliminaires sur la thérapie aux stéroïdes améliorant à long terme les symptômes des enfants atteints d'autisme régressif donneraient du poids aux théories selon lesquelles les procédés auto-immuns joueraient un rôle pathologique dans

ÉTUDE DE CAS 8

David a 34 ans et est atteint d'autisme léger à modéré. Depuis deux mois, il souffre de crises de colère agressives inexplicables. Malgré une bonne capacité à communiquer, il n'arrive pas à expliquer ses crises. L'examen n'a rien révélé. Un examen de routine a toutefois détecté du *H.Pylori*. Ses crises ont cessé après l'éradication de la bactérie et un mois de traitements par IPP.

certaines formes d'autisme idiopathique (Duffy et coll., 2014).

Ces trouvailles ont poussé beaucoup de chercheurs et de cliniciens à croire que les mécanismes auto-immuns pourraient causer au moins un sous-groupe de personnes atteintes de TSA ou en être un facteur. De nombreuses études en cours cherchent à mieux déterminer les mécanismes pathologiques auto-immuns de l'autisme afin de développer des tests et des traitements ciblés. **Les professionnels de la santé, en particulier les immunologues, les neurologues et tous les spécialistes référés, devraient prendre connaissance de potentiel rôle pathologique que les auto-anticorps pourraient jouer chez certains patients atteints de TSA, surtout ceux ayant des antécédents familiaux de maladies auto-immunes ou d'épilepsie.**

« *Les enfants atteints d'autisme qui ont un titrage élevé d'anticorps systémiques dans le sérum devraient être suivis à intervalle régulier pour détecter le développement de possibles signes et symptômes de maladies systémiques auto-immunes* »
(Mostafa et coll., 2014)

Système immunitaire et TSA : recherches cliniques et translationnelles

De plus en plus de preuves suggèrent que l'environnement prénatal, en particulier l'environnement immunitaire maternel, joue un rôle crucial dans certains cas de TSA. En plus des anticorps maternels, mentionnés plus haut, les symptômes d'autisme et les pathologies neuro-immunes peuvent être causés chez la progéniture par exposition maternelle aux infections, aux médiateurs immuns d'inflammation et à certains types de médicaments. Ces résultats ont été déduits des antécédents maternels et observés lors d'expériences animales. De nombreuses études sur des rongeurs montrent que l'exposition à des agents inflammatoires cause, selon le genre, des perturbations neurologiques, comportementales et cognitives, en plus d'anomalies immunitaires permanentes chez les jeunes animaux (Dada et coll., 2014; Elmer et coll., 2014; Foley et coll., 2014; Gibney et Drexhage, 2013; Onore et coll., 2014) et de

perturbations dans la composition de leur microbiote et dans les taux de sérotonine et d'autres neurotransmetteurs de leur système gastro-intestinal (de Theije et coll., 2014). L'activation immunitaire de la mère dans des **modèles de l'autisme chez des primates** produit des symptômes qui se confondent avec les principaux domaines de diagnostic des TSA, dont les **comportements répétitifs et une déficience de la communication et des interactions sociales**. De plus, l'émergence de ces perturbations coïncide avec l'apparition des symptômes d'autisme chez les bambins humains (Bauman et coll., 2013; Martin et coll., 2008).

« *La modélisation de l'association épidémiologique entre l'exposition immune prénatale et le développement altéré du cerveau et du comportement chez les rongeurs a produit une quantité exceptionnelle de données soutenant l'idée que les anomalies neuro-développementales provoquées par le système immunitaire auraient un rôle à jouer dans les principales maladies psychiatriques.* »
(Meyer, 2014)

La correction, par traitements immunomodulateurs, des anomalies immunes chez les animaux exposés a permis la normalisation de leur fonction immunitaire et, de façon plus importante, engendré des améliorations des fonctions cognitives et le **renversement des symptômes et comportements relatifs à l'autisme** (Kipnis et coll., 2004; Hsiao et coll., 2012; Naviaux et coll., 2014).

On sait que l'activation du système immunitaire mène à des remaniements structurels et fonctionnels dans les systèmes nerveux central et autonome, changements qui se répercutent sur le comportement. Une inflammation périphérique prolongée, même si elle est subclinique, cause des **réactions débilitantes, caractérisées par une diminution de la motivation sociale et de l'affection, des comportements répétitifs**, l'évitement de nouvelles situations, une hausse de l'anxiété, une réduction de l'exploration de l'environnement, des restrictions alimentaires auto-imposées et de nombreux autres symptômes qui ressemblent de près à ceux des TSA (Kohman et coll., 2009; Patterson, 2012; Yee et Prendergast, 2011).

De façon similaire, les présentations de patients

« Si le trouble gastro-intestinal est reconnu et que le traitement médical fonctionne, les comportements problématiques pourraient diminuer. Si les douleurs abdominales et l'inconfort ne cessent pas, il est possible que la médication psychotrope ne soit pas efficace et même qu'elle aggrave le problème si elle a des effets gastro-intestinaux nocifs. »

Buie et coll., 2010 'Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report.'

souffrant d'inflammation chronique, de maladie infectieuse ou auto-immune ou suivant un traitement aux cytokines sont la preuve que la dysrégulation immunitaire peut affecter le comportement, l'humeur, la personnalité et la fonction cognitive des humains. En ce qui concerne les infections du système nerveux central ou périphérique (par exemple dans le système gastro-intestinal ou les sinus), l'apaisement des réactions auto-immunes ou l'arrêt d'un traitement à base d'agents d'inflammation mènent souvent au **renversement et à la normalisation du comportement et au retour d'une fonction cérébrale normale** (Dantzer and Kelley, 2007; Kraneveld et coll., 2014; Myint et coll., 2009; Siegel et Zalcman, 2008; Wolters et coll., 1994).

Le lien entre la dysfonction immune et les TSA est approfondi par des études multigénomiques qui ont trouvé des liens entre les gènes responsables des signaux inflammatoires, qui prédisposent les personnes à des réponses immunes aberrantes aux infections, et le risque de développer l'autisme (Al-Hakbany et coll., 2014; Herbert et coll., 2006; Grigorenko et coll., 2008; Saxena et coll., 2012; Ziats et Rennert, 2011). Des associations génomiques entre les TSA et certaines maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques ont été découvertes (Jung et coll., 2011), et plusieurs études impliquant un grand échantillonnage de cohortes de naissances européennes ont trouvé une perturbation des réponses immunes et des marqueurs pro-inflammatoires chez les mères et leurs enfants qui plus tard ont été diagnostiqués avec l'autisme (Abdallah et coll., 2012; 2014; Brown et coll., 2013; Zerbo et coll., 2013). En outre, les liens causals entre la rubéole prénatale (Chess, 1971) et les infections par cytomégalovirus ont été observés à répétition

« Bien que les facteurs génétiques y soient pour quelque chose, leur rôle est significativement moins important qu'on le croyait dans les premières études sur l'autisme chez les jumeaux... Notre étude fournit des preuves que le taux de concordance chez les jumeaux dizygotes a été sérieux sous-estimé et que l'influence de facteurs génétiques dans le développement de l'autisme, elle, a été surestimée. »

Hallmayer et coll., 2011 'Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism'

(Ivarsson et coll., 1990; Markowitz, 1983; Sakamoto et coll., 2014; Stubbs et coll., 1980; Sweeten et coll., 2014). Il semblerait que la fonction du placenta est un des facteurs déterminants des problèmes neuro-développementaux à la suite d'infections congénitales (Kitajima et coll., 2012; Walker et coll., 2013b).

Dans ce contexte, il est nécessaire de mentionner que les plus rigoureuses études basées sur d'imposants échantillons de population de jumeaux et l'autisme jusqu'ici ont trouvé que « la susceptibilité aux TSA peut dépendre de l'hérédité génétique et du partage de l'environnement prénatal », et « même si les facteurs génétiques jouent aussi un rôle important, ils sont significativement moins importants que l'estimaient les précédentes études sur les jumeaux et l'autisme » (Hallmayer et coll., 2011; Sandin et coll., 2014).

La variabilité génétique prédispose sans doute à une susceptibilité accrue à l'exposition environnementale, parce que les données actuelles sur le risque génétique de TSA, bien que limitées, portent principalement sur les gènes immuns (voir plus haut). **L'importance des facteurs environnementaux dans le risque d'autisme** semble confirmée par les études ayant trouvé des déficiences dans la méthylation et une dysrégulation épigénétique des gènes associés à l'autisme (Wong et coll., 2014; Zhu et coll., 2014). Par ailleurs, l'étude d'association génomique la plus importante, portant sur plus de 5000 personnes, n'a pas réussi à détecter une association génique spécifique et constante (Anney et coll., 2012; Liu et coll., 2013; Pinto et coll., 2010; Wang et coll., 2009; Weiss et coll., 2009). Ces études

ont toutefois identifié un petit nombre de personnes atteintes de TSA montrant des remaniements génétiques uniques appelés variation du nombre de copies, ou VNC. Les effets de ces variantes génétiques sur le risque de TSA seraient somme toute « modestes », comme en attestent Pinto et coll. 2010 : « la fraction étiologique dans la population... est estimée à 3,3 % ». Cela veut dire que 96,7 % des cas de TSA ne peuvent être attribués à ces remaniements génétiques.

Comorbidités gastro-intestinales et flore bactérienne anormale dans les TSA

Les problèmes gastro-intestinaux sont surreprésentés dans les TSA et peuvent parfois être associés aux problèmes de comportements, à l'hypersensibilité sensorielle, aux troubles du sommeil, aux comportements rigides compulsifs, à l'agressivité, à l'anxiété et à l'irritabilité (Chaidez et coll., 2013; Chandler et coll., 2013; Mazefski et coll., 2013; Mazurek et coll., 2012; Peters et coll., 2013; Schurman et coll., 2012). La plus importante méta-analyse jamais faite, publiée dans l'édition d'avril 2014 de Pediatrics, confirme le lien fort entre les problèmes gastro-intestinaux et l'autisme (McElhanon et coll., 2014), et les résultats d'une grosse étude basée sur la population menée par le US CDC a montré que les enfants atteints de TSA, en plus d'accumuler les besoins de soins non satisfaits, souffrent de beaucoup plus de problèmes gastro-intestinaux que les enfants ayant d'autres déficiences développementales, que ceux avec des troubles d'apprentissage et que le groupe témoin (Schieve et coll., 2012). Les problèmes gastro-intestinaux sont aussi beaucoup plus présents chez les adultes atteints de TSA que la normale, comme en témoigne la plus importante étude du genre, qui a analysé les dossiers médicaux de plus de 2,5 millions d'adultes (Croen et coll., 2014).

Ces dernières années, on reconnaît de plus en plus les comorbidités gastro-intestinales (**pathologique et fonctionnelle**) chez les personnes atteintes d'autisme. Parmi ces comorbidités, on compte la diarrhée, la constipation, la perméabilité accrue de l'intestin, les reflux gastro-œsophagiques, les déficiences en enzymes digestifs et la dysbiose

bactérienne (de Magistris et coll., 2010; 2013; Horvath et coll., 1999; Kushak et coll., 2011; Ming et coll., 2012; Persico et Napolioni, 2012; Wang et coll., 2012; Williams et coll., 2011). Durant les endoscopies d'enfants atteints de TSA, on a noté de hauts taux d'hyperplasie nodulaire lymphoïde, d'œsophagite, de gastrite, de duodénite et de colite, et les preuves préliminaires suggèrent que certaines caractéristiques d'**inflammation gastro-intestinale pourraient être uniques à l'autisme** (Horvath et coll., 1999; Torrente et coll., 2004; Walker et coll., 2013).

« **Le fait de ne pas reconnaître les troubles gastro-intestinaux, en particulier l'œsophagite de reflux et la mauvaise absorption des disaccharides, pourrait contribuer aux problèmes comportementaux des patients non verbaux atteints d'autisme.** » (Horvath et coll., 1999)

La **forte corrélation entre les symptômes gastro-intestinaux et la sévérité de l'autisme** indiquent que les enfants étant plus sévèrement atteints par l'autisme sont plus susceptibles de souffrir de graves symptômes gastro-intestinaux (Adams et coll., 2011; Gorrindo et coll., 2012; Wang et coll., 2011). Les études récentes ont aussi confirmé que, contrairement à ce que l'on croyait, la présence de dysfonction gastro-intestinale chez les enfants atteints d'autisme **n'est pas associée à des habitudes diététiques distinctes** ou à la prise de médicaments. Les **observations des parents sur la dysfonction gastro-intestinale de leur enfant concordent grandement avec les plus récents diagnostics cliniques** de cette dysfonction (Gorrindo et coll., 2012).

Un document de consensus publié dans le journal de l'American Academy of Pediatrics recommande les prestataires de soins de santé soient conscients des manifestations comportementales des troubles gastro-intestinaux chez les patients atteints de TSA, « parce qu'ils peuvent être atypiques et évidents

seulement dans un changement de comportement, représentant ce faisant un défi de taille à la fois pour les parents et les prestataires de soins » (Furuta et coll., 2012). Ce document identifiait que, chez les enfants atteints de TSA, des symptômes subtils ou atypiques pourraient indiquer la présence de constipation, et que le dépistage, l'identification et le traitement des causes sous-jacentes de la constipation à l'aide d'une approche délibérée sont nécessaires.

Chez les personnes ayant l'autisme, les présentations atypiques de problèmes gastro-intestinaux communs peuvent inclure l'apparition ou l'intensification de comportements « autistiques » sans lien évident, comme **l'automutilation, l'irritabilité, l'agressivité et les mouvements et gesticulations étranges** (Buie et coll., 2010).

« **La dysfonction gastro-intestinale chronique était prévalente... dans cette cohorte. Les symptômes de dysfonction gastro-intestinale étaient associés aux troubles du sommeil et aux intolérances alimentaires. Il est donc important de considérer une telle association lorsqu'on évalue et traite ces conditions.** » (Kang et coll., 2014)

Dans un autre article publié dans Pediatrics, le besoin d'examen approprié était souligné de façon similaire : « Malgré l'ampleur de la question, les potentiels problèmes gastro-intestinaux ne sont pas considérés de façon routinière dans les évaluations des TSA. Cette façon de faire reflète sans doute plusieurs facteurs, comme la variabilité du taux de rapport des problèmes gastro-intestinaux, les controverses en ce qui a trait à la relation entre les symptômes gastro-intestinaux et les causes admises de l'autisme, la capacité verbale limitée de beaucoup de patients atteints de TSA et l'absence de **reconnaissance chez les cliniciens que les manifestations comportementales des enfants atteints de TSA sont des indicateurs de problèmes gastro-**

ÉTUDE DE CAS 9

Luke a 5 ans et est atteint d'autisme régressif. Grâce à un traitement intensif, il a fait de bons progrès, mais souffre toujours d'anxiété en situation sociale. Ses parents déplorent qu'il souffre d'une terreur incontrôlée dès qu'il se trouve à proximité d'un parc animé, les forçant à n'amener leur fils que très tôt le matin. À l'examen, il avait un pouls de 100 bpm, avec augmentation lorsque le questionnaire. On lui a administré une dose de 20 mg de propranolol tous les matins et 10 mg en après-midi. L'anxiété sociale a immédiatement disparu. En une semaine, Luke pouvait jouer pendant plus de 30 minutes dans un parc animé. Son développement s'est amélioré davantage depuis.

intestinaux (comme la douleur, l'inconfort ou la nausée). Ainsi, que les problèmes gastro-intestinaux dans cette population soient directement imputables à la pathophysiologie de l'autisme ou strictement une condition comorbide reste à déterminer. La pratique clinique et la recherche semblent toutefois confirmer, jusqu'à présent, le rôle important de ces problèmes dans les TSA et leur impact sur les enfants, leurs parents et les cliniciens. » (Cory et coll., 2012).

Des analyses de la flore bactérienne chez les personnes atteintes de TSA ont fréquemment révélé la présence de bactéries anormales qui sont absentes chez les personnes en bonne santé, en plus de la translocation de certaines bactéries dans des parties du système gastro-intestinal ne les accueillant pas normalement (De Angelis et coll., 2013; Ekiel et coll., 2010; Finegold et coll., 2002; 2010; Parracho et coll., 2005; Williams et coll., 2012). Les comptes-rendus systématiques de Cao et coll. (2013) et de Hsiao (2014) fournissent d'excellents résumés des données récoltées par les études récentes dans ce domaine, respectivement jusqu'à octobre 2013 et mars 2014. Ils n'incluent toutefois pas plusieurs études importantes qui ont été refaites, comme celle par Wang et coll. (2013) sur la présence d'espèces de *Sutterella* dans les cas de TSA.

« Nos résultats suggèrent que les cliniciens devraient chercher des symptômes de constipation et de diarrhée ou des taches dans les sous-vêtements chez les enfants atteints de TSA qui ont des comportements rigides compulsifs marqués. »
(Peters et coll., 2013)

Des changements métaboliques ou biochimiques détectés dans l'urine des personnes atteintes de TSA confirment davantage la présence d'anomalies dans le microbiote intestinal, telles que révélées dans les

selles et les tissus iléaux (Ming et coll., 2012; Yap et coll., 2010). Une endotoxémie a également été observée chez les patients atteints de TSA, et le **taux sanguin de toxines bactériennes** semblait en corrélation avec la sévérité des symptômes de l'autisme (Emanuele et coll., 2010). On croit que cette corrélation est due à la présence accrue de bactéries pathogènes et à l'augmentation de la perméabilité intestinale propres aux TSA. Une petite étude clinique sur la vancomycine par voie orale a noté une chute des comportements associés à l'autisme après traitement (Sandler et coll., 2000). Cette observation, qui a depuis été confirmée par des rapports cliniques, des études de cas et des expériences animales contrôlées, pointe davantage la possible corrélation entre les taux de bactéries pathogènes et la sévérité des symptômes d'autisme (Hsiao et coll., 2013; Ramirez et coll., 2013).

« Lors des visites médicales suivantes, le patient a communiqué un fort désir de continuer le traitement, à cause des améliorations de sa santé et de sa qualité de vie. Dans le cas de ce patient, un traitement répété à base d'antibiotiques a grandement amélioré sa fonction gastro-intestinale et grandement fait diminuer la douleur lors de la selle et les comportements agressifs et d'automutilation »
(Ramirez et coll., 2013)

Comme cela est mentionné plus haut, la douleur et les nausées influencent profondément l'humeur, la cognition et le comportement, dont la sociabilité et la communication. De la même façon, l'inflammation et les infections chroniques de la paroi gastro-intestinale sont associées à une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires en circulation ayant un effet direct sur le comportement, l'anxiété, la motivation, la socialisation, l'évitement des situations nouvelles et l'adhérence à une routine et à des

ÉTUDE DE CAS 10

Maryam a 4 ans et est atteinte d'autisme régressif. Au moment de la rencontre, elle souffre de réveil fréquent, d'angoisse épisodique, et, lorsque questionnée directement, de gesticulations. Ses selles sont malodorantes, de consistance variable et pouvant causer l'inconfort. En matière de développement, Maryam n'a appris que quelques mots et fait de lents progrès. Sa mère croit que cette lenteur est attribuable au manque de sommeil et à une douleur qu'elle ressent. Sa peau est pâle et sèche. Il y a sensibilité de la crête iliaque. Des tests sanguins ont révélé un taux d'ESR de 45 et une anémie due à une carence en fer. Elle est référée à un gastroentérologue qui lui conseille un régime sans gluten, caséine, ni soya. Les symptômes se sont depuis grandement améliorés. Maryam a l'air généralement plus heureuse : elle a commencé à faire ses nuits, à aller à la selle de façon normale et sa parole et son développement se sont améliorés. Ses ESR sont tombés à 25 après 2 mois et à 19 après 4 mois. Après un an, ils sont descendus à 9.

« Étant donné l'extrême hétérogénéité des TSA et des autres troubles neuro-développementaux, le traitement efficace des personnes atteintes de TSA passera sans doute par une approche médicale personnalisée qui tient compte des différences étiologiques et phénotypiques de chaque individu. »

Lajonchere et coll. 2012 'Leadership in Health Care, Research, and Quality Improvement for Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders: Autism Treatment Network and Autism Intervention Research Network on Physical Health'

Anomalies métaboliques, dysfonction mitochondriale acquise et stress oxydatif dans les TSA

Il existe désormais des preuves substantielles que la dysfonction mitochondriale, la dérégulation du métabolisme énergétique – y compris du métabolisme énergétique cérébral, la perturbation du métabolisme du soufre et des acides aminés, des taux élevés de stress oxydatif et une dérégulation de la méthylation sont plus communs chez les personnes atteintes d'autisme et pourraient jouer un rôle pathologique important chez au moins un sous-groupe de TSA (Goh et coll., 2014; Weissman et coll., 2008). Alors que la production d'énergie cellulaire dans le cerveau est amoindrie par l'autisme, on a noté une élévation du stress oxydatif en plus d'une chute marquée de taux de glutathion et d'autres antioxydants dans le corps, dont les cellules immunes comme les leucocytes (Chauhan et coll., 2012; Ghezzi et coll., 2013; Gu et coll., 2013; Legido et coll., 2013; Muratore et coll., 2013; Napoli et coll., 2014; Rose et coll., 2012; 2014). Selon une étude, les taux de stress oxydatif et de dysfonction mitochondriale sont fortement liés à la sévérité de l'autisme, suggérant une vulnérabilité accrue au stress oxydatif chez ceux qui ont des déficiences plus sévères (Essa et coll., 2013). Une corrélation entre la sévérité des déficiences cognitives et sociales et la déficience des mécanismes de détoxification dans les TSA est plus encore illustrée par les résultats préliminaires d'une étude, qui notait des taux augmentés de plusieurs métaux et substances toxiques chez les enfants atteints de TSA, en plus d'une chute de l'activité du glutathion-

actions répétitives. Les pathogènes ou médiateurs dérivés du système immunitaire interagissent ainsi avec les voies neurales endocriniennes et périphériques, comme le système nerveux entérique et le système nerveux autonome, ce qui affecte grandement la fonction cérébrale (Cryan et Dinan, 2012; Goehler et coll., 2005; Goehler et Gaykema, 2009; Sharkey et Kroese, 2000). Dans les modèles d'autisme chez les animaux, ces derniers étant exposés très tôt aux toxines bactériennes ont développé des traits autistiques (Baharoori et coll., 2012; de Theije et coll., 2013a; MacFabe et coll., 2011; Willette et coll., 2011), ce qui peut être en grande partie renversé en changeant la composition de la flore bactérienne intestinale (Hsiao et coll., 2013; Kim et coll., 2013).

« L'émergence du concept de l'axe microbiote-intestin-cerveau suggère que la modulation du microbiote intestinal pourrait être une stratégie efficace pour développer de nouveaux traitements contre les troubles complexes du SNC. »
(Cryan, 2012)

Les infections gastro-intestinales subcliniques, comme la prolifération de bactéries dans le petit intestin, affectent le développement normal du cerveau et son fonctionnement, en plus de créer de l'anxiété et des comportements aberrants. Ces effets sont engendrés principalement par la dérégulation de l'axe HSS, du système nerveux autonome, du nerf pneumogastrique et de la signalisation de la sérotonine, symptômes qui sont tous anormaux dans l'autisme (Diaz Heijtz et coll., 2011; Foster et McVey Neufeld, 2013) (voir aussi « Dysfonction du système nerveux autonome et de l'axe HSS dans les TSA »).

Les professionnels de la santé devraient envisager la possibilité d'une dysfonction gastro-intestinale chez les patients atteints de TSA, en particulier chez ceux qui présentent des mouvements ou des postures étranges, des troubles du sommeil, des intolérances alimentaires et des comportements agressifs et d'auto-mutilation.

« L'autisme est ce qu'on appelle une maladie mosaïque; il comprend de nombreuses différentes facettes... si vous lisez les études, vous trouverez que l'autisme n'est pas qu'une sorte de trouble neuropsychiatrique, comportemental et social... Il s'agit d'une maladie systémique, dont les effets les plus évidents sont de nature sociale et comportementale, ce qui peut expliquer qu'on tend à l'associer à ceux-ci... Ce qu'il faut faire désormais, c'est utiliser la technologie moderne pour prendre du recul, examiner le problème d'un point de vue systémique et voir comment les interactions anormales qui se produisent dans les différents systèmes du corps peuvent avoir un impact sur le développement du cerveau et donner lieu aux symptômes de plus en plus communs de l'autisme. »

Prof Jeremy Nicholson, Chair In Biological Chemistry,
Head of Department of Surgery and Cancer, Imperial College London

S-transférase et des concentrations de vitamine E (Adams, et coll., 2013; Alabdali et coll., 2014; Rossignol et coll., 2014b; Yorbik et coll., 2010).

« **Nos résultats... suggèrent que les personnes atteintes de TSA devraient subir des tests pour la dysfonction mitochondriale, puisque de nouveaux traitements prometteurs sont en cours de développement pour les troubles mitochondriaux.** »
(Goh et coll., 2014)

Un grand pourcentage de patients atteints de TSA présentent des marqueurs d'anomalies du métabolisme énergétique mitochondrial, comme de hauts taux de lactate, de pyruvate et d'alanine dans le sang, l'urine ou le fluide céphalorachidien, en plus d'une carence en carnitine sérique (Filipek et coll., 2004; Frye et coll., 2013a; Oliveira et coll., 2005). Dans la plupart des cas, ce métabolisme anormal **ne peut être lié à des causes génétiques** (Hadjixenofontos et coll., 2013) ou à d'autres erreurs innées du métabolisme. On sait toutefois que dans beaucoup de cas de maladies métaboliques comme les troubles du cycle de l'urée et les erreurs innées de la bioprotéine ou du métabolisme des purines, des caractéristiques de l'autisme peuvent être le seul ou le principal signe clinique visible d'une maladie sous-

jacente (Mayatepek, 2010). La synthèse anormale du cholestérol peut aussi avoir l'autisme comme symptôme et, dans certains cas, des améliorations du comportement ont été observées à la suite de la normalisation du métabolisme du cholestérol (Calvo et coll., 2014; Diaz-Stransky et coll., 2012).

De plus, une étude récente sur 187 enfants atteints de TSA notait la présence de biomarqueurs métaboliques chez 7 % des participants. De plus, pour ces 13 patients, le traitement par supplément de biotine et par régime cétogène a engendré une amélioration clinique modérée à grande des caractéristiques de l'autisme (Spilioti et coll., 2013). Également, on suspecte que la carence en folate cérébrale et en auto-anticorps des récepteurs de folate joue un rôle pathologique dans certains cas d'autisme idiopathique, à cause de leurs effets négatifs sur le métabolisme des folates cérébrales et leur rôle bien connu dans d'autres syndromes neuro-développementaux. Ces deux conditions répondent souvent bien au traitement à base d'acide folinique (Frye et coll., 2012; Hyland et coll., 2010; Moretti et coll., 2005; Rameakers et Quadros, 2010; Ramaekers et coll., 2012) (voir aussi « Auto-immunité et TSA »). Les rapports positifs sur l'utilisation de régimes restrictifs dans le traitement de l'autisme, comme mentionné plus haut, amènent la possibilité qu'un régime sans produits laitiers puisse parfois diminuer le taux d'auto-anticorps de la folate (Ramaekers et coll., 2008).

Les changements métaboliques et chimiques observés dans le cerveau des personnes atteintes de TSA suggèrent une **dynamique de la maladie secondaire aux facteurs de stress extérieurs** (Corrigan et coll., 2013; Tang et coll., 2013). Il a donc été suggéré que, dans les TSA, les anomalies métaboliques et mitochondriales pourraient avoir lieu comme conséquence en aval de la dysfonction immunitaire (Palmieri et Persico, 2010; Rose et coll., 2014; Rossignol et Frye, 2011; 2014) ou d'un microbiome anormal ou néfaste (Ming et coll., 2012; Persico et Napolioni, 2013; Wang et coll., 2012).

La production insuffisante d'énergie mitochondriale pourrait être causée par le stress oxydatif cellulaire et l'inflammation chronique dans les TSA et y contribuer. Des dérivés réactifs de l'oxygène sont destructeurs pour les cellules et les organes, et des taux élevés de stress oxydatif sont liés aux maladies auto-immunes, inflammatoires, cardiovasculaires et

neurodégénératives, ainsi qu'au cancer. La découverte du rôle complexe de l'inflammation chronique dans les troubles métaboliques et ses effets sur la cognition et les comportements pourrait également être pertinente à l'étude de l'autisme (Lasselin et coll., 2014).

Dans ce contexte, les trouvailles les plus marquantes ont été révélées par Naviaux et coll. (2014). Dans leur étude expérimentale, l'activation immunitaire maternelle a été utilisée pour causer un modèle d'autisme chez les animaux. Les anomalies comportementales étaient accompagnées de dysfonction mitochondriale et immunitaire chez les animaux affectés, en plus d'anomalies motrices et de déficiences concordant avec celles trouvées chez les personnes atteintes de TSA. Les chercheurs ont ensuite ciblé les mitokines ATP, un système de signalisation du corps, créé par les mitochondries endommagées, essentiel à l'immunité innée. L'administration hebdomadaire de suramine, un agent antipurinergique, a corrigé 16 anomalies multisystémiques chez les animaux, dont la dysfonction mitochondriale et d'autres fonctions métaboliques, la perte neuronale, la perturbation de la structure synaptique et la signalisation du cerveau. Cette correction a été **suivie par la normalisation de la coordination motrice et des comportements sociaux** (Naviaux et coll., 2014). Des essais de suramine sur l'être humain sont en cours.

Afin de traiter les déséquilibres biomédicaux dans les TSA et de réduire les comportements négatifs comme l'hyperactivité, on a proposé d'augmenter les taux d'antioxydants ou de précurseurs métaboliques à l'aide de nutraceutiques comme les acides gras ou d'autres éléments soutenant la fonction mitochondriale (Ghezzi et coll., 2013). De petites études cliniques sur les antioxydants comme l'ubiquinol (CoQ10); la carnosine et la n-acétyl-L-cystéine (NAC); les agents mitochondriaux comme la carnitine; et les précurseurs métaboliques, comme la méthylcobalamine et l'acide folinique, ont montré des

résultats préliminaires prometteurs (Bertoglio et coll., 2010; Chez et coll., 2002; Fahmy et coll., 2013; Ghanizadeh et Derakhshan, 2012; Gvozdjaková et coll., 2014; James et coll., 2009; Rossignol et Frye, 2011). La NAC en particulier semble une façon prometteuse de réduire l'irritabilité (Hardan et coll., 2012; Ghanizadeh et Moghimi-Sarani, 2013) et les comportements d'automutilation (Marler et coll., 2014) chez certaines personnes atteintes de TSA. La tétrahydrobioptéine (BH4) est aussi encourageante, avec des résultats statistiquement pertinents dans les domaines de la conscience sociale, des manières de l'autisme, de l'hyperactivité et du langage inapproprié (Klaiman et coll., 2013; Frye et coll., 2013b). En plus d'améliorer certains comportements aberrants associés à l'autisme, les traitements comme ceux à base de L-carnitine ont le potentiel de toucher les anomalies physiques comme la faiblesse musculaire et les problèmes de motricité liés à la sévérité de l'autisme (Kern et coll., 2013; Macdonald et coll., 2014).

Les professionnels de la santé devraient prendre connaissance de la présence de dysfonction métabolique ou mitochondriale et de leur rôle dans l'étiologie de l'autisme chez certains patients atteints de TSA, même en l'absence d'erreurs innées du métabolisme ou d'une maladie mitochondriale.

Dysfonction du système nerveux autonome et de l'axe HSS dans les TSA

La dysfonction du système nerveux autonome (SNA) chez les personnes ayant l'autisme reçoit plus d'attention en recherche depuis quelques années. **Une hausse de l'activité sympathique et diminution de l'activité parasympathique** est souvent présente chez les enfants et les adultes

ÉTUDE DE CAS 11 Christopher a 20 ans et est atteint d'autisme modéré à sévère. Il a soudainement commencé à avoir des comportements destructifs et d'automutilation. Pendant plus de trois ans, il essaie différents neuroleptiques, en vain. Des infections sur sa poitrine empirent durant cette période. Un examen de la poitrine suggère un œdème au bas du poumon droit. Des images par tomographie confirment qu'il s'agit d'un œdème. Les antibiotiques ne parviennent à régler le problème que de façon partielle. Une bronchoscopie révèle une infection de la bronche sur 15 mm responsable de l'hépatisation. Une opération, de la prednisolone et une dose prolongée d'azithromycine permettent de guérir l'œdème et les comportements autodestructeurs de Christopher cessent. Christopher n'arrivait pas à identifier la source de la douleur et ne souffrait pas de pyrexie.

« Beaucoup de personnes atteintes de TSA ont des symptômes associés à des conditions médicales sous-jacentes, comme l'épilepsie, les troubles du sommeil, les troubles gastro-intestinaux, les troubles psychiatriques, les insuffisances nutritionnelles et des conditions métaboliques; lorsqu'elles ne sont pas traitées, ces conditions peuvent non seulement compromettre la santé générale, mais aussi avoir un impact direct sur le comportement, le développement et la réussite scolaire des personnes atteintes de TSA. »

Lajonchere et coll. 2012 'Leadership in Health Care, Research, and Quality Improvement for Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders: Autism Treatment Network and Autism Intervention Research Network on Physical Health'

atteints de TSA, qu'ils affichent ou non des symptômes plus évidents d'anomalies. Plusieurs études rapportent en effet une variabilité du rythme cardiaque, de la tension artérielle moyenne et diastolique, en plus d'un réflexe photomoteur des pupilles atypique (Anderson et coll., 2013b; Cheshire, 2012; Daluwatte et coll., 2013; Ming et coll., 2005; Patriquin et coll., 2011) et d'une réponse autonome anormale face à l'anxiété (Kushki et coll., 2013). Des taux élevés de noradrénaline plasmatique ont aussi été trouvés, indiquant un état chronique d'hyperactivité du système nerveux sympathique (Lake et coll., 1997). Par ailleurs, une arythmie respiratoire des sinus a été rapportée, suggérant une modulation vagale réduite chez les enfants atteints de TSA (Bal et coll., 2010).

On a aussi observé, chez les personnes atteintes de TSA, des anomalies générales dans le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HSS), un autre système impliqué de près dans les réponses au stress. On a aussi trouvé des taux anormaux d'hormones adrénocorticotropes (provenant de l'hypophyse antérieure) et des taux très élevés de cortisol après exposition au stress, occasionnant un temps de récupération prolongé de la sécrétion de cortisol (Corbett et coll., 2010; Curin et coll., 2003; Iwata et coll., 2011; Spratt et coll., 2012).

Les facteurs immuns, comme l'inflammation chronique, la réactivité allergique accrue ou tout facteur lié à la dysbiose gastro-intestinale et à la translocation microbienne chez les personnes ayant

l'autisme, pourraient offrir, comme discuté plus tôt, une explication plausible au dérèglement de l'HSS.

Les dysfonctions du système nerveux et de l'HSS sont des facteurs neurobiologiques supplémentaires pouvant influencer les symptômes comportementaux des TSA. Étant donné que les signaux du système nerveux sont essentiels au traitement émotionnel, on croit que ces anomalies chez les patients ayant des TSA pourraient contribuer aux déficiences socioémotionnelles dont ils souffrent (Eilam-Stock et coll., 2014).

Cibler la dysfonction nerveuse autonome pourrait ainsi offrir des traitements possibles aux symptômes débilissants de l'autisme, comme l'anxiété accrue et l'absence de régulation émotionnelle menant à l'impulsivité, à l'agressivité et à l'irritabilité, en plus d'améliorer les fonctions cognitives et verbales (Beverdors et coll., 2011; Bodner et coll., 2012; Haspel, 1995; Ming et coll., 2008; Murphy, 2000; Narayanan et coll., 2010; Ratey et coll., 1987; Zamzow et coll., 2014).

Épilepsie et TSA

La prévalence des troubles épileptiques est significativement plus élevée chez les personnes atteintes de TSA. Les dernières données rapportent une prévalence moyenne de 12 % chez les enfants ayant l'autisme, un nombre qui grimpe à 26 % pour les adolescents et les adultes (Parmeggiani et coll., 2010; Viscidi et coll., 2013). De plus, une activité épileptiforme subclinique a été détectée chez la majorité des personnes atteintes de TSA, même en l'absence de troubles épileptiques cliniques (Isaksen et coll., 2012; Lewine et coll., 1999; Muñoz-Yunta et coll., 2008).

L'épilepsie est un facteur majeur contribuant à la hausse du taux de mortalité lié aux TSA, ce qui rend la détection et le traitement de cette comorbidité extrêmement importants (Mouridsen et coll., 2011, Woolfenden et coll., 2012). Des traitements visant à contrôler l'activité épileptiforme, lorsqu'elle est présente, peuvent parfois mener à des améliorations importantes de la langue et des comportements autistiques, en plus de réduire l'épilepsie (García-Peñas, 2005; Lewine et coll., 1999; Muñoz-Yunta et coll., 2008).

succès pour maîtriser ou améliorer un éventail de types de crises d'épilepsie, pourrait améliorer aussi les symptômes de l'autisme chez certains patients (Evangelidou et coll., 2003; Herbert et Buckley, 2013; Spilioti et coll., 2013).

En accord avec ces données, des études ont montré une association entre la maladie cœliaque (MC) — même sans symptômes gastro-intestinaux —, l'épilepsie et les calcifications cérébrales. Elles notaient de plus les réponses positives de la part des patients à la suite de changements diététiques (Hijaz et coll., 2013; Johnson et coll., 2013). Depuis qu'on a trouvé des preuves de sérologie cœliaque chez beaucoup des patients avec TSA ayant une muqueuse intestinale normale (voir la section sur l'intolérance non cœliaque au gluten et les TSA), on juge que les **études sur la maladie cœliaque, l'intolérance non cœliaque au gluten et l'épilepsie — même en l'absence de symptômes gastro-intestinaux typiques ou de crises d'épilepsie — pourraient avoir des résultats positifs chez les patients ayant des TSA.**

« Étant donné la fréquence des troubles épileptiques dans la population (atteinte de TSA), un indice de suspicion clinique élevé devrait être maintenu pour remarquer les symptômes plus subtils de l'épilepsie. »
(Kagan-Kushnir et coll., 2005)

En interprétant les données de façon différente, on comprend que la prévalence des TSA et d'autres anomalies neuro-comportementales est significativement plus élevée chez les patients atteints d'épilepsie que dans la population générale, ce qui suggère des mécanismes pathophysiologiques similaires (Helmstaedter et coll., 2014; Lin, 2013), comme le mécanisme inflammatoire auto-immun ou cérébral, tous deux impliqués dans la pathologie de l'autisme (Choi et Koh, 2008; Ong et coll., 2014; Suleiman et coll., 2013; Vincent et coll., 2010). De façon notable dans le modèle de l'autisme chez les animaux exposés à l'infection maternelle, l'émergence à la fois de l'épilepsie et de symptômes reliés à l'autisme peut être évitée en bloquant les principaux médiateurs d'inflammation (Sankar et coll., 2014).

« L'épilepsie et la maladie auto-immune surviennent fréquemment en même temps; les patients ayant une des deux conditions devraient faire l'objet d'observations rigoureuses pour l'autre. Le rôle potentiel de l'auto-immunité doit être pris en compte dans l'épilepsie, afin de ne pas négliger une cause traitable. »
(Ong et coll., 2014)

Il existe des données préliminaires selon lesquelles le régime cétogène, utilisé un peu partout et avec

ÉTUDE DE CAS 12

Ivan est un enfant de 5 ans atteint d'autisme régressif. Bâbin, son développement est normal, même en ce qui a trait à la parole (bilingue). À 18 mois, il commence à présenter des comportements inhabituels comme marcher sur la pointe des pieds, battre des mains, entre autres stéréotypies motrices. Puis, il perd ses aptitudes de parole précédemment acquises. Un diagnostic d'autisme est donné alors qu'il a 1 an et 9 mois. Les problèmes gastro-intestinaux d'Ivan commencent à l'âge de 24 mois. Les selles d'Ivan commencent ainsi à devenir molles, malodorantes et pâles. Ivan souffre aussi d'infections herpétiques récurrentes sur les mains qui causent des cicatrices permanentes.

Récemment, Ivan fait montre d'irritabilité, d'hyperactivité, de troubles du sommeil aigus et soudains et d'incontinence occasionnelle. Ses comportements obsessionnels sont marqués. Il est examiné par un consultant en rhumatologie, qui fait des prises de sang. À la suite de résultats positifs d'ASOT d'anti-DNAse B, il commence un traitement au coamoxiclav (Augmentin) et ses nouveaux symptômes disparaissent rapidement. La parole d'Ivan s'est améliorée et il est devenu plus engagé socialement. Il est actuellement sous les soins d'un rhumatologue pour son PANDAS et aux dernières nouvelles se portait bien.

Les comorbidités chez les patients ayant un TSA : considérations médicales

La recherche, l'identification et le traitement de n'importe laquelle des nombreuses conditions dont peut souffrir un patient atteint de TSA s'accompagnent d'une multitude de défis. La communication de la douleur ou des autres symptômes faite de façon atypique, le niveau de départ de l'agitation, l'absence d'un historique cohérent, la complexité de la maladie pouvant être subclinique, entre autres facteurs, peuvent ainsi compliquer l'évaluation. Selon toute probabilité, ces difficultés sous-tendent les taux significatifs de morbidité et de mortalité liées aux TSA qui sont sans cesse rapportés. Les cliniciens doivent prendre des mesures pour régler ces problèmes. Le nombre grandissant de rapports cliniques et d'études de cas montrant les effets bénéfiques d'examen et de traitements appropriés sont une raison de plus de chercher à surmonter ces épreuves.

Il est essentiel de tenir compte des points suivants pour réussir un diagnostic précis :

- Les problèmes comportementaux des patients atteints de TSA peuvent être le seul ou le principal symptôme d'une condition médicale sous-jacente pouvant être soudain ou chronique, progressive ou statique.
- Des comportements comme l'automutilation, l'agressivité, le réveil nocturne, les changements dans l'appétit, les grimaces et la gesticulation ne sont pas des critères de diagnostic de l'autisme. Comme le montrent les études récentes et l'empirisme médical, il faut faire attention à ne pas

automatiquement attribuer ces comportements (et d'autres) à la maladie mentale, à un problème de comportement ou encore les considérer comme inhérents aux TSA ou à leur diagnostic. Il existe un grand nombre d'études qui montrent que ces comportements peuvent avoir des causes physiques. Pour éviter les mauvais diagnostics, les médecins devraient demander des explications complètes.

- Les parents et prestataires de soins fournissent généralement des informations complètes et de qualité sur les symptômes ou les changements de comportement; toutefois, ceux-ci peuvent ne pas connaître les possibles implications des symptômes, surtout si on leur a dit à un moment donné que ces comportements étaient « simplement l'autisme ».
- Les personnes atteintes de TSA qui vivent de la douleur ou de l'inconfort peuvent ne pas être capables d'en identifier la source sur leur corps.
- Les personnes atteintes de TSA peuvent ne pas avoir des réactions typiques à des maladies communes.

À cause de l'attribution prématurée de problèmes de santé physique au phénotype de l'autisme et de ses conséquences, il est nécessaire que tous ceux qui s'intéressent à la santé des personnes atteintes de TSA — les professionnels, les parents et les soignants — lisent la liste suivante, écrite dans un effort pour améliorer la détection des problèmes de santé communs chez les personnes atteintes de TSA :

Comportements pouvant indiquer une maladie, une douleur ou un inconfort sous-jacents :

- | | | | | |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| ● Perte d'habiletés déjà acquises | ● Changement dans l'appétit ou des préférences alimentaires | ● Grincement des dents | ● Comportement d'automutilation : morsures, coups ou gifles au visage, cognements de la tête, hausse inexplicable de l'automutilation | ● Balancements ou mouvements répétitifs |
| ● Changement soudain du comportement | ● Augmentation de l'anxiété et comportements d'évitement | ● Couverture des oreilles avec les mains | ● Ingestion ou déglutition constantes (« manger de l'air ») | ● Pleurnicher sans raison |
| ● Irritabilité et déprime | ● Hyperréceptivité sensorielle : hyperacuité, attitude défensive face au toucher, sensibilité à la lumière | ● Gesticulation ou recherche de pression sur des parties du corps | ● Éclaircissements de la gorge ou déglutition fréquents | ● Vocalisation : grognements, gémissements, soupirs |
| ● Crises de colère et comportement d'opposition | ● Marche sur la pointe des pieds | ● Comportements liés à l'élimination digestive | ● Mâchouillage des vêtements | ● Agitation : les cent pas, sauts de haut en bas |
| ● Troubles du sommeil et réveils fréquents | | ● Agressivité soudaine ou accrue | | ● Clignement des yeux, cris soudains, rotations sur soi-même ou fixité du regard |
| ● Tapotement : les doigts tapotent la gorge | | ● Grimaces ou froncement des sourcils, tics | | |

Les douleurs et inconforts causés par les conditions médicales peuvent être soudains ou chroniques, progressifs ou statiques.

Les conditions médicales communes pouvant causer des symptômes comportementaux de TSA sont, entre autres :

- | | | | | | |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ● Maux de tête | ● Épilepsie (dont les crises subcliniques) | ● Constipation avec selles molles ou dures (la cause sous-jacente est pertinente) | ● Œsophagites | ● Prolifération bactérienne dans le petit intestin | ● Troubles allergiques (dont les intolérances alimentaires et les troubles impliquant les non IgE) |
| ● Maux aux oreilles | ● Maux de dents | ● Reflux gastrique | ● Gastrites | | |
| ● Maladie ou blessures musculo-squelettiques | ● Maux de gorge | | ● Colites | | |

(Breau et coll., 2002; 2009; Buie et coll., 2010; Goldson et Bauman, 2007; Jones et coll., 2007; Lea et coll., 2012; Munoz-Yunta et coll., 2008; Nader et coll., 2004; Smith et coll., 2012; Tracy et Wallace, 2001; Tudor et coll., 2014; Venkat et coll., 2012)

Conclusion

Les comorbidités médicales sont beaucoup plus communes chez les personnes atteintes de TSA que dans la population générale. De telles comorbidités peuvent aussi être difficiles à reconnaître. Cette incapacité est due en partie aux problèmes de communication des patients et parfois aussi à des symptômes ambigus. La prolifération des sous-diagnostics et la difficulté pour les personnes atteintes de TSA d'obtenir des soins sont surtout dues à la croyance populaire selon laquelle les comportements et symptômes inhabituels font « partie de l'autisme ». Ne pas traiter ces pathologies résulte directement en des iniquités en matière de santé et constitue une injustice auprès du patient.

Les enfants et les adultes atteints de TSA ont un besoin accru de soins pédiatriques ou spécialisés, à la fois pour leurs déficiences liées à l'autisme et les conditions médicales concomitantes. Il existe une foule d'études soulignant les risques, chez les personnes avec un diagnostic de TSA, de souffrir de dysrégulation immunitaire, d'allergies et de sensibilités alimentaires, de troubles gastro-intestinaux variés, de stress oxydatif excessif, de dysfonction mitochondriale et métabolique, de troubles du système nerveux, d'attaques cérébrales subcliniques et d'épilepsie. Les études montrent aussi qu'une augmentation de la sévérité de ces maux est corrélée à l'augmentation de la sévérité des symptômes des TSA.

L'accumulation de preuves neurologiques, immunologiques, métaboliques et endocrinologiques indique que les TSA sont, au moins pour certaines personnes, une maladie qui affecte tout le corps, ce qui veut dire qu'un diagnostic complet du comportement devrait être la première étape d'un traitement médical, et non sa conclusion.

Comorbidités relatives aux troubles du spectre de l'autisme

RÉFÉRENCES

Abdallah, M., Mortensen, E., Greaves-Lord, K., et coll. (2012) Neonatal levels of neurotrophic factors and risk of autism spectrum disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 252:(1-2):75-82.

Abdallah, M.W., Michel, T. and Kohidai, L. (2014) Autism Spectrum Disorders and Circulating Chemokines. In: Patel, V. et coll. eds. Comprehensive Guide to Autism. New York: Springer.

Abisror, N., Mekinian, A., Lachassinne, E., et coll. (2013) Autism spectrum disorders in babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* Dec;43(3):348-51.

Adams, J.B., Johansen, L.J., Powell, L.D., et coll. (2011) Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol.* 11:(1):22.

Adams, J.B., Audhya, T., McDonough-Means, S., et coll. (2013) Toxicological status of children with autism vs. neurotypical children and the association with autism severity. *Biol Trace Elem Res.* Feb;151(2):171-80.

Alabdali, A., Al-Ayadhi, L. and El-Ansary, A. (2014) A key role for an impaired detoxification mechanism in the etiology and severity of autism spectrum disorders. *Behav Brain Funct.* 10:14

Al-Ayadhi, L.Y. and Mostafa, G.A. (2013) Elevated serum levels of macrophage-derived chemokine and thymus and activation-regulated chemokine in autistic children. *J Neuroinflammation.* Jun 19;10:72.

Al-Hakbany, M., Awadallah S. and Al-Ayadhi, L. (2014) The Relationship of HLA Class I and II Alleles and Haplotypes with Autism: A Case Control Study. *Autism Res Treat.* 242048.

Anderson, D.K., Liang, J.W. and Lord, C. (2013a) Predicting young adult outcome among more and less cognitively able individuals with autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry.* Dec 9.

Anderson, C.J., Colombo, J., Unruh, K.E., et coll. (2013b) Pupil and salivary indicators of autonomic dysfunction in autism spectrum disorder. *Dev Psychobiol.* Jul;55(5):465-82.

Angelidou, A., Alysandratos, K.-D., Asadi, S., et coll. (2011) Brief Report: « Allergic Symptoms « in Children with Autism Spectrum Disorders. More than Meets the Eye?. *J Autism Dev Disord.* 41:(11):1579-1585.

Anney, R., Klei, L., Pinto, D., et coll. (2012) Individual common variants exert weak effects on the risk for autism spectrum disorderspi. *Hum Mol Genet.* Nov 1;21(21):4781-92.

Armangue, T., Titulaer, M.J., Málaga, I., et coll. (2013) Spanish Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis Work Group. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr.* Apr;162(4):850-856.e2.

Ashwood, P., Anthony, A., Pellicer, A.A., et coll. (2003) Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autism: evidence for extensive mucosal immunopathology. *J Clin Immunol.* 23:(6): 504-517.

Ashwood, P., Krakowiak, P., Hertz-Picciotto, I., et coll. (2011) Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun.* 25:(1):40-45.

Atladóttir, H.O., Pedersen, M.G., Thorsen, P., et coll. (2009) Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics.* Aug;124(2):687-94.

Baharnoori, M., Bhardwaj, S.K. and Srivastava, L.K. (2012) Neonatal behavioral changes in rats with gestational exposure to lipopolysaccharide: a prenatal infection model for developmental neuropsychiatric disorders. *Schizophr Bull.* 38:(3):444-456.

Bal, E., Harden, E., Lamb, D., et coll. (2010) Emotion recognition in children with autism spectrum disorders: relations to eye gaze and autonomic state. *J Autism Dev Disord.* Mar;40(3):358-70.

Baldaçara, L., Diniz, T., Parreira, B., et coll. (2011) Organic mental disorder after pneumococcal meningoencephalitis with autism-like symptoms. *Rev Bras Psiquiatr.* Dec;33(4):410-1.

Barcia, G., Posar, A., Santucci, M., et coll. (2008) Autism and coeliac disease. *J Autism Dev Disord.* 38(2):407-8.

Barger, B.D., Campbell, J.M. and McDonough, J.D. (2012) Prevalence and Onset of Regression within Autism Spectrum Disorders: A Meta-analytic Review. *J Autism Dev Disord.* 1-12.

Barrett B., Byford S., Sharac J., et coll. (2012) Service and wider societal costs of very young children with autism in the UK. *J Autism Dev Disord.* May;42(5):797-804.

Bauman, M.D., Iosif, A.M., Smith, S.E., et coll. (2014) Activation of the maternal immune system during pregnancy alters behavioral development of rhesus monkey offspring. *Biol Psychiatry.* Feb 15;75(4):332-41.

Bertoglio, K., James, J.S., Deprey, L., et coll. (2010) Pilot study of the effect of methyl B12 treatment on behavioral and biomarker measures in children with autism. *J Altern Complement Med.* May;16(5):555-60.

Beversdorf, D.Q., Saklayen, S., Higgins, K.F., et coll. (2011) Effect of Propranolol on Word Fluency in Autism. *Cogn Behav Neurol.* 24:(1):11.

Bilder, D., Botts, E.L., Smith, K.R., et coll. (2013) Excess Mortality and Causes of Death in Autism Spectrum Disorders: A Follow up of the 1980s Utah/UCLA Autism

Epidemiologic Study. *J Autism Dev Disord,* May;43(5):1196-204.

Bodner, K.E., Beversdorf, D.Q., Saklayen, S.S., et coll. (2012) Noradrenergic moderation of working memory impairments in adults with autism spectrum disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 18:(3):556.

Boris, M. and Goldblatt, A. (2004) Pollen exposure as a cause for the deterioration of neurobehavioral function in children with autism and attention deficit hyperactive disorder: nasal pollen challenge. *Journal of Nutritional and Environmental Medicine.* 14:(1):47-54.

Boris, M., Kaiser, C.C., Goldblatt, A., et coll. (2007) Effect of pioglitazone treatment on behavioral symptoms in autistic children. *J Neuroinflammation.* 4:(3).

Breau, L.M., McGrath, P.J., Camfield, C.S., et coll. (2002) Psychometric properties of the non-communicating children’s pain checklist-revised. *Pain.* Sep;99(1-2):349-57.

Breau, L. M. and Burkitt, C. (2009) Assessing pain in children with intellectual disabilities. *Pain Res Manag.* Mar-Apr; 14(2): 116–120.

Breece, E., Paciotti, B., Nordahl, C.W., et coll. (2013) Myeloid dendritic cells frequencies are increased in children with autism spectrum disorder and associated with amygdala volume and repetitive behaviors. *Brain Behav Immun.* Jul;31:69-75.

Brimberg, L., Sadiq, A., Gregersen, P.K., et coll. (2013) Brain-reactive IgG correlates with autoimmunity in mothers of a child with an autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry.* 18(11):1171-7.

Brouwers, P., Belman, A.L. and Epstein, L. (2004) Central nervous system involvement: manifestations, evaluation, and pathogenesis. In: Pizzo P.A. et coll. eds, Pediatric AIDS: the challenge of HIV infection in infants, children, and adolescents, 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins.

Brown, A., Sourander, A., Hinkka-Yli-Salomäki, S., et coll. (2013) Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort. *Mol Psychiatry.* Jan 22.

Buescher, A.V., Cidav, Z., Knapp, M., et coll. (2014) Costs of Autism Spectrum Disorders in the United Kingdom and the United States. *JAMA Pediatr.* Jun 9.

Buie, T., Campbell, D.B., Fuchs, G.J., et coll. (2010a) Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics.* 125: Suppl 1: S1-S18.

Buie, T., Fuchs, G.J., Furuta, G.T., et coll. (2010b) Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics.* 125 Suppl 1: S19-S29.

Buie, T. (2013) The relationship of autism and gluten. *Clin Ther.* 35(5):578-83.

Caio, G., Volta, U., Tovoli, F., et coll. (2014) Effect of gluten free diet on immune response to gliadin in patients with non-celiac gluten sensitivity. *BMC Gastroenterol.* Feb 13;14(1):26.

Caivo P.L., Brunati, A., Spada, M., et coll. (2014) Liver Transplantation in Defects of Cholesterol Biosynthesis: The Case of Lathosterolosis. *Am J Transplant.* Mar 12.

Cao, X., Lin, P., Jiang, P., et coll. (2013) Characteristics of the gastrointestinal microbiome in children with autism spectrum disorder: a systematic review. *Shanghai Arch Psych.* 25: 342-353.

Carroccio, A., Mansueto, P., Iacono, G., et coll. (2012) Non-Celiac Wheat Sensitivity Diagnosed by Double-Blind Placebo-Controlled Challenge: Exploring a New Clinical Entity. *Am J Gastroenterol.* 107(12):1898-906.

Centers for Disease Control and Prevention CDC (2012) Prevalence of autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. MMWR Surveill Summ, 61;(3):1-19. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6103a1.htm

Centers for Disease Control and Prevention CDC (2014) Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010. Mar 28, 2014 / 63(SS02);1-21 http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6302a1.htm?s_cid=ss6302a1_w

Chaidez, V., Hansen, R.L. and Hertz-Picciotto, I. (2013) Gastrointestinal Problems in Children with Autism, Developmental Delays or Typical Development. *J Autism Dev Disord.* Nov 6.

Chandler, S., Carcani-Rathwell, I., Charman, T., et coll. (2013) Parent-Reported Gastro-intestinal Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* Feb 1.

Chang, H.Y., Seo, J.H., Kim, H.Y., et coll. (2013) Allergic diseases in preschoolers are associated with psychological and behavioral problems. *Allergy Asthma Immunol Res.* Sep;5(5):315-21.

Chauhan, A., Audhya, T. and Chauhan, V. (2012) Brain region-specific glutathione redox imbalance in autism. *Neurochem Res.* 1-9.

Cheely, C.A., Carpenter, L.A., Letourneau, E.J., et coll. (2012) The Prevalence of Youth with Autism Spectrum Disorders in the Criminal Justice System. *J Autism Dev Disord.* 1-7.

Chen, B., Gargis, S. and El-Matary, W. (2010) Childhood autism and eosinophilic colitis. *Digestion.* 81:(2):127-129.

Chen, M.H., Su, T.P., Chen, Y.S., et coll. (2012) Attention deficit hyperactivity disorder, tic disorder, and allergy: Is there a link? A nationwide population-based study. *J Child Psychol Psychiatry.* Nov 12.

Chen, M.-H., Su, T.-P., Chen, Y.-S., et coll. (2013) Comorbidity of allergic and autoimmune diseases in patients with autism spectrum disorder: A nationwide population-based study. *Res Autism Spect Dis.* 7:(2):205-212.

Medical Comorbidities in Autism Spectrum Disorders

Comorbidités relatives aux troubles du spectre de l'autisme

Evoked Response (FMAER), language, and behavior. *BMC Neurol.* May 15;14(1):70.

Edmonson, C., Ziats, M.N. and Rennert, O.M. (2014) Altered glial marker expression in autistic post-mortem prefrontal cortex and cerebellum. *Mol Autism.* Jan 10;5(1):3.

Eilam-Stock, T., Xu, P., Cao, M., et coll. (2014) Abnormal autonomic and associated brain activities during rest in autism spectrum disorder. *Brain.* Jan;137(Pt1):153-71.

Ekiel, A., Aptekorz, M., Kazek, B., et coll. (2010) Intestinal microflora of autistic children. *Med Dosw Mikrobiol.* 2010;62(3):237-43.

Ekinci, O., Arman, A.R., Melek, I., et coll. (2012) The phenomenology of autistic regression: subtypes and associated factors. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1-7.

El-Ansary, A. and Al-Ayadhi, L. (2012) Neuroinflammation in autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation.* 9: (1): 265.

Elmer, B.M., Estes, M.L., Barrow, S.L., et coll. (2013) MHC1 Requires MEF2 Transcription Factors to Negatively Regulate Synapse Density during Development and in Disease. *J. Neurosci.* 33:13791-13804.

Emanuele, E., Orsi, P., Boso, M., et coll. (2010) Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neurosci Lett.* 471:(3):162-165.

Enstrom, A., Krakowiak, P., Onore, C., et coll. (2009) Increased IgG4 levels in children with autism disorder. *Brain Behav Immun.* 23:(3):389-395.

Equality Act 2010. London: HMSO

Eriksson, M.A., Westerlund, J., Hedvall, Å., et coll. (2012) Medical conditions affect the outcome of early intervention in preschool children with autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1-11.

Essa, M.M., Braidy, N., Waly, M.I., et coll. (2013) Impaired antioxidant status and reduced energy metabolism in autistic children. *Res Autism Spect Dis.* Vol 7;5.May.557–565.

Evangeliou, A., Vlachonikolis, I., Mihailidou, H., et coll. (2003) Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *J Child Neurol.* Feb;18(2):113-8.

Faust, T.W., Chang, E.H., Kowal, C., et coll. (2010) Neurotoxic lupus autoantibodies alter brain function through two distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Oct 26;107(43):18569-74.

Fein, D., Barton, M., Eigsti, I.M., et coll. (2013) Optimal outcome in individuals with a history of autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 54:(2):195-205.

Filipek, P.A., Juranek, J., Nguyen, M.T., et coll. (2004) Relative carnitine deficiency in autism. *J Autism Dev Disord.* 34:(6):615-623.

Finegold, S.M., Molitoris, D., Song, Y., et coll. (2002) Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis.* 35:(Suppl 1):S6-S16.

Finegold, S.M., Dowd, S.E., Gontcharova, V., et coll. (2010) Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe.* 16:(4):444-453.

Foley, K.A., Ossenkopp, K.P., Kavaliers, M., et coll. (2014) Pre- and neonatal exposure to lipopolysaccharide or the enteric metabolite, propionic Acid, alters development and behavior in adolescent rats in a sexually dimorphic manner. *PLoS One.* Jan 22;9(1):e87072.

Foster, J.A. and McVey Neufeld, K.A. (2013) Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* May;36(5):305-12.

Frye, R., Sequeira, J., Quadros, E., et coll. (2012) Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Molecular Psychiatr.* Jan 10.

Frye, R.E., Melynk, S. and MacFabe, D.F. (2013a) Unique acyl-carnitine profiles are potential biomarkers for acquired mitochondrial disease in autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry.* 3:(1):e220.

Frye, R.E., DeLatorre, R., Taylor, H.B., et coll. (2013b) Metabolic effects of sapropterin treatment in autism spectrum disorder: a preliminary study. *Transl Psychiatry.* Mar 5;3:e237.

Furuta, G.T., Williams, K., Kooros, K., et coll. (2012) Management of Constipation in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics.* 130: (Supplement 2): S98-S105.

Garcia-Penas, J. (2005) Antiepileptic drugs in the treatment of autistic regression syndromes. *Revista de neurologia.* 40:S173.

Geluk, C.A., Jansen, L., Vermeiren, R., et coll. (2011) Autistic symptoms in childhood arrestees: longitudinal association with delinquent behavior. *J Child Psychol Psychiatry.* 53:(2):160-167.

Genuis, S.J. and Bouchard, T.P. (2010) Celiac disease presenting as autism. *J Child Neurol.* 25(1):114-9.

Ghanizadeh, A. and Derakhshan, N. (2012) N-acetylcysteine for treatment of autism, a case report. *J Res Med Sci.* Oct;17(10):985-7.

Ghanizadeh, A. and Moghimi-Sarani, E. (2013) A randomized double blind placebo controlled clinical trial of N-Acetylcysteine added to risperidone for treating autistic disorders. *BMC Psychiatry.* Jul 25;13:196.

Ghaziuddin, M., Al-Khouri, I. and Ghaziuddin, N. (2002) Autistic symptoms following herpes encephalitis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* Jun;11(3):142-6.

Ghezzo, A., Visconti, P., Abruzzo, P.M., et coll. (2013) Oxidative Stress and Erythrocyte Membrane Alterations in Children with Autism: Correlation with Clinical Features. *PLoS One.* Jun19;8(6):e66418.

Gibney, S.M. and Drexhage, H.A. (2013) Evidence for a dysregulated immune system

Medical Comorbidities in Autism Spectrum Disorders

24;(1):55-68.

Nader, R., Oberlander, T.F., Chambers, C.T., et coll. (2004) Expression of pain in children with autism. *Clin J Pain.* Mar-Apr;20(2):88-97.

Naik, U.S., Gangadharan, C., Abbagini, K., et coll. (2011) A study of nuclear transcription factor-kappa B in childhood autism. *PLoS One.* 6;(5):e19488.

Napoli, E., Wong, S., Hertz-Picciotto, E., et coll. (2014) Deficits in Bioenergetics and Impaired Immune Response in Granulocytes From Children With Autism. *Pediatrics.* 133(5):e1405.

Narayanan, A., White, C.A., Saklayen, S., et coll. (2010) Effect of Propranolol on Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorder—A Pilot Study. *Brain Imaging Behav.* 4;(2):189-197.

Naviaux, J.C., Schuchbauer, M.A., Li, K., et coll. (2014) Reversal of autism-like behavior and metabolism in adult mice with single-dose antipurinergic therapy. *Transl Psychiatry.* Jun

Nicolaïdis, C., Raymaker, D., McDonald, K., et coll. (2013) Comparison of Healthcare Experiences in Autistic and Non-Autistic Adults: A Cross-Sectional Online Survey Facilitated by an Academic-Community Partnership. *J Gen Intern Med.* Jun;28(6):761-9.

Nordahl, C.W., Braunschweig, D., Iosif, A.M., et coll. (2013) Maternal autoantibodies are associated with abnormal brain enlargement in a subgroup of children with autism spectrum disorder. *Brain Behav Immun.* May;30:61-5.

Oliveira, G., Diogo, L., Grazina, M., et coll. (2005) Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 47;(3):185-189.

Olivíé H. (2012) The medical care of children with autism. *Eur J Pediatr.* May;171(5):741-9.

Ong, M.S., Kohane, I.S., Cai, T., et coll. (2014) Population-Level Evidence for an Autoimmune Etiology of Epilepsy. *JAMA Neurol.* Mar 31.

Onore, C.E., Schwartz, J.J., Careaga, M., et coll. (2014) Maternal Immune Activation Leads to Activated Inflammatory Macrophages in Offspring. *Brain Behav Immun.* Feb 21.

Orinstein, A.J., Helt, M., Troyb, E., et coll. (2014) Intervention for optimal outcome in children and adolescents with a history of autism. *J Dev Behav Pediatr.* 2014 May;35(4):247-56.

Ozonoff, S. (2013) Editorial: Recovery from autism spectrum disorder (ASD) and the science of hope. *J Child Psychol Psychiatry.* 54;(2).

Palmieri, L. and Persico, A.M. (2010) Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: Cause or effect? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics.* 1797;(6):1130-1137.

Parmeggiani, A., Barcia, G., Posar, A., et coll. (2010) Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Dev.* Oct;32(9):783-9.

Parracho, H.M., Bingham, M.O., Gibson, G.R., et coll. (2005) Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol.* Oct;54(Pt 10):987-91.

Patriquin, M.A., Scarpa, A., Friedman, B.H., et coll. (2011) Respiratory sinus arrhythmia: A marker for positive social functioning and receptive language skills in children with autism spectrum disorders. *Dev Psychobiol.* 55(2):101-12.

Patterson, P. (2012) Infectious Behavior: Brain-immune Connections in Autism, Schizophrenia, and Depression. MIT Press.

Pedersen, L., Parlar, S., Kvist, K., et coll. (2013) Data mining the ScanBrit study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders: Behavioral and psychometric measures of dietary response. *Nutr Neurosci.* Sep 7.

Pellicano, E. (2012) Do autistic symptoms persist across time? Evidence of substantial change in symptomatology over a 3-year period in cognitively able children with autism. *Am J Intellect Dev Disabil.* 117;(2):156-166.

Perkins, E.A. and Berkman, K.A. (2012) Into the unknown: aging with autism spectrum disorders. *Am J Intellect Dev Disabil.* 117(6):478-96.

Persico, A.M. and Napolioni, V. (2013) Urinary p-cresol in autism spectrum disorder. *Neurotoxicol Teratol.* Mar-Apr;36:82-90.

Peters, B., Williams, K.C., Gorrindo, P., et coll. (2013) Rigid-Compulsive Behaviors are Associated with Mixed Bowel Symptoms in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* Nov 29.

Peters, S.L., Biesiekierski, J.R., Yelland, G.W., et coll. (2014) Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity - an exploratory randomised clinical study. *Aliment Pharmacol Ther.* Apr 1.

Pickett, J., Xiu, E., Tuchman, R., et coll. (2011) Mortality in individuals with autism, with and without epilepsy. *J Child Neurol.* 26(8):932-9

Pinto, D., Pagnamenta, A.T., Klei, L., et coll. (2010) Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature.* 466;(7304):368-372.

Piras, I.S., Haapanen, L., Napolioni, V., et coll. (2014) Anti-brain antibodies are associated with more severe cognitive and behavioral profiles in Italian children with Autism Spectrum Disorder. *Brain Behav Immun.* May;38:91-9.

Plioplys, A.V. (1998) Intravenous immunoglobulin treatment of children with autism. *J Child Neurol.* Feb;13(2):79-82.

Price, C.E., Rona, R.J. and Chinn, S. (1990) Associations of excessive irritability with common illnesses and food intolerance. *Paed Perinat Epidemiol.* 4;(2):156-160.

Quek, L.H., Sofronoff, K., Sheffield, J., et coll. (2012) Co-Occurring Anger in Young People With Asperger’s Syndrome. *J Clin Psych.* 68(10):1142-8.

Ouellette-Kuntz, H., Coo, H., Lam, M., et coll. (2014) The changing prevalence of autism in three regions of Canada. *J Autism Dev Disord.* Jan;44(1):120-36.

Ramaekers, V.T., Sequeira, J.M., Blau, N., et coll. (2008) A milk-free diet downregulates folate receptor autoimmunity in cerebral folate deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol.* May;50(5):346-52.

Rameakers, V.T. and Quadros, E.V. (2010) Folate receptor autoimmunity in cerebral folate deficiency. In: Dale, R.C. and Vincent, A. eds. Inflammatory and Autoimmune Disorders of the Nervous System in Children. Mac Keith Press.

Ramaekers, V., Sequeira, J.M. and Quadros, E.V. (2012) Clinical recognition and aspects of the cerebral folate deficiency syndromes. *Clin Chem Lab Med.* Dec 20:1-15.

Ramirez, P.L., Barnhill, K., Gutierrez, A., et coll. (2013) Case Report: Improvements in Behavioral Symptoms following Antibiotic Therapy in a 14-Year-Old Male with Autism. *Case Reports in Psychiatry.* Vol 2013, Article ID 239034.

Ratey, J.J., Bemporad, J., Sorgi, P., et coll. (1987) Brief report: open trial effects of beta-blockers on speech and social behaviors in 8 autistic adults. *J Autism Dev Disord.* 17: (3): 439-446.

Rodrigues, D.H., Rocha, N.P., Sousa, L.F., et coll. (2014) Changes in adipokine levels in autism spectrum disorders. *Neuropsychobiology.* 69(1):6-10.

Rose, S., Melnyk, S., Pavliv, O., et coll. (2012) Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain. *Transl Psychiatry.* 2;(7):e134.

Rose, S., Frye, R.E., Slattery, J., et coll. (2014) Oxidative stress induces mitochondrial dysfunction in a subset of autism lymphoblastoid cell lines in a well-matched case control cohort. *PLoS One.* 9(1):e85436.

Rossignol, D.A. and Frye, R. (2011) Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 17;(3): 90-314.

Rossignol, D.A. and Frye, R.E. (2014) Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism. *Front Physiol.* 22 April.

Rossignol, D.A., Genuis, S.J. and Frye, R.E. (2014b) Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry.* Feb 11;4:e360.

Sakamoto, A., Moriuchi, H., Matsuzaki, J., et coll. (2014) Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit. *Brain Dev.* Apr 22.

Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., et coll. (2014) The Familial Risk of Autism. *JAMA.* 311(17):1770-1777.

Sandler, R.H., Finegold, S.M., Bolte, E.R., et coll. (2000) Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol.* 15;(7):429-435.

Sankar, R., Mazarati, A., Washington, J., et coll. (2014) Viral Infections During Pregnancy: A Risk Factor for the Development of Concurrent Autism and Epilepsy in the Offspring. *Neurology.* April 8, vol. 82. 10.Supplement S60.004.

Sapone, A., Bai, J.C., Ciacci, C., et coll. (2012) Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* Feb 7;10:13.

Saxena, V., Ramdas, S., Ochoa, C.R., et coll. (2012) Structural, Genetic, and Functional Signatures of Disordered Neuro-Immunological Development in Autism Spectrum Disorder. *PLoS one.* 7;(12):e48835.

Scaccianoce, S., Lombardo, K., Nicolai, R., et coll. (2000) Studies on the involvement of histamine in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation induced by nerve growth factor. *Life Sci.* 67;(26):3143-3152.

Schieve, L.A., Gonzalez, V., Boulet, S.L., et coll. (2012) Concurrent medical conditions and health care use and needs among children with learning and behavioral developmental disabilities, National Health Interview Survey, 2006–2010. *Res Dev Dis.* 33;(2):467-476.

Schurman, J.V., Friesen, C.A., Dai, H., et coll. (2012) Sleep problems and functional disability in children with functional gastrointestinal disorders: An examination of the potential mediating effects of physical and emotional symptoms. *BMC gastroenterology.* 12;(1):142.

Scott, O., Richer, L., Forbes, K., et coll. (2013) Anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Encephalitis: An Unusual Cause of Autistic Regression in a Toddler. *J Child Neurol.* Oct 3.

Sharkey, K.A. and Kroese, A. (2000) Consequences of intestinal inflammation on the enteric nervous system: neuronal activation induced by inflammatory mediators. *The Anatomical Record.* 262;(1):79-90.

Sharma, A., Gokulchandran, N., Chopra, G., et coll. (2012) Administration of autologous bone marrow-derived mononuclear cells in children with incurable neurological disorders and injury is safe and improves their quality of life. *Cell transplantation.* 21;(Supplement 1):S79-S90.

Shavelle, R.M., Strauss, D.J. and Pickett, J. (2001) Causes of death in autism. *J Autism Dev Disord.* 31(6):569-576.

Shibata, A., Hitomia, Y., Kambayashia, Y., et coll. (2013) Epidemiological study on the involvements of environmental factors and allergy in child mental health using the Autism Screening Questionnaire. *Res Autism Spec Disord.* Vol.7;1,Jan;132–140.

Shyu, C.-S., Lin, H.-K., Lin, C.-H., et coll. (2012) Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in patients with pediatric allergic disorders: A nationwide, population-based study. *J Microbiol Immunol Infect.* 43;(3):237-242.

Medical Comorbidities in Autism Spectrum Disorders

Siegel, A. and Zalcman, S.S. (2008) The neuroimmunological basis of behavior and mental disorders. Springer. ISBN-10: 0387848509.

Smith, M.D., Graveline, P.J. and Smith, J.B. (2012) Autism and Obstacles to Medical Diagnosis and Treatment. *Focus Autism Other Dev Disabl.* 27:189-195.

Spilioti, M., Evangeliou, A., Tramma, D. et coll. (2013) Evidence for Treatable Inborn Errors of Metabolism in a Cohort of 187 Greek Patients with Autism Spectrum Disorder (ASD). *Frontiers in Human Neuroscience.* Vol. 7.

Spratt, E.G., Nicholas, J.S., Brady, K.T., et coll. (2012) Enhanced cortisol response to stress in children in autism. *J Autism Dev Disord.* Jan;42(1):75-81.

Stubbs, E.G., Budden, S.S., Burger, D.R., et coll. (1980) Transfer factor immunotherapy of an autistic child with congenital cytomegalovirus. *J Autism Dev Disord.* 1980 Dec;10(4):451-8.

Sukhodolsky, D.G., Scahill, L., Gadow, K.D., et coll. (2008) Parent-rated anxiety symptoms in children with pervasive developmental disorders: Frequency and association with core autism symptoms and cognitive functioning. *J Abnorm Child Psychol.* 36;(1):117-128.

Suleiman, J., Brilot, F., Lang, B., et coll. (2013) Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia.* Jun;54(6):1036-45.

Suzuki, K., Matsuzaki, H., Iwata, K., et coll. (2011) Plasma cytokine profiles in subjects with high-functioning autism spectrum disorders. *PLoS one.* 6;(5):e20470.

Suzuki, K., Sugihara, G., Ouchi, Y., et coll. (2013) Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry.* Jan;70(1):49-58.

Sweeten, T.L., Bowyer, S.L., Posey, D.J., et coll. (2003) Increased prevalence of familial autoimmunity in probands with pervasive developmental disorders. *Pediatrics.* 112;(5):e420.

Sweeten, T.L., Posey, D.J. and McDougale, C.J. (2014) Brief report: autistic disorder in three children with cytomegalovirus infection. *J Autism Dev Disord.* Oct;34(5):583-6.

Tang, G., Gutierrez Rios, P., Kuo, S.H., et coll. (2013) Mitochondrial abnormalities in temporal lobe of autistic brain. *Neurobiol Dis.* Jun;54:349-61.

Tepper, V.J., Farley, J.J., Rothman, I.I., et coll. (1998). Neurodevelopmental/neuro-radiologic recovery of a child infected with HIV after treatment with combination antiretroviral therapy using the HIV-specific protease inhibitor ritonavir. *Pediatrics.* 101(3):E7.

Tetreault, N.A., Hakeem, A.Y., Jiang, S., et coll. (2012) Microglia in the cerebral cortex in autism. *J Autism Dev Disord.* Dec;42(12):2569-84.

Theoharides, T.C. (2013) Is a subtype of autism an allergy of the brain? *Clin Ther.* 35(5):584-91.

Tonelli, L.H., Katz, M., Kovacsics, C.E., et coll. (2009) Allergic rhinitis induces anxiety-like behavior and altered social interaction in rodents. *Brain Behav Immun.* Aug;23(6):784-93.

Torrente, F., Anthony, A., Heuschkel, R.B. et coll. (2004) Focal-enhanced gastritis in regressive autism with features distinct from Crohn’s and Helicobacter pylori gastritis. *Am J Gastroenterol.*:99 :598– 605.

Tracy, J.M. and Wallace, R. (2001) Presentations of physical illness in people with developmental disability: the example of gastro-oesophageal reflux. *Med J Aust.* Jul 16;175(2):109-11.

Treating Autism Survey (2014) Treating Autism. Available through mail@treatingautism.co.uk

Tregnago, M.K. and Cheak-Zamora N.C. (2012) Systematic review of disparities in health care for individuals with autism spectrum disorders in the United States. *Res Autism Spectrum Dis.* Vol 6;3.July–Sept,1023–1031.

Tsai, P.H., Chen, M.H., Su, T.P., et coll. (2014) Increased risk of autism spectrum disorder among early life asthma patients: An 8-year nationwide population-based prospective study. *Res Autism Spectrum Dis.* 8:4:381–386.

Tudor, M.E., Walsh, C.E., Mulder, E.C., et coll. (2014) Pain as a predictor of sleep problems in youth with autism spectrum disorders. *Autism.* Feb 4.

Tyler, C.V., Schramm, S.C., Karafa, M., et coll. (2011) Chronic disease risks in young adults with autism spectrum disorder: forewarned is forearmed. *Am J Intellect Dev,* 116;(5):371-380.

Vargas, D.L., Nascimbene, C., Krishnan, C., et coll. (2005) Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann.Neurol.* 57;(1):67-81.

Venkat, A., Jauch, E., Russell, W.S., et coll. (2012) Care of the patient with an autism spectrum disorder by the general physician. *Postgrad Med J.* Aug;88(1042):472-81.

Vincent, A., Irani, S.R. and Lang, B. (2010) The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins. *Curr Opin Neurol.* Apr;23(2):144-50.

Vinet, E., Scott, S. and Pineau, C.A. (2013) Increased Risk Of Autism Spectrum Disorders In Children Born To Women With SLE: Preliminary Data From The O S L E R Cohort. *ACR Annual Meeting.* Abstract Number: 2831.

Viscidi, E.W., Triche, E.W., Pescosolido, M.F., et coll. (2013) Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One.* Jul 4;8(7):e67797.

Walker, S.J., Fortunato, J., Gonzalez, L.G. et coll. (2013) Identification of unique gene

expression profile in children with regressive autism spectrum disorder (ASD) and ileocolitis. *PLoS One.* 2013;8(3):e58058.

Walker, C.K., Anderson, K.W., Milano, K.M., et coll. (2013b) Trophoblast inclusions are significantly increased in the placentas of children in families at risk for autism. *Biol Psychiatry.* Aug 1;74(3):204-11.

Wang, K., Zhang, H., Ma, D., et coll. (2009) Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. *Nature.* 459;(7246):528-533.

Wang, L.W., Tancredi, D.J. and Thomas, D.W. (2011) The prevalence of gastrointestinal problems in children across the United States with autism spectrum disorders from families with multiple affected members. *J Develop Behav Ped.* 32;(5):351-360.

Wang, L., Christophersen, C.T., Sorich, M.J., et coll. (2012) Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig Dis Sci.* Aug;57(8):2096-102.

Wang, L., Christophersen, C.T., Sorich, M.J., et coll. (2013) Increased abundance of Sutterella spp. and Ruminococcus torques in feces of children with autism spectrum disorder. *Mol Autism.* 4(1):42.

Wei, H., Zou, H., Sheikh, A.M., et coll. (2011) IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. *J Neuroinflammation.* 8;(1):52.

Weiss, L.A., Arking, D.E., Daly, M.J., et coll. (2009) A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism. *Nature.* 461:(7265):802-808.

Weissman, J.R., Kelley, R.I., Bauman, M.L., et coll. (2008) Mitochondrial disease in autism spectrum disorder patients: a cohort analysis. *PLoS One.* 3(11):e3815.

Whitehouse, A.J. and Stanley, F.J. (2013) Is autism one or multiple disorders? *Med J Aust.* 198(6):302-3.

Whiteley, P., Haracopos, D., Knivsberg, A.M., et coll. (2010) The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci.* 13(2):87-100.

Whiteley, P., Shattock, P., Knivsberg, A.-M., et coll. (2013) Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Front Hum Neurosci.* Jan 4;6:344.

Whiteley, P., Earden, M. and Robinson, E. (2014) Autism: Exploring the Benefits of a Gluten- and Casein-Free Diet: A practical guide for families and professionals. Routledge, Oxford UK.

Willette, A.A., Lubach, G.R., Knickmeyer, R.C., et coll. (2011) Brain enlargement and increased behavioral and cytokine reactivity in infant monkeys following acute prenatal endotoxemia. *Behav Brain Res.* 219;(1):108-115.

Williams, B.L., Hornig, M., Buie, T., et coll. (2011) Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One.* 6;(9):e24585.

Williams, B.L., Hornig, M., Parekh, T., et coll. (2012) Application of novel PCR-based methods for detection, quantitation, and phylogenetic characterization of Sutterella species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances. *MBio.* 3:(1).

Wolters, P.L., Brouwers, P., Moss, H.A., et coll. (1994) Adaptive behavior of children with symptomatic HIV infection before and after zidovudine therapy. *J Pediatr Psychol.* Feb;19(1):47-61.

Wong, C.C., Meaburn, E.L., Ronald, A., et coll. (2014) Methylomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioral traits. *Mol Psychiatry.* Apr;19(4):495-503.

Woollfenden, S., Sarkozy, V., Ridley, G., et coll. (2012) A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder–epilepsy and mortality. *Dev Med Child Neurol.* 54;(4):306-312

Xu, G., Jing, J., Bowers, K. et coll. (2013) Maternal Diabetes and the Risk of Autism Spectrum Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord.* Sep 22.

Yap, I.K., Angley, M., Veselkov, K.A., et coll. (2010) Urinary metabolic phenotyping differentiates children with autism from their unaffected siblings and age-matched controls. *J Proteome Res.* 9;(6):2996-3004.

Yee, J.R. and Prendergast, B.J. (2011) Endotoxin elicits ambivalent social behaviors. *Psychoneuroendocrinology.* 37(7):1101-5.

Yorbik, O., Kurt, I., Haşimi, A., et coll. (2010) Chromium, cadmium, and lead levels in urine of children with autism and typically developing controls. *Biol Trace Elem Res.* Jun;135(1-3):10-5.

Young, A.M., Campbell, E., Lynch, S., et coll. (2011) Aberrant NF-kappaB expression in autism spectrum condition: a mechanism for neuroinflammation. *Frontier Psych.* 2:27.

Zahorodny, W., Shenouda, J., Howell, S., et coll. (2012) Increasing autism prevalence in metropolitan New Jersey. *Autism.* Dec 17.

Zamzow, R.M., Christ, S.E., Saklayen, S.S., et coll. (2014) Effect of propranolol on facial scanning in autism spectrum disorder: A preliminary investigation. *J Clin Exp Neuropsychol.* May;36(4):431-45.

Zerbo, O., Qian, Y. and Yoshida, C. (2013) Maternal Infection During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* Dec 24.

Zhu, L., Wang, X., Li, X.L., et coll. (2014) Epigenetic dysregulation of SHANK3 in brain tissues from individuals with autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet.* Mar 15;23(6):1563-78.

Ziats, M.N. and Rennert, O.M. (2011) Expression profiling of autism candidate genes

« Prendre soin des jeunes atteints d'autisme peut être décourageant pour les médecins généralistes à cause des nombreuses comorbidités médicales qui accompagnent souvent les TSA... Mais le traitement de ces troubles de santé associés aide souvent les enfants atteints de TSA à mieux se sentir et à améliorer leur comportement et leur réussite à l'école. »

*Dr James Perrin, Professor of Pediatrics, Harvard Medical School,
President-elect of the American Academy of Pediatrics*

« Cette étude révèle que les troubles médicaux ou leurs manifestations sont plus communs chez les enfants et adolescents ayant un diagnostic de TSA. Des résultats neurologiques anormaux étaient monnaie courante et nos études plus approfondies nous ont permis de trouver de haut degré de pathologie... Cela signifie qu'une évaluation médicale complète et appropriée est essentielle dans tous les cas. »

Isaksen et coll. (2012), 'Children with autism spectrum disorders — The importance of medical investigations'

« Les prestataires de soins devraient savoir qu'un problème de comportement chez les patients atteints de TSA peut être le seul ou le principal symptôme d'une autre condition médicale. »

Buie et coll. (2010), 'Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs : a consensus report.'

« Nous devons donner confiance aux médecins généralistes et leur faire comprendre qu'ils ont déjà les compétences pour travailler avec les enfants atteints d'autisme... Les médecins peuvent traiter ces comportements concomitants de front. Faire ainsi amènera des changements positifs. »

Darryn M. Sikora, PhD. pediatric psychologist, Providence Child Center

« Des changements de comportement soudains et inexplicables peuvent être la manifestation d'un inconfort ou d'une douleur sous-jacents. Un traitement comportemental peut être commencé pendant que la maladie potentiellement concomitante est étudiée, diagnostiquée (ou écartée), et traitée. Ce traitement ne devrait toutefois jamais remplacer l'examen médical. »

Buie et coll. (2010), 'Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs : a consensus report.'