

**Etude pilote ouverte :
effets de l'oxygénothérapie hyperbarique
sur le stress oxydant, l'inflammation et les symptômes de
l'autisme infantile**

The effects of hyperbaric oxygen therapy on oxidative stress, inflammation, and symptoms in children with autism: an open-label pilot study

BMC Pediatrics 2007, 7:36 doi:10.1186/1471-2431-7-36

Daniel A Rossignol (rossignolmd@gmail.com)

Lanier W Rossignol (dlross7@hotmail.com)

S. Jill James (JamesJill@uams.edu)

Stepan Melnyk (MelnykStepanB@uams.edu)

Elizabeth Mumper (afc-em@ntelos.net)

ISSN 1471-2431

Type d'article : recherche

Date de soumission : 21 août 2007

Date d'acceptation : 16 novembre 2007

Date de publication : 16 novembre 2007

URL de l'article : <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/7/36>

Daniel A. Rossignol^{1*}, Lanier W. Rossignol¹, S. Jill James², Stepan Melnyk², Elizabeth Mumper³

1 International Child Development Resource Center, 3800 West Eau Gallie Blvd., Suite 105, Melbourne, FL, 32934, USA

2 University of Arkansas for Medical Sciences, Department of Pediatrics, Arkansas Children's Hospital

1. Research Institute, 1120 Marshall St., Little Rock, AR 72202, USA

3 Advocates for Children, Ltd., 2015 Tate Springs Rd., Lower Level, Suite 2, Lynchburg, VA 24501, USA

*Correspondance avec les auteurs :

DR et LR : rossignolmd@gmail.com

SJJ : JamesJill@uams.edu

SM : MelnykStepanB@uams.edu

EM : afc-em@ntelos.net

Résumé

Contexte

La voie thérapeutique que constitue l'oxygénothérapie hyperbarique (OHB) suscite un intérêt croissant dans le domaine de l'autisme. De nombreuses études soulignent l'existence d'un stress oxydant et d'une inflammation chez les sujets autistes, symptômes allégés par l'OHB en même temps que s'améliorent les fonctions neurologiques et les capacités cognitives. Dans cette étude, des enfants autistes ont reçu un traitement d'oxygénation hyperbarique aux pressions atmosphériques et concentrations d'oxygène actuellement utilisées pour cette pathologie. L'évolution des marqueurs de stress oxydant et d'inflammation ainsi que les effets cliniques et la sécurité des enfants ont été évalués.

Dix-huit enfants âgés de 3 à 16 ans ont suivi 40 séances d'une durée de 45 minutes à 1,5 atmosphère (atm) et 100 % d'oxygène, ou à 1,3 atm et 24 % d'oxygène respectivement. La protéine C réactive (CRP) et les marqueurs de stress oxydant, dont le glutathion plasmatique oxydé (GSSG), ont été mesurés au moyen de prélèvements sanguins collectés avant et après les 40 séances. L'évolution des symptômes cliniques a été également évaluée par les parents. Les effets secondaires potentiels ont par ailleurs fait l'objet d'une surveillance étroite.

Résultats

À l'issue des 40 séances, aucun groupe ne présentait de changement statistiquement significatif en termes de taux moyen de glutathion plasmatique oxydé (GSSG), ceci suggérant l'absence d'effet sur le stress oxydant intracellulaire dans l'un et l'autre protocole. Une tendance à l'amélioration du taux de CRP moyen a été toutefois constatée dans les deux groupes, et ce de manière plus notable chez les enfants présentant initialement une forte élévation de la CRP ($p = 0,021$). Les observations des parents avant et après traitement faisaient état d'améliorations statistiquement significatives pour les deux groupes, en particulier en termes de motivation, de langage et de capacités cognitives ($p < 0,05$). Aucun effet secondaire notable n'a été constaté.

Conclusions

Dans cette étude pilote prospective portant sur des enfants atteints d'autisme, l'OHB à une pression maximale de 1,5 atm avec un apport maximal de 100% d'oxygène s'est avérée sûre et bien tolérée. L'OHB n'a pas aggravé de manière appréciable le stress oxydant, et a diminué de manière significative l'inflammation mesurée en termes de taux de CRP. Les observations des parents soutiennent la thèse d'améliorations anecdotiques de différents symptômes de l'autisme. Toutefois, cette étude étant un essai ouvert, il faudra attendre les résultats d'études contrôlées en double aveugle pour conclure de manière définitive à l'efficacité de l'oxygénation hyperbarique chez les patients atteints d'autisme.

Enregistrement de l'essai clinique : [clinicaltrials.gov NCT00324909](https://clinicaltrials.gov/NCT00324909)

Contexte

L'autisme englobe un ensemble de troubles neuro-développementaux affectant actuellement jusqu'à 1 personne sur 150 aux Etats-Unis [1]. Cette pathologie se caractérise par une altération des aptitudes relationnelles, des difficultés de communication, ainsi que des comportements restrictifs et répétitifs [2]. L'autisme est réputé incurable [3], et l'amélioration de ses symptômes les plus caractéristiques demeure rare [4, 5]. Trois études épidémiologiques rigoureuses ont par ailleurs démontré une augmentation de la prévalence de l'autisme au cours des dernières années [6-8].

Ces considérations pourraient expliquer les raisons pour lesquelles les parents des enfants autistes sont si enclins à rechercher des traitements alternatifs [9]. L'oxygénothérapie hyperbarique (OHB) fait partie des traitements non conventionnels qui remportent un succès grandissant [10, 11]. Dans les applications classiques, l'OHB consiste à inhaler jusqu'à 100 % d'oxygène dans un caisson pressurisé à plus de 2 atm. Des pressions atmosphériques supérieures sont généralement nécessaires dans des cas tels que l'empoisonnement au monoxyde de carbone ou le traitement de suites opératoires [12, 13].

Certaines études témoignent d'une amélioration du fonctionnement neurologique. Ainsi, dans une étude transversale en double aveugle avec groupe placebo, l'administration d'oxygène chez de jeunes adultes en bonne santé, comparée à un simple apport d'air ambiant, s'est avérée améliorer les performances cognitives, les capacités d'attention, les temps de réaction, ainsi que la fluidité verbale [14].

En outre, l'administration d'OHB à 2,5 atm et 100% d'oxygène chez des patients plus âgés, une fois comparée aux résultats d'un groupe témoin, s'est avérée améliorer les fonctions cognitives, y compris la mémoire [15]. En partant de ces résultats, certains chercheurs ont recouru à l'OHB pour traiter certaines pathologies neurologiques, en particulier des lésions cérébrales chroniques et traumatiques [16-22], ainsi que le syndrome d'alcoolisme foetal [23]. Des améliorations cliniques ont pu être observées chez ces patients.

Par ailleurs, dans un récent modèle de lésions cérébrales traumatiques chez le rat, un traitement d'OHB à 1,5 atm et 100 % d'oxygène, comparé à un traitement placebo ("sham") à la pression atmosphérique normobare, s'est avéré améliorer les apprentissages spatiaux et la mémoire [24]. Plusieurs études portant sur l'OHB à des pressions similaires ont également démontré des améliorations cliniques chez certains patients souffrant de paralysie cérébrale [25-28], dans certains cas spectaculaires [29] ; certains chercheurs ont toutefois contesté les résultats de ces études et évoqué la nécessité d'essais contrôlés complémentaires visant en particulier à définir précisément les mécanismes d'action de l'OHB chez les sujets atteints de paralysie cérébrale [30].

Il est important de noter que certaines de ces études [16, 21-24, 26] portaient sur des pressions hyperbariques inférieures (1,5 atm ou moins) à celles initialement utilisées dans la plupart des indications cliniques [13]. En partant de ces éléments, certains médecins ont également recouru à des pressions hyperbariques de 1,3 à 1,5 atm chez les sujets autistes, à des concentrations d'oxygène de 21 à 100 % [10, 31].

L'OHB est généralement réputée sûre chez l'enfant, y compris à des pressions de 2 atm à raison de deux heures par jour [32], mais la sécurité d'un tel traitement chez les enfants autistes

n'avait pas encore été, à notre connaissance, étudiée ; une recherche dans MEDLINE permet de constater l'absence d'études prospectives sur le recours à l'OHB pour l'autisme.

Certains médecins ont fait toutefois état d'améliorations cliniques chez certains enfants autistes. Heuser et al. ont par exemple traité un enfant autiste de quatre ans à une pression de 1,3 atm à 24 % d'oxygène, et signalé des améliorations frappantes du comportement, y compris en termes de mémoire et de fonctions cognitives après seulement 10 séances. Cet enfant avait également présenté des améliorations notables sur le plan de l'hypoperfusion cérébrale, améliorations validées par SPECT Scan (Single Photon Emission Computed Tomography) avant et après traitement.

Une autre étude de cas a conclu à des améliorations cliniques chez six enfants autistes à l'issue d'un traitement hyperbarique à 1,3 atm [10].

Une étude de la pathophysiologie de certains sujets autistes à la lumière des mécanismes d'action de l'OHB a donné naissance à l'hypothèse selon laquelle l'OHB pourrait entraîner des améliorations cliniques chez les sujets autistes [11]. Plusieurs études ont mis en évidence chez certains sujets autistes une hypoperfusion cérébrale [33-35] ainsi qu'une inflammation neurologique [36-38] et gastro-intestinale [39, 40]. L'OHB pourrait alléger certains de ces problèmes en améliorant l'hypoperfusion cérébrale [17, 21, 31, 41] et en diminuant l'inflammation neurologique et gastrointestinale [42-47]. Aucune étude prospective n'avait toutefois étudié l'incidence de l'OHB sur l'inflammation et l'hypoperfusion cérébrale chez les sujets autistes.

En outre, l'hypothèse a été émise que l'OHB pourrait aggraver le stress oxydant du fait de la production d'espèces réactives de l'oxygène [48]. De telles préoccupations sont particulièrement pertinentes sachant que certains enfants autistes présentent un stress oxydant accru [49] accompagné de taux abaissés de glutathion plasmatique oxydé dans le sérum [50, 51] et d'une diminution de l'activité d'enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase (SOD) [52], la glutathion peroxidase [52], la catalase [53], et la paraoxonase, enzyme prévenant l'oxydation des lipides et chargée d'inactiver les toxines organophosphates chez l'humain [54].

Certains enfants autistes présentent en outre une peroxydation lipidique accrue [53, 55, 56] ; ce phénomène inclut une augmentation du malondialdéhyde, marqueur de stress oxydant et de peroxydation lipidique [57].

Une analyse de la littérature disponible permet de constater qu'un stress oxydant peut se produire avec l'OHB, mais ce dans des proportions moins préoccupantes à des pressions hyperbariques inférieures à 2 atm [58]. En fait, moyennant une administration à long terme et répétée, l'OHB à des pressions inférieures à 2 atm peut en réalité diminuer le stress oxydant [59-61] en réduisant la peroxydation lipidique [62] et en soutenant l'activité d'enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase (SOD) [60, 63], la glutathion peroxidase [64], la catalase [65], et la paraoxonase [62, 66].

En outre, aux pressions retenues pour la présente étude (1,3 à 1,5 atm), les recherches effectuées dans la littérature n'ont permis d'identifier aucune étude faisant état d'une aggravation du stress oxydant par l'OHB.

Il semblerait en revanche que l'OHB puisse en réalité alléger le stress oxydant chez les enfants atteints d'autisme. La diminution de moitié des concentrations d'oxygène chez des sujets bénévoles en bonne santé a entraîné une hypoxie relative ainsi qu'une augmentation du stress oxydant [67]. Plusieurs études mettent en évidence une hypoxie cérébrale, mesurée par une

diminution des Bcl-2 cérébrales ainsi qu'une augmentation des p53 cérébrales chez certains sujets autistes [68-71].

L'augmentation des p53 résulte de l'hypoxie [72], tandis que la diminution des Bcl-2 est associée à une apoptose accrue provoquée par l'hypoxie [73]. En conséquence, l'amélioration des zones hypoxiques dans le cerveau des sujets autistes pourrait en théorie diminuer le stress oxydant. Toutefois, les effets de l'OHB sur le stress oxydant des personnes autistes ne sont pas connus. À notre connaissance, aucune étude consacrée au rôle de l'OHB sur le stress oxydant dans l'autisme n'a été réalisée.

La présente étude s'est intéressée aux deux extrêmes des pressions atmosphériques et des concentrations d'oxygène actuellement employées pour le traitement des patients autistes : 1,3 atm à 24% d'oxygène [31], et 1,5 atm à 100% d'oxygène respectivement. Elle avait plusieurs objectifs.

Tout d'abord, l'augmentation du stress oxydant étant une constante chez certains enfants autistes, les effets de l'OHB ont été mesurés sur les marqueurs de stress oxydant avant et après 40 séances. Des signes d'inflammation accrue sont également constatés chez de nombreux sujets autistes.

L'OHB étant également réputée avoir des effets anti-inflammatoires, l'incidence de l'OHB sur un marqueur inflammatoire, la protéine C réactive, a été mesurée.

Troisièmement, l'efficacité de l'OHB sur l'autisme n'ayant pas été précédemment étudiée, la présente étude pilote ouverte (sans groupe témoin placebo) a examiné les changements en termes de symptômes cliniques sur la base des observations des parents et autres proches de l'enfant à l'issue du traitement OHB. Enfin, la sécurité de l'OHB à 1,3 et 1,5 atm, a été également évaluée chez les enfants autistes.

Méthodologie

Patients

Dix-huit enfants, soit quatre filles et quatorze garçons âgés de trois à seize ans, ont été évalués et inclus dans l'étude. Six enfants ont été retenus de manière non aléatoire pour le protocole 1,5 atm à 100% d'oxygène, les douze enfants restants devant suivre le protocole 1,3 atm à 24% d'oxygène. Cette répartition inégale des enfants entre les groupes s'explique par des contraintes de planification et par le fait que l'un des centres (EM) ne pratiquait que le protocole à 1,3 atm (6 enfants), tandis que l'autre (DR) assurait à la fois le protocole à 1,3 atm (6 enfants) et celui à 1,5 atm (6 enfants).

Tous les participants avaient reçu un diagnostic de trouble autistique posé par un psychologue, neurologue, psychiatre ou pédiatre indépendant sur la base des critères du DSM IV [2]. Les enfants présentant un diagnostic de trouble envahissant du développement non spécifié (TED-NS) ou un syndrome d'Asperger ont été exclus de l'étude. Ont également été exclus les enfants présentant un historique d'épilepsie. Le consentement éclairé des parents, ainsi que chaque fois que possible, celui de l'enfant, a été obtenu. L'étude et le protocole ont reçu l'aval du comité d'éthique *Liberty Institutional Review Board*. Le degré de sévérité de l'autisme a été évalué au moyen de l'échelle de CARS. Les deux groupes étaient sur ce plan homogènes (voir tableau 1).

Pendant toute la durée de l'essai, aucun traitement, y compris médicamenteux, ni accompagnement éducatif ne devait être démarré ni interrompu. Les enfants participant à l'étude étaient issus de deux cabinets (DR et EM) prescrivant généralement antioxydants et traitements destinés à améliorer les taux de glutathion. Nombre d'enfants prenaient donc, déjà avant l'étude, des compléments alimentaires tels qu'acide folinique ou méthyle-cobalamine (voir tableau 1).

Aucune différence significative n'a été constatée entre les enfants des deux groupes en termes de prise de compléments alimentaires, d'âge ou de score initial à l'échelle de CARS.

Protocole à 1,3 atm et 24% d'oxygène

Le groupe destiné à suivre le protocole à 1,3 atm et environ 24% d'oxygène en caisson hyperbarique monoplace se composait de douze enfants (11 garçons et 1 fille âgés de 3 à 16 ans, soit une moyenne de $6,2 \pm 4$ ans). Un parent ou autre accompagnant était systématiquement présent dans le caisson durant toute la séance. Le temps de montée en pression était d'environ 10 minutes.

Lors de la pressurisation, les enfants équilibraient la pression sur les tympans en buvant, en mangeant ou en baillant. L'oxygène, fourni par un concentrateur d'oxygène à un débit de 10 litres/minute, était mélangé à l'air ambiant et pompé dans le caisson, donnant une concentration finale contrôlée d'environ 24% dans le caisson. L'enfant demeurait sous surveillance toute la séance. Au bout de 45 minutes, le caisson était décompressé en l'espace d'environ 10 minutes. Les enfants ont suivi ce traitement à raison de 45 minutes par jour, 4,6 fois par semaine durant 9 semaines environ, soit un total de 40 séances par enfant.

Protocole à 1,5 atm et 100% d'oxygène

Six enfants (3 garçons et 3 filles âgés de 3 à 16 ans, soit une moyenne de $7,7 \pm 4,5$ ans) ont été inclus dans le groupe 1,5 atm à 100% d'oxygène dans un caisson hyperbarique monoplace. Un parent ou autre accompagnement était systématiquement présent dans le caisson pendant toute la séance. Le temps de montée en pression était d'environ 15 minutes. Lors de la montée en pression, les enfants équilibraient l'effet de pression sur les tympans en buvant, en mangeant ou en baillant.

Chaque enfant était équipé d'un col en caoutchouc et d'un masque intégral en plexiglas transparent alimenté par 100% d'oxygène. Le col était mis en place avant que l'enfant ne pénètre dans le caisson, tandis que le masque était posé une fois la montée en pression terminée. Deux tuyaux, l'un pour l'entrée de l'oxygène, l'autre pour la sortie, étaient ensuite rattachés au masque. Une fois l'alimentation en oxygène démarrée, l'oxygène pénétrait dans le masque par un tuyau et sortait par un autre pour être évacué du caisson.

Le caisson était pressurisé à l'air ambiant, et la concentration en oxygène demeurait inférieure à 23% pendant toute la séance. L'enfant était supervisé en permanence. Après 45 minutes à 1,5 atm, 100% d'oxygène, l'arrivée d'oxygène était coupée, le masque était retiré, et la chambre était décompressée en l'espace d'environ 10 minutes. Le traitement se déroulait à raison de 45 minutes par jour à une moyenne de 4,7 fois par semaine pendant environ 8,8, pour un total de 40 séances par enfant.

Protéine C réactive et marqueurs de stress oxydant

Immédiatement avant la première séance de traitement ainsi que dans les 24 heures qui ont suivi la dernière, des échantillons ont été prélevés à jeun afin de mesurer la protéine C réactive (CRP) et le stress oxydant. Les résultats de stress oxydant ont été obtenus et analysés en aveugle par SJJ et SM conformément aux procédures évoquées plus haut [50, 51]. Les échantillons de CRP ont été confiés à LabCorp dont les techniciens ignoraient qu'ils devaient servir à une étude. Les mêmes instruments et techniques d'analyse ont été employés avant et après le traitement.

Mesure des résultats cliniques

Les résultats avant et après traitement ont été évalués pour chaque enfant au moyen des échelles ABC-C (*Aberrant Behavior Checklist—Community*) et SRS (*Social Responsiveness Scale*), ainsi que d'une grille d'évaluation ATEC (*Autism Treatment Evaluation Checklist*). Un parent ou autre proche de l'enfant était invité à compléter chaque échelle avant le traitement, ainsi qu'au bout de 10, 20, 30 et 40 séances.

L'ABC-C est un questionnaire de 58 items qui permet d'évaluer la communication, la réciprocité des interactions sociales, le jeu et les comportements stéréotypés [74]. Il est utilisé pour mesurer l'effet de médicaments et autres traitements sur une échelle de 0 ("aucun problème") à 3 ("problème grave"). Ce questionnaire est bien adapté et largement utilisé pour les essais cliniques auprès des sujets avec autisme [75, 76]. Pour cette étude, outre les scores de cinq sous-catégories - irritabilité, repli (également qualifié de léthargie), stéréotypies, hyperactivité et langage inapproprié), un score global a été également calculé.

Le SRS est un test récemment validé pour l'évaluation des comportements relationnels, de la communication et des stéréotypies dans l'autisme [77]. Il se compose de cinq sous-échelles : conscience de l'environnement relationnel, cognition sociale, communication sociale, motivation sociale et maniérismes. Il mesure le degré du handicap social chez les enfants, et convient pour évaluer les effets d'un traitement. Dans cette étude, un score brut total ainsi que des scores bruts pour chaque sous-échelle ont été calculés.

L'ATEC est un questionnaire développé par l'Autism Research Institute pour évaluer l'efficacité des traitements et accompagnements éducatifs. Il se compose de quatre sous-échelles : langage/communication, sociabilité, aptitudes cognitives et sensorielles, et santé/condition physique/comportement. Les scores sont calculés en fonction des réponses aux questions des différentes parties. Plus les résultats intermédiaires et le score global sont élevés, plus le sujet est atteint.

Une analyse de fiabilité selon la méthode "moitié-moitié" pratiquée sur 1 358 grilles a permis de constater une cohérence interne élevée au fil des questions de chaque sous-échelle [78]. L'ATEC permet de mesurer les résultats d'études cliniques [79, 80], et sert aux parents et praticiens à évaluer l'efficacité de certains traitements. Dans cet essai, les quatre résultats intermédiaires ainsi que le score total ont été calculés.

Sécurité

Par ordre décroissant, les effets secondaires les plus courants de l'oxygénation hyperbarique sont le barotraumatisme de l'oreille (2%), la barosinusite, l'otite séreuse, la claustrophobie, une myopie réversible, ainsi que l'apparition de crises d'épilepsie (1 à 3 séances sur 10 000) [12]. Avant de commencer l'étude, chaque enfant avait été examiné par DR ou EM : examen approfondi des oreilles et de la membrane tympanique. Les enfants étaient surveillés par l'opérateur ainsi qu'un parent ou un proche, présent dans le caisson et prêt à identifier le moindre signe de douleur chez l'enfant. L'un des enfants du groupe à 1,5 atm n'étant pas parvenu à supporter la montée en pression lors de la première séance, le traitement avait dû être interrompu au bout de quelques minutes (soit à environ 1,1 atm). Les oreilles ne montraient à l'examen aucun signe de barotraumatisme. Il faut toutefois préciser que l'enfant venait de perdre ses diabolos ; après remplacement, il était parvenu à terminer les 40 séances sans autre incident. Aucun autre effet secondaire n'a été identifié pendant cette étude, y compris barotraumatisme ou crises d'épilepsie. Tous les enfants ont poursuivi jusqu'au bout les 40 séances.

Analyse des données

Toutes les données sont présentées sous la forme d'écart types \pm . Elles ont été collectées et analysées de manière ouverte au moyen d'un logiciel SigmaStat. L'évolution statistique des échelles (ABC-C, SRS, et ATEC) ainsi que des taux de CRP et des marqueurs de stress oxydant avant et après traitement a été évaluée par test *t* de Student avec un écart de confiance de 0,05.

Résultats

Profils de stress oxydant

La figure 1 (a-d) dresse la liste des résultats des bilans de stress oxydant ; la première colonne de chaque graphique correspond à la moyenne des enfants du groupe témoin selon James et al. [51], et figure en tant que référence type (qualifiée de valeur "témoin"). Le glutathion plasmatique oxydé moyen (GSSG) n'a pas évolué de manière significative dans les groupes à 1,3 ($p = 0,557$) et 1,5 atm ($p = 0,583$). Le rapport glutathion plasmatique total (tGSH)/glutathion oxydé (GSSG) ($p = 0,146$ à 1,3 atm ; $p = 0,072$ à 1,5 atm) et le rapport glutathion libre (fGSH)/ glutathion oxydé (GSSG) ($p = 0,040$ à 1,3 atm ; $p = 0,076$ à 1,5 atm) ont tous deux diminué à l'issue du traitement d'OHB à 1,3 atm et 1,5 atm. L'adénosine moyenne a légèrement augmenté à 1,3 atm ($p = 0,588$) et diminué à 1,5 atm ($p = 0,078$).

Profils de protéine C réactive

La figure 2 montre les changements constatés dans le taux moyen de CRP des deux groupes. Dans le groupe suivant le protocole à 1,3 atm, le taux de CRP moyen a chuté de 89,5% pour passer de $6,1 \pm 10,3$ mg/L à $0,64 \pm 0,87$ mg/L ($p = 0,123$). À noter, trois enfants présentaient un taux de CRP de départ de $21,8 \pm 9,2$ mg/L ("groupe au taux de CRP élevé"), qui est descendu à 0,2 mg/L chez chaque enfant ($p = 0,052$) à l'issue du traitement. Le bilan des neuf enfants restants ("groupe au taux de CRP faible") n'a permis de déceler aucun changement significatif dans les valeurs de CRP moyennes ($0,88$ mg/L à $0,79$ mg/L, $p = 0,854$). Dans le groupe à 1,5 atm, le taux de CRP a diminué de 61,4% pour passer de $0,7 \pm 0,5$ mg/L à $0,27 \pm 0,19$ mg/L ($p = 0,084$). L'étude de la protéine C réactive chez les 18 enfants de l'étude a permis de constater une diminution de 88,4% en partant d'une valeur moyenne de $4,3 \pm 8,7$ mg/L pour descendre à $0,5 \pm 0,7$ mg/L ($p = 0,021$).

Résultats cliniques

Protocole à 1,3 atm

Le tableau 2 montre des améliorations sur la base du SRS ($p = 0,046$) et de l'ATEC ($p = 0,007$) chez les 12 enfants du groupe suivant le protocole à 1,3 atm. Les échelles ABC-C, SRS et ATEC (Figure 3ac) montrent des améliorations significatives pour les scores suivants :

- SRS : communication ($p = 0,035$), motivation ($p = 0,021$), diminution des stéréotypies ($p = 0,011$)
- ATEC : langage et communication ($p = 0,033$), aptitudes sensorielles et cognitives ($p = 0,026$), santé/condition physique/comportement ($p = 0,012$).

Protocole à 1,5 atm

Le tableau 3 montre des améliorations sur la base du SRS ($p = 0,035$) et de l'ATEC ($p = 0,020$) chez les six enfants du groupe suivant le protocole à 1,5 atm. Les échelles ABC-C, SRS et ATEC (Figure 4 ac) montrent des améliorations significatives pour les scores suivants :

- ABC-C : isolement ($p = 0,008$)
- SRS : motivation ($p = 0,018$)
- ATEC : langage et communication ($p = 0,040$), aptitudes sensorielles et cognitives ($p = 0,013$).

Discussion

Cette étude constitue, à notre connaissance, la première étude ouverte sur la pratique de l'oxygénation hyperbarique chez les enfants atteints d'autisme. Les pressions retenues pour cet essai étaient inférieures à celles couramment employées (en général 2 atm et plus [13]) dans la plupart des applications.

L'apport en oxygène a été toutefois augmenté de manière sensible. A titre indicatif, la concentration en oxygène ambiant au niveau de la mer est d'environ 160 mmHg (1 atm). Les deux sites de traitement étant respectivement situés à environ 150 et 300 mètres au-dessus du niveau de la mer (0,97-0,98 atm), l'apport en oxygène était d'environ 232 mmHg, soit environ 45% de plus que l'oxygène ambiant, pour le groupe suivant le protocole à 1,3 atm, et de 1142 mmHg, soit 7 fois de plus que l'air ambiant, pour le groupe à 1,5 atm.

La quantité d'oxygène administrée au groupe suivant le protocole à 1,3 atm est similaire à celle utilisée dans une précédente étude pour des enfants atteints de paralysie cérébrale à une pression de 1,3 atm à l'air ambiant ("air hyperbarique") [26]. Dans cette étude, les auteurs indiquaient que la quantité d'oxygène fournie à 1,3 atm pouvait être obtenue par un simple apport de 28 % d'oxygène avec un masque, sans pression ; ce point de vue ne tenait pas compte toutefois de l'effet clinique potentiel de l'augmentation de la pression atmosphérique, sachant que des pressions, même faiblement augmentées, peuvent se traduire par des changements cliniques significatifs [44, 81].

Les auteurs estimaient en outre qu'une oxygénation hyperbarique à 1,3 atm était peu susceptible de présenter un intérêt clinique, sachant que le mécanisme d'action de l'OHB dans la paralysie cérébrale est considéré lié à une réduction de la "zone de pénombre", et qu'un effet clinique dû à "un pur effet de pression" ne semblait pas plausible" [26]. Le mécanisme d'action de l'oxygénation hyperbarique dans l'autisme pouvant différer de celui observé dans la paralysie cérébrale [11] – rappelons la diminution de l'inflammation (voir annexe de ce document) – il est fort possible que les améliorations cliniques puissent être entièrement imputables à l'augmentation de la pression atmosphérique, car celle-ci, sans même aucun apport d'oxygène, semble diminuer l'inflammation (mesurée en termes d'inhibition de la libération d'interferon gamma), alors que le simple apport d'oxygène par masque sans augmentation de pression est de nature à augmenter l'inflammation (mesurée en termes d'augmentation de la libération d'interferon gamma) [44].

Les effets de l'OHB reposant sur deux variables indépendantes (pression et concentration d'oxygène inspiré), des études comparatives sont nécessaires chez les sujets atteints d'autisme

avant de déterminer si les effets cliniques du protocole à 1,3 atm et 24% d'oxygène sont similaires à ceux obtenus par le seul apport d'oxygène par masque, sans pression supplémentaire. D'autres études sont en outre nécessaires pour évaluer, non seulement les effets cliniques de l'hyperoxie induite par l'OHB, mais également les effets de l'augmentation de la pression atmosphérique, chacun de ces effets pouvant entraîner des résultats cliniques différents selon la pathophysiologie sous-jacente.

L'un des principaux objectifs de cette étude était de déterminer les effets de l'OHB sur les marqueurs de stress oxydant chez les enfants autistes ainsi que sur la protéine C réactive et les symptômes cliniques. L'intention finale était d'évaluer la sécurité de ce traitement chez les enfants autistes. Il faut également noter que les durées de traitement retenues (45 minutes) étaient plus courtes que d'ordinaire (60 minutes), ceci étant dû, en partie, à des contraintes d'organisation.

Evaluation de l'incidence de l'OHB sur les marqueurs de stress oxydant

James et al. ont récemment démontré que les enfants atteints d'autisme présentaient des taux abaissés de glutathion plasmatique réduit (actif) et des taux accrus de glutathion oxydé (inactif) par rapport aux enfants témoins [51]. Le rapport moyen tGSH/GSSG chez les 73 enfants témoins était de $28,2 \pm 7,0$, contre $14,7 \pm 6,2$ ($p < 0,0001$) chez 80 enfants autistes. Le rapport fGSH/GSSG moyen était de $7,9 \pm 3,5$ chez les enfants témoins et de $4,9 \pm 2,2$ chez les enfants autistes ($p < 0,0001$). Le GSSG moyen était de $0,24 \pm 0,1$ $\mu\text{mol/L}$ chez les enfants témoins, et de $0,40 \pm 0,2$ $\mu\text{mol/L}$ chez les enfants autistes ($p < 0,0001$) [51]. Dans une précédente étude, ces mêmes chercheurs avaient démontré que l'apport de 800 μg d'acide folinique, de 1000 mg de bétaine et de 75 $\mu\text{g/kg}$ de méthylcobalamine par voie cutanée avaient amélioré le rapport tGSH/GSSG chez 8 enfants autistes en le faisant passer de $7,5 \pm 2,3$ à $28,7 \pm 7,1$ ($p = 0,002$), et diminué le GSSG qui était passé de $0,59 \pm 0,2$ nmol/L à $0,25 \pm 0,05$ nmol/L ($p = 0,008$). Ces huit enfants avaient présenté des améliorations en termes de langage et de cognition, et à l'issue de ces traitements, les taux de tGSH/GSSG et de GSSG étaient proches de ceux des enfants témoins [50].

Dans la présente étude, le rapport tGSH/GSSG moyen initial était de $28,47 \pm 4,59$ pour le groupe suivant le protocole à 1,3 atm, et de $44,68 \pm 14,19$ pour les enfants du groupe à 1,5 atm (voir la figure 1b). Ces valeurs sont proches, voire supérieures à celles des enfants du groupe témoin, et supérieures à celles de certains enfants autistes [50, 51]. Cette augmentation des valeurs peut être due aux traitements mis en place pour améliorer les taux de glutathion, dont l'acide folinique et la méthylcobalamine, que de nombreux enfants prenaient déjà avant le début de l'étude.

L'examen du groupe suivant le traitement à 1,3 atm montre que 7 enfants sur 12 prenaient de l'acide folinique, de la méthylcobalamine ou les deux, contre 5 enfants sur 6 dans le groupe à 1,5 atm. Il est intéressant de noter que la comparaison des taux de CRP et des marqueurs de stress oxydant entre les enfants prenant ces deux traitements et ceux qui n'en prenaient pas, n'a pas mis en évidence de différences significatives sur le plan des CRP, GSSG, tGSH/GSSG et fGSH/GSSG (données non présentées), tant pour le protocole à 1,3 atm que celui à 1,5 atm. En outre, l'analyse des scores aux tests ABC-C, SRS et ATEC n'ont montré aucune différence statistique entre les enfants prenant l'un ou l'autre de ces deux compléments et ceux qui n'en prenaient pas (données non présentées). En d'autres termes, l'évolution des marqueurs de stress oxydant et des CRP d'une part, et des résultats cliniques d'autre part, demeurerait homogène, que les enfants prennent ou non de l'acide folinique ou de la méthylcobalamine.

Pour les deux groupes traités à 1,3 atm et 1,5 atm respectivement, les rapports tGSH/GSSG et fGSH/GSSG à l'issue du traitement étaient proches de ceux décrits par James et al. chez les enfants du groupe témoin (voir les figures 1b et 1c), tout en demeurant supérieurs à ceux de la majorité des enfants autistes [51]. Il est important de noter, du point de vue du stress oxydant, que les taux de GSSG des deux groupes n'ont pas changé de manière significative avec le traitement, et étaient très proches de celui des enfants témoins (voir la figure 1a). Le GSSG plasmatique constitue un marqueur fiable du stress oxydant intracellulaire, car il est uniquement exporté des cellules lorsque les taux intracellulaires excèdent la capacité d'oxydo-réduction. En outre, les taux de GSSG plasmatique constituent un meilleur indicateur de stress oxydant intracellulaire que tGSH et fGSH [82]. Aussi l'OHB, aux pressions utilisées dans cette étude, n'aggravait pas de manière significative le stress oxydant intracellulaire mesuré en termes de changements du GSSG plasmatique. On a pu en outre observer une tendance à la baisse des taux d'adénosine dans le groupe suivant le protocole à 1,5 atm ($p = 0,078$).

Des taux élevés d'adénosine ont été décrits chez un sous-groupe d'enfants atteints d'autisme, entraînant généralement une élévation des taux de S-adénylhomocystéine (SAH). Cet aspect est à prendre au sérieux, car la SAH inhibe la majorité des méthyltransférases cellulaires [51]. Aussi, l'abaissement des taux d'adénosine pourrait revêtir une importance clinique chez un sous-groupe d'enfants autistes présentant des taux élevés d'adénosine.

Malgré une évolution similaire des marqueurs de stress oxydant, des CRP et des résultats cliniques, et ce que les enfants prennent ou non de l'acide folinique et/ou de la méthylcobalamine, il semble prudent de mettre en place des traitements destinés à augmenter les taux de glutathion chez les enfants autistes [50] avant de démarrer l'OHB aux pressions utilisées dans cette étude. Le recours à des antioxydants [83] avant même le démarrage du traitement semble tout particulièrement indiquée pour les patients présentant un stress oxydant élevé, et ce d'autant plus que ce type de traitement est généralement réputé sûr. Différents compléments alimentaires antioxydants sont connus pour leur capacité à atténuer le stress oxydant induit par des pressions élevées (au-dessus de 2,5 atm), tels que l'acide α -lipoïque [48], la mélatonine [84], la N-acétylcystéine [85, 86], la vitamine E [87], la riboflavine [88], le sélénium [87, 88] et le glutathion [89]. En outre, deux études en double aveugle avec groupe placebo ont montré que la prise d'antioxydants améliorait le comportement de certains enfants autistes [90, 91].

Evaluation des effets de l'OHB sur la protéine C réactive

Certains enfants autistes présentent des signes d'inflammation neurologique [36-38] et gastrointestinale [39, 40], et l'OHB est réputée pour ses propriétés anti-inflammatoires [43, 92] et sa capacité à alléger l'inflammation tant neurologique [42] que gastrointestinale [46, 47]. Aussi, l'évolution d'un marqueur d'inflammation particulier a été quantifiée au cours de cette étude. Il s'agit de la protéine C réactive ou CRP (voir la figure 2), à la fois corrélée à l'inflammation [93] et facile à mesurer.

Chez trois enfants du groupe 1,3 atm présentant un taux de CRP initial très élevé, des améliorations nettes du CRP moyen ont été constatées à l'issue du traitement ($p = 0,052$). Les 9 autres enfants présentaient une amélioration légère mais non significative de 0,09 mg/L. Toutefois, le taux de CRP moyen initial chez ces neuf enfants était de 0,88 mg/L, ce qui laissait peu de marge pour une amélioration. Le groupe à 1,5 atm a permis de constater une amélioration de 0,43 mg/L ($p = 0,084$) en termes de CRP moyen.

Les enfants du groupe 1,5 atm ayant commencé à des taux initiaux de CRP faibles, ceux-ci ne pouvaient changer de manière spectaculaire chez ces enfants. Seuls les enfants présentant un CRP initial élevé pouvaient connaître des améliorations notables, ce que cette étude a d'ailleurs confirmé. L'analyse des données reflétant les changements de CRP chez les 18 enfants de l'étude ont démontré une amélioration significative à l'issue du traitement ($p = 0,021$). Une étude plus approfondie des effets du traitement hyperbarique sur l'inflammation et les marqueurs inflammatoires chez les enfants autistes, en particulier à des pressions et des concentrations d'oxygène variées, sera justifiée.

Evaluation clinique des effets de l'OHB

L'un des autres objectifs de cette étude était de constater si le traitement hyperbarique était de nature à améliorer les symptômes cliniques. Par notre expérience clinique, nous savons que certains parents ont identifié des améliorations chez leur enfant. Dans cette étude, un inventaire des symptômes cliniques modifiés par l'OHB a été dressé afin de déterminer si un essai contrôlé à plus grande échelle était justifié, et pour identifier les outils d'évaluation les plus appropriés pour ce type d'étude.

Les mesures de ces résultats cliniques présentaient des limites et des faiblesses inhérentes au processus. Le fait que les échelles d'évaluation aient été complétées par les parents et que le traitement n'ait pas été réalisé en aveugle, sont susceptibles d'avoir faussé les résultats. Rappelons en outre l'absence de groupe placebo ou témoin. Aussi, les améliorations constatées dans cette étude ouverte pourraient être uniquement aléatoires, ou résulter simplement d'une évolution naturelle de l'enfant. En outre, les améliorations cliniques pourraient également résulter de l'intensité des interactions entre l'enfant et le parent ou autre accompagnant, ou de la motivation et de l'enthousiasme de ce dernier. Cette étude étant une étude pilote, la cohorte demeurerait réduite ce qui rend difficile d'établir des comparaisons adéquates et significatives entre les deux pressions et les concentrations d'oxygène utilisées. De ce fait, une étude prospective en double aveugle et à plus grande échelle incluant un groupe témoin et une mesure plus objective des résultats s'impose.

Ces facteurs étant pris en compte, il faut toutefois souligner que des améliorations significatives ont été identifiées dans les deux groupes pour des aspects tels que l'irritabilité, l'isolement, l'hyperactivité, la motivation, le langage et les capacités sensorielles et cognitives (voir les figures 3 et 4). Cette amplitude d'améliorations n'était pas prévue mais pourrait s'expliquer par l'hypoperfusion cérébrale, courante chez les enfants autistes mais généralement variable d'un enfant à l'autre [35] et corrélée, d'un point de vue anatomique [11] à de nombreux symptômes tels que comportements répétitifs, autostimulation [94], retards de langage [95], déficit dans les capacités d'interactions [34].

Il est possible que l'OHB allège les effets de l'hypoperfusion cérébrale en apportant de l'oxygène au cerveau [21, 41] et en amorçant une angiogenèse au fil du temps [24, 92]. Comme indiqué précédemment, Heuser et al. ont montré une amélioration de l'hypoperfusion cérébrale mesurée par SPECT scans chez un enfant autiste après un traitement hyperbarique à 1,3 atm [31]. L'OHB pouvant améliorer différentes zones d'hypoperfusion cérébrale, et l'implantation de ces zones pouvant en outre différer d'un enfant à l'autre, les résultats cliniques peuvent également varier. D'autres recherches portant sur l'OHB associée à des SPECT scans avant et après traitement, pourraient être utiles pour explorer plus avant cette hypothèse.

Une légère tendance à l'augmentation du langage inapproprié a pu être constatée dans le groupe suivant le protocole à 1,3 atm (voir la figure 3a) ; cette tendance n'a pas été constatée dans le groupe à 1,5 atm (voir la figure 4a). D'autres études sur l'incidence de l'OHB à 1,3 atm en termes d'augmentation du langage inapproprié s'imposent.

Innocuité de l'OHB chez les enfants atteints d'autisme

L'OHB chez les enfants est généralement considérée sûre, y compris à des pressions de 2,0 atm à raison de 2 heures par jour [32]. Toutefois, à notre connaissance, l'innocuité de l'OHB chez les enfants autistes n'a pas été précédemment évaluée. Aussi, les enfants ont fait l'objet d'une surveillance constante pendant chaque séance. En outre, un parent ou autre proche accompagnait l'enfant dans le caisson, ceci permettant une surveillance supplémentaire. Pendant toute cette étude, aucun effet secondaire significatif n'a été constaté et le traitement a été bien toléré. Ces résultats suggèrent que les pressions hyperbariques et les concentrations d'oxygène utilisées dans cette étude sont sûres chez les enfants atteints d'autisme.

Conclusions

Aux vues de l'évolution des mesures de GSSG plasmatique, cette étude pilote ouverte portant sur des enfants autistes indique que l'OHB à des pressions de 1,3 à 1,5 atm avec un apport d'oxygène de 24% à 100%, n'est pas associée de manière significative à une augmentation du stress oxydant intracellulaire. Il semble toutefois prudent d'introduire préalablement des traitements destinés à augmenter les taux de glutathion et à abaisser le stress oxydant des enfants autistes. Parmi les enfants présentant un taux de CRP initial élevé, le traitement hyperbarique a permis une amélioration notable des taux de CRP ; ce résultat suggère une amélioration de l'inflammation grâce au traitement. Les améliorations cliniques ont été évaluées au moyen de différentes échelles, et observées pour les deux groupes. Toutefois, cette étude étant un essai ouvert, il n'est pas possible pour l'instant de tirer des conclusions définitives sur l'efficacité de l'OHB dans le traitement des enfants autistes. Il faudra attendre pour cela le résultat d'études contrôlées en double aveugle. Enfin, le traitement a été suivi en totalité en toute sécurité par l'ensemble des participants sans aucun effet secondaire majeur.

Liste des abréviations

SPECT — Tomoscintigraphie (*Single Photon Emission Computed Tomography*)
OHB — Oxygénation hyperbarique
atm — atmosphère
TED-NS — Trouble Envahissant du Développement Non Spécifié
ABC-C — questionnaire ABC-C (*Aberrant Behavior Checklist-Community*)
CARS — échelle de CARS (*Childhood Autism Rating Scale*)
SRS — échelle SRS (*Social Responsiveness Scale*)
ATEC — Echelle de cotation des prises en charge de l'autisme (*Autism Treatment Evaluation Checklist*)
GSSG — Glutathion oxydé
GSH — Glutathion
tGSH — Glutathion total
fGSH — Glutathion libre
SOD — Superoxyde dismutase
CRP — Protéine C réactive
SAH — S-adénosyl homocystéine
NS — non significatif d'un point de vue statistique

Conflits d'intérêt

DR, LR et EM ont bénéficié pour cette étude de financements et de remboursements de la part de l'*International Hyperbarics Association*. DR et EM pratiquent tous deux l'oxygénation hyperbarique dans leur cabinet et tirent un revenu de cette activité. Les autres auteurs (SJJ et SM) déclarent ne présenter aucun conflit d'intérêt.

Contributions respectives des auteurs

DR et LR ont conçu l'étude. SJJ et SM ont assuré l'analyse des marqueurs de stress oxydant. DR, LR et EM ont supervisé les traitements. DR, SJJ, LR et EM ont contribué à la rédaction de l'étude. Tous les auteurs ont lu et approuvé le manuscrit final.

Remerciements

Nous remercions les Dr Jeff Bradstreet et Paul Harch, M. Michael Haynes, les Dr Jim Neubrandner, Jon Pangborn, Lauren Underwood et Kyle Van Dyke pour la relecture du manuscrit et leurs précieux conseils. Nous remercions également Susan Robinson qui s'est chargée de recueillir les données et de coordonner l'étude depuis le site *Advocates for Children*. Nous rendons hommage à la contribution de Catherine Adams, Kelly Concklin, Leigh Cooper et Jordan Robinson, tous quatre opérateurs OHB. Nos remerciements vont également à Shannon Kenitz de l'*International Hyperbarics Association* (IHA) dont la bourse a permis de financer l'étude, dont les frais d'utilisation des caissons, le règlement des analyses de laboratoire ainsi que le salaire des opérateurs pendant l'étude. L'IHA n'est en aucune manière intervenu dans la conception de l'étude, la collecte, l'analyse et l'interprétation des données, la rédaction de

l'étude ou la décision de le soumettre en vue de sa publication. Nous saluons tout particulièrement les parents des enfants dont la participation nous a permis de recueillir les milliers de pages de données qui ont nourri notre analyse.

Références

1. CDC : **Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, six cities, United States. 2000. MMWR 2007, 56:1-40.**
2. **American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.**, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Press ; 1994.
3. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I: **The genetics of autism.** *Pediatrics* 2004, **113**(5):e472-486.
4. Charman T, Taylor E, Drew A, Cockerill H, Brown JA, Baird G: **Outcome at 7 years of children diagnosed with autism at age 2: predictive validity of assessments conducted at 2 and 3 years of age and pattern of symptom change over time.** *J. Child Psychol Psychiatry* 2005, **46**(5):500-513.
5. Lord C, Risi S, DiLavore PS, Shulman C, Thurm A, Pickles A: **Autism from 2 to 9 years of age.** *Arch Gen Psychiatry* 2006, **63**(6):694-701.
6. Baird G, Charman T, Baron-Cohen S, Cox A, Swettenham J, Wheelwright S, Drew A: **A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6-year follow-up study.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39**(6):694-702.
7. Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P: **Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation.** *Pediatrics* 2001, **108**(5):1155-1161.25
8. Chakrabarti S, Fombonne E: **Pervasive developmental disorders in preschool children.** *JAMA* 2001, **285**(24):3093-3099.
9. Wong HH, Smith RG: **Patterns of complementary and alternative medical therapy use in children diagnosed with autism spectrum disorders.** *J Autism Dev Disord* 2006, **36**(7):901-909.
10. Rossignol DA, Rossignol LW: **Hyperbaric oxygen therapy may improve symptoms in autistic children.** *Med Hypotheses* 2006, **67**(2):216-228.
11. Rossignol DA: **Hyperbaric oxygen therapy might improve certain pathophysiological findings in autism.** *Med Hypotheses* 2007, **68**(6):1208-1227.
12. Feldmeier JJ, Chairman and Editor: **Hyperbaric oxygen 2003: indications and results: the hyperbaric oxygen therapy committee report.** Kensington, MD: Undersea and Hyperbaric Medicine Society; 2003.
13. Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P: **Hyperbaric oxygen therapy.** *BMJ* 1998, **317**(7166):1140-1143.
14. Moss MC, Scholey AB, Wesnes K: **Oxygen administration selectively enhances cognitive performance in healthy young adults: a placebo-controlled double-blind crossover study.** *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **138**(1):27-33.
15. Jacobs EA, Winter PM, Alvis HJ, Small SM: **Hyperoxygenation effect on cognitive functioning in the aged.** *N Engl J Med* 1969, **281**(14):753-757.
16. Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, Bergman TA, Sherman RE: **Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen.** *J Neurosurg* 1992, **76**(6):929-934.26
17. Golden ZL, Neubauer R, Golden CJ, Greene L, Marsh J, Mleko A: **Improvement in cerebral metabolism in chronic brain injury after hyperbaric oxygen therapy.** *Int J Neurosci* 2002, **112**(2):119-131.
18. Shi XY, Tang ZQ, Sun D, He XJ: **Evaluation of hyperbaric oxygen treatment of neuropsychiatric disorders following traumatic brain injury.** *Chin Med J (Engl)* 2006, **119**(23):1978-1982.
19. Golden Z, Golden CJ, Neubauer RA: **Improving neuropsychological function after chronic brain injury with hyperbaric oxygen.** *Disabil Rehabil* 2006, **28**(22):1379-1386.

20. Hardy P, Johnston KM, De Beaumont L, Montgomery DL, Lecomte JM, Soucy JP, Bourbonnais D, Lassonde M: **Pilot case study of the therapeutic potential of hyperbaric oxygen therapy on chronic brain injury.** *J Neurol Sci* 2007, **253**(1-2):94-105.
21. Neubauer RA, James P: **Cerebral oxygenation and the recoverable brain.** *Neurol Res* 1998, **20 Suppl 1**:S33-36.
22. Neubauer RA, Gottlieb SF, Miale A, Jr.: **Identification of hypometabolic areas in the brain using brain imaging and hyperbaric oxygen.** *Clin Nucl Med* 1992, **7**(6):477-481.
23. Stoller KP: **Quantification of neurocognitive changes before, during, and after hyperbaric oxygen therapy in a case of fetal alcohol syndrome.** *Pediatrics* 2005, **116**(4):e586-591.27
24. Harch PG, Kriedt C, Van Meter KW, Sutherland RJ: **Hyperbaric oxygen therapy improves spatial learning and memory in a rat model of chronic traumatic brain injury.** *Brain Res* 2007, **1174**:120-129.
25. Montgomery D, Goldberg J, Amar M, Lacroix V, Lecomte J, Lambert J, Vanasse M, Marois P: **Effects of hyperbaric oxygen therapy on children with spastic diplegic cerebral palsy: a pilot project.** *Undersea Hyperb Med* 1999, **26**(4):235-242.
26. Collet JP, Vanasse M, Marois P, Amar M, Goldberg J, Lambert J, Lassonde M, Hardy P, Fortin J, Tremblay SD, Montgomery D, Lacroix J, Robinson A, Majnemer A: **Hyperbaric oxygen for children with cerebral palsy: a randomised multicentre trial.** **HBO-CP Research Group.** *Lancet* 2001, **357**(9256):582-586.
27. Sethi A, Mukherjee A: **To see the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in gross motor abilities of cerebral palsy children of 2-5 years, given initially as an adjunct to occupational therapy.** *The Indian Journal of Occupational Therapy* 2003, **25**(1):7-11.
28. Waalkes P, Fitzpatrick DT, Stankus S, Topolski R: **Adjunctive HBO treatment of children with cerebral anoxic injury.** *Army Medical Department Journal* 2002, **April-June**(13-21).
29. Marois P, Vanasse M: **Hyperbaric oxygen therapy and cerebral palsy.** *Dev Med Child Neurol* 2003, **45**(9):646-647.
30. Bennett M, Newton H: **Hyperbaric oxygen therapy and cerebral palsy--where to now?** *Undersea Hyperb Med* 2007, **34**(2):69-74.
31. Heuser G, Heuser SA, Rodelandier D, Aguilera O, Uszler M: **Treatment of neurologically impaired adults and children with "mild" hyperbaric oxygenation 28 (1,3 ATM and 24% oxygen). In Hyperbaric oxygenation for cerebral palsy and the brain-injured child.** Edited by Joiner JT. Flagstaff, Arizona: Best Publications, 2002.
32. Ashamalla HL, Thom SR, Goldwein JW: **Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced sequelae in children. The University of Pennsylvania experience.** *Cancer* 1996, **77**(11):2407-2412.
33. Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, Thivard L, Barthelemy C, Samson Y: **Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. Positron emission tomography.** *Am J Psychiatry* 2000, **157**(12):1988-1993.
34. Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, Sasaki M: **Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism.** *Brain* 2000, **123 (Pt 9)**:1838-1844.
35. Boddaert N, Zilbovicius M: **Functional neuroimaging and childhood autism.** *Pediatr Radiol* 2002, **32**(1):1-7.
36. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA: **Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism.** *Ann Neurol* 2005, **57**(1):67-81.
37. Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW: **Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism.** *Int Rev Psychiatry* 2005, **17**(6):485-495.
38. Laurence JA, Fatemi SH: **Glial fibrillary acidic protein is elevated in superior frontal, parietal and cerebellar cortices of autistic subjects.** *Cerebellum* 2005, **4**(3):206-210.
39. Uhlmann V, Martin CM, Sheils O, Pilkington L, Silva I, Killalea A, Murch SB, Walker-Smith J, Thomson M, Wakefield AJ, O'Leary JJ: **Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease.** *Mol Pathol* 2002, **55**(2):84-90.29
40. Furlano RI, Anthony A, Day R, Brown A, McGarvey L, Thomson MA, Davies SE,

- Berelowitz M, Forbes A, Wakefield AJ, Walker-Smith JA, Murch SH: **Colonic CD8 and gamma delta T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism.** *J Pediatr* 2001, **138**(3):366-372.
41. Sheffield PJ, Davis JC: **Application of hyperbaric oxygen therapy in a case of prolonged cerebral hypoxia following rapid decompression.** *Aviat Space Environ Med* 1976, **47**(7):759-762.
42. Vlodavsky E, Palzur E, Soustiel JF: **Hyperbaric oxygen therapy reduces neuroinflammation and expression of matrix metalloproteinase-9 in the rat model of traumatic brain injury.** *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006, **32**(1):40-50.
43. Sumen G, Cimsit M, Eroglu L: **Hyperbaric oxygen treatment reduces carrageenan-induced acute inflammation in rats.** *Eur J Pharmacol* 2001, **431**(2):265-268.
44. Granowitz EV, Skulsky EJ, Benson RM, Wright J, Garb JL, Cohen ER, Smithline EC, Brown RB: **Exposure to increased pressure or hyperbaric oxygen suppresses interferon-gamma secretion in whole blood cultures of healthy humans.** *Undersea Hyperb Med* 2002, **29**(3):216-225.
45. Wilson HD, Wilson JR, Fuchs PN: **Hyperbaric oxygen treatment decreases inflammation and mechanical hypersensitivity in an animal model of inflammatory pain.** *Brain Res* 2006, **1098**(1):126-128.
46. Takeshima F, Makiyama K, Doi T: **Hyperbaric oxygen as adjunct therapy for Crohn's intractable enteric ulcer.** *Am J Gastroenterol* 1999, **94**(11):3374-3375.
47. Buchman AL, Fife C, Torres C, Smith L, Aristizabal J: **Hyperbaric oxygen therapy for severe ulcerative colitis.** *J Clin Gastroenterol* 2001, **33**(4):337-339.30
48. Alleva R, Nasole E, Di Donato F, Borghi B, Neuzil J, Tomasetti M: **alpha-Lipoic acid supplementation inhibits oxidative damage, accelerating chronic wound healing in patients undergoing hyperbaric oxygen therapy.** *Biochem Biophys Res Commun* 2005, **333**(2):404-410.
49. Chauhan A, Chauhan V: **Oxidative stress in autism.** *Pathophysiology* 2006, **13**(3):171-181.
50. James SJ, Cutler P, Melnyk S, Jernigan S, Janak L, Gaylor DW, Neubrandner JA: **Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism.** *Am J Clin Nutr* 2004, **80**(6):1611-1617.
51. James SJ, Melnyk S, Jernigan S, Cleves MA, Halsted CH, Wong DH, Cutler P, Bock K, Boris M, Bradstreet JJ, Baker SM, Gaylor DW: **Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism.** *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006, **141**(8):947-956.
52. Yorbik O, Sayal A, Akay C, Akbiyik DI, Sohmen T: **Investigation of antioxidant enzymes in children with autistic disorder.** *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002, **67**(5):341-343.
53. Zoroglu SS, Armutcu F, Ozen S, Gurel A, Sivasli E, Yetkin O, Meram I: **Increased oxidative stress and altered activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes in autism.** *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004, **254**(3):143-147.
54. D'Amelio M, Ricci I, Sacco R, Liu X, D'Agruma L, Muscarella LA, Guarnieri V, Militerni R, Bravaccio C, Elia M, Schneider C, Melmed R, Trillo S, Pascucci T, Puglisi-Allegra S, Reichelt KL, Macciardi F, Holden JJ, Persico AM: **Paraoxonase gene variants are associated with autism in North America, but not in Italy: possible regional specificity in gene-environment interactions.** *Mol Psychiatry* 2005, **10**(11):1006-1016.
55. Ming X, Stein TP, Brimacombe M, Johnson WG, Lambert GH, Wagner GC: **Increased excretion of a lipid peroxidation biomarker in autism.** *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005, **73**(5):379-384.
56. Yao Y, Walsh WJ, McGinnis WR, Pratico D: **Altered vascular phenotype in autism: correlation with oxidative stress.** *Arch Neurol* 2006, **63**(8):1161-1164.
57. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I: **Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin—the antioxidant proteins.** *Life Sci* 2004, **75**(21):2539-2549.
58. Wada K, Miyazawa T, Nomura N, Tsuzuki N, Nawashiro H, Shima K: **Preferential conditions for and possible mechanisms of induction of ischemic tolerance by repeated hyperbaric oxygenation in gerbil hippocampus.** *Neurosurgery* 2001, **49**(1):160-166; discussion 166-167.
59. Yatsuzuka H: **[Effects of hyperbaric oxygen therapy on ischemic brain injury in**

dogs]. *Masui* 1991, **40**(2):208-223.

60. Ozden TA, Uzun H, Bohlohi M, Toklu AS, Paksoy M, Simsek G, Durak H, Issever H, Ipek T: **The effects of hyperbaric oxygen treatment on oxidant and antioxidants levels during liver regeneration in rats.** *Tohoku J Exp Med* 2004, **203**(4):253-265.
61. Yasar M, Yildiz S, Mas R, Dundar K, Yildirim A, Korkmaz A, Akay C, Kaymakcioglu N, Ozisik T, Sen D: **The effect of hyperbaric oxygen treatment on oxidative stress in experimental acute necrotizing pancreatitis.** *Physiol Res* 2003, **52**(1):111-116.32
62. Kudchodkar BJ, Wilson J, Lacko A, Dory L: **Hyperbaric oxygen reduces the progression and accelerates the regression of atherosclerosis in rabbits.** *Arterioscle Thromb Vasc Biol* 2000, **20**(6):1637-1643.
63. Gregorevic P, Lynch GS, Williams DA: **Hyperbaric oxygen modulates antioxidant enzyme activity in rat skeletal muscles.** *Eur J Appl Physiol* 2001, **86**(1):24-27.
64. Gulec B, Yasar M, Yildiz S, Oter S, Akay C, Deveci S, Sen D: **Effect of hyperbaric oxygen on experimental acute distal colitis.** *Physiol Res* 2004, **53**(5):493-499.
65. Nie H, Xiong L, Lao N, Chen S, Xu N, Zhu Z: **Hyperbaric oxygen preconditioning induces tolerance against spinal cord ischemia by upregulation of antioxidant enzymes in rabbits.** *J Cereb Blood Flow Metab* 2006, **26**(5):666-674.
66. Sharifi M, Fares W, Abdel-Karim I, Koch JM, Sopko J, Adler D: **Usefulness of hyperbaric oxygen therapy to inhibit restenosis after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction or unstable angina pectoris.** *Am J Cardiol* 2004, **93**(12):1533-1535.
67. Magalhaes J, Ascensao A, Viscor G, Soares J, Oliveira J, Marques F, Duarte J: **Oxidative stress in humans during and after 4 hours of hypoxia at a simulated altitude of 5500 m.** *Aviat Space Environ Med* 2004, **75**(1):16-22.
68. Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Realmuto GM, Jalali-Mousavi M: **Reduction in antiapoptotic protein Bcl-2 in autistic cerebellum.** *Neuroreport* 2001, **12**(5):929-933.
69. Fatemi SH, Halt AR: **Altered levels of Bcl2 and p53 proteins in parietal cortex reflect deranged apoptotic regulation in autism.** *Synapse* 2001, **42**(4):281-284.
70. Fatemi SH, Stary JM, Halt AR, Realmuto GR: **Dysregulation of Reelin and Bcl-2 proteins in autistic cerebellum.** *J Autism Dev Disord* 2001, **31**(6):529-535.33
71. Araghi-Niknam M, Fatemi SH: **Levels of Bcl-2 and P53 are altered in superior frontal and cerebellar cortices of autistic subjects.** *Cell Mol Neurobiol* 2003, **23**(6):945-952.
72. Graeber TG, Peterson JF, Tsai M, Monica K, Fornace AJ, Jr., Giaccia AJ: **Hypoxia induces accumulation of p53 protein, but activation of a G1-phase checkpoint by low-oxygen conditions is independent of p53 status.** *Mol Cell Biol* 1994, **14**(9):6264-6277.
73. Shimizu S, Eguchi Y, Kamiike W, Itoh Y, Hasegawa J, Yamabe K, Otsuki Y, Matsuda H, Tsujimoto Y: **Induction of apoptosis as well as necrosis by hypoxia and predominant prevention of apoptosis by Bcl-2 and Bcl-XL.** *Cancer Res* 1996, **56** (9):2161-2166.
74. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ: **The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects.** *Am J Ment Defic* 1985, **89**(5):485-491.
75. Owley T, Walton L, Salt J, Guter SJ, Jr., Winnega M, Leventhal BL, Cook EH, Jr.: **An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005, **44**(4):343-348.
76. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, Arnold LE, Lindsay R, Nash P, Hollway J, McDougle CJ, Posey D, Swiezy N, Kohn A, Scahill L, Martin A, Koenig K, Volkmar F, Carroll D, Lancor A, Tierney E, Ghuman J, Gonzalez NM, Grados M, Vitiello B, Ritz L, Davies M, Robinson J, McMahon D; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network: **Risperidone in children with autism and serious behavioral problems.** *N Engl J Med* 2002, **347**(5):314-321,34
77. Constantino JN, Davis SA, Todd RD, Schindler MK, Gross MM, Brophy SL, Metzger LM, Shoushtari CS, Splinter R, Reich W: **Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised.** *J Autism Dev Disord* 2003, **33**(4):427-433.
78. Edelson SM, Rimland B: **Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC): Reliabilities and Score Distributions, 2000** [http://www.autism.com/ari/atec/atec_report.htm].

79. Lonsdale D, Shamberger RJ, Audhya T: **Treatment of autism spectrum children with thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide: a pilot study.** *Neuro Endocrinol Lett* 2002, **23**(4):303-308.
80. Jarusiewicz B: **Efficacy of neurofeedback for children in the autism spectrum: a pilot study.** *J Neurotherapy* 2002, **6**(4):39-49.
81. Shiratsuch H, Basson MD: **Differential regulation of monocyte/macrophage cytokine production by pressure.** *Am J Surg* 2005, **190**(5):757-762.
82. Dickinson DA, Forman HJ: **Glutathione in defense and signaling: lessons from a small thiol.** *Ann N Y Acad Sci* 2002, **973**:488-504.
83. Patel V, Chivukula IV, Roy S, Khanna S, He G, Ojha N, Mehrotra A, Dias LM, Hunt TK, Sen CK: **Oxygen: from the benefits of inducing VEGF expression to managing the risk of hyperbaric stress.** *Antioxid Redox Signal* 2005, **7**(9-10):1377-1387.
84. Pablos MI, Reiter RJ, Chuang JI, Ortiz GG, Guerrero JM, Sewerynek E, Agapito MT, Melchiorri D, Lawrence R, Deneke SM: **Acutely administered melatonin reduces oxidative damage in lung and brain induced by hyperbaric oxygen.** *J Appl Physiol* 1997, **83**(2):354-358.35
85. Yu SY, Chiu JH, Yang SD, Yu HY, Hsieh CC, Chen PJ, Lui WY, Wu CW: **Preconditioned hyperbaric oxygenation protects the liver against ischemiareperfusion injury in rats.** *J Surg Res* 2005, **128**(1):28-36.
86. Pellaia P, Rocco M, De Blasi RA, Spadetta G, Alampi D, Araimo FS, Nicolucci S: **[Assessment of lipid peroxidation in hyperbaric oxygen therapy: protective role of N-acetylcysteine].** *Minerva Anestesiol* 1995, **61**(4):133-139.
87. Hollis AL, Butcher WI, Davis H, Henderson RA, Stone WL: **Structural alterations in retinal tissues from rats deficient in vitamin E and selenium and treated with hyperbaric oxygen.** *Exp Eye Res* 1992, **54**(5):671-684.
88. Boadi WY, Thaire L, Kerem D, Yannai S: **Effects of dietary factors on antioxidant enzymes in rats exposed to hyperbaric oxygen.** *Vet Hum Toxicol* 1991, **33**(2):105-109.
89. Weber CA, Duncan CA, Lyons MJ, Jenkinson SG: **Depletion of tissue glutathione with diethyl maleate enhances hyperbaric oxygen toxicity.** *Am J Physiol* 1990, **258**(6 Pt 1):L308-312.
90. Dolske MC, Spollen J, McKay S, Lancashire E, Tolbert L: **A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism.** *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993, **17**(5):765-774.
91. Chez MG, Buchanan CP, Aimonovitch MC, Becker M, Schaefer K, Black C, Komen J: **Double-blind, placebo-controlled study of L-carnosine supplementation in children with autistic spectrum disorders.** *J Child Neurol* 2002, **17**(11):833-837.
92. Al-Waili NS, Butler GJ: **Effects of hyperbaric oxygen on inflammatory response to wound and trauma: possible mechanism of action.** *ScientificWorldJournal* 2006, **6**:425-441.
93. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET: **Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells.** *Circulation* 2000, **102**(18):2165-2168.
94. Starkstein SE, Vazquez S, Vrancic D, Nanclares V, Manes F, Piven J, Plebst C: **SPECT findings in mentally retarded autistic individuals.** *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000, **12**(3):370-375.
95. Wilcox J, Tsuang MT, Ledger E, Algeo J, Schnurr T: **Brain perfusion in autism varies with age.** *Neuropsychobiology* 2002, **46**(1):13-16.

Tableaux

Tableau 1 : Profil de départ des patients et compléments alimentaires

	Groupe 1,3 atm	Groupe 1,5 atm	Comparaison des deux groupes (valeur p)
A. Profil des enfants	3-16	3-16	
Plage d'âges	6,2 ± 4,0	7,7 ± 4,5	NS
Age moyen			
Score initial moyen au CARS	33,8 ± 6,3	34,4 ± 8,0 NS	NS
B. Pourcentage d'enfants prenant des compléments alimentaires			
Multivitamines	92%	100%	NS
Minéraux	75%	67%	NS
Enzymes digestives	42%	17%	NS
Probiotiques	50%	17%	NS
Acides gras oméga-3	92%	100%	NS
Méthyle-cobalamine B12	58%	83%	NS
Glutathion	25%	50%	NS

NS = non significatif sur le plan statistique

Tableau 2 : Scores globaux moyens pour 12 enfants à 1,3 atm, 24% d'oxygène

1,3 atm	Score moyen avant OHB	Score moyen après OHB	Améliorations en pourcentage	Valeur p
ABC-C	44,4 ± 22,0	40,2 ± 21,5	9,5	0,458
SRS	104,3 ± 29,8	87,1 ± 22,9	16,5	0,046
ATEC	61,4 ± 20,8	54,6 ± 17,2	11,1	0,007

Tableau 3 : Scores globaux moyens pour 6 enfants à 1,5 atm, 100% d'oxygène

1,5 atm	Score moyen avant OHB	Score moyen après OHB	Améliorations en pourcentage	Valeur p
ABC-C	56,3 ± 27,3	43,2 ± 25,9	23,3	0,094
SRS	112,3 ± 30,9	95,0 ± 38,9	15,4	0,035
ATEC	61,2 ± 28,0	52,2 ± 28,0	14,7	0,020

Figures

Figure 1

Changements intervenus dans les taux sanguins moyens avant et après le traitement d'oxygénothérapie à 1,3 atm et 1,5 atm. La première colonne de A-D correspond aux valeurs moyennes des enfants témoins selon James et al. [51]. Les valeurs P et les taux sanguins figurent au-dessus des histogrammes

- A : Evolution des taux de glutathion oxydé moyen
- B : Evolution du rapport tGSH/GSSG
- C : Evolution du rapport fGSH/GSSG
- D : Evolution des taux moyens d'adénosine

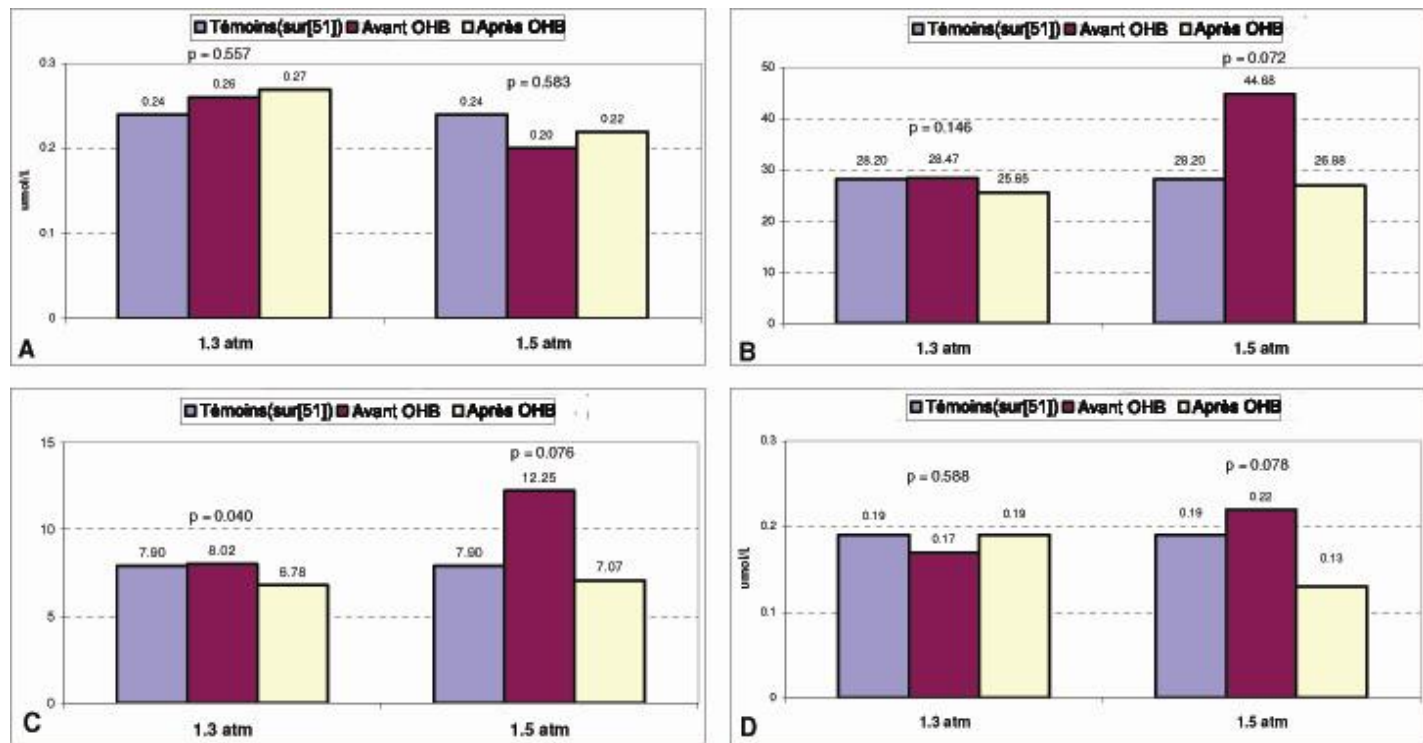


Figure 2

Changements intervenus dans les taux de CRP avant et après le traitement d'oxygénothérapie à 1,3 atm et 1,5 atm. Les valeurs P et les taux sanguins figurent au-dessus des histogrammes

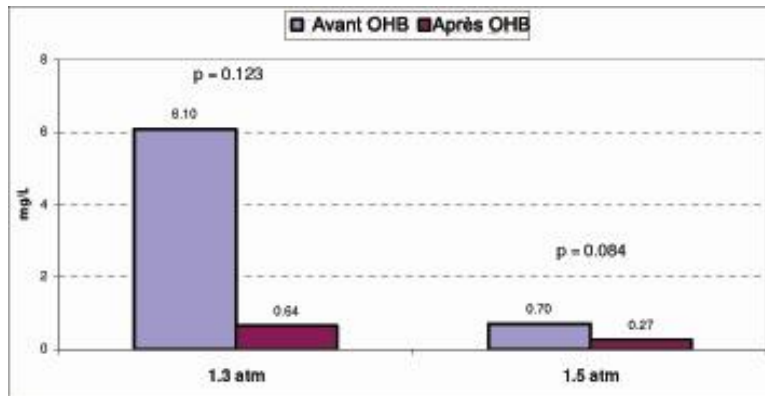


Figure 3

Changements cliniques à 1,3 atm et 24% d'oxygène. La baisse des scores sur les différentes échelles sont révélatrices d'améliorations cliniques. Les scores figurent au-dessus des histogrammes au point de départ (0) ainsi que tous les 10 traitements (10, 20, 30 et 40). Les valeurs P figurent au-dessus des histogrammes.

A : Evolution des scores intermédiaires sur l'échelle ABC-C à 1,3 atm et 24% d'oxygène

B : Evolution des scores intermédiaires sur l'échelle SRS à 1,3 atm et 24% d'oxygène

C : Evolution des scores intermédiaires sur l'échelle ATEC à 1,3 atm et 24% d'oxygène

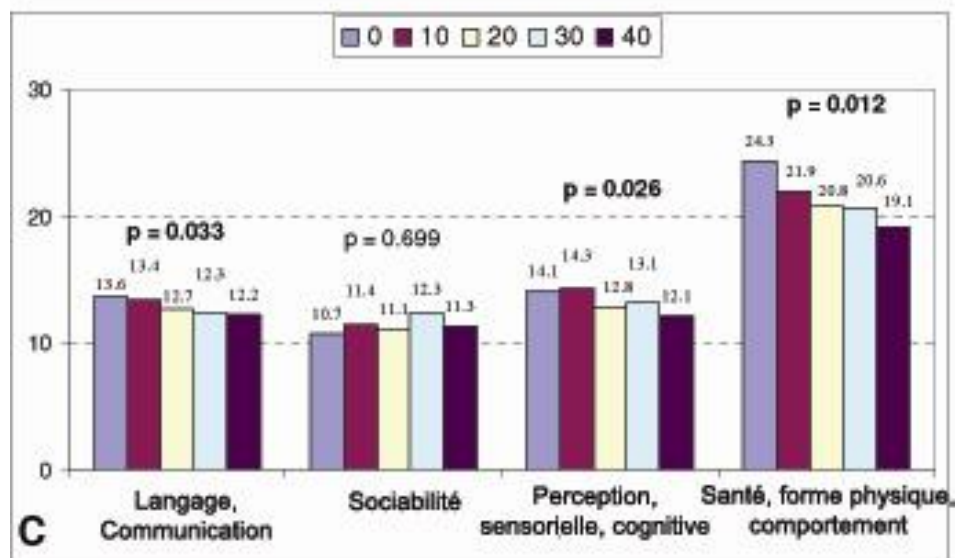
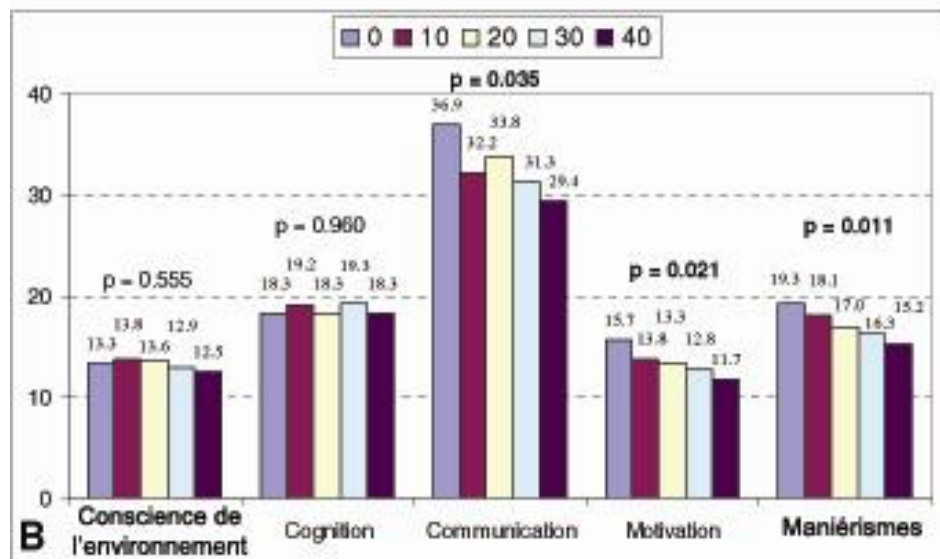
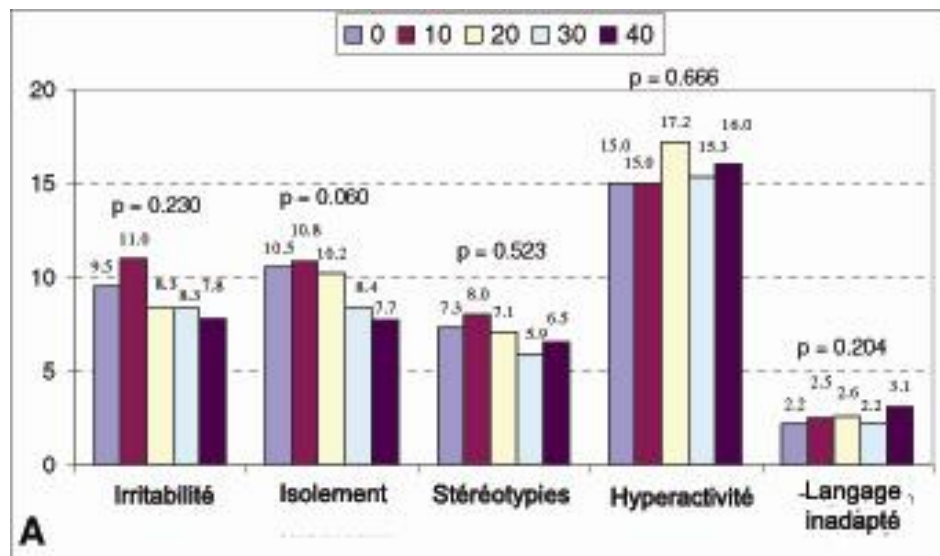


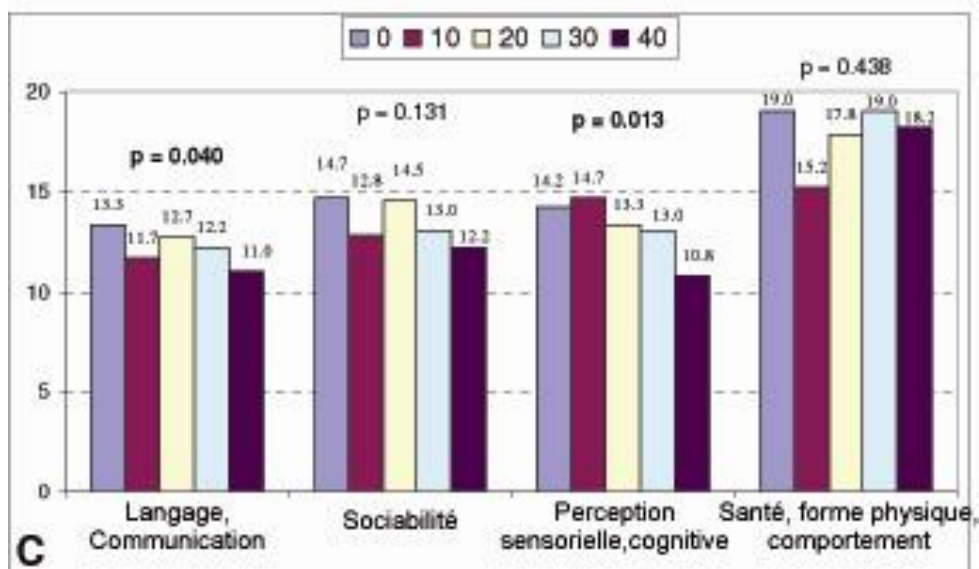
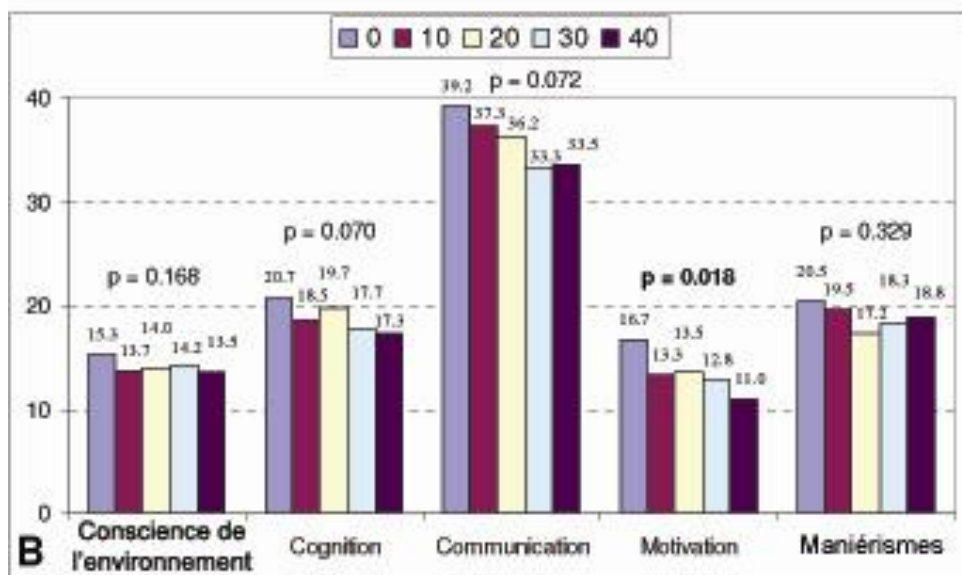
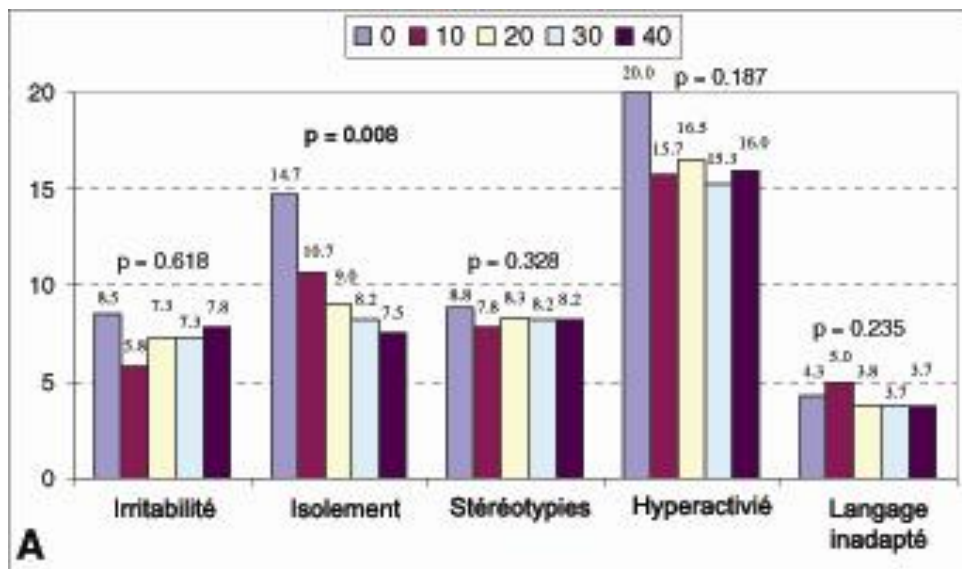
Figure 4

Changements cliniques à 1,5 atm et 100% d'oxygène. La baisse des scores sur les différentes échelles sont révélatrices d'améliorations cliniques. Les scores figurent au-dessus des histogrammes au point de départ (0) ainsi que tous les 10 traitements (10, 20, 30 et 40). Les valeurs P figurent au-dessus des histogrammes.

A : Evolution des scores intermédiaires sur l'échelle ABC-C à 1,5 atm et 100% d'oxygène

B : Evolution des scores intermédiaires sur l'échelle SRS à 1,5 atm et 100% d'oxygène

C : Evolution des scores intermédiaires sur l'échelle ATEC à 1,5 atm et 100% d'oxygène



© 2008 Traduction Ariane
avec l'aimable autorisation du Dr L. Rossignol