

## Oxygénothérapie hyperbare pour les enfants atteints du trouble du spectre autistique

Teeranai Sakulchit MD Chris Ladish PhD Ran D. Goldman MD FRCPC

### Résumé

**Question** Étant donné que le trouble du spectre autistique (TSA) est un problème à multiples facettes, comportant des facteurs de risque environnementaux qui contribuent à la présentation unique selon l'enfant et à la gravité des symptômes, divers traitements ont été proposés. À ma clinique, des parents d'enfants atteints du TSA me questionnent à propos de toutes sortes de thérapies susceptibles d'améliorer l'état de leur enfant. Parmi ces traitements figurent l'oxygénothérapie hyperbare (OHB); par le passé, des annonces publicitaires commerciales ont fait valoir de bons résultats avec cette approche. Faut-il recommander l'oxygénothérapie hyperbare pour des enfants atteints du TSA?

**Réponse** L'oxygénothérapie hyperbare dispense une plus forte concentration d'oxygène, fourni dans une chambre ou à l'aide d'un casque alimenté par un tube où la pression est plus élevée que la pression atmosphérique au niveau de la mer. Des séries de cas et des études randomisées contrôlées n'ont pas dégagé de données probantes à l'appui des bienfaits de l'OHB pour les enfants atteints du TSA. Seul 1 essai randomisé contrôlé a signalé l'efficacité de ce traitement, et ces résultats restent à corroborer.

Le trouble du spectre autistique (TSA) est un problème neuro-développemental, caractérisé par des déficits persistants de la réciprocité dans la communication et les interactions sociales, de même que par des comportements, des activités ou des intérêts restreints ou répétitifs<sup>1</sup>. Selon la 5<sup>e</sup> édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, les symptômes du TSA doivent être présents au début de la période du développement et causer des déficiences dans les aspects sociaux et occupationnels, et dans les autres sphères importantes du fonctionnement au quotidien. Ces symptômes ne doivent pas s'expliquer seulement par une déficience intellectuelle ou un retard global du développement<sup>1</sup>. En 2012, la prévalence estimée du TSA chez les enfants américains de 8 ans était de 14,6 sur 1000 (1 sur 68), plus élevée chez les garçons (23,6 sur 1000) que chez les filles (5,3 sur 1000)<sup>2</sup>.

Il est connu que le TSA est un trouble à multiples facettes comportant des facteurs de risque génétiques et environnementaux (p. ex. facteurs prénatals et périnataux, situation socioéconomique, exposition à des médicaments, drogues ou toxines) qui contribuent à une présentation unique chez chaque enfant et à la

gravité des symptômes<sup>3</sup>. On a fait valoir que l'hypoperfusion cérébrale, l'inflammation, la dysrégulation immunitaire, le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale seraient tous associés au TSA<sup>4</sup>.

Il a été démontré que les interventions éducatives et comportementales structurées sont les traitements les plus efficaces pour le TSA<sup>5</sup>. La pharmacothérapie s'est aussi révélée utile pour les symptômes concomitants de l'humeur, la régulation du comportement, le contrôle des impulsions, et les troubles du sommeil et de la pensée<sup>5,6</sup>. D'autres traitements de rechange ont été suggérés, mais leurs bienfaits ne sont pas étayés par des données probantes suffisantes<sup>7</sup>.

### Oxygénothérapie hyperbare

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) dispense une plus forte concentration d'oxygène, fourni dans une chambre ou à l'aide d'un casque alimenté par un tube, où la pression est plus élevée que la pression atmosphérique au niveau de la mer (1 atmosphère absolu [ATA])<sup>8</sup>. Il a été démontré que l'oxygénothérapie hyperbare était efficace pour traiter les embolies gazeuses ou l'aéroembolisme, l'insuffisance artérielle, l'empoisonnement au monoxyde de carbone, la gangrène gazeuse et le mal de la décompression<sup>8</sup>. Elle est bien tolérée par la plupart des patients et son effet indésirable le plus souvent signalé est le barotraumatisme de l'oreille<sup>8</sup>.

### Utilisation chez les enfants atteints du TSA

On a posé comme postulat que les enfants autistes pourraient bénéficier de l'OHB en raison d'une augmentation



Cet article donne droit à des crédits d'autoapprentissage certifié Mainpro+. Pour obtenir des crédits, rendez-vous sur [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca) et cliquez sur le lien Mainpro+.

This article is also in English on page 446.

potentielle de la perfusion cérébrale durant le traitement. L'inhalation d'oxygène à une pression supérieure à celle de l'atmosphère pourrait causer une élévation de la pression artérielle partielle de l'oxygène, d'où une oxygénation accrue du cerveau<sup>9</sup>. L'oxygénothérapie hyperbare pourrait aussi avoir des propriétés anti-inflammatoires en raison de la réduction des cytokines pro-inflammatoires (facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ , interféron- $\gamma$  et interleukines 1 et 6)<sup>10</sup>. De plus, l'OHB pourrait améliorer la dysfonction mitochondriale et réguler à la hausse la production d'enzymes antioxydants<sup>10</sup>.

Diverses séries de cas<sup>11-13</sup> et des études ouvertes<sup>14-16</sup> ont évalué les effets de l'OHB chez des enfants atteints du TSA. Il convient de signaler que ces études n'incluaient pas de comparaisons avec des groupes témoins. Une étude de 2006<sup>11</sup> signalait une amélioration statistiquement significative dans les symptômes cliniques de 6 enfants autistes, âgés entre 2 et 7 ans, après 20 séances de 1 heure d'OHB (1,3 ATA et 28 à 30% d'oxygène), en se fondant sur les cotes accordées par les parents. Une autre série de cas a conclu qu'environ 75% d'un groupe de 7 enfants thaïlandais atteints d'autisme de 5 à 9 ans ont montré des améliorations dans l'ensemble des 5 domaines évalués (développement social, motricité fine et coordination œil-main, développement du langage, développement de la motricité globale et habileté à se prendre en charge) à la suite de 10 séances d'OHB (1,3 ATA et 100% d'oxygène)<sup>12</sup>.

Alors que les études susmentionnées appuient l'utilisation de l'OHB chez les enfants autistes, un nombre grandissant d'articles scientifiques font valoir que les données sont insuffisantes pour préconiser l'OHB comme modalité thérapeutique efficace. Lerman et ses collaborateurs<sup>13</sup> ont évalué l'efficacité de l'OHB dans le traitement de 3 enfants âgés de 6 à 7 ans ayant reçu un diagnostic d'autisme et qui faisaient aussi l'objet d'une intervention comportementale intensive. Après 40 séances de 1 heure d'OHB (1,3 ATA et 88% [ $\pm$  3%] d'oxygène), seulement 1 enfant a connu des améliorations dans l'engagement à l'égard d'une tâche et dans la communication spontanée, tandis que chez les 2 autres, il n'y a eu qu'un changement minimal par rapport au rendement initial. Quoiqu'on ait observé chez tous les participants un déclin graduel des problèmes de comportement, il n'y a pas eu d'améliorations démontrables avec l'OHB par rapport à la thérapie comportementale. Un manque semblable de données concluantes a aussi été constaté dans une étude ouverte évaluant 16 enfants atteints du TSA de 3 à 10 ans qui ont suivi 40 séances d'OHB avec 24% d'oxygène à 1,3 ATA<sup>14</sup>. La quantité de comportements adaptatifs, de stéréotypies et de comportements aberrants a été consignée sous forme de graphique à partir du point de départ jusqu'à la fin de l'OHB pour chaque participant. En se fondant sur l'inspection visuelle des données

mises en graphique sur les degrés, les tendances et les variabilités, les chercheurs ont conclu qu'il n'y avait pas eu d'améliorations marquées dans l'un ou l'autre des types de comportement après le traitement par OHB.

Diverses études ont mesuré les changements dans l'inflammation et le stress oxydatif avant et après l'OHB chez des enfants autistes. Rossignol et ses collègues<sup>15</sup> ont évalué 18 enfants de 3 à 16 ans atteints d'autisme qui ont suivi 45 minutes chacun d'OHB à 1,5 ATA avec 100% d'oxygène ou à 1,3 ATA avec 24% d'oxygène pour un total de 40 séances. Les marqueurs du stress oxydatif, y compris le glutathion oxydé, n'ont pas significativement changé dans l'un ou l'autre groupe. Les 2 groupes ont connu des tendances à l'amélioration dans les taux de protéines C réactives (CRP), surtout chez les enfants dont les taux de CRP étaient plus élevés au début du traitement. Lorsqu'on a regroupé les résultats de l'ensemble des 18 enfants, une amélioration significative a été observée dans les taux de CRP ( $p=,021$ ). Selon les cotes accordées par les parents pour les paramètres cliniques avant et après le traitement, il s'est aussi produit des améliorations statistiquement significatives. Bent et ses collègues<sup>16</sup> ont étudié les changements sur le plan des taux de cytokines avant et après 80 séances d'OHB chez 10 enfants âgés de 3 à 8 ans. Apparemment, tous les enfants auraient montré des améliorations selon les mesures du comportement signalées par plusieurs parents. Toutefois, ces enfants n'avaient pas de taux anormaux de cytokines au point de départ, et aucun changement statistiquement significatif n'a été relevé dans les 29 mesures des cytokines effectuées durant l'étude.

**Limitations.** Les preuves scientifiques sont insuffisantes dans ce domaine. Jusqu'à maintenant, les études étaient des séries de cas ou des études ouvertes portant sur un échantillon de petite taille, avec une analyse limitée des données et en l'absence d'un groupe témoin. Dans certaines études, il était possible pour les enfants d'amorcer ou de poursuivre des traitements autres que l'OHB pendant l'étude, notamment des interventions comportementales ou des suppléments d'antioxydants; ces facteurs pourraient avoir contribué aux tendances dans les améliorations cliniques et limité la capacité de conclure que les bienfaits étaient dus à l'OHB. De plus, les parents savaient que leurs enfants recevaient une OHB, et les améliorations cliniques ont été jugées à l'aide d'échelles cotées par les parents plutôt que par une évaluation à l'insu avant et après l'intervention, et ce, par des cliniciens ayant une expertise dans le diagnostic et la mesure des symptômes de l'autisme. Un biais des évaluateurs pourrait avoir influencé les résultats positifs. Enfin, en l'absence d'un groupe témoin ou d'un placebo, il est impossible de confirmer que les améliorations documentées l'aient été comme étant le résultat direct de l'OHB.

**Études randomisées contrôlées.** Les études randomisées contrôlées suivantes ont été effectuées et contribuent à minimiser les limitations présentes dans les études antérieures. Une étude en Thaïlande a réparti 60 enfants âgés de 3 à 9 ans atteints du TSA devant recevoir 20 séances de 1 heure d'OHB (1,5 ATA et 100% d'oxygène) ou un traitement placebo (1,15 ATA et 21% d'oxygène) tous les jours de la semaine de façon consécutive, durant une période de 10 semaines<sup>17</sup>. À la suite du traitement par OHB, tant les parents que des cliniciens expérimentés ont coté l'interaction sociale et la communication, les problèmes comportementaux, les habiletés en communication et linguistiques, et la fonction cognitive à l'aide de la liste de contrôle pour l'évaluation du traitement de l'autisme (Autism Treatment Evaluation Checklist [ATEC]). Il n'y avait pas de différences significatives dans les conclusions des parents ou les constatations par les cliniciens à l'aide de l'ATEC lorsqu'ils comparaient les enfants qui avaient reçu une OHB et ceux qui avaient eu un placebo. Aucun bienfait global de l'OHB n'a été cerné.

Dans une revue systématique, Ghanizadeh<sup>18</sup> a signalé des résultats contradictoires dans sa révision de 2 études randomisées contrôlées portant sur un total de 89 participants atteints du trouble de l'autisme<sup>19,20</sup>. La première étude états-unienne<sup>19</sup> incluait des enfants de 2 à 14 ans. Seize enfants ont reçu une OHB à 1,3 ATA et avec 24 à 28% d'oxygène, tandis que 18 enfants recevaient un placebo comportant une circulation d'air libre dans le caisson à pression ambiante à raison de 80 séances de 1 heure chacune. À la suite des modalités par traitement et placebo, tous les enfants ont été évalués en fonction de l'échelle de responsabilité sociale. L'analyse des données comparant les cotes selon l'échelle de responsabilité sociale dans les 2 modalités n'a révélé aucune différence significative entre les groupes en fonction de la prise de conscience sociale, de la cognition sociale, de la communication sociale ou de la motivation sociale (valeur  $p > ,05$  pour tous les facteurs). Invariablement, on n'a trouvé aucune différence significative selon les observations directes ou les cotes accordées à la communication, à la socialisation et aux scores totaux en fonction de l'outil générique du tableau d'observation de diagnostic de l'autisme.

Contrairement à l'étude par Granpeesheh et ses collègues<sup>19</sup>, une autre étude randomisée contrôlée et multicentrique réalisée aux États-Unis<sup>20</sup> comparait 33 enfants qui recevaient une OHB à 1,3 ATA et 24% d'oxygène avec 29 enfants dans un groupe témoin qui recevaient à 1,03 ATA 21% d'oxygène à raison de 40 séances de 1 heure chacune pendant 4 semaines. Tous les enfants inscrits dans l'étude avaient reçu un diagnostic d'autisme et étaient âgés de 2 à 7 ans. L'échantillon était formé de 52 garçons et 10 filles. Les enfants souffrant du trouble envahissant du développement non spécifié autrement, du syndrome d'Asperger, du trouble épileptique, d'une infection active de l'oreille, d'asthme incontrôlé, d'une

incapacité à compenser la pression interne de l'oreille et du syndrome de l'X fragile, de même que ceux qui suivaient un traitement chélateur continu ont été exclus de l'étude. Les cotes de l'impression clinique globale accordées par des médecins (CGI) se sont améliorées significativement dans le groupe suivant l'OHB par rapport au groupe témoin dans le fonctionnement global ( $p = ,0008$ ), le langage réceptif ( $p < ,0001$ ), l'interaction sociale ( $p = ,0473$ ) et le contact oculaire ( $p = ,0102$ ). Dans le groupe des enfants traités par OHB, 30% ont été cotés comme «très améliorés» ou «beaucoup améliorés» après le traitement par rapport à 8% des enfants dans le groupe témoin ( $p = ,0471$ ). On a fait valoir une amélioration à l'échelle CGI (score de 1, 2 ou 3) chez 80% des enfants traités par OHB par rapport à 38% dans le groupe témoin ( $p = ,0024$ ). De plus, les scores CGI moyens accordés par les parents se sont aussi améliorés significativement dans le groupe traité par OHB en comparaison du groupe témoin dans le fonctionnement global ( $p = ,0336$ ), le langage réceptif ( $p = ,0168$ ) et le contact oculaire ( $p = ,0322$ ). Une amélioration statistiquement significative a été observée dans les comparaisons du comportement avant et après le traitement selon la liste de vérification du comportement aberrant chez le groupe traité par OHB dans le score total, l'irritabilité, la stéréotypie, l'hyperactivité et le discours ( $p < ,03$  pour chaque facteur), tandis que les améliorations dans le groupe témoin n'étaient pas significatives sur le plan statistique. En fonction de l'ATEC, une amélioration significative a été observée dans le groupe traité par OHB en comparaison du groupe témoin en ce qui a trait à la prise de conscience sensorielle ou cognitive ( $p = ,0367$ ).

## Recommandation

L'oxygénothérapie hyperbare a été homologuée pour le traitement de problèmes bien précis, comme le mal de la décompression. L'absence actuelle de preuves concluantes concernant son utilisation pour le traitement des symptômes de l'autisme a fait en sorte que la Food and Drug Administration (FDA) n'a pas donné son aval à l'OHB aux fins du traitement du TSA. En outre, la FDA a publié un avertissement aux parents de se méfier des allégations fausses ou trompeuses entourant le traitement de l'autisme par OHB<sup>21</sup>.

## Conclusion

À l'heure actuelle, les données probantes sont insuffisantes pour préconiser l'utilisation de l'OHB pour traiter les enfants atteints du TSA, et son usage comme forme de thérapie n'est pas recommandé. Des recherches plus approfondies pourraient cerner des groupes précis d'enfants susceptibles de bénéficier de tels traitements. 🌿

### Intérêts concurrents

Aucun déclaré

### Correspondance

D<sup>r</sup> Ran D. Goldman; courriel rgoldman@cw.bc.ca

### Références

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5<sup>e</sup> éd. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN et coll. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ* 2016;65(3):1-23.
3. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci* 2012;14(3):281-92.
4. Rossignol DA, Frye RE. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Mol Psychiatry* 2012;17(4):389-401. Publ. en ligne du 6 déc. 2011.
5. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(2):237-57.
6. LeClerc S, Easley D. Pharmacological therapies for autism spectrum disorder: a review. *P T* 2015;40(6):389-97.
7. Levy SE, Hyman SL. Complementary and alternative medicine treatments for children with autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2015;24(1):117-43. Publ. en ligne du 3 oct. 2014.
8. Weaver LK, rédacteur. *Hyperbaric oxygen therapy indications*. 13<sup>e</sup> éd. North Palm Beach, FL: Best Publishing Company; 2014.
9. Calvert JW, Cahill J, Zhang JH. Hyperbaric oxygen and cerebral physiology. *Neurol Res* 2007;29(2):132-41.
10. Rossignol DA, Bradstreet JJ, Van Dyke K, Schneider C, Freedenfeld SH, O'Hara N et coll. Hyperbaric oxygen treatment in autism spectrum disorders. *Med Gas Res* 2012;2(1):16.
11. Rossignol DA, Rossignol LW. Hyperbaric oxygen therapy may improve symptoms in autistic children. *Med Hypotheses* 2006;67(2):216-28. Publ. en ligne du 22 mars 2006.
12. Chungpaibulpatana J, Sumpatanarax T, Thadaku N, Chantharatreerat C, Konkaew M, Aroonlinsawam M. Hyperbaric oxygen therapy in Thai autistic children. *J Med Assoc Thai* 2008;91(8):1232-8.
13. Lerman DC, Sansbury T, Hovanetz A, Wolever E, Garcia A, O'Brien E et coll. Using behavior analysis to examine the outcomes of unproven therapies: an evaluation of hyperbaric oxygen therapy for children with autism. *Behav Anal Pract* 2008;1(2):50-8.
14. Jepson B, Granpeesheh D, Tarbox J, Olive ML, Stott C, Braud S et coll. Controlled evaluation of the effects of hyperbaric oxygen therapy on the behavior of 16 children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2011;41(6):575-88.
15. 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 Pediatr* 2007;7:36.
16. Bent S, Bertoglio K, Ashwood P, Nemeth E, Hendren RL. Brief report: hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in children with autism spectrum disorder: a clinical trial. *J Autism Dev Disord* 2012;42(6):1127-32.
17. Sampathavivat M, Singkhwa W, Chaiyakul T, Karoonyawanich S, Ajpru H. Hyperbaric oxygen in the treatment of childhood autism: a randomised controlled trial. *Diving Hyperb Med* 2012;42(3):128-33.
18. Ghanizadeh A. Hyperbaric oxygen therapy for treatment of children with autism: a systematic review of randomized trials. *Med Gas Res* 2012;2:13.
19. Granpeesheh D, Tarbox J, Dixon DR, Wilke AE, Allen MS, Bradstreet JJ. Randomized trial of hyperbaric oxygen therapy for children with autism. *Res Autism Spectr Disord* 2010;4:268-75.
20. Rossignol DA, Rossignol LW, Smith S, Schneider C, Logerquist S, Usman A et coll. Hyperbaric treatment for children with autism: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *BMC Pediatr* 2009;9:21.
21. Food and Drug Administration [site web]. *Beware of false or misleading claims for treating autism*. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2017. Accessible à : [www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm394757.htm](http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm394757.htm). Réf. du 12 avr. 2017.



Mise à jour sur la santé des enfants est produite par le programme de recherche en thérapeutique d'urgence pédiatrique ([www.pretx.org](http://www.pretx.org)) du BC

Children's Hospital à Vancouver, en Colombie-Britannique. Les D<sup>rs</sup> Sakulchit et Ladish sont membres et le D<sup>r</sup> Goldman est directeur du programme PRETx. Le programme PRETx a pour mission de favoriser la santé des enfants en effectuant de la recherche fondée sur les données probantes en thérapeutique dans le domaine de la médecine d'urgence pédiatrique.

Avez-vous des questions sur les effets des médicaments, des produits chimiques, du rayonnement ou des infections chez les enfants? Nous vous invitons à les poser au programme PRETx par télécopieur au 604 875-2414; nous y répondrons dans de futures Mises à jour sur la santé des enfants. Les Mises à jour sur la santé des enfants publiées sont accessibles dans le site web du *Médecin de famille canadien* ([www.cfp.ca](http://www.cfp.ca)).