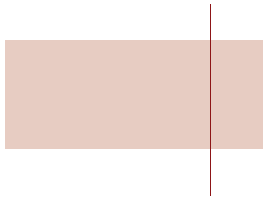


Place de l'oxygénothérapie hyperbare dans la prise en charge de l'autisme

AGENCE D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES
ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ



Place de l'oxygénothérapie hyperbare dans la prise en charge de l'autisme

Rapport préparé pour l'AETMIS par

Khalil Moqadem et Gilles Pineau

Novembre 2007

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Ce document ainsi que le résumé anglais, intitulé *The Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Management of Autism*, sont également offerts en format PDF dans le site Web de l'Agence.

Révision scientifique

D^{re} Alicia Framarin, directrice scientifique

Jean-Marie R. Lance, conseiller scientifique principal

Révision linguistique

Suzie Toutant

Montage et coordination interne

Jocelyne Guillot

Correction d'épreuve

Suzanne Archambault

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Coordination

Lise-Ann Davignon

Coordination de la lecture externe

Valérie Martin

Bibliothécaire

Pierre Vincent

Documentation

Micheline Paquin

Communications et diffusion

Service des communications

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de l'AETMIS, s'adresser à :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : 514-873-2563
Télécopieur : 514-873-1369
Courriel : aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
www.aetmis.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Place de l'oxygénothérapie hyperbare dans la prise en charge de l'autisme. Rapport préparé pour l'AETMIS par Khalil Moqadem et Gilles Pineau. ETMIS 2007;3(11):1-26.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2007

Bibliothèque et Archives Canada, 2007

ISSN 1915-3082 ETMIS (Imprimé), ISSN 1915-3104 ETMIS (PDF)

ISBN 978-2-550-51397-1 (Imprimé), ISBN 978-2-550-51396-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2007.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

LA MISSION

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a pour mission de contribuer à améliorer le système de santé québécois. Pour ce faire, l'Agence conseille et appuie le ministre de la Santé et des Services sociaux ainsi que les décideurs du système de santé en matière d'évaluation des services et des technologies de la santé. L'Agence émet des avis basés sur des rapports scientifiques évaluant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé, incluant les aides techniques pour personnes handicapées, ainsi que les modalités de prestation et d'organisation des services. Les évaluations tiennent compte de multiples facteurs, dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience ainsi que les enjeux éthiques, sociaux, organisationnels et économiques.

LE CONSEIL

D^r Jeffrey Barkun,
chirurgien, Hôpital Royal Victoria, CUSM, et directeur,
département de chirurgie générale, Faculté de médecine,
Université McGill, Montréal

D^{re} Marie-Dominique Beaulieu,
titulaire de la Chaire Docteur Sadok Besroun en médecine
familiale, CHUM, professeure titulaire, Faculté de médecine,
Université de Montréal, et chercheure, Unité de recherche
évaluative, Hôpital Notre-Dame, CHUM, Montréal

D^{re} Sylvie Bernier,
directrice, Organisation des services médicaux et technologiques,
MSSS, Québec

D^r Serge Dubé,
chirurgien, directeur du programme de chirurgie, Hôpital
Maisonnette-Rosemont, et vice-doyen aux affaires professorales,
Faculté de médecine, Université de Montréal

M. Roger Jacob,
ingénieur, directeur associé, Gestion des immobilisations et
des technologies médicales, Agence de la santé et des services
sociaux de Montréal

D^r Michel Labrecque,
professeur et chercheur clinicien, Unité de médecine familiale,
Hôpital Saint-François d'Assise, CHUQ, Québec

M. A.-Robert LeBlanc,
ingénieur, professeur titulaire et directeur des programmes,
Institut de génie biomédical, Université de Montréal, et directeur
adjoint à la recherche, au développement et à la valorisation,
Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

LA DIRECTION

D^r Juan Roberto Iglesias,
président-directeur général

D^{re} Alicia Framarin,
directrice scientifique

D^r Reiner Banken,
directeur général adjoint au développement et aux partenariats

D^r Pierre Dagenais,
directeur scientifique adjoint

M. Jean-Marie R. Lance,
économiste, conseiller scientifique principal

M^{me} Esther Leclerc,
infirmière, directrice des soins infirmiers, Hôpital Saint-Luc,
CHUM, Montréal

D^r Jean-Marie Moutquin,
spécialiste en gynéco-obstétrique, directeur de la recherche et
directeur du département d'obstétrique-gynécologie, CHUS,
Sherbrooke

D^r Réginald Nadeau,
cardiologue, chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du
Sacré-Cœur de Montréal, et professeur émérite, Faculté de
médecine, Université de Montréal

M^{me} Johane Patenaude,
éthicienne, professeure agrégée, département de chirurgie,
Faculté de médecine, Université de Sherbrooke, et chercheure
boursière, FRSQ

D^r Simon Racine,
spécialiste en santé communautaire, directeur général adjoint
aux affaires cliniques, Centre hospitalier Robert-Giffard – Institut
universitaire en santé mentale, Québec

M. Lee Soderstrom,
économiste, professeur agrégé, département des sciences
économiques, Université McGill, Montréal

PRÉFACE



Depuis la construction des premiers caissons hyperbares il y a plus de deux siècles, le recours thérapeutique à l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) s'est graduellement élargi à plusieurs maladies et affections. Cet élargissement découle notamment des progrès dans les connaissances issues de la médecine de plongée et de la recherche fondamentale. À l'heure actuelle, 13 indications sont reconnues par l'Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS), une société savante internationale regroupant plus de 2 500 membres répartis dans une cinquantaine de pays. On retrouve habituellement ces indications dans la liste de services assurés d'organismes publics et privés.

Au fil des années, plusieurs chercheurs ont continué à explorer le potentiel thérapeutique de l'OHB pour un nombre croissant d'autres affections, sans toutefois que la preuve scientifique de son efficacité ait pu être établie. Parmi ces affections se distinguent notamment certains troubles neurologiques comme les traumatismes crâniens, les accidents vasculaires cérébraux et la paralysie cérébrale. Plus récemment s'y est ajouté l'autisme, après qu'une première tentative d'application de l'OHB auprès d'un enfant autistique âgé de trois ans a été réalisée en 1994. Depuis cet événement, d'autres chercheurs ont poursuivi l'expérimentation et ont constaté qu'il est possible que l'OHB améliore l'état des enfants souffrant de troubles autistiques. Ils expliquent ce résultat par les effets physiologiques que l'oxygène sous pression exerce sur le cerveau.

La question posée sur l'efficacité de l'OHB dans la prise en charge de l'autisme fait partie du mandat plus général confié à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) par le ministre de la Santé et des Services sociaux, soit de faire une mise à jour d'un précédent rapport faisant état des indications pour lesquelles l'efficacité de l'OHB est appuyée par les données probantes. La demande précisait de prêter une attention particulière à la paralysie cérébrale et à l'autisme. Le premier de ces sujets a déjà donné lieu à la production d'un rapport d'évaluation remis au ministre en janvier 2007.

La prise en charge de l'autisme est exigeante pour les parents et s'appuie sur une action concertée de nombreux intervenants dans le domaine de la santé et des services sociaux. Les modalités thérapeutiques disponibles donnent de bons résultats, mais à des degrés variables. Il n'est donc pas étonnant que des cliniciens et des parents à la recherche d'autres modalités aient mis leur espoir dans l'oxygénothérapie hyperbare.

Le présent rapport, après avoir défini la problématique de l'autisme, fait état des données scientifiques publiées et des recherches en cours sur l'efficacité présumée de l'oxygénothérapie hyperbare pour pallier les symptômes de l'autisme.

En remettant ce rapport, l'AETMIS souhaite contribuer à améliorer les connaissances pour favoriser une meilleure orientation des décisions relatives à la prise en charge de l'autisme.

Juan Roberto Iglesias, m.d., M. Sc.,
Président-directeur général

L'AVIS EN BREF

L'autisme est un trouble neurologique caractérisé par des déficits précoces du développement global des fonctions cognitives, verbales et relationnelles. Il touche plus les garçons que les filles, dans un rapport de 3 ou 4 pour 1. La prévalence de l'autisme s'est accrue dans les trois dernières décennies, bien que cela soit dû en bonne partie à une meilleure reconnaissance des troubles autistiques par les parents, les éducateurs et les cliniciens, à la modification des critères diagnostiques et à un meilleur accès aux services disponibles. Cette prévalence est estimée actuellement à 1 enfant sur 500.

La prise en charge de l'autisme fait appel à des thérapies comportementales et éducatives qui donnent d'assez bons résultats lorsqu'elles sont appliquées adéquatement. Dans les années 1990, la recherche de nouvelles approches thérapeutiques a amené des cliniciens à expérimenter l'oxygénothérapie hyperbare sur la foi des effets neurophysiologiques possibles de l'oxygène comprimé sur le cerveau.

Malgré une recherche documentaire minutieuse dans les bases de données scientifiques ainsi que dans des manuels et des sites Web traitant de l'autisme ou de l'OHB, force est de conclure à un manque de données probantes. En effet, hormis deux descriptions de cas isolés, seuls sont disponibles les résultats de trois études de séries de cas, dont deux décrites très brièvement, et d'un essai comparatif randomisé. Ces études semblent indiquer une réduction des symptômes de l'autisme, mais leur validité n'est pas démontrée à cause de leurs petits effectifs et de leur faiblesse méthodologique.

Par ailleurs, cinq recherches en cours sur le même sujet ont été recensées. L'examen de leur plan d'étude montre que les paramètres d'oxygène et de pression varient d'une recherche à l'autre et que le nombre de sujets recrutés est faible, allant de 10 à 60. Lorsque ces recherches seront publiées, ces deux facteurs influenceront l'analyse et l'interprétation de leurs résultats.

À la lumière de son évaluation, l'AETMIS conclut que l'insuffisance de données probantes ne permet pas de bâtir un argumentaire solide quant à l'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare dans la prise en charge des troubles autistiques. Dans ces circonstances, une veille documentaire s'impose pour évaluer les résultats des recherches en cours et futures.

En somme, dans la prise en charge de l'autisme, l'oxygénothérapie hyperbare doit, pour le moment, être considérée comme une modalité thérapeutique expérimentale et, en conséquence, ce traitement ne devrait être utilisé que dans le cadre d'une recherche structurée.

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) par le **D^r Khalil Moqadem**, Adm. A., M.B.A. et candidat au doctorat en santé publique, et le **D^r Gilles Pineau**, également diplômé en génie physique, tous deux chercheurs consultants à l'AETMIS.

L'Agence tient à remercier les lecteurs externes qui, grâce à leurs nombreux commentaires, ont permis d'améliorer la qualité et le contenu de ce rapport :

D^{re} Amaria Baghdadli

Praticienne hospitalière, SMPEA, Centre de ressources Autisme, Hôpital la Colombière, CHU Montpellier (France)

D^r Mario Côté

Chef du service de médecine hyperbare, Centre hospitalier affilié universitaire Hôtel-Dieu de Lévis (Québec)

D^r Éric Fombonne

Directeur du département de pédopsychiatrie, Hôpital de Montréal pour enfants (Québec)

D^r Pierre Marois

Physiatre, département de médecine physique, Hôpital Sainte-Justine, Montréal (Québec)

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit à signaler.

RÉSUMÉ

Contexte

L'autisme est un trouble neurologique caractérisé par des déficits précoces du développement global des fonctions cognitives, verbales et relationnelles. Il fait partie de la famille des troubles envahissants du développement (TED). Le tableau clinique du trouble autistique est très variable et exige une prise en charge mobilisant des ressources multiples et des méthodes d'intervention variées. Les thérapies langagières et les interventions comportementales et de socialisation peuvent changer le cours du trouble autistique sans toutefois le guérir. Comme aucune de ces multiples approches thérapeutiques ne se distingue comme la plus efficace, les modalités d'une prise en charge optimale ne sont pas encore établies et les recherches se poursuivent.

Cette situation a suscité l'essai de nouvelles avenues de prise en charge et de traitement, dont l'oxygénothérapie hyperbare (OHB). L'expérimentation de cette modalité se fonde sur les effets physiologiques que l'oxygène sous pression peut avoir sur le cerveau. Pourtant, l'autisme ne fait pas partie de la liste des indications officiellement reconnues par l'Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS), une société savante internationale regroupant plus de 2 500 membres répartis dans une cinquantaine de pays. La question du rôle de l'oxygénothérapie hyperbare dans la prise en charge du trouble autistique reste donc entière.

C'est pourquoi le ministre de la Santé et des Services sociaux a demandé à l'AETMIS d'examiner cette question dans le contexte plus général d'une mise à jour du rapport publié en 2000 par le Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CETS), prédécesseur de l'AETMIS, sur les affections pour le traitement desquelles l'efficacité de l'OHB est appuyée par des données probantes. Le ministre, dans sa demande, avait aussi ciblé la paralysie cérébrale, qui a déjà donné lieu à un rapport de l'AETMIS publié en janvier 2007. La présente évaluation, fondée sur une revue exhaustive de la littérature, fait le point sur l'efficacité de l'OHB dans la prise en charge du trouble autistique.

Oxygénothérapie hyperbare

L'UHMS définit l'oxygénothérapie hyperbare comme l'inhalation d'oxygène pur (à 100 %) par un sujet placé dans une chambre à une pression supérieure à une atmosphère absolue (ATA). D'autres définitions existent dans la littérature sans toutefois faire consensus. Le fondement sous-jacent à cette modalité de traitement est que la compression de l'oxygène à des pressions allant jusqu'à 2 ou 3 ATA permet de diminuer les symptômes, de contribuer à la guérison ou carrément de guérir des maladies comme les plaies réfractaires.

Il existe deux types de chambres hyperbares : les chambres multiplaces et monoplace. Le choix du type de chambre dépend du besoin et de la maladie à traiter. L'OHB est reconnue comme une modalité généralement sécuritaire, et ses contre-indications sont peu nombreuses. Certains risques sont toutefois présents et doivent être pris en considération lors de son utilisation. Il s'agit des risques inhérents à la manipulation de l'oxygène, comme les risques d'incendie et d'explosion, et des risques associés à la pression comme les lésions traumatiques à l'oreille moyenne, aux sinus, aux poumons et aux dents.

Autisme

Les études épidémiologiques réalisées depuis les années 1960 constatent une augmentation de la prévalence de l'autisme. Cette montée s'explique par différents paramètres, dont la prise de conscience du trouble autistique, la modification des critères diagnostiques et un meilleur accès aux services disponibles. À l'heure actuelle, le taux de 1 enfant atteint sur 500 est le plus retenu dans la littérature. En se fondant sur l'anamnèse et des outils diagnostiques standardisés, il est possible actuellement de poser le diagnostic de trouble autistique à partir de la deuxième année de vie. Si la prise en charge multidisciplinaire se fait également de façon précoce, les recherches récentes montrent que les résultats seront meilleurs à long terme.

L'incertitude sur les modalités optimales de prise en charge dépend en bonne partie des inconnues qui subsistent sur l'étiologie et la physiopathologie de l'autisme. Actuellement, des causes génétiques associées à des facteurs environnementaux demeurent les plus probantes pour expliquer son expression, et des recherches sont en cours pour améliorer les connaissances dans ce domaine. Plusieurs modèles explicatifs ont été proposés pour élucider les mécanismes physiopathologiques de l'autisme ou mieux en comprendre les symptômes, mais ils restent encore controversés. Enfin, les nouvelles technologies d'imagerie qui explorent la morphologie et le fonctionnement du cerveau sont prometteuses.

Résultats de la revue de la littérature

L'information traitant de l'oxygénothérapie hyperbare et de l'autisme peut être classée en deux grandes catégories : une littérature grise abondante, incluant les cas anecdotiques, accessible dans les sites Web, et une littérature scientifique très limitée. La rareté des études publiées a incité à élargir les critères d'inclusion pour assurer la plus grande exhaustivité possible des sources d'information.

Deux descriptions de cas isolés ont été publiées dans des revues non révisées par des comités de lecture ou dans des résumés de conférences, la première remontant à 1994. L'OHB aurait produit des effets positifs, mais la validité de ce résultat ne peut être établie. Les trois études de séries de cas recensées comptaient de petits nombres de sujets, soit 6, 14 et 18 enfants. Dans la première, l'application de trois instruments d'évaluation standardisés semble montrer une réduction des symptômes, mais les auteurs conviennent eux-mêmes des grandes limites de leur étude et concluent à la nécessité de poursuivre la recherche. La deuxième étude, décrite brièvement dans le compte rendu d'une conférence, montrerait, selon l'auteur, des améliorations sur plusieurs plans (mesurées par un seul instrument), mais on ne peut en démontrer la validité. La troisième étude de série de cas, présentée aussi lors d'une conférence, fait état d'améliorations sur différents plans mesurées à l'aide de cinq instruments standardisés, mais les auteurs soulignent que ces résultats observés chez 15 enfants doivent être validés par des recherches ultérieures mieux structurées.

Le seul essai comparatif randomisé réalisé n'a été publié que sous forme de thèse de doctorat. De plus, sa contribution aux données probantes est très limitée. En effet, son objectif principal était la mise au point d'un instrument de mesure pour apprécier l'effet de l'OHB sur les symptômes de l'autisme. L'étude ne comparait pas l'OHB à une autre modalité de traitement, mais plutôt deux protocoles de pression, soit 1,75 ATA *versus* 1,3 ATA (groupe témoin). Enfin, l'échantillon ne comprenait que 10 patients. La pression supérieure procurerait de meilleurs résultats quant à la réduction des symptômes, mais l'auteure soulève elle-même les limites importantes de son étude.

Par ailleurs, nous avons relevé aux États-Unis cinq recherches en cours de réalisation ou récemment achevées sans que leurs résultats soient encore publiés. Les plans d'étude de ces recherches montrent de grandes différences.

Positions officielles d'organismes et de tiers payeurs

L'information recueillie des sites états-uniens d'organismes publics ou de tiers payeurs privés montre qu'aucun ne couvre actuellement les frais des séances d'oxygénothérapie hyperbare pour l'autisme. Il en est de même des plans d'assurance maladie publics canadiens consultés.

Conclusion

Au terme de cet examen systématique de la littérature, force est de constater que l'intérêt pour cette question est récent. Les données scientifiques disponibles à l'heure actuelle sont de faible qualité, et le niveau de preuve ne permet pas de bâtir un argumentaire solide quant à l'efficacité de cette modalité de traitement dans la prise en charge du trouble autistique.

Les cinq recherches en cours repérées étudient cette question sous différents angles. Toutefois, la variation des protocoles d'OHB et les petits effectifs de patients recrutés soulèvent des questions et laissent entrevoir des résultats variables pouvant compromettre leur validité. Dans ces circonstances, une veille documentaire s'impose pour examiner dès leur parution les résultats de ces études.

En somme, dans la prise en charge de l'autisme, l'oxygénothérapie hyperbare doit, pour le moment, être considérée comme une modalité thérapeutique expérimentale et, en conséquence, ne devrait être utilisée au Québec que dans le cadre d'une recherche structurée.

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

ABC	<i>Aberrant Behavior Checklist</i>
ACHM	American College of Hyperbaric Medicine
ADI-R	<i>Autism Diagnostic Interview-Revised</i>
ADOS	<i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i>
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
APA	American Psychiatric Association
ATA	Atmosphère absolue
ATEC	<i>Autism Treatment Evaluation Checklist</i>
BCBS	BlueCross BlueShield Association
CAIRN	Canadian Autism Intervention Research Network
CARS	<i>Childhood Autism Rating Scale</i>
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CETS	Conseil d'évaluation des technologies de la santé
CGI	<i>Clinical Global Impression</i>
CHAT	<i>Checklist for Autism in Toddlers</i>
CIM-10	Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10 ^e révision
CMQ	Collège des médecins du Québec
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , 4 ^e édition
ECR	Essai comparatif randomisé
HBOT	<i>Hyperbaric Oxygen Therapy</i>
ICDRC	International Child Development Resource Center
IRM	Imagerie par résonance magnétique
M-CHAT	<i>Modified Checklist for Autism in Toddlers</i>
MMR	<i>Measles-mumps-rubella</i>
MSAC	Medical Services Advisory Committee
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NIMH	National Institute of Mental Health
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OHB	Oxygénothérapie hyperbare
OHIP	Ontario Health Insurance Plan

OMS	Organisation mondiale de la santé
PDDNOS	<i>Pervasive developmental disorder not otherwise specified</i>
RRO	Rougeole-oreillons-rubéole (vaccin)
SCQ	<i>Social Communication Questionnaire</i>
SMPEA	Service Médico-Psychologique pour Enfants et Adolescents
SPECT	<i>Single photon emission computed tomography</i> (tomographie par émission monophotonique)
SRS	<i>Social Responsiveness Scale</i>
STAT	<i>Screening Tool for Autism in Two-Year-Olds</i>
TED	Troubles envahissants du développement
TEM	Tomographie par émission monophotonique
TEP	Tomographie par émission de positrons
UHMS	Undersea and Hyperbaric Medical Society

GLOSSAIRE

Cognitif

Qui se rapporte à la connaissance, aux capacités intellectuelles [Manuila *et al.*, 2001].

Cohorte

Groupe de personnes suivies pendant une période déterminée dans le cadre d'une recherche.

Essai comparatif randomisé (ECR)

Étude prospective dans laquelle les chercheurs comparent les résultats d'un groupe de patients qui ont reçu une intervention à ceux de patients présentant des caractéristiques similaires qui ne l'ont pas eue. L'ECR se distingue par trois éléments essentiels : la randomisation, la manipulation et le contrôle.

Groupe expérimental

Groupe de sujets observés au cours d'une recherche scientifique, auquel le traitement expérimental est appliqué [Fortin, 1996].

Groupe témoin

Groupe de patients servant de base de comparaison pour l'évaluation des effets de l'intervention donnée aux patients du groupe expérimental. Selon le cadre de l'essai, un groupe témoin peut ne recevoir aucun traitement, le traitement « usuel » ou « standard », ou encore un placebo. Pour que la comparaison soit valide, la composition du groupe témoin doit ressembler le plus possible à celle du groupe expérimental.

Incidence

Taux de nouveaux cas d'une maladie ou d'un problème de santé dans une population à risque au cours d'une période donnée, généralement un an.

Prévalence

Nombre de personnes dans une population ayant une maladie ou un problème de santé à un moment donné, habituellement exprimé en proportion du nombre de personnes atteintes par rapport à la population totale.

Stress oxydatif

Domage causé par une augmentation des radicaux libres de l'oxygène, qui peut avoir des effets au niveau moléculaire, cellulaire, ou sur l'organisme entier. Selon certaines hypothèses, le phénomène du stress oxydatif aurait un rôle à jouer dans le vieillissement et pourrait être associé aux maladies dégénératives¹.

Trouble envahissant du développement²

L'expression « troubles envahissants du développement » (TED) regroupe un ensemble de problèmes particuliers affectant le développement de l'enfant, notamment sur les plans cognitif, social, affectif, intellectuel, sensoriel et en matière d'acquisition du langage. L'autisme en est l'exemple le plus connu. Les TED sont caractérisés par des déficiences majeures liées à trois aspects du développement :

- les interactions sociales;
- la communication verbale et non verbale;
- les intérêts, les activités et les comportements qui présentent un caractère restreint stéréotypé et répétitif.

1. Office québécois de la langue française (OQLF). Le grand dictionnaire terminologique. Disponible à : http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r_motclef/index1024_1.asp.

2. Définition tirée du site Web du ministère de la Santé et des Services sociaux. Disponible à : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/sujets/handicape.nsf/a34ac77dcc23fcb802564680054de94/1de6c8804b95a35a85256d50006d8ed0?OpenDocument>.

TABLE DES MATIÈRES

LA MISSION	i
PRÉFACE	ii
L'AVIS EN BREF	iii
REMERCIEMENTS.....	iv
RÉSUMÉ	v
ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES.....	viii
GLOSSAIRE.....	x
1 INTRODUCTION	1
2 MÉTHODE	2
3 OXYGÉNOTHÉRAPIE HYPERBARE.....	3
3.1 Définition	3
3.2 Équipement	3
3.3 Sécurité et innocuité.....	3
3.4 Contre-indications de l'oxygénothérapie hyperbare	4
3.4.1 Contre-indications absolues	4
3.4.2 Contre-indications relatives	4
3.4.3 Complications et effets collatéraux.....	5
4 AUTISME	6
4.1 Définition	6
4.2 Épidémiologie	6
4.3 Étiologie.....	7
4.4 Diagnostic du trouble autistique	8
4.5 Physiopathologie.....	9
4.6 Imagerie	10
4.7 Traitements.....	10
5 EFFICACITÉ DE L'OHB DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'AUTISME	12
5.1 Mécanismes d'action de l'oxygénothérapie hyperbare sur la physiopathologie de l'autisme.....	12
5.2 Constats sur la littérature	12
5.2.1 Descriptions de cas	14
5.2.2 Études de séries de cas.....	14
5.2.3 Essai comparatif randomisé	16

5.3	Études en cours	17
5.3.1	L'étude du Medical Center at Thoughtful House	17
5.3.2	L'étude de l'International Child Development Resource Center	17
5.3.3	L'étude du Center for Autism and Related Disorders	18
5.3.4	L'étude de l'International Hyperbarics Association	18
5.3.5	L'étude de l'Hyperbaric Medicine Center d'Honolulu.....	18
5.4	Positions officielles d'organismes et de tiers payeurs	19
6	SYNTHÈSE ET CONCLUSION	20
	ANNEXE A Indications de l'oxygénothérapie hyperbare.....	22
	ANNEXE B Critères diagnostiques du F84.0 [299.00] Trouble autistique.....	23
	RÉFÉRENCES	24

Tableau

Tableau 1	Résumé des différentes études recensées	13
-----------	---	----

Les troubles envahissants du développement (TED) regroupent un ensemble de problèmes particuliers affectant le développement de l'enfant, notamment sur les plans cognitif, social, affectif, intellectuel, sensoriel et en matière d'acquisition du langage. L'autisme en est l'exemple le plus fréquent [Volkmar *et al.*, 2004]. Il s'agit d'un trouble neurologique caractérisé par des déficits précoces du développement global des fonctions cognitives, verbales et relationnelles.

Le tableau clinique de l'autisme est très variable et exige une prise en charge faisant appel à des ressources multiples et à des méthodes d'intervention variées. Des approches éducatives et comportementales intensives sont notamment utilisées. Toutefois, aucune des interventions ne se distingue comme la plus efficace. Au Québec, afin de pallier les difficultés inhérentes à la prise en charge de l'autisme, un ensemble de services est offert aux personnes atteintes, à leurs familles et à leurs proches [MSSS, 2006; Morin, 1996].

Dans ce contexte de prise en charge complexe, d'autres modalités ont été expérimentées pour diminuer les symptômes autistiques. L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) a aussi été expérimentée sur la foi des connaissances sur la physiopathologie de l'autisme et des effets qu'elle peut avoir sur le cerveau. Cependant, tout comme les traumatismes crâniens, la sclérose en plaques et la paralysie cérébrale, l'autisme ne fait pas partie des indications reconnues par l'Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) (voir l'annexe A), une société savante internationale regroupant plus de 2 500 membres répartis dans une cinquantaine de pays. La question du rôle de l'oxygénothérapie hyperbare dans cette indication reste donc entière.

Réalisée à la demande du ministre de la Santé et des Services sociaux, la présente évaluation vise à fournir un éclairage décisionnel sur l'efficacité de l'OHB dans la prise en charge de l'autisme en s'appuyant sur les données probantes disponibles à ce jour.

Le présent document se compose de quatre parties principales. La première traite brièvement des conditions d'emploi de l'oxygénothérapie hyperbare, alors que la deuxième présente les informations de base permettant d'arriver à une meilleure compréhension de l'autisme. La troisième est consacrée à la revue de la littérature publiée sur le sujet ainsi qu'aux recherches en cours. Enfin, une dernière partie dresse le bilan de cette évaluation.

La démarche d'évaluation repose sur une revue systématique des publications scientifiques et sur un examen de la littérature grise portant sur le recours à l'oxygénothérapie hyperbare dans la prise en charge de l'autisme. Cette consultation de la littérature a été réalisée en trois volets : une recherche dans les bases de données scientifiques, une recherche manuelle dans des revues spécialisées et une recherche dans le Web.

Les bases de données scientifiques examinées sont les suivantes : Biosis, Cinahl, Dissertation Abstracts, Current Contents, The Cochrane Library, Psychological Abstracts, PubMed, EMBASE et Web of Science. La stratégie de recherche documentaire a principalement porté sur les documents publiés en langues anglaise et française. Les mots clés suivants ont été utilisés, seuls ou en association, en français et en anglais : *autism, pervasive developmental disorders, hyperbaric oxygen, randomized controlled trial, clinical trial, treatment, review, systematic review*. Des recherches manuelles ont été effectuées dans des revues reconnues comme Autism, Journal of Autism and Developmental Disorders et Child Neuropsychology. L'année 1990 et le mois de juin 2007 ont été choisis comme dates de début et de fin.

Les articles traitant expressément de l'oxygénothérapie hyperbare et de l'autisme sont très peu nombreux. Cette rareté nous a incités à élargir les critères d'inclusion et d'exclusion et à ainsi retenir le maximum d'études publiées dans des revues scientifiques sur le sujet, et éventuellement dans des résumés de conférences. Seules les descriptions de cas isolés non publiées n'ont pas été retenues. La démarche de sélection et d'analyse des écrits a été effectuée par les deux auteurs du rapport. Une grille de lecture élaborée par les auteurs traduisant les différentes variables d'intérêt a été utilisée pour homogénéiser l'extraction, l'analyse et l'interprétation de l'information pertinente.

Les sites Web traitant de la problématique de l'autisme sont nombreux. Plusieurs d'entre eux ont été consultés, mais seuls quelques sites d'organismes officiels ont été retenus, comme ceux du National Institute of Mental Health³ (NIMH), du Canadian Autism Intervention Research Network (CAIRN), de la Société canadienne de l'autisme⁴ et de l'Autism Society of America⁵. Cette consultation de la littérature grise avait pour principal objectif de repérer les recherches en cours sur le sujet et des données sur les aspects généraux de la question.

Par ailleurs, deux livres de référence récemment publiés et reconnus comme pertinents dans le domaine de l'autisme ont été consultés, celui de Volkmar [2005] et celui de Moldin et Rubenstein [2006]. De plus, deux manuels sur l'oxygénothérapie hyperbare ont été consultés, celui de Jain [2004] et celui de Kindwall et Whelan [2004].

3. <http://www.nimh.nih.gov/healthinformation/autismmenu.cfm>.

4. http://www.autismsocietycanada.ca/index_f.html.

5. <http://www.autism-society.org/site/PageServer>.

3.1 Définition

L'Hyperbaric Oxygen Therapy Committee de l'UHMS définit l'oxygénothérapie hyperbare comme l'inhalation d'oxygène pur (à 100 %) par un sujet placé dans une chambre à une pression supérieure à une atmosphère absolue (ATA) [Feldmeier, 2003]. Alors que le site Web de l'UHMS indique que, selon l'information actuelle, la pression devrait être d'au moins 1,4 ATA⁶, d'autres définitions apparaissent dans la littérature.

Pour traiter les affections faisant partie des 13 indications reconnues comme efficaces par l'UHMS (voir l'annexe A), l'oxygène pur est généralement comprimé à des pressions variant entre 2 et 3 ATA [Feldmeier, 2003]. Par ailleurs, les pressions généralement utilisées pour traiter les affections neurologiques n'excèdent pas 2 ATA pour des durées allant de 40 à 60 minutes, pour 40 séances [Harch, 2004; Jain, 2004]. Par exemple, Holbach et ses collaborateurs [1977] estiment que la pression optimale pour traiter les traumatismes crâniens se situe généralement autour de 1,5 ATA.

Quelques études repérées dans le présent rapport utilisent une pression de 1,3 ATA, appelée '*mild*' HBOT [Rossignol, 2007; Heuser *et al.*, 2002]. Ce concept signifie que la pression et la concentration en oxygène sont en dessous des niveaux habituellement employés dans les caissons hyperbares pour les affections neurologiques [Heuser *et al.*, 2002], soit de 1,5 à 2 ATA.

3.2 Équipement

Il existe deux types de chambres hyperbares : monoplace et multiplaces. Le choix du type de chambre dépend du besoin et de la maladie à traiter. Les chambres multiplaces permettent de traiter plusieurs patients à la fois et de les faire accompagner, au besoin, par une infirmière, un médecin ou une autre personne [Feldmeier, 2003]. La mise sous pression se fait à l'air comprimé, et seul le malade respire de l'oxygène pur par un masque hermétique, une tente (de tête) ou une sonde endotrachéale [Kindwall et Whelan, 2004; Feldmeier, 2003; CETS, 2000]. En outre, ces chambres ont deux compartiments ou plus, ce qui permet l'accès au personnel, aux patients et à du matériel tout en conservant la pression dans le compartiment principal. La chambre monoplace, de dimensions restreintes, permet la pressurisation à l'oxygène pur. Elle n'autorise toutefois pas l'accès direct au patient pendant l'intervention [Groupe de travail « Sécurité », 2004]. Par contre, certaines chambres, dites monoplace, permettent de recevoir l'enfant et un parent.

3.3 Sécurité et innocuité

Même si l'OHB est généralement reconnue comme sécuritaire dans la littérature [Al-Waili *et al.*, 2005; Clark et Whelan, 2004; Hailey, 2003], plusieurs risques doivent être pris en considération lors de son utilisation [Santé Canada, 2005; Groupe de travail « Sécurité », 2004; Jain, 2004]. Ces risques peuvent se regrouper en quatre grandes catégories :

6. Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS). Indications for hyperbaric oxygen therapy. Disponible à : <http://www.uhms.org/Indications/indications.htm> (consulté le 9 janvier 2007).

- 1) Les risques pour certains organes dus à l'hyperpression : l'oreille moyenne, l'oreille interne, les sinus, les poumons, les dents;
- 2) Les risques d'intoxication à l'oxygène : les yeux (myopie progressive), le système nerveux central (crises convulsives);
- 3) Les risques d'explosion;
- 4) Les risques d'incendie.

3.4 Contre-indications de l'oxygénothérapie hyperbare

3.4.1 Contre-indications absolues

- Pneumothorax⁷ non traité
- Prise de médicaments comme certains agents anticancéreux et le disulfiram (Antabuse®)

(La grossesse, le cancer et le port d'un stimulateur cardiaque étaient autrefois considérés comme des contre-indications absolues, mais jusqu'ici, aucune donnée scientifique n'appuie une telle conclusion) [Kindwall et Whelan, 2004].

3.4.2 Contre-indications relatives

Les contre-indications relatives les plus reconnues sont les suivantes :

- Antécédents de chirurgie thoracique;
- Antécédents de pneumothorax spontané;
- Antécédents de névrite optique;
- Antécédents de stapéctomie (chirurgie de l'étrier pour les cas d'otosclérose);
- Emphysème⁸ avec rétention de gaz carbonique;
- Fièvre élevée (non maîtrisée);
- Grossesse;
- Infection aiguë des voies respiratoires ou sinusite chronique;
- Infection virale;
- Lésion asymptomatique vue à la radiographie pulmonaire;
- Sphérocytose congénitale;
- Trouble convulsif [Jain, 2004; Kindwall et Whelan, 2004].

3.4.3 Complications et effets collatéraux

Certaines complications peuvent survenir pendant ou après l'oxygénothérapie hyperbare. Elles sont liées soit à l'hyperbarie, soit à l'hyperoxygénation, soit aux deux facteurs combinés. Les principales sont les suivantes :

7. Épanchement gazeux, spontané ou provoqué, occupant tout ou partie de l'espace habituellement virtuel compris entre la plèvre viscérale et la plèvre pariétale (du poumon). Source : OQLF. Le grand dictionnaire terminologique. Disponible à : http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r_motclef/index1024_1.asp.

8. L'emphysème pulmonaire est un état anatomique caractérisé par l'existence de lésions distensives et destructrices des espaces aériens distaux situés au-delà des bronchioles terminales, disséminées dans la majeure partie du parenchyme pulmonaire et évolutives. Source : OQLF. Le grand dictionnaire terminologique. Disponible à : http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r_motclef/index1024_1.asp.

- Accident de décompression;
- Barotraumatisme de l'oreille moyenne;
- Barotraumatisme pulmonaire;
- Claustrophobie;
- Crise convulsive;
- Douleur dentaire;
- Douleur sinusale;
- Myopie et cataracte [Jain, 2004; Kindwall et Whelan, 2004].

4.1 Définition

La dernière version du Manuel des troubles mentaux (DSM-IV) publiée par l'American Psychiatric Association [APA, 2003] et la 10^e édition de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10) [OMS, 2003a] considèrent l'autisme comme un trouble envahissant du développement (TED). Le DSM-IV inclut sous le vocable TED les cinq troubles suivants : le syndrome d'Asperger, les troubles désintégratifs de l'enfant, les troubles envahissants du développement non spécifiques⁹, le syndrome de Rett et l'autisme [Fombonne, 2006; Lord et Spence, 2006; Volkmar, 2005]. Le terme « troubles du spectre autistique » (*autism spectrum disorder*) est utilisé dans la littérature scientifique comme synonyme de TED [Volkmar et Pauls, 2003], alors que les termes « autisme » et « trouble autistique » sont généralement employés de façon interchangeable.

L'autisme est caractérisé par des troubles de socialisation, de communication verbale et non verbale, des comportements stéréotypés et des déficits cognitifs [NINDS, 2006; Scahill, 2005; Volkmar, 2005], associés ou non à une déficience intellectuelle et à l'épilepsie [Lord et Spence, 2006]. C'est une affection qui apparaît dans les trois premières années de la vie [Bonora *et al.*, 2006; DiCicco-Bloom *et al.*, 2006; Lord et Spence, 2006]. Les parents sont généralement les premiers à noter des comportements inhabituels chez les enfants autistes [NIMH, 2007].

4.2 Épidémiologie

L'autisme touche plus les garçons que les filles, dans un rapport de 3 ou 4 pour 1 [Fombonne, 2006; Lord et Spence, 2006; NINDS, 2006], et les taux d'incidence enregistrés sont très variables selon la période d'investigation [Newschaffer *et al.*, 2007; Barbaresi *et al.*, 2006]. De plus, la variabilité des critères diagnostiques et le manque de données épidémiologiques fiables rendent difficile l'estimation de ce taux d'incidence [Fombonne, 2006; Powell *et al.*, 2000].

Les études épidémiologiques réalisées depuis les années 1960 concluent à une augmentation de la prévalence de l'autisme [Volkmar *et al.*, 2004]. Une revue exhaustive de la littérature sur l'épidémiologie du trouble autistique fait état d'une prévalence allant de 0,7 sur 10 000 à 72,6 sur 10 000. Cette revue de la littérature effectuée par Fombonne, un chercheur de l'Université McGill à Montréal, couvre les données issues de 14 pays. Elle inclut 42 recherches publiées entre 1966 et 2003. Une division de cette durée en deux périodes, soit de 1966 à 1993 et de 1994 à 2003, donne des taux moyens de 4,7 sur 10 000 et de 12,7 sur 10 000 respectivement [Fombonne, 2005].

Comme pour l'incidence, ces variations s'expliqueraient par le raffinement des méthodes de classification reconnues depuis les années 1980, la prise de conscience du trouble autistique, un meilleur accès aux services disponibles, le consensus autour des définitions

9. *Pervasive developmental disorder not otherwise specified* (PDDNOS).

nosologiques et la modification des critères diagnostiques [Bonora *et al.*, 2006; Fombonne, 2006].

Une étude récente publiée en 2007 par les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis arrive également à la conclusion que la prévalence des TED en général varie beaucoup d'un État à l'autre. Avec une large variation de 33 sur 10 000 à 106 sur 10 000 entre les 22 États américains examinés, le taux qui représenterait le mieux la prévalence des TED dans les différentes régions des États-Unis est de 1 enfant sur 150 (66 sur 10 000)¹⁰.

Dans la même veine, une vaste étude a été menée récemment à Montréal pour estimer la prévalence des TED. Elle a porté sur une cohorte composée de 27 749 enfants nés à Montréal entre 1987 et 1998. Le taux de prévalence global des TED est de 64,9 sur 10 000, dont 21,6 sur 10 000 pour l'autisme [Fombonne, 2006]. Somme toute, le taux de 1 enfant sur 500 (20 sur 10 000) serait le plus souvent retenu par la majorité des auteurs et des organismes pour le trouble autistique [Autism Genome Project Consortium, 2007; NIMH, 2007].

4.3 Étiologie

Malgré que les causes réelles de l'autisme soient méconnues [Boris *et al.*, 2007], selon plusieurs auteurs, les facteurs génétiques sont déterminants pour expliquer l'apparition du trouble autistique [Autism Genome Project Consortium, 2007; Bonora *et al.*, 2006]. Grâce aux nouvelles techniques de biologie moléculaire, les études scientifiques réalisées dans les deux dernières décennies sur des couples de jumeaux et sur des parents de même famille appuient de plus en plus la théorie génétique dans la genèse des anomalies du cerveau chez les enfants autistes [Autism Genome Project Consortium, 2007; Nicolson et Szatmari, 2003; Volkmar et Pauls, 2003]. De plus, des études génétiques montrent que l'autisme s'associe en proportions variables à des anomalies chromosomiques comme le syndrome du X fragile et la sclérose tubéreuse de Bourneville¹¹, ainsi qu'à d'autres anomalies, notamment du chromosome 15 et du chromosome 7 [Autism Genome Project Consortium, 2007; Bonora *et al.*, 2006; Schaefer et Lutz, 2006].

Quoique les facteurs génétiques soient les plus probants, ils ne sont pas les seuls à considérer dans l'étiologie du trouble autistique. Le sexe et des facteurs environnementaux peuvent vraisemblablement influencer sur la gravité de l'expression phénotypique de l'autisme [Bonora *et al.*, 2006]. Parmi les facteurs susceptibles d'influer sur l'apparition du trouble autistique, on note des causes inflammatoires et (ou) immunologiques [Boris *et al.*, 2007; Newschaffer *et al.*, 2002].

Sur le plan vaccinal, l'hypothèse d'une association entre le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (RRO), connu aussi sous le nom de MMR (*measles-mumps-rubella*), et l'autisme a été largement traitée dans la littérature scientifique [Hilton *et al.*, 2007; Doja et Roberts, 2006; Fombonne, 2006]. Sur la base d'une vaste revue de la littérature réalisée pour le compte de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* conclut qu'il n'existe pas de données probantes corroborant la relation entre le vaccin contre le RRO et l'autisme ou les troubles autistiques [OMS, 2003b]. Des revues de littérature plus récentes ainsi que des

10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Autism information center. Disponible à : http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/faq_prevalence.htm#whatisprevalence (consulté le 16 avril 2007).

11. Atteinte (phacomatose) neurocutanée héréditaire qui associe idiotie, épilepsie et autres troubles nerveux [Quevauvilliers et Fingerhut, 1999].

recherches dans différents pays vont dans le sens de cette conclusion [Uchiyama *et al.*, 2007; Doja et Roberts, 2006; Fombonne, 2006; Demicheli *et al.*, 2005]. Une controverse semblable a aussi porté sur l'association entre le thimérosal, un agent de conservation à base de mercure utilisé dans certains vaccins, et l'autisme [Doja et Roberts, 2006]. Le Comité consultatif national de l'immunisation [CCNI, 2007] s'appuie sur les meilleures données scientifiques disponibles à ce sujet pour réfuter tout lien entre le thimérosal et l'autisme.

Somme toute, malgré que les causes précises restent à déterminer [Boris *et al.*, 2007], des causes génétiques associées à des facteurs environnementaux demeurent les plus probantes pour expliquer l'expression du trouble autistique, et des recherches sont en cours pour améliorer les connaissances dans ce domaine [NIMH, 2007]¹².

4.4 Diagnostic du trouble autistique

Plus l'enfant est jeune, plus le tableau clinique est atypique [Volkmar *et al.*, 2004]. Par contre, il est possible actuellement de poser le diagnostic de trouble autistique à partir de la deuxième année de vie en se fondant sur l'anamnèse et des outils diagnostiques standardisés [Dover et Le Couteur, 2007; NINDS, 2006; Volkmar *et al.*, 2004; Bryson *et al.*, 2003].

La démarche diagnostique d'un trouble autistique s'effectue en deux étapes successives ou parallèles [Dumont-Mathieu et Fein, 2005]. La première se fonde sur des instruments d'évaluation permettant de déceler les symptômes qui correspondent aux caractéristiques du trouble autistique. La deuxième étape est l'emploi d'un système de classification comme la grille de critères du DSM-IV.

Selon les critères du DSM-IV, le diagnostic repose sur la détection de six symptômes dans les trois catégories mentionnées, soit : 1) les troubles de socialisation; 2) les troubles de communication verbale et non verbale; et 3) les comportements stéréotypés et les déficits cognitifs [APA, 2003] (voir l'annexe B).

Une équipe multidisciplinaire composée, notamment, d'un psychologue, d'un neurologue, d'un psychiatre et d'un orthophoniste, permet d'établir le diagnostic sur la base d'une évaluation cognitive et langagière plus poussée [NIMH, 2007; Barbaresi *et al.*, 2006; NINDS, 2006].

Les instruments d'évaluation disponibles sont de deux types : outils de dépistage et outils diagnostiques. Ils peuvent être utilisés par les cliniciens ou par les parents et permettent de réunir le maximum d'informations sur le développement social et communicationnel de l'enfant, et ce, à différents stades et à des âges différents. Ces instruments sont de sensibilité et de spécificité variables. L'*Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) et l'*Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) sont les deux outils standardisés les plus utilisés pour le diagnostic de l'autisme, associés à l'évaluation clinique [Autism Genome Project Consortium, 2007; Le Couteur *et al.*, 2007; Bryson *et al.*, 2003]. L'ADI-R consiste en des entrevues structurées à visée diagnostique menées par un clinicien expérimenté [Scahill, 2005]. Grâce à un algorithme diagnostique, cet instrument permet de faire la distinction entre l'autisme et un trouble non autistique [Le Couteur *et al.*, 2007].

12. Site Web de la Société canadienne de l'autisme : http://www.autismsocietycanada.ca/asd_research/causes_of_autism/index_e.html.

L'ADOS fait appel à des séries de scénarios structurés et semi-structurés d'interaction avec le sujet. L'intervieweur interagit avec le sujet en suivant des protocoles standardisés touchant plusieurs dimensions, comme la communication et le langage, l'interaction sociale et les comportements stéréotypés. Il convient de noter que l'application de cet examen nécessite aussi une expertise particulière [Scahill, 2005].

Quant au dépistage, le National Institute of Mental Health [NIMH, 2007] propose les quatre instruments suivants pour le trouble autistique : la *Checklist of Autism in Toddlers* (CHAT), la *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT), le *Screening Tool for Autism in Two-Year-Olds* (STAT), et le *Social Communication Questionnaire* (SCQ).

Outre ces instruments de mesure, d'autres outils sont employés et répondent à des besoins différents. Par exemple, l'*Autism Treatment Evaluation Checklist* (ATEC) évalue quatre dimensions : parole/langage/communication; sociabilité; aptitudes (*awareness*) sensorielles ou cognitives; et santé/condition physique/comportement (*health/physical/behavior*). Cet outil peut servir à évaluer l'amélioration de l'état d'un enfant recevant une forme de traitement, par exemple [Charman *et al.*, 2004]. Le questionnaire peut être rempli par les parents, les éducateurs ou les soignants. La *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) est un instrument de mesure qui serait bien corrélé avec les critères diagnostiques du DSM-IV [Carey *et al.*, 2002]¹³. Cet outil sert à différencier le trouble autistique des autres troubles du développement. Il permet également de distinguer les formes légère, modérée et grave du trouble autistique [Scahill, 2005]. La *Social Responsiveness Scale* (SRS) permet d'obtenir une mesure quantitative de la symptomatologie de l'autisme [Ho *et al.*, 2005]. Composée de 65 items, elle a été récemment validée et porte sur le comportement interpersonnel, les difficultés de langage et les comportements stéréotypés [Volkmar *et al.*, 2004]. Elle est remplie par les parents ou par les éducateurs.

4.5 Physiopathologie

Malgré les avancées en neurobiologie et l'importance accordée aux causes génétiques de l'autisme [Bonora *et al.*, 2006], ses mécanismes physiopathologiques demeurent controversés [Moldin et Rubenstein, 2006], et il n'existe pas de modèle unique pour expliquer les troubles autistiques [Newschaffer *et al.*, 2002].

Toutefois, les chercheurs qui ont tenté d'élucider les mécanismes physiopathologiques de l'autisme ont relevé des anomalies morphologiques et neurobiologiques [Penn, 2006]. Des anomalies morphologiques comme la macrocéphalie¹⁴ et l'hypertrophie de certaines régions du cerveau ont été observées lors d'autopsies réalisées sur des cerveaux de personnes autistes ou lors d'examens d'imagerie [Courchesne, 2004; Newschaffer *et al.*, 2002]. De même, des troubles neurobiologiques, notamment du système sérotoninergique, ont été examinés [Newschaffer *et al.*, 2002], et des altérations du fonctionnement de la synapse¹⁵ [Garber, 2007] sont en cours d'examen. Et ce, sans oublier l'augmentation du stress oxydatif¹⁶ [Rossignol, 2007].

13. Schopler E, Reichler R, Renner BR. Childhood autism rating scale—Manual. Los Angeles, CA : Western Psychological Services; 1988. Dans Carey *et al.*, 2002, p. 166.

14. Augmentation pathologique du volume du crâne ou de la tête. Source : OQLF. Le grand dictionnaire terminologique. Disponible à : http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r_motclef/index1024_1.asp.

15. Zone de contact entre deux neurones, ou entre un neurone et une cellule effectrice (glandulaire ou musculaire) ou une cellule sensorielle, par laquelle s'effectue la transmission électrique ou chimique de l'influx nerveux. Source : OQLF. Le grand dictionnaire terminologique. Disponible à : http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r_motclef/index1024_1.asp.

16. Voir le glossaire du présent document.

D'autres modèles explicatifs neurobiologiques ont été proposés pour améliorer la compréhension des symptômes de l'autisme. Tout récemment, l'hypothèse d'une déficience des neurones miroirs¹⁷ a été mise de l'avant. Chez une personne normale, le système de neurones miroirs serait à la base de la capacité d'imiter les autres, de l'empathie ainsi que de la compréhension des signes et des gestes d'autrui [Iacoboni et Mazziotta, 2007; Oberman et Ramachandran, 2007]. Chez les enfants autistes, un déficit de ce système neuronal serait à l'origine de l'incapacité d'imitation et la cause du manque d'aptitudes sociales [Hamilton *et al.*, 2007; Ramachandran et Oberman, 2006; Rizzolatti *et al.*, 2006].

4.6 Imagerie

Les nouvelles technologies d'imagerie qui explorent la morphologie et le fonctionnement du cerveau sont prometteuses [Courchesne, 2004]. L'une de ces techniques, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), a permis de mieux comprendre les anomalies neurodéveloppementales [Nicolson et Szatmari, 2003]. Cette technique d'imagerie a permis de déceler des anomalies morphologiques chez les enfants autistes, comme une augmentation du volume global du cerveau ou une augmentation localisée dans les lobes frontal ou temporal ou les régions cérébelleuses et limbiques [Courchesne, 2004; Nicolson et Szatmari, 2003; Sparks *et al.*, 2002; Courchesne *et al.*, 2001]. Ces données d'imagerie cadrent avec les augmentations de volume localisées ou globales du cerveau constatées *post-mortem*. Elles jouent un rôle important pour permettre de comprendre la maladie et d'établir des liens avec les connaissances biologiques et moléculaires sur l'autisme [Belmonte *et al.*, 2004]. Ainsi, selon Courchesne [2004], une hypertrophie précoce détectée à l'imagerie associée à une anomalie du périmètre crânien évoquerait l'émergence d'un trouble autistique dans les premières années de la vie.

La tomographie par émission monophotonique (TEM) (*SPECT scan* en anglais) et l'IRM fonctionnelle sont de plus en plus utilisées en neurologie pour fournir des images du fonctionnement du cerveau. Elles permettent de visualiser l'hypoperfusion sanguine et la diminution de l'oxygénation dans des régions localisées du cerveau [Heuser *et al.*, 2002].

Chez des autistes, des examens d'imagerie (TEM et tomographie par émission de positrons [TEP]) ont pu révéler la présence d'une hypoperfusion localisée au lobe temporal et aux aires du langage et de l'audition. Certaines études dégagent une corrélation entre l'hypoperfusion des aires corticales et les symptômes liés à l'autisme [Hashimoto *et al.*, dans Rossignol et Rossignol, 2006, p. 217].

4.7 Traitements

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif de l'autisme ni de modalité de prise en charge unique et standard pour tous les cas d'autisme [Nicolson et Szatmari, 2003]. De plus, aucune des multiples approches thérapeutiques n'est privilégiée pour diminuer les symptômes [Rogers et Ozonoff, 2006] pour tous les autistes ou pour la même personne durant l'évolution de la maladie [Volkmar *et al.*, 2004].

17. Les neurones miroirs sont une catégorie de neurones visiomoteurs découverts dans l'aire F5 du cortex prémoteur du cerveau du singe. Ces neurones s'activent à la fois lorsque le singe exécute un mouvement et lorsqu'il observe un mouvement similaire chez un autre individu (singe ou humain) [Rizzolatti et Craighero, 2004]. Des expériences en neuro-imagerie donnent à penser qu'il y aurait un système de neurones miroirs chez l'humain, situé dans les zones inférieures du cortex frontal et pariétal des deux hémisphères, dont les propriétés physiologiques sont similaires à celles du singe [Newman-Norlund *et al.*, 2007].

Les cliniciens s'accordent sur le fait qu'un plan de traitement et d'intervention idéal doit cibler les trois principaux troubles, soit : 1) les troubles de socialisation; 2) les troubles de communication verbale et non verbale; et 3) les comportements stéréotypés et les déficits cognitifs [NINDS, 2006; Rogers et Ozonoff, 2006]. La prise en charge thérapeutique repose sur des interventions comportementales et éducatives. Les études publiées dans les 20 dernières années ont montré que ces interventions peuvent changer le cours du trouble autistique [Rogers et Ozonoff, 2006].

D'autres modalités complémentaires comme la prise de médicaments, des régimes diététiques, la musicothérapie, etc., sont aussi utilisées. Toutefois, les résultats qu'on peut obtenir avec ces thérapies sont variables [NIMH, 2007].

Des recherches récentes ont montré qu'un diagnostic et une prise en charge précoces sont généralement associés à de meilleurs résultats à long terme [NIMH, 2007; Barbaresi *et al.*, 2006; Aman, 2005; Scahill, 2005; Filipek *et al.*, 2000].

Au Québec, le ministère de la Santé et des Services sociaux a publié en 1996 un guide de planification et d'évaluation expliquant l'organisation des services aux personnes autistes [Morin, 1996]. Après avoir tracé le portrait global de la problématique de l'autisme et précisé les besoins particuliers de la personne autiste, le guide met en évidence la nécessité de planifier et d'organiser les services en fonction des besoins propres aux personnes atteintes de TED. Par ailleurs, un plan d'action intersectoriel a fait suite à ce document et vise à assurer la disponibilité, l'accessibilité et la continuité des services nécessaires aux personnes présentant un TED [MSSS, 2003]. En 2006, un bilan de ce plan d'action a été publié et indique que l'implantation des diverses mesures est à un degré d'avancement variable [MSSS, 2006].

Par ailleurs, certains sites Web, comme celui du CAIRN¹⁸, fournissent de l'information utile sur le dépistage, le diagnostic précoce, le traitement de l'autisme, etc.

18. Canadian Autism Intervention Research Network. Disponible à : <http://www.cairn-site.com/index.html>.

5.1 Mécanismes d'action de l'oxygénothérapie hyperbare sur la physiopathologie de l'autisme

Le principal mécanisme physiologique de l'oxygénothérapie hyperbare sur les tissus dépend de la pression et de la quantité d'oxygène. Lorsque la pression est supérieure à 1 ATA, de l'oxygène se retrouve en solution dans le plasma de façon proportionnelle à la pression. Ainsi, à 2,8 ATA, la quantité d'oxygène dissoute dans le plasma est suffisante pour satisfaire aux besoins de l'organisme [Kindwall et Whelan, 2004]. Toutefois, des pressions de l'ordre de 1,5 ATA sont généralement utilisées pour traiter les affections liées au système nerveux.

Par ailleurs, l'OHB entraîne paradoxalement une légère vasoconstriction qui réduit l'œdème dans les tissus ischémiques et l'inflammation tissulaire [Jain, 2004; Kindwall et Whelan, 2004; Cochard, 2003]. Cette vasoconstriction amenée par l'hyperbarie est par ailleurs compensée par une plus grande quantité d'oxygène dissoute dans le plasma [Rossignol et Rossignol, 2006].

On postule que l'OHB agirait sur le tissu cérébral en diminuant l'hypoperfusion/hypoxie, l'inflammation et le stress oxydatif. Ce sont aussi les trois éléments retenus dans la littérature pour expliquer la physiopathologie de l'autisme comme affection dégénérative [Rossignol, 2007].

5.2 Constats sur la littérature

L'information traitant de l'oxygénothérapie hyperbare et de l'autisme peut être classée en deux grandes catégories : une littérature grise abondante, incluant les histoires de cas isolés, et une littérature scientifique qui se résume à quelques études de cas et de séries de cas seulement. Notre recension des écrits a permis de repérer : 1) deux descriptions de cas isolés publiées dans des revues sans comité de lecture ou dans des résumés de conférences; 2) trois études de séries de cas : la première, réalisée par Rossignol et Rossignol [2006], a porté sur six cas et a été publiée dans Medical Hypotheses; la deuxième, une étude pilote de 18 cas, faisait suite à la première et n'a pas fait l'objet d'un article publié, mais elle a été présentée lors d'une conférence récente; la troisième, une étude de série de 14 cas, a été présentée à une conférence scientifique. On ne recense qu'un seul essai comparatif randomisé, publié sous forme de thèse de doctorat, dont l'objectif principal était d'élaborer un instrument de mesure. Par ailleurs, nous avons relevé cinq recherches pertinentes en cours de réalisation ou récemment achevées, mais pas encore publiées. Le tableau 1 résume les différentes études recensées dans le présent rapport.

Dans le Web, la littérature grise provenant de nombreux sites d'organismes reconnus fournit de l'information pertinente sur l'autisme, les recherches en cours et les modalités thérapeutiques. Ces sites ne font pas mention de la place de l'oxygénothérapie hyperbare dans la prise en charge de l'autisme. Par contre, l'information disponible dans d'autres sites contraste avec la précédente et fait état de diverses expériences de cas isolés et de témoignages verbaux de cliniciens au sujet d'enfants autistes ayant reçu de l'OHB dont l'état se serait amélioré grâce à ce traitement.

Tableau 1

Résumé des différentes études recensées			
RÉFÉRENCES	PLAN DE RECHERCHE	ÉCHANTILLON	PROTOCOLE D'OHB
Études complétées			
<i>Hyperbaric Oxygen Report</i> , 1994* et Iskowitz, 1998	Description de cas	n = 1	Non précisé
Heuser <i>et al.</i> , 2002 (résumé de conférence)	Description de cas	n = 1	1,3 ATA†; 24 % d'O ₂ ; 10 séances
Rossignol et Rossignol, 2006	Étude de série de cas	n = 6	1,3 ATA; de 28 à 30 % d'O ₂ ; 40 séances
Rossignol, 2007	Étude de série de cas	n = 18 (15)	1,5 ATA; 100 % d'O ₂ ; ou 1,3 ATA; 24 % d'O ₂ ; 40 séances
Marois <i>et al.</i> , 2006 (résumé de conférence)	Étude de série de cas	n = 14	1,5 ATA; 100 % d'O ₂ ; 40 séances
VanEstenberg, 2006 (thèse de doctorat)	Essai comparatif randomisé (ECR)	n = 10	Groupe expérimental : 1,75 ATA; 100 % d'O ₂ ; 10 séances Groupe témoin : 1,3 ATA; 21 % d'O ₂ ; 10 séances
Études en cours			
Medical Center at Thoughtful House, Texas, États-Unis	Étude avant-après (sans groupe témoin)	n = 30	80 séances; % d'O ₂ et pression non spécifiés
International Child Development Resource Center, Floride, États-Unis	Étude avant-après (sans groupe témoin)	n = 10	1,3 ATA
Center for Autism and Related Disorders, États-Unis	ECR	n = 40	Groupe expérimental : 1,3 ATA; 24 % d'O ₂ ; 80 séances Groupe témoin : 1,05 à 1,1 ATA; 21 % d'O ₂ ; 80 séances
International Hyperbarics Association, États-Unis	ECR	n = 60	Non précisé
Hyperbaric Medicine Center, Honolulu, Hawaï	?	n = 20§	Protocoles non précisés; 20 séances

* Hyperbaric Oxygen Report 1994;1(1):1-3. Disponible à : <http://www.hyperbaricofpgh.com/images/stories/conditions/autism/hyperbaric-oxygen-report-jun-1994.pdf>.

† ATA : atmosphère technique absolue ou simplement atmosphère absolue.

§ Cette étude fait partie d'une recherche multicentrique plus vaste portant sur un effectif total de 400 sujets, répartis dans au moins 20 centres d'oxygénothérapie hyperbare aux États-Unis, mais aucune autre information sur cette recherche n'a pu être repérée.

5.2.1 Descriptions de cas

La première tentative d'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare pour le traitement de l'autisme remonterait à 1994. L'*Hyperbaric Oxygen Report*¹⁹ mentionne le cas d'un enfant d'à peine trois ans présentant des symptômes d'autisme. Son grand-père anesthésiste, en collaboration avec le Dr James Parsons, directeur médical du Sunstate Preventive Medicine Institute en Floride, a eu l'idée d'employer l'OHB pour diminuer les symptômes de cet enfant. Après 10 séances, une amélioration de l'humeur aurait été notée chez ce dernier, et après 19 séances, ses capacités de communication et de contact social se seraient améliorées. Le document disponible ne spécifie ni le protocole d'OHB ni le processus d'évaluation clinique de l'enfant.

En 1998, Iskowitz publiait les résultats du même cas dans *Advance for Speech-Language Pathologists and Audiologists* [Iskowitz, 1998]. En faisant présenter ce cas à la communauté scientifique, le Dr Parsons, qui était le médecin traitant de l'enfant, espérait ainsi susciter l'intérêt pour cette avenue thérapeutique et la mise sur pied de recherches rigoureuses.

Au deuxième symposium sur l'OHB et la paralysie cérébrale, Heuser et ses collègues ont présenté les résultats de neuf patients ayant un diagnostic d'encéphalopathie toxique et traités par oxygénothérapie hyperbare dite légère²⁰. Cette cohorte comptait un enfant autiste âgé de quatre ans. Le protocole utilisé consistait en 10 séances d'une heure chacune à une pression de 1,3 ATA (24 % d'O₂). Une tomographie par émission monophotonique (TEM), réalisée avant et après le traitement, aurait montré une amélioration de la perfusion cérébrale de l'enfant. De même, les auteurs ont noté une amélioration des fonctions cognitives et de la mémoire [Heuser *et al.*, 2002]. Ils ne mentionnent pas les instruments ayant servi à l'appréciation des améliorations cliniques. Selon eux, les résultats portent à croire qu'il est possible que l'OHB à des pressions inférieures à 1,5 ATA ('mild' HBOT) contribuent à améliorer l'état clinique des autistes.

Par ailleurs, d'autres études de cas sont mentionnées dans Internet mais n'ont pas fait l'objet de publications scientifiques.

5.2.2 Études de séries de cas

En 2006, les résultats d'une analyse rétrospective portant sur six enfants autistes (quatre garçons et deux filles) âgés de deux à sept ans ont été présentés dans l'annexe de l'article de Rossignol et Rossignol [2006]. Dans cette étude, les six enfants, dont deux étaient les fils des auteurs, ont été exposés à 40 séances d'OHB d'une durée d'une heure à une pression de 1,3 ATA. La concentration d'oxygène visée dans cette recherche était de 28 à 30 % après ajustement de la pression. La durée totale de l'étude était de trois mois. L'analyse des données couvre les résultats obtenus sur les six sujets à l'étude, même si un enfant n'a reçu que 25 séances sur 40. Par ailleurs, les enfants pouvaient continuer toutes les thérapies auxquelles ils étaient soumis et même en ajouter d'autres. Par exemple, tous les enfants prenaient de multiples anti-oxydants avant le début de l'OHB.

Les instruments de mesure suivants ont été utilisés pour apprécier la réduction des symptômes : l'*Autism Treatment Evaluation Checklist* (ATEC); la *Childhood Autism Rating Scale* (CARS); et la *Social Responsiveness Scale* (SRS). Évidemment, comme

19. Hyperbaric Oxygen Report 1994;1(1) :1-3. Disponible à : <http://www.hyperbaricofpgh.com/images/stories/conditions/autism/hyperbaric-oxygen-report-jun-1994.pdf>.

20. La pression à 1,3 ATA est appelée 'mild' HBOT. Le terme signifie que la pression et la concentration en oxygène sont en dessous des niveaux habituellement utilisés dans les caissons hyperbares [Heuser *et al.*, 2002].

il s'agissait d'une étude rétrospective, les exigences de l'insu n'ont pas été respectées lorsque les parents ont rempli les questionnaires.

Les auteurs constatent que les trois enfants plus jeunes, âgés de quatre ans et moins, avaient de meilleurs résultats aux trois tests après administration d'OHB [Rossignol et Rossignol, 2006]. L'ATEC montrait après l'intervention une amélioration moyenne chez tous les enfants de 22,1 % ($p = 0,0538$) : elle était de 31,6 % chez les enfants plus jeunes, comparativement à 8 % dans l'autre groupe. La CARS montrait une amélioration globale de 12,1 % ($p = 0,0178$), bien que cette augmentation ait aussi été plus élevée (18 %) chez les enfants plus jeunes que chez les plus âgés (5,6 %). Les résultats de la SRS indiquaient une amélioration globale de 22,1 % ($p = 0,0518$) : ils étaient également plus favorables dans le groupe d'enfants plus jeunes (28,9 %) que dans le groupe d'enfants plus âgés (13 %). Aucun effet indésirable n'a été observé.

Si l'amélioration obtenue dans les trois tests après OHB est plus marquée chez les trois enfants plus jeunes, il est toutefois important de souligner que ces enfants avaient des scores plus élevés avant le traitement. Les auteurs soulèvent des questions qui demeurent sans réponse, notamment quant au nombre de séances et à la concentration d'oxygène à utiliser. Ils font également état des limites et des biais inhérents à cette recherche, qui affectent la validité des résultats : absence des conditions d'insu, concomitance d'autres thérapies avec l'OHB, questionnaires remplis par les parents et très petit échantillon. Tous ces facteurs incitent au mieux à considérer ces résultats comme des hypothèses à tester dans des recherches ultérieures mieux structurées [Rossignol et Rossignol, 2006].

Rossignol [2007a] a aussi réalisé une étude pilote prospective dont les résultats ont été présentés lors d'une conférence²¹. Selon le résumé d'abord disponible dans le Web²², elle portait sur 18 enfants autistes et le protocole consistait en 40 séances d'une heure chacune à des pressions de 1,5 ATA d'oxygène pur ou de 1,3 ATA d'oxygène à 24 %. Pour apprécier les résultats, les instruments de mesure suivants ont été utilisés : l'*Aberrant Behavior Checklist Community* (ABC), la *Social Responsiveness Scale* (SRS), l'*Autism Treatment Evaluation Checklist* (ATEC), la *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) et la *Gastrointestinal Scale*. De plus, des tests biologiques ont été réalisés pour tracer le profil du stress oxydatif et de l'état inflammatoire (mesuré par la protéine C réactive). Le texte de la présentation fait part brièvement des résultats statistiquement significatifs obtenus chez 15 sujets, dont 3 enfants soumis à 1,5 ATA et 12 enfants à 1,3 ATA²³. Dans le premier groupe, les symptômes se sont atténués, surtout sur les plans de l'irritabilité, de la léthargie, de l'hyperactivité, de la motivation et des aptitudes sensorielles et cognitives. Les résultats du deuxième groupe montrent des améliorations de la motivation, du maniérisme, de la santé physique, des aptitudes sensorielles et cognitives, du langage et de la communication. Les tests biologiques, par contre, n'ont pas permis d'obtenir des résultats concluants. L'auteur est resté prudent dans sa conclusion en soulignant qu'il n'y avait pas de comparaison avec un placebo ou un groupe témoin, que les effectifs étaient faibles et que les améliorations pourraient être dues au hasard ou au développement normal des enfants. Il concluait donc à la nécessité de réaliser un essai comparatif randomisé à double insu pour valider ces résultats; cet essai clinique est décrit dans la section sur les études en cours (section 5.3.4).

21. Présentation faite dans le cadre d'une conférence tenue à Chicago, Illinois, du 23 au 27 mai 2007, sous le thème « *Roadmap to Recovery* », organisée par Autism One.

22. International Child Development Resource Center (ICDRC). Hyperbaric oxygen therapy improves symptoms in autistic children. Disponible à : <http://www.icdrc.org/rossignol.html> (consulté le 20 mai 2007).

23. Au moment de mettre sous presse, nous avons repéré la publication des résultats complets de cette étude, semblables à ceux du résumé de conférence, dans le journal *BMC Pediatrics* sous le titre de « The effects of hyperbaric oxygen therapy on oxidative stress, inflammation, and symptoms in children with autism: an open-label pilot study » [Rossignol, et al., 2007].

Au Québec, un physiatre a présenté lors d'une conférence les résultats d'une étude longitudinale portant sur 14 enfants²⁴ [Marois, 2007]. Ces 14 enfants âgés de 2 ans et 9 mois à 11 ans et demi ont été mis sous OHB à 1,5 ATA d'oxygène pur. Leur état a été évalué avec le test ATEC avant et deux mois après le traitement; il n'y avait pas de groupe témoin. Douze enfants ont reçu 40 séances d'OHB, et deux ont reçu jusqu'à 120 séances. Selon ce conférencier, l'ATEC a montré des améliorations sur les plans de la parole, du langage, de la communication; de la sociabilité; des aptitudes sensorielles et cognitives; de la santé, de la condition physique et du comportement. Aucun test statistique n'a été employé et, à notre connaissance, ces résultats n'ont pas été publiés.

5.2.3 Essai comparatif randomisé

Un essai comparatif randomisé sur 10 sujets âgés de 2 à 18 ans, dont une fille seulement, a été publié en 2006 par VanEstenberg sous forme de thèse de doctorat [VanEstenberg, 2006]. Cette étude avait pour objectif de créer un instrument pour évaluer la réponse d'enfants et d'adolescents autistes à un traitement d'OHB, intitulé *VanEstenberg Autism Rating Evaluation*.

Les cinq sujets affectés au groupe expérimental ont reçu 1,75 ATA d'oxygène pur, alors que les cinq du groupe témoin ont reçu 1,3 ATA d'air pressurisé pour une durée d'une heure. Les sujets ont participé à 10 séances, à raison de deux séances par semaine étalées sur une durée totale de cinq semaines. Les parents ont rempli le questionnaire à la fin de chaque semaine de l'étude. Bien que l'objectif premier de cette recherche ait été la mise au point d'un instrument de mesure, l'auteure note que les résultats de la *VanEstenberg Autism Rating Evaluation* montrent une réduction globale des symptômes autistiques dans cet échantillon durant l'exposition. Les symptômes autistiques ont diminué de 33 % dans le groupe témoin, mais cette diminution des scores cumulatifs serait, d'après l'auteure, de 103 % dans le groupe expérimental après cinq semaines d'OHB [VanEstenberg, 2006, p. 43].

L'auteure elle-même mentionne que l'étude est très affaiblie par le fait que le groupe expérimental et le groupe témoin différaient au point de départ sur le plan de la gravité de l'autisme. De plus, l'échelle de mesure (de Likert) utilisée pouvait prêter à interprétation ou être difficile à comprendre. Par ailleurs, un seul outil d'évaluation a été employé pour mesurer les étapes du développement de l'âge de 2 à 18 ans, et l'auteure souligne qu'il aurait fallu deux instruments de mesure. Une autre faiblesse de l'étude était due au petit échantillon, qui restreint la fiabilité et la validité des résultats. Mis à part le fait que le nombre d'items du questionnaire ait été réduit de 400 à 58 selon des critères non définis, l'auteure ne traite pas des mécanismes de validation du questionnaire, notamment des tests de fiabilité et de validité de construit, étapes fondamentales dans l'élaboration de tout instrument de mesure.

Nous notons que le nombre de séances et la pression utilisés pour obtenir un effet thérapeutique diffèrent de ceux des autres études. Ainsi, Rossignol et Rossignol [2006], de même que Heuser et ses collègues [2002], utilisaient 1,3 ATA comme pression thérapeutique, alors que VanEstenberg [2006] a soumis les sujets du groupe expérimental à 1,75 ATA.

24. Présentation faite dans le cadre d'une journée de conférence organisée par Autisme Montréal en mars 2007, intitulée « La thérapie hyperbare : une nouvelle avenue ? »

5.3 Études en cours

Dans le site Web américain *Clinicaltrials.gov*, qui fournit de l'information sur les essais cliniques en cours aux États-Unis, quatre recherches examinant l'effet de l'oxygénothérapie sur l'autisme ont été répertoriées. Une cinquième étude américaine est en cours à Honolulu (Hawaï). Ces recherches seront décrites dans les sous-sections qui suivent.

5.3.1 L'étude du Medical Center at Thoughtful House

L'étude menée au Medical Center at Thoughtful House au Texas s'intitule *Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Children With Autism*. Elle a pour objectifs d'explorer et d'évaluer les effets de l'OHB sur les troubles cognitifs et comportementaux liés à l'autisme. Précisément, l'étude cherche à tester les cinq hypothèses suivantes : 1) l'OHB est sécuritaire pour les enfants autistes; 2) l'OHB a un effet statistiquement significatif sur les symptômes de l'autisme; 3) l'OHB a un effet clinique significatif et observable sur les symptômes apparents de l'autisme; 4) la diminution des symptômes est en corrélation positive avec le nombre de séances d'OHB; 5) les gains se maintiennent lors du suivi après l'administration de 40 séances.

Il s'agit d'une étude avant-après visant un effectif de 30 enfants recrutés de façon consécutive, âgés de 2 à 10 ans, orientés pour traitement au Medical Center at Thoughtful House. Ces enfants ont un diagnostic de syndrome d'Asperger, d'autisme ou de trouble envahissant du développement. Ils peuvent recevoir ou non des interventions comportementales intensives concomitantes. Les critères d'exclusion sont ceux que dictent les contre-indications de l'OHB.

Des évaluations du comportement, notamment de la capacité d'adaptation et des comportements aberrants et stéréotypés, sont réalisées avant l'intervention, à quatre reprises pendant l'intervention et un mois et trois mois après l'intervention avec une batterie d'instruments, notamment l'ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) et l'ADI (*Autism Diagnostic Interview*). La pression et le taux d'oxygène ne sont toutefois pas spécifiés dans le protocole présenté dans le site mentionné au début de la section 5.3. On prévoit jusqu'à 80 séances pour la durée totale de l'étude, qui doit prendre fin en septembre 2007.

5.3.2 L'étude de l'International Child Development Resource Center

Une deuxième recherche est effectuée à l'International Child Development Resource Center (ICDRC) à Melbourne, en Floride. Intitulée *Effect of Hyperbaric Therapy on Markers of Oxidative Stress in Children With Autism*, elle a pour objectif de vérifier si des pressions légèrement plus élevées que la pression atmosphérique peuvent avoir des effets sur le stress oxydatif. Toutefois, les auteurs précisent que cette étude ne vise qu'à tester la sécurité d'une telle intervention, et non à évaluer l'amélioration de l'état clinique des enfants autistes. Il s'agit d'un essai avant-après non randomisé portant sur 10 enfants de 5 à 12 ans. Le protocole consiste en des séances d'une heure à une pression de 1,3 ATA. L'évaluation porte sur des analyses d'échantillons sanguins pris immédiatement avant et après l'exposition afin de détecter des changements dans les taux de glutathion²⁵

25. Le glutathion est un tripeptide composé de trois acides aminés : la cystéine (un acide alpha-aminé naturel), l'acide glutamique (l'un des 20 acides aminés essentiels) et la glycine, anciennement appelée glycolle (un acide alpha-aminé). Présent dans tous les tissus de l'organisme, le glutathion joue un rôle important dans le transport de l'hydrogène, il protège les cellules contre l'oxydation [Quevaulliers et Fingerhut, 1999].

et de peroxydes lipidiques²⁶, utilisés comme marqueurs du stress oxydatif. Les résultats escomptés sont une diminution du taux de glutathion et de peroxydes lipidiques.

Les résultats devraient être disponibles sous peu, puisque la recherche a été amorcée en octobre 2005 et devait se terminer en février 2006²⁷.

5.3.3 L'étude du Center for Autism and Related Disorders

Le Center for Autism and Related Disorders, situé à Tarzana, en Californie, recrute depuis novembre 2006 des enfants de 2 à 14 ans ayant eu un diagnostic d'autisme ou d'autres troubles du développement dans le cadre d'une étude intitulée *Effects of Hyperbaric Oxygenation Therapy on Adaptive, Aberrant and Stereotyped Behaviors in Children With Autism*. Un effectif de 40 enfants est visé pour évaluer l'effet de l'oxygénothérapie hyperbare sur les symptômes cognitifs et comportementaux. Les deux hypothèses testées dans cette recherche sont les suivantes : 1) l'OHB est associée à un effet positif sur les symptômes de l'autisme; 2) les améliorations obtenues se maintiennent lors du suivi.

Il s'agit d'un essai comparatif randomisé à double insu avec placebo. Le groupe expérimental reçoit 1,3 ATA d'oxygène à 24 %, et le groupe témoin reçoit de l'air à une pression de 1,05 à 1,1 ATA. Les variables à l'étude sont la réduction des symptômes cognitifs et comportementaux de l'autisme ainsi que le maintien de cette réduction. Les évaluations sont faites durant et trois mois après l'exposition à l'OHB. Quatre-vingt séances d'OHB seront réalisées en 15 semaines à raison de 6 à 10 séances par semaine. Sept instruments de mesure sont utilisés pour apprécier les résultats. Des contre-indications à l'OHB ainsi que l'exposition antérieure à des séances d'OHB font partie des critères d'exclusion de l'étude. Elle se terminera en décembre 2007.

5.3.4 L'étude de l'International Hyperbarics Association

Il s'agit d'une recherche supervisée par Daniel Rossignol pour le compte de l'International Hyperbarics Association, intitulée *A Controlled Trial of the Clinical Effects of Hyperbaric Therapy in Autistic Children*. L'étude a débuté en juin 2006 et a recruté 60 enfants âgés de deux à sept ans. Elle est terminée, mais les résultats n'étaient pas encore publiés au moment de la publication du présent rapport. Le plan de recherche est un essai comparatif randomisé à double insu ayant pour objectif de déterminer les effets cliniques de l'OHB et la réduction des symptômes des enfants autistes qu'elle entraîne. Le résumé présenté dans le site Web de l'Association ne fournit pas de détails supplémentaires sur cette recherche. Les instruments de mesure employés sont l'*Autism Treatment Evaluation Checklist* (ATEC), l'*Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS), l'*Aberrant Behavior Checklist Community* (ABC) et le *Blinded Physician Clinical Global Impression Severity Score* (CGI). Les enfants atteints de troubles envahissants du développement autres que l'autisme sont exclus. Les contre-indications de l'OHB font partie des critères d'exclusion.

5.3.5 L'étude de l'Hyperbaric Medicine Center d'Honolulu

À Hawaï, une recherche a été amorcée à l'Hyperbaric Medicine Center d'Honolulu, qui participe à une étude à l'échelle américaine menée dans au moins 20 centres

26. Les taux de peroxydes lipidiques sont un indicateur de lésions de la membrane cellulaire causées par les radicaux libres. Source : BioHealth Diagnostics (<http://www.biodia.com/test109.html>).

27. Nous avons tenté de communiquer avec l'équipe le 3 avril 2007 pour savoir si les résultats de l'étude sont disponibles, mais nous n'avons obtenu aucune réponse.

d'oxygénothérapie hyperbare. Vingt enfants ont été recrutés dans l'établissement hawaïen. Le total de tous les sujets des différents centres serait de 400. Les données disponibles dans le Web donnent peu de détails sur cette recherche, sauf que les enfants ont été exposés à 20 séances d'oxygénothérapie hyperbare. L'évaluation sera faite par des cliniciens avant et après l'exposition. Les résultats, prévus pour juin 2007, n'étaient pas encore publiés au moment de la publication du présent rapport.

5.4 Positions officielles d'organismes et de tiers payeurs

L'autisme ne fait pas partie de la liste des affections pour lesquelles les frais des séances d'OHB sont payés ou remboursés par des organismes ou des tiers payeurs comme la BlueCross BlueShield (BCBS) Association²⁸, Aetna²⁹, UniCare³⁰ ou CIGNA, toutes des compagnies d'assurances américaines, et le programme fédéral Medicare (États-Unis). De fait, la plupart de ces programmes ne font même pas allusion à l'autisme lorsqu'ils traitent des indications reconnues ou non de l'OHB, à l'exception de CIGNA³¹, qui en fait mention nommément dans sa liste révisée des maladies pour lesquelles ce traitement est considéré comme expérimental (en date du 15 avril 2007).

Au Canada, les plans d'assurance maladie publics canadiens que nous avons pu consulter, soit l'Alberta Health Care Insurance Plan³², la BC Medical Services Commission, l'Ontario Health Insurance Plan (OHIP)³³ et le Newfoundland Medical Care Plan³⁴, n'incluent pas l'autisme dans les affections pour lesquelles l'OHB est couverte.

28. BlueCross BlueShield Association. Medical policy. Hyperbaric oxygen pressurization (trois sites Web disponibles à : https://www.excellusbcbs.com/download/files/med_policies/hbo2.pdf; <http://www.regence.com/trgmedpol/medicine/med14.html>; http://www2.bluecrosswisconsin.com/provider/medpolicy/policies/MED/hyperbaric_oxygen.html).

29. Aetna. Clinical policy bulletin: Hyperbaric oxygen therapy (HBOT). Disponible à : http://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0172.html.

30. UniCare. Hyperbaric oxygen therapy (systemic/topical). Disponible à : http://medpolicy.unicare.com/policies/MED/hyperbaric_oxygen.html.

31. CIGNA Healthcare Coverage Position. Autism spectrum disorders/Pervasive developmental disorders: Assessment and treatment. Disponible à : <http://cigna.ca/cgi-bin/search/search.cgi?search=hyperbaric>.

32. http://www.health.gov.ab.ca/professionals/SOMB_Procedure_List.pdf.

33. http://www.health.gov.on.ca/english/public/program/ohip/ohip_mn.html.

34. <http://www.health.gov.nl.ca/mcp/news/02-03.pdf>.

L'autisme est un trouble du système nerveux central ayant des répercussions importantes sur le développement des enfants, particulièrement dans les sphères de la communication, de l'apprentissage et de la socialisation. La littérature abonde en recherches sur les différentes thérapies et modalités de prise en charge de l'autisme. Les besoins de ces enfants sont multiples, et les modalités de traitement et de prise en charge font généralement appel à diverses thérapies langagières ainsi qu'à des interventions comportementales et de socialisation. Cependant, les modalités d'une prise en charge optimale ne sont pas encore établies malgré l'abondance des recherches. De plus, il n'existe pas de données permettant de déterminer si un traitement est plus efficace qu'un autre. Cette situation traduit également le fait que, malgré que les connaissances sur l'autisme aient considérablement progressé, il subsiste encore beaucoup d'inconnues sur son étiologie et sa physiopathologie.

Le trouble autistique représente donc un fardeau considérable pour les parents. La prévalence de cette affection étant autour de 1 enfant sur 500, il s'ensuit que de nombreuses familles sont aux prises avec des modalités thérapeutiques diverses, exigeantes, coûteuses, et d'efficacité très variable. L'absence de modalité thérapeutique unique a amené les parents et les cliniciens à explorer de nombreuses avenues de prise en charge.

Dans ce contexte, l'idée de recourir à l'oxygénothérapie hyperbare dans la prise en charge de l'autisme est relativement récente. Un cas d'enfant autiste traité par OHB a été présenté pour la première fois en 1994 dans la littérature grise et n'a suscité aucune réaction. En 1998, le même cas était publié à nouveau dans *Advance for Speech-Language Pathologists and Audiologists* [Iskowitz, 1998]. Il faudra attendre encore quatre ans pour que les résultats d'un autre cas soient présentés par Heuser et ses collègues [2002] à un symposium sur l'oxygénothérapie hyperbare et la paralysie cérébrale et publiés en résumé de conférence.

La première étude de série de cas publiée dans la littérature officielle, réalisée par Rossignol et Rossignol, remonte à 2006. Cette série ne comportait que six enfants autistes. De plus, les sujets à l'étude ont été mis sous oxygénothérapie hyperbare en même temps qu'ils recevaient d'autres thérapies. Les auteurs ont noté des améliorations chez ces enfants, mais font eux-mêmes valoir que plusieurs facteurs compromettent la validité des résultats de leur recherche [Rossignol et Rossignol, 2006]. Ces auteurs ont fait partie d'une équipe qui a complété une autre étude de série de cas comportant 18 enfants, où ils font à nouveau état d'améliorations sur le plan clinique (données présentées brièvement lors d'une conférence), mais tout en soulignant la nécessité de valider ces résultats par un essai comparatif randomisé [Rossignol, 2007]. Dans la même année, au Québec, les données d'une étude de série de cas de 14 enfants présentée dans le cadre d'une conférence scientifique laissaient entrevoir que l'OHB aurait un potentiel bénéfique [Marois, 2007].

En 2006, VanEstenberg présentait les résultats d'un essai comparatif randomisé publié dans le cadre de sa thèse de doctorat. Cet ECR n'avait pas pour objectif premier de montrer l'effet de l'OHB sur l'autisme, mais d'élaborer un instrument de mesure permettant d'apprécier l'état des enfants autistes mis sous OHB [VanEstenberg, 2006]. Les résultats de l'étude laissent aussi entrevoir la possibilité que l'OHB ait un effet

bénéfique pour les enfants autistes. Cependant, l’auteure reste très prudente en faisant état des nombreuses limites de son étude, dont le nombre restreint de sujets.

Dans ce contexte, l’intérêt suscité par la question de l’effet de l’OHB sur l’autisme a incité au moins cinq équipes de chercheurs à démarrer des essais cliniques. Trois des cinq études recensées seraient terminées, mais les résultats ne sont ni connus ni publiés. Au moins deux de ces études sont des ECR.

Au terme de la présente évaluation, les données scientifiques disponibles ne permettent pas actuellement de bâtir un argumentaire solide quant au rôle de l’oxygénothérapie hyperbare dans la prise en charge de l’autisme. De plus, la majorité des études sur le sujet ont été publiées dans des revues scientifiques sans comité de lecture. En effet, l’intérêt pour cette question n’est que très récent, et les mécanismes d’action de l’OHB sur l’autisme ne sont pas encore élucidés.

De plus, les rares études examinées n’offrent pas un niveau de preuve suffisant pour démontrer l’efficacité de cette technologie. Elles servent au mieux à formuler des hypothèses à vérifier, non seulement sur les modalités opérationnelles du recours à l’oxygénothérapie hyperbare, mais également sur l’efficacité relative même de cette thérapie. Cette vérification exige, selon les auteurs mêmes des études traitées dans le présent rapport, des essais comparatifs randomisés comportant un nombre suffisant de sujets.

Par ailleurs, les différentes études réalisées et celles qui sont en cours utilisent des protocoles de pression et de concentration d’oxygène qui varient d’une recherche à l’autre. Ces variations témoignent du manque de connaissances sur les aspects physiopathologiques en cause. De plus, les recherches en cours adoptent différents protocoles, ce qui soulève des questions quant aux doses réellement efficaces. Par ailleurs, aucune de ces études ne fait appel à des évaluateurs indépendants, non informés de l’intervention qu’ont subie les enfants examinés. Les recherches à venir devront prêter une attention toute particulière à ces différents points pour en minimiser les répercussions négatives sur la validité des résultats.

En conclusion, dans la prise en charge de l’autisme, l’oxygénothérapie hyperbare doit, pour le moment, être considérée comme une modalité thérapeutique expérimentale et, en conséquence, ne devrait être utilisée que dans le cadre d’une recherche structurée. Une veille documentaire s’impose donc pour examiner dès leur parution les résultats des études en cours ou futures.



ANNEXE A

INDICATIONS DE L'OXYGÉNOTHÉRAPIE HYPERBARE

Le recours à l'oxygénothérapie hyperbare comme modalité de traitement et de prise en charge est actuellement reconnu pour les 13 affections suivantes par l'Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) :

- Embolie gazeuse;
- Intoxication au monoxyde de carbone;
- Gangrène gazeuse (myonécrose clostridienne);
- Lésions par écrasement, syndromes compartimentaux et traumatismes ischémiques aigus;
- Accidents de décompression;
- Plaies à problème (à cicatrisation difficile, chroniques ou réfractaires);
- Anémies dues à des pertes sanguines massives;
- Abscesses intracrâniens;
- Infections nécrosantes des tissus mous;
- Ostéomyélite réfractaire;
- Ostéoradionécrose et radionécrose des tissus mous;
- Problèmes de greffes cutanées et de lambeaux;
- Brûlures thermiques [Feldmeier, 2003].

ANNEXE B

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU F84.0 [299.00] TROUBLE AUTISTIQUE

A. Un total de six (ou plus) parmi les éléments décrits en (1), (2) et (3), dont au moins deux de (1), un de (2) et un de (3) :

1) altération qualitative des interactions sociales, comme en témoignent au moins deux des éléments suivants :

- a) altération marquée dans l'utilisation, pour réguler les interactions sociales, de comportements non verbaux multiples, tels que le contact oculaire, la mimique faciale, les postures corporelles, les gestes,
- b) incapacité à établir des relations avec les pairs correspondant au niveau du développement,
- c) le sujet ne cherche pas spontanément à partager ses plaisirs, ses intérêts ou ses réussites avec d'autres personnes (p. ex., il ne cherche pas à montrer, à désigner du doigt ou à apporter les objets qui l'intéressent),
- d) manque de réciprocité sociale ou émotionnelle;

2) altération qualitative de la communication, comme en témoigne au moins un des éléments suivants :

- a) retard ou absence totale de développement du langage parlé (sans tentative de compensation par d'autres modes de communication, comme les gestes ou la mimique),
- b) chez les sujets maîtrisant suffisamment le langage, incapacité marquée à engager ou à soutenir une conversation avec autrui,
- c) usage stéréotypé et répétitif du langage, ou langage idiosyncratique,
- d) absence d'un jeu de faire semblant varié et spontané, ou d'un jeu d'imitation sociale correspondant au niveau de développement.

3) caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités, comme en témoigne au moins un des éléments suivants :

- a) préoccupation circonscrite à un ou plusieurs centres d'intérêt stéréotypés et restreints, anormale soit dans son intensité, soit dans son orientation,
- b) adhésion apparemment inflexible à des habitudes ou à des rituels spécifiques et non fonctionnels,
- c) manières moteurs stéréotypés et répétitifs (p. ex., battements ou torsions des mains ou des doigts, mouvements complexes de tout le corps),
- d) préoccupations persistantes pour certaines parties des objets.

B. Retard ou caractère anormal du fonctionnement, débutant avant l'âge de trois ans, dans au moins un des domaines suivants : (1) interactions sociales; (2) langage nécessaire à la communication sociale; (3) jeu symbolique ou d'imagination.

C. La perturbation n'est pas mieux expliquée par le diagnostic du syndrome de Rett ou de trouble désintégratif de l'enfance.

Source : APA, 2003.

RÉFÉRENCES

- Al-Waili NS, Butler GJ, Beale J, Abdullah MS, Hamilton RW, Lee BY, et al. Hyperbaric oxygen in the treatment of patients with cerebral stroke, brain trauma, and neurologic disease. *Adv Ther* 2005;22(6):659-78.
- Aman MG. Treatment planning for patients with autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl 10):38-45.
- American Psychiatric Association (APA). DSM-IV-TR : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (coordination générale de la trad. française J.D. Guelfi et M.A. Crocq). 4^e éd., texte rév. Paris : Masson; 2003.
- Autism Genome Project Consortium; Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, Roberts W, Brian J, et al. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 2007;39(3):319-28.
- Barbaresi WJ, Katusic SK, Voigt RG. Autism: A review of the state of the science for pediatric primary health care clinicians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(11):1167-75.
- Belmonte MK, Cook EH, Jr., Anderson GM, Rubenstein JL, Greenough WT, Beckel-Mitchener A, et al. Autism as a disorder of neural information processing: Directions for research and targets for therapy. *Mol Psychiatry* 2004;9(7):646-63.
- Bonora E, Lamb JA, Barnby G, Bailey A, Monaco AP. Genetic basis of autism. Dans : Moldin SO et Rubenstein JLR, réd. *Understanding autism: From basic neuroscience to treatment*. Boca Raton, FL : Taylor and Francis; 2006 : 49-74.
- Boris M, Kaiser CC, Goldblatt A, Elice MW, Edelson SM, Adams JB, Feinstein DL. Effect of pioglitazone treatment on behavioral symptoms in autistic children. *J Neuroinflammation* 2007;4:3.
- Bryson SE, Rogers SJ, Fombonne E. Autism spectrum disorders: Early detection, intervention, education, and psychopharmacological management. *Can J Psychiatry* 2003;48(8):506-16.
- Carey T, Ratliff-Schaub K, Funk J, Weinle C, Myers M, Jenks J. Double-blind placebo-controlled trial of secretin: Effects on aberrant behavior in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2002;32(3):161-7.
- Charman T, Howlin P, Berry B, Prince E. Measuring developmental progress of children with autism spectrum disorder on school entry using parent report. *Autism* 2004;8(1):89-100.
- Clark JM et Whelan HT. Oxygen toxicity. Dans : Kindwall EP et Whelan HT, réd. *Hyperbaric medicine practice*. 2^e éd. rév. Flagstaff, AZ : Best Publishing Company; 2004 : 69-82.
- Cochard G. Oxygénothérapie hyperbare (indications et applications). *Ann Biol Clin (Paris)* 2003;61(2):207-11.
- Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Thimérosal : nouvelle déclaration*. Agence de la santé publique du Canada; 2007. Disponible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07pdf/acs33-06.pdf>.
- Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CETS). *L'oxygénothérapie hyperbare au Québec*. Montréal : CETS; 2000.
- Courchesne E. Brain development in autism: Early overgrowth followed by premature arrest of growth. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004;10(2):106-11.
- Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *Neurology* 2001;57(2):245-54.
- Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004407.
- DiCicco-Bloom E, Lord C, Zwaigenbaum L, Courchesne E, Dager SR, Schmitz C, et al. The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *J Neurosci* 2006;26(26):6897-906.
- Doja A et Roberts W. Immunizations and autism: A review of the literature. *Can J Neurol Sci* 2006;33(4):341-6.
- Dover CJ et Le Couteur A. How to diagnose autism. *Arch Dis Child* 2007;92(6):540-5.
- Dumont-Mathieu T et Fein D. Screening for autism in young children: The Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) and other measures. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11(3):253-62.
- Feldmeier JJ, réd. *Hyperbaric oxygen 2003: Indications and results: The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee report*. Kensington, MD : Undersea and Hyperbaric Medical Society; 2003.
- Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G, et al. Practice parameter: Screening and diagnosis of autism: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2000;55(4):468-79.

- Fombonne E. Past and future perspectives on autism epidemiology. Dans : Moldin SO et Rubenstein JLR, réd. *Understanding autism: From basic neuroscience to treatment*. Boca Raton, FL : Taylor and Francis; 2006 : 25-43.
- Fombonne E. Epidemiological studies of pervasive developmental disorders. Dans : Volkmar FR, réd. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 3^e éd. Hoboken, NJ; 2005 : 42-65.
- Fortin MF. Le processus de la recherche : de la conception à la réalisation. Mont-Royal, Québec : Décarie; 1996.
- Garber K. Neuroscience. Autism's cause may reside in abnormalities at the synapse. *Science* 2007;317(5835): 190-1.
- Groupe de travail « Sécurité » de l'Action COST B14. Oxygénothérapie hyperbare. Un code européen de bonne pratique pour l'oxygénothérapie hyperbare (trad. française F.M. Galland et R. Houman). Mannheim, Allemagne : European Science Foundation; 2004. Disponible à : <http://www.oxynet.org/02COSTinfo/Public/Code%20europ%E9en%20de%20bonne%20pratique%20pour%20l'OHB%20-%20Mai%202004.pdf>.
- Hailey D. Hyperbaric oxygen therapy—Recent findings on evidence for its effectiveness. Edmonton, AB : Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR); 2003.
- Hamilton AF, Brindley RM, Frith U. Imitation and action understanding in autistic spectrum disorders: How valid is the hypothesis of a deficit in the mirror neuron system? *Neuropsychologia* 2007;45(8):1859-68.
- Harch PG. Hyperbaric oxygen therapy in cerebral palsy and pediatric neurology: A scientific perspective. *Exceptional Parent* 2004;34(6):39-43, 46.
- Heuser G, Heuser SA, Rodelandier D, Aguilera O, Uszler M. Treatment of neurologically impaired adults and children with 'mild' hyperbaric oxygen (1,3 ATA and 24% oxygen). Dans : Joiner JT, réd. *Proceedings of the 2nd International Symposium on hyperbaric oxygenation in cerebral palsy and the brain-injured child*. Flagstaff, AZ : Best Publishing Company; 2002 : 109-15.
- Hilton S, Hunt K, Petticrew M. MMR: Marginalised, misrepresented and rejected? Autism: A focus group study. *Arch Dis Child* 2007;92(4):322-7.
- Ho A, Todd RD, Constantino JN. Brief report: Autistic traits in twins vs. non-twins—A preliminary study. *J Autism Dev Disord* 2005;35(1):129-33.
- Holbach KH, Caroli A, Wassmann ZH. Cerebral energy metabolism in patients with brain lesions of normo- and hyperbaric oxygen pressures. *J Neurol* 1977;217(1):17-30.
- Iacoboni M et Mazziotta JC. Mirror neuron system: Basic findings and clinical applications. *Ann Neurol* 2007 [Epub ahead of print].
- Iskowitz M. Hyperbaric oxygen therapy for autism. *Advances for Speech-Language Pathologists and Audiologists* 1998; Jan 5:7-9.
- Jain KK, réd. *Textbook of hyperbaric medicine*. 4^e éd. Cambridge, MA : Hogrefe and Huber; 2004.
- Kindwall EP et Whelan HT, réd. *Hyperbaric medicine practice*. 2^e éd. rév. Flagstaff, AZ : Best Publishing Company; 2004.
- Le Couteur A, Haden G, Hammal D, McConachie H. Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: The ADI-R and the ADOS. *J Autism Dev Disord* 2007 [Epub ahead of print].
- Lord C et Spence S. Autism spectrum disorders: Phenotype and diagnosis. Dans : Moldin SO et Rubenstein JLR, réd. *Understanding autism: From basic neuroscience to treatment*. Boca Raton, FL : Taylor and Francis; 2006 : 1-15.
- Manuila L, Manuila A, Lewalle P, Nicolin M. *Dictionnaire médical*. 9^e éd. Paris : Masson; 2001.
- Marois P. Autisme et hyperbare. Présentation à la conférence La thérapie hyperbare : une nouvelle avenue ? Autisme-Montréal, 16 mars 2007.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Les services aux personnes présentant un trouble envahissant du développement, à leurs familles et à leurs proches : bilan de la mise en œuvre 2004-2005 du plan d'action. Québec, Qc : MSSS; 2006.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Un geste porteur d'avenir : des services aux personnes présentant un trouble envahissant du développement, à leurs familles et à leurs proches. Québec, Qc : MSSS; 2003.
- Moldin SO et Rubenstein JLR, réd. *Understanding autism: From basic neuroscience to treatment*. Boca Raton, FL : Taylor and Francis; 2006.
- Morin L. L'organisation des services aux personnes autistes, à leur famille et à leurs proches : guide de planification et d'évaluation. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux; 1996.
- National Institute of Mental Health (NIMH). Autism spectrum disorders (Pervasive developmental disorders). National Institute of Health; 2007. Disponible à : <http://www.nimh.nih.gov/healthinformation/autismmenu.cfm>.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Autism fact sheet. 2006. Disponible à : http://www.ninds.nih.gov/disorders/autism/detail_autism.htm (consulté le 10 avril 2007).

- Newman-Norlund RD, van Schie HT, van Zuijlen AM, Bekkering H. The mirror neuron system is more active during complementary compared with imitative action. *Nat Neurosci* 2007;10(7):817-8.
- Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health* 2007;28:235-58.
- Newschaffer CJ, Falb MD, Gurney JG. National autism prevalence trends from United States special education data. *Pediatrics* 2005;115(3):e277-82.
- Newschaffer CJ, Fallin D, Lee NL. Heritable and nonheritable risk factors for autism spectrum disorders. *Epidemiol Rev* 2002;24(2):137-53.
- Nicolson R et Szatmari P. Genetic and neurodevelopmental influences in autistic disorder. *Can J Psychiatry* 2003;48(8):526-37.
- Oberman LM et Ramachandran VS. The simulating social mind: The role of the mirror neuron system and simulation in the social and communicative deficits of autism spectrum disorders. *Psychol Bull* 2007;133(2):310-27.
- Organisation mondiale de la santé (OMS). Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. OMS : Genève, Suisse; 2003a. Disponible à : <http://www.icd10.ch/index.asp?lang=FR>.
- Organisation mondiale de la santé (OMS). ROR et autisme. Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins. 2003b. Disponible à : http://www.who.int/vaccine_safety/topics/mmr/mmr_autism/fr/ (consulté le 29 octobre 2007).
- Penn HE. Neurobiological correlates of autism: A review of recent research. *Child Neuropsychol* 2006;12(1):57-79.
- Powell JE, Edwards A, Edwards M, Pandit BS, Sungum-Paliwal SR, Whitehouse W. Changes in the incidence of childhood autism and other autistic spectrum disorders in preschool children from two areas of the West Midlands, UK. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(9):624-8.
- Quevauvilliers J et Fingerhut A. Dictionnaire médical. Paris : Masson; 1999.
- Ramachandran VS et Oberman LM. Broken mirrors: A theory of autism. *Sci Am* 2006;295(5):62-9.
- Rizzolatti G et Craighero L. The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:169-92.
- Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V. Mirrors of the mind. *Sci Am* 2006;295(5):54-61.
- Rogers SJ et Ozonoff S. Behavioral, educational, and developmental treatments for autism. Dans : Moldin SO et Rubenstein JLR, réd. *Understanding autism: From basic neuroscience to treatment*. Boca Raton, FL : Taylor and Francis; 2006 : 443-73.
- Rossignol D. Review of the pathology of autism and possible benefits of hyperbaric oxygen therapy (HBOT). Présentation à la conférence « Roadmap to Recovery », Autism One, Chicago, Illinois, 23-27 mai 2007a. Disponible à : <http://www.udaaan.org/nr2con/Rossignol.pdf> (consulté le 30 octobre 2007).
- Rossignol DA. Hyperbaric oxygen therapy might improve certain pathophysiological findings in autism. *Med Hypotheses* 2007b;68(6):1208-27.
- Rossignol DA et Rossignol LW. Hyperbaric oxygen therapy may improve symptoms in autistic children. *Med Hypotheses* 2006;67(2):216-28.
- Rossignol DA, Rossignol LW, James SJ, Melnyk S, Mumper E. The effects of hyperbaric oxygen therapy on oxidative stress, inflammation, and symptoms in children with autism: An open-label pilot study. *BMC Pediatrics* 2007;7(1):36. Disponible à : <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2431-7-36.pdf>.
- Santé Canada. Oxygénothérapie hyperbare. 2005. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/alt_formats/cmcd-dcmc/pdf/hyper_f.pdf.
- Scahill L. Diagnosis and evaluation of pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl 10):19-25.
- Schaefer GB et Lutz RE. Diagnostic yield in the clinical genetic evaluation of autism spectrum disorders. *Genet Med* 2006;8(9):549-56.
- Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard D, Artru AA, et al. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology* 2002;59(2):184-92.
- Uchiyama T, Kurosawa M, Inaba Y. MMR-vaccine and regression in autism spectrum disorders: Negative results presented from Japan. *J Autism Dev Disord* 2007;37(2):210-7.
- VanEstenberg AM. The reduction of autistic symptoms through the utilization of Hyperbaric Oxygen Therapy. [Document déposé en vue de l'obtention d'un doctorat]. Cincinnati, OH : Union Institute and University; 2006. Disponible à : <http://proquest.umi.com/pqdweb?did=1221725531&Fmt=7&clientId=48948&RQT=309&VName=PQD>.
- Volkmar FR, réd. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 3^e éd. Hoboken, NJ : John Wiley; 2005.
- Volkmar FR et Pauls D. Autism. *Lancet* 2003;362(9390):1133-41.
- Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45(1):135-70.

**Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé**

Québec

