



HAL
open science

Utilisation des régimes alimentaires à visée thérapeutique chez les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme : une revue exploratoire de la littérature

Gaëlle Bourdarot

► To cite this version:

Gaëlle Bourdarot. Utilisation des régimes alimentaires à visée thérapeutique chez les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme : une revue exploratoire de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03924887

HAL Id: dumas-03924887

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03924887>

Submitted on 5 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2021

**UTILISATION DES RÉGIMES ALIMENTAIRES À VISÉE
THÉRAPEUTIQUE CHEZ LES ENFANTS ET ADOLESCENTS AVEC
TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME :
UNE REVUE EXPLORATOIRE DE LA LITTÉRATURE**

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : PSYCHIATRIE

Par Mme Gaëlle BOURDAROT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le 13/09/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Professeur Thierry BOUGEROL

Membres :

M. le Professeur Mircea POLOSAN

M. le Professeur Athan BAILLET

Mme le Docteur Isabelle GRIMALDI (directrice de thèse)

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HFNFRICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérard	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

UTILISATION DES RÉGIMES ALIMENTAIRES À VISÉE THÉRAPEUTIQUE CHEZ LES ENFANTS ET ADOLESCENTS AVEC TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME : UNE REVUE EXPLORATOIRE DE LA LITTÉRATURE

RÉSUMÉ

Introduction : Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est une condition neurodéveloppementale précoce et chronique, touchant 1 à 2% de la population mondiale. Bien que susceptible d'une amélioration symptomatologique au cours de la vie, aucun traitement curatif n'est à ce jour connu et le pronostic fonctionnel peut être sévère. De nombreux parents d'enfants et adolescents avec TSA ont recours à des approches de santé « complémentaires et alternatives », dont les régimes alimentaires à visée thérapeutique (RAVT). Notre travail visait à explorer les données scientifiques parues depuis 2012 au sujet de l'utilisation des RAVT chez les enfants et adolescents avec TSA. Nos objectifs principaux consistaient en la caractérisation de ces publications et l'analyse narrative de leurs résultats, avec pour objectifs secondaires la recherche de nouvelles données concernant l'efficacité des RAVT et les mécanismes expliquant le maintien de leur usage.

Matériel et Méthode : Nous avons réalisé une revue exploratoire systématique de la littérature basée sur la méthodologie des *Scoping Reviews*. 4 moteurs de recherche ont été utilisés (PubMed, PsycInfo, Web of Science et ISIDORE). Seules les études cliniques originales et les revues systématiques publiées en anglais et français ont été retenues.

Résultats : 35 articles ont été analysés, publiés de 2012 à 2021, dont 77% d'articles originaux et 23% de revues systématiques. Ils traitaient en majorité des régimes sans gluten et/ou sans caséine (RSGSC, 66% des articles). Les autres RAVT étudiés étaient les régimes cétogènes (RC, 5 articles), le régime en glucides spécifiques et le régime pauvre en FODMAP (1 article chacun). La méthodologie des études était marquée par une forte hétérogénéité des modalités interventionnelles et des outils de mesure utilisés. Concernant les RSGSC, seules 3 études expérimentales sur 9 montraient des résultats positifs et comportaient toutes un risque élevé

de biais. Ces résultats étaient cohérents avec ceux des 7 revues systématiques analysées. Pour les RC, la littérature sur le sujet était encore très pauvre et issue d'études sans groupe contrôle, mais présentait des premiers résultats encourageants. Les données scientifiques actuelles concernant leur efficacité ne permettaient donc pas d'expliquer la persistance du recours au RAVT par les parents d'enfants avec TSA. Elle semblait être motivée par d'autres facteurs, dont la symptomatologie de l'enfant (régression développementale, symptômes gastro-intestinaux, sévérité du TSA, jeune âge), le fonctionnement parental (croyances, représentations, psychologie personnelle) et l'environnement socio-relationnel (impact des réseaux sociaux). Nous faisons l'hypothèse que le recours aux RAVT pourrait également participer d'une stratégie parentale de recherche d'espoir et d'auto-efficacité, leur permettant de lutter contre le stress et la souffrance psychologique qui sont décrits comme plus fréquents chez ces parents.

Conclusion : Il n'est pas exclu que des sous-populations d'enfants avec TSA puissent bénéficier de certains RAVT, mais de nouvelles études expérimentales de bonne qualité méthodologique devront être menées pour le confirmer. Il semble primordial de continuer le développement de programmes ayant pour but de favoriser l'implication des parents dans les soins de leur enfant porteur d'un TSA, avec pour objectif global l'amélioration de leur qualité de vie et de leur santé mentale.

MOTS-CLÉS

Autisme – Diétothérapie - Médecines alternatives - Parents

USE OF DIET THERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER : A SCOPING REVIEW

ABSTRACT

Introduction: Autism spectrum disorder (ASD) is a chronic neurological and developmental health condition that begins early in childhood. It affects about 1 to 2 percent of the population worldwide. Even though symptoms may improve over lifetime, functional prognosis is severe and there is no known cure to date. Many parents of children and adolescents suffering from ASD resort to “alternative and complementary” health approaches among which diet therapy (DT). This study aimed at exploring the scientific data published since 2012 concerning the use of DT in children and adolescents with ASD. Our first objectives consisted in characterising and analysing the content of these publications. Secondly, this study targeted new data relating to DT effectiveness and mechanisms explaining the subsistence of DT use.

Methods: This exploratory literature review was based on the *Scoping Reviews* method. Among all articles selected, using four different search engines (PubMed, PsycInfo, Web of Science and ISIDORE), only original clinical studies and systematic reviews published in English and in French were examined.

Results: 55 articles, published between 2012 and 2021, were analysed among which 77% were original studies and 23% were systematic reviews. Most of them dealt with gluten-free and/or casein-free diets (GF/CFD, 66%). Other DT such as ketogenic diet (KD, 5 articles) or Specific Carbohydrate diet and Low-FODMAP diet (1 article each) were covered. This field of study showed strong heterogeneity in interventional modalities and measurement tools. Regarding GF/CFD, only 3 experimental studies out of 9 showed positive results while all of them could be assessed with high risk of bias. These results were coherent with those analysed in the 7 systematic reviews. Literature on KD was scarce and mainly composed of uncontrolled studies, but early results were promising. However, no scientific data so far in respect of DT effectiveness allow us to explain the persistence of such approaches among

parents of children with ASD. Other factors seemed to influence these attitudes: the child's symptomatology (developmental regression, gastrointestinal disorders, severity of ASD, young age), parental functioning (beliefs, representation, personal psychology), social and relational environment (impact of social networks). We hypothesise that the use of DT could be linked to a parental strategy seeking hope and self-efficacy to deal with stress and psychological pain, both over-represented in this population.

Conclusion: It is not excluded that some subpopulations of children with ASD will benefit from certain types of DT, but high-quality experimental studies should be undertaken to prove it. At last, it seems essential to carry on with the development of programs aiming at increasing parental involvement in their child's care, which could globally result in improving their quality of life and mental health.

INDEX TERMS

Autism Spectrum Disorder – Diet Therapy – Alternative Medicines – Parents - Caregivers

REMERCIEMENTS

Au Professeur Thierry Bougerol, pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Vous avez été une figure tutélaire de mes études, depuis les premières vidéos de « P1 » jusqu'à ce jour si spécial. Soyez assuré de ma profonde gratitude pour la patience dont vous avez fait preuve à mon égard.

Au Professeur Mircea Polosan, pour me faire l'honneur d'être membre de mon jury de thèse et pour vos enseignements particulièrement passionnants et passionnés sur la neurophysiologie.

Au Professeur Athan Baillet, pour me faire l'honneur d'être membre de mon jury de thèse. Un immense merci pour votre réactivité et votre disponibilité. Je suis certaine que vous saurez apporter un regard neuf et fécond à ce travail.

Au Docteur Isabelle Grimaldi, pour avoir accepté de diriger et porter à bout de bras mon travail de thèse, sur plus de 2 ans et demi. Isabelle, mes mots ne seront pas assez forts pour te dire à quel point je te suis reconnaissante de m'avoir soutenue aussi longtemps, avec autant de douceur et de finesse. Je suis honorée de pouvoir continuer à travailler à tes côtés en pédopsychiatrie, je l'espère pour de nombreuses années.

Aux Docteurs Benjamin Gouache, Sylvain Leignier et Nathalie Coulon, pour m'avoir accueillie au sein de leurs équipes et permis de réaliser ce travail de thèse à mon rythme. J'espère que notre collaboration pourra se poursuivre encore longtemps. Papa Sylvain, merci !

A tous les médecins qui m'ont accueillie en stage et formée, avec patience, gentillesse et rigueur, notamment les Docteurs Claire Buis, Fabien Droux, Amandine Basson, Annie Laurent,

A mes confrères et amis, pour leur compagnonnage qui rend la vie plus douce. Je pense aux Docteurs Marine Goubier, Hélène Poncet, Jean Castan, Anaïs Carreras, Marion Bugaud, Boris Aloui, Pauline Maze, Olivier Bardol, Grégoire Bertholier (vive les « bb Psy » !) ainsi que Vannina Tomasini, Camille Queneau, Delphine Obin et Jean-Baptiste Maret.

Aux soignants de psychiatrie (DV 1^{er}, le Cèdre, UPE, HDJ d'addictologie, Lanteri Laura, Belleflore, C3R, Espace Victor) ainsi qu'aux personnes soignées, qui m'ont permis d'apprendre ce métier si beau bien que difficile, que j'aime tant.

A l'équipe du CMP Berthelot, pour notre « coup de foudre professionnel » ! Bérangère, Marie, Sophie, Christine, Laurence, Véronique, Sandra, Aurélien, Caroline : travailler à vos côtés est un plaisir permanent. Merci pour cette belle harmonie, merci pour vos valeurs humanistes, merci pour votre dynamisme. Je fais le vœu de pouvoir faire partie de notre équipe pendant de longues années !

A mes parents, Marie-Thérèse et Éric Bourdarot pour m'avoir mise au monde et élevée avec tant de droiture, d'attention et parfois de sacrifices. Même si les mots nous manquent souvent, sachez que votre amour a toujours été une certitude pour moi. Soyez sûrs du mien. Je suis admirative de la vie que vous avez sût mener, contre vents et marées. Je prie de tout mon cœur et de toute mon âme pour que nous ayons encore de très nombreuses années à partager ensemble.

A ma sœur et mon frère, les Docteurs Valérie Bourdarot (MD) et Guillaume Bourdarot (PhD), pour leur affection, leur présence et leur soutien. Sachez que je suis immensément, profondément fière de vous. Vous êtes des êtres humains d'une intelligence et d'une force dont je suis chaque jour un peu plus admirative. Notre lien fraternel est l'une des choses les plus précieuses de ma vie.

A Olivier Jenot, mon Amour, pour ces 11 années passées ensemble ainsi que celles à venir et pour avoir participé à ce travail de thèse (merci pour la traduction !). Ton soutien sans faille et ton ouverture d'esprit sont la source d'un étonnement et d'une joie chaque jour renouvelés. Tu m'as permis de grandir et de me construire un chemin unique, atypique, parfois dur mais tellement juste. Merci d'être là, merci d'être toi.

A ma tante et marraine Odile Chafer, pour son soutien sans faille. Merci de me faire partager tes passions et de me permettre d'être aussi entière à tes côtés. Sache que mon affection et ma gratitude à ton égard sont immenses.

A ma cousine Mathilde Chafer, pour sa force et son courage. Sache que je t'admire.

A mes amies d'enfance Nola et Elodie, pour être toujours là depuis le collège. A Stefano et Levi. Merci d'avoir fait de moi la marraine de Levi, j'espère m'en montrer digne !

A Grégoire Gambatto, pour son humour et son côté si unique. J'espère que tu feras partie de notre famille pour très longtemps.

A Madame Céline Cadier, pour son accompagnement salvateur depuis toutes ces années. Sans vous, je ne serais pas la même femme ni le même médecin aujourd'hui.

A ma famille, Pierre, François, Jojo, Gilles, Geneviève, Caroline, Maxime, Véronique, Anaïs et Lucie. A ceux qui nous ont quittés : Grand-Père (merci pour tout...), Grand-Mère, Papy, Mamie, José, la petite étoile filante. Vous êtes tous dans mon cœur.

A Manu, Geneviève et Liliane. Un immense merci pour m'avoir accueillie avec tant de gentillesse dans votre famille et vos maisons. Soyez assurés de mon plus profond respect.

« On entre dans la cave. Tout de suite, c'est ça qui vous prend. Les pommes sont là, disposées sur des claies – des cageots renversés. On n'y pensait pas. On n'avait aucune envie de se laisser submerger par un tel vague à l'âme. Mais rien à faire. L'odeur des pommes est une déferlante. Comment avait-on pu se passer si longtemps de cette enfance âcre et sucrée ? »

Livre *La première gorgée de bière et autres plaisirs minuscules*, de Philippe Delerm aux éditions l'Arpenteur, page 17

« Si la jeunesse se met à croire à ces conneries, on se dirige tout droit vers une génération de dépressifs. Le gras, c'est la vie ! »

Série *Kaamelott* d'Alexandre Astier, saison 2, épisode 76 « *Corpore sano* »

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ	6
REMERCIEMENTS.....	8
TABLE DES MATIERES.....	13
LISTE DES FIGURES	17
LISTE DES ANNEXES.....	17
ABRÉVIATIONS	18
1 INTRODUCTION.....	20
1.1 LE TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME	20
1.1.1 <i>Historique</i>	20
1.1.2 <i>Epidémiologie</i>	21
1.1.2.1 Prévalence.....	21
1.1.2.2 Facteurs de risque environnementaux	22
1.1.3 <i>Physiopathologie</i>	23
1.1.3.1 Génétique	23
1.1.3.2 Neurobiologie.....	24
1.1.3.3 Immunité	25
1.1.3.4 Microbiote intestinal	26
1.1.4 <i>Phénotype et diagnostic</i>	27
1.1.4.1 Symptômes cliniques centraux.....	27
1.1.4.2 Critères diagnostiques.....	28
1.1.4.2.1 DSM-5.....	28
1.1.4.2.2 CIM-11	29
1.1.4.3 Comorbidités.....	29
1.1.4.3.1 Autres troubles neurodéveloppementaux.....	29
1.1.4.3.2 Troubles psychiatriques.....	30
1.1.4.3.3 Conditions médicales.....	30
1.1.4.4 Réalisation du diagnostic.....	32
1.1.4.5 Pronostic.....	33

1.1.5	<i>Prise en charge</i>	33
1.1.5.1	Interventions recommandées	33
1.1.5.2	Approches de santé dites « complémentaires et alternatives »	34
1.2	LES REGIMES ALIMENTAIRES A VISEE THERAPEUTIQUE	35
1.3	LES REGIMES ALIMENTAIRES A VISEE THERAPEUTIQUE DANS LE TSA.....	37
1.4	PROBLEMATISATION	39
2	MATERIELS ET METHODES	41
2.1	CRITERES D'ELIGIBILITE	41
2.2	SOURCES DES DONNEES	42
2.3	STRATEGIE DE RECHERCHE	42
2.4	SELECTION DES ARTICLES	45
2.5	EXTRACTION DES DONNEES	46
2.6	STRATEGIE D'ANALYSE DES DONNEES	46
3	RÉSULTATS	47
3.1	RESULTATS DE LA RECHERCHE	47
3.2	CARACTERISATION DES PUBLICATIONS SELECTIONNEES	48
3.2.1	<i>Répartition temporelle des articles</i>	48
3.2.2	<i>Répartition des auteurs</i>	48
3.2.3	<i>Répartition des types d'articles et des types d'études</i>	49
3.2.4	<i>Répartition des types de régimes</i>	50
3.2.5	<i>Description des types de régimes analysés</i>	53
3.2.5.1	Régimes sans gluten et/ou sans caséine et apparentés.....	53
3.2.5.1.1	Types d'interventions décrites	53
3.2.5.1.2	Modalités pratiques de ces interventions	53
3.2.5.1.3	Hypothèses physiopathologiques	55
3.2.5.2	Régimes céto-gènes	56
3.2.5.2.1	Types d'interventions décrites	56
3.2.5.2.2	Modalités pratiques de ces interventions	57
3.2.5.2.3	Hypothèses physiopathologiques	58

3.2.5.3	Régime en glucides spécifiques	58
3.2.5.4	Régime pauvre en FODMAP	59
3.3	ANALYSE	61
3.3.1	<i>Régimes sans gluten et/ou sans caséine et apparentés</i>	61
3.3.1.1	Articles originaux	61
3.3.1.1.1	Etudes expérimentales	61
3.3.1.1.2	Etudes observationnelles.....	66
3.3.1.1.3	Etudes qualitatives.....	77
3.3.1.2	Revue systématique	80
3.3.2	<i>Régimes céto-gènes</i>	83
3.3.2.1	Articles originaux	83
3.3.2.1.1	Etudes expérimentales	83
3.3.2.1.2	Etudes quasi-expérimentales	83
3.3.2.1.3	Etudes observationnelles.....	86
3.3.2.2	Revue systématique	87
3.3.3	<i>Régime en glucides spécifiques</i>	87
3.3.3.1	Articles originaux	87
3.3.4	<i>Régime pauvre en FODMAP</i>	88
3.3.4.1	Articles originaux	88
3.3.5	<i>Multi-régimes</i>	89
3.3.5.1	Articles originaux	89
3.3.5.2	Revue systématique	90
4	DISCUSSION	100
4.1	RESUME ET INTERPRETATION DES PRINCIPAUX RESULTATS	100
4.2	COMPARAISON A LA LITTERATURE EXISTANTE	104
4.3	LIMITES	109
5	CONCLUSION	110
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	113
	ANNEXES	120

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Définition du Trouble du spectre de l'autisme selon le DSM-5	28
Tableau 2 : Mots clés identifiés, en anglais (PubMed)	43
Tableau 3 : Équation de recherche PubMed (résultats du 21/01/2021)	44
Tableau 4 : Répartition des articles en fonction des années de publication	48
Tableau 5 : Nombre de contributions par pays d'affiliation des auteurs	49
Tableau 6 : Répartition des types d'articles en fonction des types de régimes.....	51
Tableau 7 : Répartition des types d'études publiées dans les articles originaux en fonction des types de régimes	51
Tableau 8 : Evaluation de l'efficacité - Régimes sans gluten et/ou sans caséine et apparentés – Etudes expérimentales	95
Tableau 9 : Evaluation de l'efficacité - Régimes sans gluten et/ou sans caséine et apparentés – Revues systématiques.....	97
Tableau 10 : Evaluation de l'efficacité - Régimes cétogènes – Etudes expérimentales et quasi-expérimentales	99
Tableau 11 : Evaluation de l'efficacité - Régimes cétogènes – Revues systématiques.....	99
Tableau 12 : Equation Web of Science – Recherche réalisée le 17/02/2021	120
Tableau 13 : Equation PsycInfo – Recherche réalisée le 01/02/2021	120
Tableau 14 : Equation ISIDORE - Recherche réalisée le 04/02/2021	121
Tableau 15 : Etudes expérimentales concernant les régimes sans gluten et/ou sans caséine	122
Tableau 16 : Etudes observationnelles concernant les régimes sans gluten et/ou sans caséine.....	131
Tableau 17 : Revues systématiques concernant les régimes sans gluten et/ou sans caséine	143
Tableau 18 : Etudes expérimentales concernant les régimes cétogènes et le régime sans gluten et sans caséine.....	148
Tableau 19 : Etudes quasi-expérimentales concernant les régimes cétogènes	150
Tableau 20 : Etudes observationnelles concernant les régimes cétogènes	154
Tableau 21 : Revues systématiques concernant les régimes cétogènes	155
Tableau 22 : Etudes quasi-expérimentales concernant les régimes en glucides spécifiques	157
Tableau 23 : Etudes expérimentales concernant les régimes pauvres en FODMAP	158
Tableau 24 : Etudes observationnelles concernant de multiples régimes	159
Tableau 25 : Revues systématiques pour de multiples régimes	161

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux pour la sélection des articles	47
Figure 2 : Diagramme des contributions en fonction des zones géographiques	49
Figure 3 : Diagramme de la répartition des types d'articles en fonction des différents régimes	52
Figure 4 : Diagramme de l'évolution temporelle du nombre de publications en fonction des types de régimes	52

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Autres équations de recherche	120
Annexe 2 : Tableaux descriptifs des études analysées	122

ABRÉVIATIONS

6-GSI : *6-item Gastrointestinal Severity Index*
ABA : *Applied Behavior Analysis*
ABC : *Aberrant Behavior Checklist*
ADHD-IV : *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder rating scale, 4th Edition*
ADI-R : *Autism Diagnostic Interview-Revised*
ADOS : *Autism Diagnostic Observation Schedule*
AFSSA : *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments*
ANC : *Apports Nutritionnels Conseillés*
ARNt : *Acide Ribonucléique de Transfert*
ASRS : *Autism Spectrum Rating Scale*
ATEC : *Autism Treatment Evaluation Checklist*
AWPC : *Approach Withdrawal Problems Composite subtest*
CARS : *Childhood Autism Rating Scale*
CBCL : *Child Behavior Checklist*
CIM : *Classification Internationale des Maladies*
CPRS-R : *Conners Parent Rating Scale-Revised*
DIPAB : *standardized Danish scheme*
DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
ECG : *électrocardiogramme*
EEG : *électroencéphalogramme*
EMA-IgA : *anti-endomysium immunoglobulin A*
ERC-III : *Evaluation Résumée du Comportement*
FODMAP : *Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides And Polyols*
GABA : *gamma aminobutyric acid*
GARS : *Gilliam Autism Rating Scale*
GSRS : *Gastrointestinal Symptoms Rating Scale*
GSSI : *Gastrointestinal Symptom Severity Index*
HDL-c : *high density lipoprotein-cholesterol*
Hs-CRP : *high sensitivity C-Reactive Protein*
I-FAB : *Intestinal Fatty Acids Binding protein*
IMC : *indice de masse corporelle*
JBI : *Joanna Briggs Institute*
MD : *mean difference*
MICI : *Maladies Inflammatoires Cryptogénétiques de l'Intestin*
MSEL : *Mullen Scales of Early Learning*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PDD-BI : *Pervasive Developmental Disorders Behavior Inventory*
PGI : *Parent Global Impressions*
PQLI-GM : *Pediatric Quality of Life Inventory Gastrointestinal Module*
QI : Quotient Intellectuel
RC : régime cétogène
RCUH : rectocolite ulcérohémorragique
RGS : régime en glucides spécifiques
RIAS : *Reynolds Intellectual Assessment Scales*
RN : régime “normal”
ROME III : *Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms-Rome III version*
RPL : régime pauvre en lipides
RR : *risk ratio*
RSC : régime sans caséine
RSG : régime sans gluten
RSGSC : régime sans gluten et sans caséine
RSGSL : régime sans gluten et sans produits laitiers
SAS-Pro : *Severity of Autism Scale*
SCQ : *Social Communication Questionnaire*
SRS : *Social Responsiveness Scale*
SSP : *Short Sensory Profile*
TC : cholestérol total
TCM : triglycérides à chaîne moyenne
TED : trouble envahissant du développement
TG : triglycérides
tTG-IgA : *anti-tissue transglutaminases immunoglobulin A*
VABS : *Vineland Adaptive Behavior Scale*

1 INTRODUCTION

1.1 LE TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME

1.1.1 Historique

La première description de l'autisme infantile a été effectuée en 1943 par le psychiatre Leo Kanner sous le terme de « troubles autistiques précoces du contact affectif » (1), bien que l'on retrouve dans la littérature des descriptions antérieures de tableaux évocateurs, comme celui de Victor, l'enfant sauvage de l'Aveyron (1).

Le concept d'autisme, désignant initialement un trouble rare et précoce du développement de la personnalité classé dans la catégorie des psychoses infantiles, a commencé à évoluer à partir des années 1960, suites aux recherches menées dans le domaine du fonctionnement cérébral et de la cognition(1).

En 1980, la troisième édition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III) décrit l'autisme comme un sous-type de trouble envahissant du développement, caractérisé par des déficits du développement de la socialisation et de la communication, un fort attachement à la « monotonie » (« *sameness* ») et un début des troubles avant l'âge de 30 mois. (2) Les classifications ultérieures du DSM-IV et de la CIM-10 (10^{ème} édition de la Classification Internationale des Maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé) reprendront le concept de troubles envahissants du développement, parmi lesquels le trouble autistique et le Syndrome d'Asperger. (1)

En 2013, le DSM-5 a regroupé la plupart des troubles envahissants du développement sous la nouvelle catégorie de « trouble du spectre de l'autisme » (TSA), utilisée pour définir un groupe hétérogène de troubles précoces du neurodéveloppement, caractérisés par

l'association de déficits de la communication et de l'interaction sociales, ainsi que des comportements et intérêts restreints ou répétitifs.

Le TSA est actuellement considéré comme une condition chronique, survenant tôt au cours du développement et se maintenant au cours de la vie, bien que susceptible de transformations symptomatiques. Il présente une prévalence élevée, un pronostic fonctionnel pouvant être sévère, sans traitement curatif connu, ce qui en fait un problème majeur de santé publique. (3)

1.1.2 Epidémiologie

1.1.2.1 Prévalence

En 2010, l'étude Global Burden of Disease estimait la prévalence mondiale de l'autisme à 1 sur 132 individus (1). En 2012, une revue commissionnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) évaluait la prévalence mondiale du TSA à environ 1% (4). L'étude des Centers for Disease Control and Prevention (CDC), menée tous les deux ans aux Etats-Unis retrouvait une prévalence du TSA d'approximativement 1.5% pour les enfants de 8 ans en 2012, augmentée à 1.85% en 2016. (5)

La question de la prévalence du TSA fait actuellement l'objet de vifs débats, avec d'importantes variations des résultats en fonction des pays d'étude et des méthodes d'évaluation utilisées. Une augmentation des chiffres de la prévalence du TSA chez l'enfant est toutefois constatée dans les études menées sur des registres administratifs (comme celles du CDC), contrastant avec les travaux basés sur des échantillonnages provenant directement de la communauté. (1)

Plusieurs revues de la littérature récemment parus dans d'importants journaux scientifiques (1,2,4) soutiennent plutôt l'hypothèse d'une augmentation des chiffres de la prévalence

largement due aux remaniements de la définition du diagnostic de TSA, ainsi qu'à une meilleure reconnaissance de ce trouble par les professionnels de l'enfance. A contrario, le diagnostic du TSA chez l'adulte resterait largement sous-développé. (1,6)

Le TSA touche plus fréquemment les hommes que les femmes, avec un sex-ratio estimé à 4 pour 1. Cette notion est toutefois remise en question depuis le début des années 2010, avec la parution de plusieurs études épidémiologiques menées dans la communauté, retrouvant un sex-ratio toujours en faveur d'une prévalence plus forte chez les hommes, mais avec un ratio situé entre 2 pour 1 et 3 pour 1 (1,2). L'hypothèse du sous-diagnostic du TSA chez la femme est actuellement évoquée, avec de possibles biais de diagnostic probablement multifactoriels (par exemple : définition catégorielle du TSA possiblement mal adaptée à la présentation clinique du trouble chez la femme, meilleur « camoufflage » des symptômes par les femmes, question des stéréotypes de genre).(2)

1.1.2.2 Facteurs de risque environnementaux

Plusieurs facteurs de risque environnementaux ont été identifiés, bien que ne pouvant à l'heure actuelle être définis comme causaux. Les mieux établis sont : la présence d'un frère ou d'une sœur plus âgé porteur d'un TSA, l'âge parental avancé au moment de la conception (âge maternel supérieur à 40 ans, âge paternel supérieur à 50 ans), la naissance prématurée (inférieure à 32 semaines d'aménorrhée), l'intervalle rapproché entre deux grossesses (moins de 12 mois), l'obésité maternelle et le diabète gestationnel pendant la grossesse, la présence d'une hypoxie néonatale ainsi qu'un traitement par valproate pendant la grossesse. (1)

La prise d'une supplémentation pré conceptionnelle en acide folique est considéré quant à elle comme un facteur de protection vis-à-vis du risque pour l'enfant de développer un TSA et plus largement des troubles du développement (4).

Il est à noter que les études épidémiologiques menées jusqu'à présent n'ont retrouvé aucune association entre le TSA et certains facteurs de risque auparavant suspectés, avec en premier

lieu la vaccination infantile, mais également la procréation médicalement assistée, l'accouchement par césarienne, le travail prolongé ou la rupture prématurée des membranes. (1)

1.1.3 Physiopathologie

1.1.3.1 Génétique

Les études menées sur les familles et les jumeaux de sujets avec TSA ont mis en évidence une forte contribution de facteurs génétiques, avec une héritabilité (part de la contribution génétique à la variabilité du phénotype) estimée de 40 à 90%, plaçant l'autisme parmi les conditions médicales fréquentes les plus hérissables (que ce soit via les effets génétiques directs, l'interaction entre gènes ou gènes-environnement). (1,7)

Il est actuellement estimé que 10 à 20% des personnes avec TSA présentent une mutation rare (apparue de novo ou héritée) ou une variation génétique fréquente contribuant à leur présentation clinique(1). Le risque de récurrence du TSA dans une fratrie est estimé entre 7 et 20% quand un enfant plus âgé a déjà été diagnostiqué et augmente avec le nombre d'enfants atteints.

Les études actuelles mettent en évidence des facteurs de risque génétiques hétérogènes, parfois combinés, allant de mutations rares (pathologie monogéniques ou anomalies chromosomique) associées à un fort effet potentiel et donc étant fortement associé au risque d'autisme, à des variations génétiques fréquentes, transmissibles, correspondant à des régions parfois non-codantes du génome et donc ayant un effet potentiel modéré. (1)

Malgré leur forte hétérogénéité, ces mutations ou variations génétiques semblent impacter un nombre limité de mécanismes biologiques, qui sont impliqués dans le développement cérébral, notamment dans le développement et le fonctionnement synaptique (par exemple : gènes codant pour les protéines de la synapse glutamatergique ou des protéines partenaires), la modification de la chromatine et la régulation de l'expression génique (1,7,8).

La prise en compte des mécanismes épigénétiques et de l'interaction gènes-environnement sont deux pistes de recherche prometteuses mais encore sous-étudiées. (2)

1.1.3.2 Neurobiologie

Le TSA est désormais considéré comme un trouble de la mise en place de la cyto-architecture cérébrale, entraînant une réorganisation cérébrale généralisée débutant tôt dans le développement. Cette modification des réseaux neuronaux entraîne des particularités du traitement de l'information et affecte les différents axes du fonctionnement cérébral (socio-émotionnel, langagier, perceptif, moteur, exécutif). Elle est à l'origine de particularité précoces de la communication et d'atypicités comportementales, perceptibles le plus souvent à partir de 12 à 18 mois. Ces troubles ont un impact sur la sensibilité des enfants avec TSA à leur environnement et leurs capacités d'apprentissage, ce qui influence leur trajectoire développementale ainsi que leur maturation cérébrale, entraînant de véritables « cascades développementales » à l'origine de profils développementaux hétérogènes. (4,8)

Sur le plan neuro anatomique, les recherches retrouvent la présence d'un volume cérébral moyen plus élevé chez les patients autistes que dans les populations témoins, avec environ 20% de macrocéphalie (contre 2% en population générale). Les enfants avec TSA présentent également un profil particulier de croissance cérébrale, qui serait accéléré dans les deux premières années de vie et suivi d'un ralentissement, résultant en une connectivité altérée. (8)

Les études menées en neuroimagerie et en anatomopathologie mettent quant à elles en évidence des particularités de la connectivité cérébrale, avec des schémas associant une hypo connectivité cérébrale générale couplée à une hyper connectivité localisée dans certaines régions spécifiques, notamment au niveau frontal et occipital.(4,8)

1.1.3.3 Immunité

Le système nerveux central (SNC) n'est plus considéré comme un site de privilège immunitaire. Au contraire, les interactions entre les neurones, les cellules gliales (comme la microglie, c'est-à-dire les macrophages résidant dans le cerveau, ainsi que les astrocytes) et le système immunitaire apparaissent désormais essentielles au neurodéveloppement (par exemple pour la réalisation de l'élagage synaptique) et au maintien de l'homéostasie du SNC. (9)

Les recherches sur les relations entre le système immunitaire et le TSA ont d'abord montré une corrélation épidémiologique avec certaines infections pré ou péri-natales (cytomégalovirus, virus de la rubéole). (8) Les infections maternelles virales (premier trimestre de grossesse) ou bactériennes (second trimestre) seraient associées à un plus fort risque pour l'enfant de développer un TSA. Les mécanismes impliqués seraient soit une action directe des agents pathogènes sur le développement cérébral de l'enfant, soit le déclenchement de phénomènes auto-immuns pouvant contribuer à l'apparition d'un large spectre de troubles neuropsychiatriques. (9)

Les études anatomopathologiques ont permis de mettre en évidence de réactions astrogliales et neurogliales, évocatrices de phénomènes neuro-inflammatoires. Par ailleurs, la présence de taux sanguins élevés de cytokines a été rapportée, de même que celle d'auto-anticorps dans le sérum de mères d'enfants avec autisme, pouvant interagir avec les protéines cérébrales fœtales. (8)

Les modèles animaux (rongeurs) « d'activation immunitaire maternelle » permettent actuellement d'étudier l'impact de ces différents facteurs de risque prénataux potentiels (exposition in utero). (9)

1.1.3.4 Microbiote intestinal

Les études pré-cliniques ont également permis de mettre en évidence que le microbiote intestinal pouvait avoir un impact sur certains aspects du neurodéveloppement et de l'inflammation. Ce domaine de recherche en plein essor apporte de nouveaux éléments permettant de mieux comprendre les relations réciproques entre les bactéries intestinales et le SNC, selon le modèle du *microbiota-gut-brain axis*. Plusieurs voies ont été mises en évidence, permettant au microbiote d'exercer une influence sur le système nerveux, qu'elles soient directes (via le nerf vagal, le système nerveux entérique et les nerfs rachidiens) ou indirectes. Les voies indirectes sont : la voie neuroactive (production de neurotransmetteurs comme le GABA, la dopamine et la noradrénaline, ou de métabolites neuroactifs comme les acides aminés précurseurs des neurotransmetteurs : tryptophane, tyrosine, histidine), la voie immune (production de cytokines), la production d'acides gras à chaînes courtes, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la voie endocrine. (10)

Alors que l'on considère actuellement que la colonisation de l'intestin commence dès l'exposition au microbiote maternel lors de la naissance, de nombreux facteurs sont susceptibles de l'influencer, dès les premiers jours de vie de l'enfant (mode d'accouchement, allaitement, prématurité, environnement, exposition à des antibiotiques, infection maternelle, stress, facteurs génétiques). Au fil de l'existence, le régime alimentaire est également supposé être un des facteurs capables d'avoir la plus forte influence sur la composition du microbiote intestinal. (10)

Les études pré-cliniques menées sur des souris « stériles » (*germ-free mice*) ont mis en évidence plusieurs résultats en faveur d'une influence du microbiote intestinal dans la survenue des TSA :

- Ces animaux, dépourvus de microbiote, présentent naturellement un déficit des comportements sociaux, ainsi qu'une augmentation des comportements répétitifs ;

- La transplantation chez ces souris de microbiote humain issus d'individus présentant un TSA induit l'apparition de symptômes d'allure autistique. (10)

Les modèles murins reproduisant des symptômes autistiques via des facteurs maternels (exposition au valproate, inflammation maternelle ou obésité pendant la grossesse) mettent en évidence :

- Des altérations de la composition du microbiote intestinal,
- Une amélioration des symptômes du TSA en cas d'administration de certaines souches de probiotiques (*Bacteroides fragilis* ou *Lactobacillus reuteri*),
- Une modulation du comportement de l'animal par l'administration de prébiotiques ou de probiotiques. (10)

Les études cliniques sont quant à elles à des stades précoces. Les études épidémiologiques sont encore de nature transversales et menées sur de faibles effectifs. Elles sont évocatrices de possibles altérations du microbiote intestinal chez les individus présentant un TSA, sans que l'on ne puisse toutefois déterminer si celles-ci sont ou non liées à des particularités du régime alimentaire. (10)

1.1.4 Phénotype et diagnostic

1.1.4.1 Symptômes cliniques centraux

D'abord précédés par des signes non spécifiques lors de la première année de vie (retard global de développement, difficultés émotionnelles), les symptômes caractéristiques du TSA apparaissent dès 15 à 24 mois(4). L'hétérogénéité clinique entre les individus est néanmoins forte, avec des symptômes précoces pouvant être initialement difficiles à différencier de ceux d'autres syndromes neurodéveloppementaux(3). Les enfants et adultes porteurs d'un TSA peuvent également présenter de fortes variations de leur symptomatologie au cours de leur

vie, en fonction des étapes du développement, des facteurs environnementaux (étapes adaptatives, facteurs de stress) et des comorbidités associées. (1,3)

Le diagnostic du TSA est actuellement comportemental et basé sur la présence de symptômes dits « centraux », avec d'une part des déficits de la communication et de l'interaction sociales et d'autre part des comportements ou des intérêts restreints et/ou répétitifs.

1.1.4.2 Critères diagnostiques

Les deux classifications les plus utilisées sur le plan international définissant les critères diagnostiques du TSA sont le DSM-5 et la CIM-11.

1.1.4.2.1 DSM-5

Tableau 1 : Définition du Trouble du spectre de l'autisme selon le DSM-5 (Adaptée selon (11))

<u>Critères diagnostiques</u>
<p>A – Déficiences persistantes de la communication et des interactions sociales, présents dans des contextes variés, dans la période actuelle ou dans les antécédents (3 critères présents sur 3) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Déficiences de la réciprocité sociale ou émotionnelle ; 2) Déficiences des comportements de communication non verbaux ; 3) Déficiences du développement, du maintien et de la compréhension des relations. <p>B – Caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités (2 critères présents sur 4) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Caractère stéréotypé ou répétitif des mouvements, de l'utilisation des objets ou du langage ; 2) Intolérance au changement, adhésion inflexible à des routines ou à des modes comportementaux verbaux ou non verbaux ritualisés ; 3) Intérêts extrêmement restreints et fixes, anormaux dans leur intensité ou dans leur but ; 4) Hyper ou hyporéactivité aux stimulations sensorielles ou intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement. <p>C – Les symptômes doivent être présents dès les étapes précoces du développement (mais ne sont pas nécessairement pleinement manifestes avant que les demandes sociales n'excèdent les capacités limitées de la personne, ou ils peuvent être masqués plus tard dans la vie par des stratégies apprises).</p> <p>D – Les symptômes occasionnent un retentissement cliniquement significatif.</p> <p>E – Ces troubles ne sont pas mieux expliqués par un handicap intellectuel ou un retard global du développement.</p>
<u>Spécifications</u>
<p>Spécifier la sévérité actuelle : repose sur l'importance des déficiences de la communication sociale et des modes comportementaux restreints et répétitifs.</p> <p>Spécifier l'association à des comorbidités : déficit intellectuel ; altération du langage ; pathologie médicale ou génétique ; facteur environnemental ; autre trouble développemental, mental ou comportemental ; catatonie.</p>

1.1.4.2.2 CIM-11

La 11ème révision de la CIM, publiée en 2018 par l’OMS, a confirmé les critères diagnostiques du TSA définis dans le DSM-5 (traduction française en cours) :

« Autism spectrum disorder is characterised by persistent deficits in the ability to initiate and to sustain reciprocal social interaction and social communication, and by a range of restricted, repetitive, and inflexible patterns of behaviour, interests or activities that are clearly atypical or excessive for the individual’s age and sociocultural context. The onset of the disorder occurs during the developmental period, typically in early childhood, but symptoms may not become fully manifest until later, when social demands exceed limited capacities. Deficits are sufficiently severe to cause impairment in personal, family, social, educational, occupational, or other important areas of functioning and are usually a pervasive feature of the individual’s functioning observable in all settings, although they may vary according to social, educational, or other context. Individuals along the spectrum exhibit a full range of intellectual functioning and language abilities. »(12)

1.1.4.3 Comorbidités

Le TSA peut être considéré comme une polypathologie, en raison de son association avec d’autres conditions neurodéveloppementales, psychiatriques ou médicales chez plus de 70% des individus(2,3).

1.1.4.3.1 Autres troubles neurodéveloppementaux

Plusieurs troubles du neurodéveloppement sont fréquemment associés au TSA :

- Le trouble du développement intellectuel (présent dans la moitié des cas environ) ;
- Les troubles du langage ;
- Le trouble de déficit de l’attention avec ou sans hyperactivité (présent dans 28 à 44% des cas) ;
- Les tics (14 à 38%) et le syndrome de Gilles de la Tourette (6.5%) ;

- Les anomalies motrices (présentes dans la majorité des cas) : retard moteur, hypotonie, troubles de la coordination, des praxies, de la démarche et de l'équilibre, catatonie(2,3).

1.1.4.3.2 Troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques sont également des comorbidités fréquentes du TSA, avec parmi eux :

- Les troubles anxieux (présents chez 42 à 56% des personnes autistes et en particulier celles ayant un haut niveau de fonctionnement), dont l'anxiété sociale (13 à 29%), le trouble anxieux généralisé (13 à 22%) et l'anxiété de séparation ;
- Les troubles dépressifs (retrouvés dans 12 à 70% des cas, plus fréquemment à l'âge adulte) ;
- Les troubles obsessionnels compulsifs (7 à 24%), les troubles psychotiques (12 à 17%, principalement chez l'adulte), les troubles bipolaires, les troubles du comportement alimentaire, les comportements addictifs (inférieur ou égal à 16%), le trouble oppositionnel avec provocation (16 à 28%) ;
- Les troubles de la personnalité, principalement schizoïde (21 à 26%), obsessionnelle-compulsive (19 à 32%) et évitante (13 à 25%, potentiellement secondaire à des échecs répétés dans les expériences sociales), mais également paranoïde et schizotypique.
- Les troubles du comportement : auto et hétéro-agressivité, pica, tentatives de suicide (2,3).

1.1.4.3.3 Conditions médicales

Certaines comorbidités médicales sont plus souvent présentes chez les individus avec TSA qu'en population générale. L'épilepsie est retrouvée dans 8 à 30% des cas, avec des taux encore plus élevés chez les sujets présentant un trouble du développement intellectuel ou un syndrome génétique.

Les troubles gastro-intestinaux sont également fréquents, malgré des estimations de prévalence très variables en fonction de la méthodologie des études (de 9 à 70%). Il s'agit principalement de troubles fonctionnels (diarrhée ou constipation chronique, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien, syndrome de l'intestin irritable). Une méta-analyse publiée en 2014 (13) a montré que les enfants avec TSA avaient 4 fois plus de risque que leurs pairs de présenter des plaintes gastro-intestinales (Odds Ratio de 4.42). Les OR pour la diarrhée, la constipation et les douleurs abdominales étaient respectivement de 3.63, 3.86 et 2.45. Les données des études étaient insuffisantes pour démontrer si les pathologies gastro-intestinales organiques (inflammation de la muqueuse digestive, allergies alimentaires, maladie cœliaque, maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin) étaient ou non statistiquement associées au TSA (on suppose donc pour l'instant qu'elles sont présentes à la même fréquence qu'en population générale). Une méta-analyse publiée en 2020 a toutefois retrouvé un OR de 1.53 pour les patients initialement diagnostiqués d'une maladie cœliaque de développer ultérieurement un TSA(14). La question de l'étiologie de ces plaintes gastro-intestinales reste donc non résolue à l'heure actuelle, avec toutefois un impact très probable des troubles alimentaires et des difficultés rencontrées dans l'apprentissage de la propreté et notamment de la défécation, fréquents chez les enfants autistes.

En effet, on estime que 75% des enfants porteurs d'un TSA souffrent de troubles de l'alimentation, avec en premier lieu une sélectivité alimentaire basée sur les textures, les couleurs, les températures (ou autres), mais également une ritualisation de certains aspects des repas ou l'ingestion compulsive de certains aliments. Les refus alimentaires peuvent être inflexibles voire très spectaculaires, allant jusqu'à provoquer des vomissements volontaires. Un manque de diversité des apports alimentaires est donc fréquent (avec régulièrement une préférence pour les aliments à fort apport énergétique et pauvres en fibres), pouvant entraîner des déficits en macro et micronutriments, ainsi favoriser sur le long terme des troubles métaboliques voire une obésité (risque de surpoids et d'obésité plus important qu'en population générale)(15).

D'autres comorbidités sont également sur-représentées chez les personnes TSA :

- Les troubles du sommeil : 50 à 80% des enfants avec TSA présenteraient des difficultés à initier ou maintenir le sommeil(15) ;
- Les dérégulations du système immunitaire (qui concerneraient jusqu'à 38% des sujets), dont les allergies, l'asthme et les maladies auto-immunes(2) ;
- Les syndromes génétiques (autisme syndromique), qui concerneraient environ 5% des sujets (syndrome de l'X fragile, syndrome de Rett, sclérose tubéreuse de Bourneville, phénylcétonurie, syndrome d'Angelman, syndrome de Prader-Willi, etc.)(2,7).

Cette plus forte charge de comorbidités psychiatriques et somatiques est finalement associée à un taux de mortalité 2.8 fois plus élevé par rapport aux personnes du même âge et du même sexe ne présentant pas de TSA(2).

1.1.4.4 Réalisation du diagnostic

Le diagnostic nosologique et fonctionnel du TSA est basé sur une observation comportementale de l'enfant dans différents contextes, par une équipe médicale et multidisciplinaire. Il s'appuie en premier lieu sur les symptômes cliniques, ainsi que sur l'emploi d'outils de mesure standardisés, évaluant à la fois le fonctionnement cognitif, communicationnel, social, adaptatif et psychomoteur. Les comorbidités doivent être recherchées et leur présence peut donner lieu à des explorations complémentaires neuropédiatriques ou génétiques (3).(16)

Il n'existe à l'heure actuelle aucun biomarqueur reconnu du TSA (que ce soit pour aider au diagnostic nosologique, à l'estimation de la sévérité des troubles ou pour différencier certains phénotypes), bien que la recherche soit très active sur cette thématique. Les domaines explorés sont les analyses génétiques et biochimiques sanguines, urinaires ou du tissu cérébral ; l'analyse du placenta ; la recherche d'auto-anticorps maternels ; l'analyse

structurale et fonctionnelle en imagerie à résonance magnétique (IRM) ; l'analyse de l'électro-encéphalogramme (EEG) ; l'analyse de la poursuite oculaire (*eye-tracking*) ou l'analyse de paramètres morphologiques comme la trajectoire de croissance du périmètre crânien(17).

1.1.4.5 Pronostic

Le TSA est une condition chronique pour laquelle aucun traitement curatif n'est actuellement connu. Les trajectoires évolutives sont très hétérogènes, avec un impact fonctionnel variable, bien que généralement marquées par d'importantes difficultés adaptatives. Parmi les facteurs pronostiques les mieux connus, la présence d'une épilepsie, d'un trouble important du développement intellectuel ou l'absence de langage expressif avant 5 ans sont généralement associés à un pronostic défavorable, marqué par un handicap important à l'âge adulte(3).

1.1.5 Prise en charge

1.1.5.1 Interventions recommandées

Les recommandations de la HAS de 2012 (16) insistent sur la mise en œuvre la plus précoce possible d'interventions visant à prévenir la dégradation des troubles développementaux, puis à provoquer l'apparition de nouvelles compétences et à les entretenir (en ciblant en priorité les domaines suivants : sensoriel et moteur, communication et langage, interactions sociales, émotions et comportements). Ces interventions doivent être « personnalisées, globales et coordonnées, débutées avant 4 ans et fondées sur une approche éducative, comportementale et développementale » (16). Il est préconisé de les associer à un accompagnement parental ainsi qu'à une inclusion scolaire, dans la mesure du possible en milieu ordinaire (3). Par la suite, les interventions s'adapteront aux besoins spécifiques de l'enfant, l'adolescent et l'adulte, à la fois concernant les symptômes centraux du TSA (notamment la communication, les habiletés sociales et les capacités adaptatives), le handicap fonctionnel mais également les comorbidités, qui pourront être prises en charge suivant les mêmes modalités qu'en population ordinaire.

1.1.5.2 Approches de santé dites « complémentaires et alternatives »

Les approches de santé dites « complémentaires » ou « alternatives », aussi appelées « médecines complémentaires et alternatives » (MCA) (*complementary and alternative medicine*) sont définies par l’OMS comme « un large ensemble de pratiques de soin qui ne relèvent pas de la médecine traditionnelle ou conventionnelle d’un pays et ne sont pas pleinement intégrées dans le système de santé dominant. Dans certains pays, ils sont utilisés de manière interchangeable avec la médecine traditionnelle. »(18) (traduction personnelle)

Ces traitements seraient largement utilisés par les populations des pays occidentaux. Par exemple, le *National Health Interview Survey* 2012 rapportait une prévalence d’utilisation des MCA de 33% chez les adultes et 12% chez les enfants aux Etats-Unis (19). Le recours à ces interventions aurait lieu dans des contextes très divers : problèmes de santé bénins, troubles ayant un pronostic défavorable comme le cancer, maladies chroniques comme la sclérose en plaques, ou les troubles psychiatriques. Elles semblent plus fréquemment utilisées dans le contexte de pathologies pour lesquelles aucun traitement curatif n’est connu (19).

Dans le cadre des TSA, les MCA utilisées peuvent être classées en plusieurs catégories :

- Régimes alimentaires à visée thérapeutique (comme le régime sans gluten et sans caséine) ;
- Suppléments nutritionnels (par exemple : vitamines, probiotiques, acides gras oméga 3) ;
- Traitements biomédicaux alternatifs (administration d’antibiotiques et d’antifongiques, oxygénothérapie hyperbare, chélation des métaux lourds, sécrétine) ;
- Pratiques psycho-corporelles ou *mind-body medicine* (allant de l’hypnose au chamanisme),
- Remèdes homéopathiques ou phyto-thérapeutiques,
- Acupuncture,

- Thérapies à médiation animale (dauphins, chevaux, chiens) (15,16,19–21).

Hormis la mélatonine et l'exercice physique régulier, la majorité de ces traitements n'a montré aucune preuve scientifique de son efficacité dans le cadre du TSA. Certaines thérapies comme l'oxygénothérapie hyperbare, la chélation et la sécrétine sont considérées comme potentiellement dangereuses et doivent être déconseillées. Par ailleurs, il est nécessaire d'informer les parents des risques toxiques du surdosage en certaines vitamines (15,19,20).

Une revue systématique de la littérature parue en 2017 (19) montrait que les MCA étaient communément employées pour les enfants et adolescents avec TSA, avec une prévalence d'utilisation allant de 28 à 95% (médiane 54%) en fonction des études. Les deux modalités les plus fréquentes étaient les régimes alimentaires (chez 12 à 66% des individus) et les suppléments nutritionnelles (de 9 à 42%). Ces prévalences d'utilisation seraient plus importantes comparées à celles de la population générale, des enfants souffrant de troubles psychiatriques ou d'autres troubles du développement. Leur usage pour les enfants avec TSA serait associé à un niveau d'éducation parentale élevé, un fort degré de stress parental, un diagnostic posé précocement, des symptômes du TSA plus sévères et/ou des troubles comportementaux, un plus faible niveau langagier, ainsi que la survenue de troubles gastro-intestinaux, d'allergies alimentaires ou de convulsions (19,20,22).

1.2 LES REGIMES ALIMENTAIRES A VISEE THERAPEUTIQUE

Les régimes alimentaires sont des actes médicaux à part entière, dont l'efficacité a été validée scientifiquement. Ils s'appuient sur la modification quantitative et qualitative des habitudes alimentaires et peuvent avoir un objectif préventif ou thérapeutique(23).

Les régimes alimentaires thérapeutiques sont divisés en plusieurs catégories :

- Les régimes d'éviction / d'exclusion : basés sur l'éviction d'aliments identifiés comme pathogènes, ce sont les traitements spécifiques et exclusifs de certaines pathologies

comme l'intolérance au gluten (maladie cœliaque) ou au lactose, l'allergie alimentaire, les maladies métaboliques innées comme la phénylcétonurie, la galactosémie ou les glycoséoses ;

- Les régimes de restriction : basés sur la restriction d'un ou de plusieurs nutriments (glucides, lipides, sodium), ils sont utilisés dans le cadre du traitement des maladies métaboliques (obésité, diabète, syndrome métabolique, dyslipidémie), de certaines pathologies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque) et de l'hyperuricémie ;
- Les régimes de confort intestinal / d'épargne digestive : ils visent à mettre au repos l'intestin dans le cadre de plusieurs troubles de la sphère digestive (diarrhée, reflux gastroœsophagien, ulcère gastroduodéal, syndrome de l'intestin irritable, maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin, insuffisance intestinale). Ils consistent schématiquement à éviter l'ingestion des aliments très gras, ceux à forte teneur en fibres, les aliments épicés et certaines boissons.
- Les régimes d'accompagnement / de support : ils sont utilisés dans le cadre d'affections chroniques d'organes et ont pour objectif de prévenir les complications spontanées de la maladie ou celles induites par les traitements. Ils concernent notamment les maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, pathologie coronarienne, insuffisance cardiaque), les pathologies rénales (insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique, lithiases rénales), les pathologies hépatobiliaires et pancréatiques, les cancers, certaines pathologies osseuses (rachitisme, ostéomalacie, ostéoporose) et sont utilisés dans le cadre d'une corticothérapie au long cours (23,24)

Dans le domaine des troubles neuropsychiatriques, le régime cétogène, utilisé depuis les années 1920, a prouvé une bonne efficacité dans la réduction des crises épileptiques dans le cadre des épilepsies réfractaires de l'enfant (25). Une revue systématique Cochrane publiée en 2020 (13 études, 932 participants) indiquait que 55% des enfants obtenaient une disparition des crises d'épilepsie après 3 mois d'un régime cétogène dit « classique » (ratio lipides-

protéines de 4 pour 1) et 85% expérimentaient au moins une réduction des crises. Les études analysées présentaient toutefois un faible niveau de preuve (26).

1.3 LES REGIMES ALIMENTAIRES A VISEE THERAPEUTIQUE DANS LE TSA

La terminologie employée dans les articles médicaux et scientifiques pour décrire les régimes alimentaires utilisés dans le cadre du TSA est inconstante et l'on retrouve divers synonymes employés pour décrire plus ou moins la même notion : « *diet* », « *special diet* », « *diet therapy* », « *restrictive diet therapy* », « *dietary restriction* », « *dietary modification* », « *modified diet* », « *alternative diet* ». Plusieurs articles se réfèrent également aux concepts de « *nutritional intervention* », « *nutritional management* », qui concernent alors des catégories plus larges regroupant les régimes avec d'autres interventions diététiques, comme l'utilisation d'une supplémentation nutritionnelle. A l'inverse, des termes plus précis se rapportent à certains régimes en particulier (« *ketogenic diet* », « *gluten-free diet* », etc.). De la même manière, les termes retrouvés dans les publications francophones et se référant au même type d'interventions thérapeutiques sont multiples : « régimes », « régimes spéciaux » (16), « régimes d'exclusion » (27), « régimes diététiques ». Nous avons également retrouvés les concepts de « diétothérapie » ou « sitothérapie », mais qui semblent plutôt utilisés comme mots-clés servant à indexer les articles concernés.

Nous avons choisi d'utiliser dans cette revue de la littérature le terme de **« régime alimentaire à visée thérapeutique »**, en référence au concept anglais de « *diet therapy* » (cf. partie 2.3 Stratégie de recherche). La notion de « visée thérapeutique » a pour but de différencier ces régimes des « régimes alimentaires thérapeutiques » évoqués ci-avant, dont les indications et l'efficacité sont reconnues et établies scientifiquement.

L'utilisation des régimes à visée thérapeutique (RAVT) dans le cadre du TSA, et notamment le régime sans gluten et/ou sans caséine (RSGSC), trouve son origine dans les années 1970, avec la description par Goodwin (1969 et 1971) du cas clinique d'un enfant présentant un autisme et une maladie cœliaque, pour lequel l'instauration d'un régime sans gluten avait permis une amélioration comportementale. Les études de Panksepp, publiées en 1979, ont ensuite été le point de départ de l'hypothèse opioïde de l'autisme, soutenant que celui-ci serait dû à une activation anormale du système opioïdérique. Un article publié en 1981 par Reichelt et son équipe a alors promu l'idée du passage dans le sang de peptides à activité opioïde (exorphines) d'origine alimentaire. Les résultats des premiers essais cliniques évaluant l'efficacité du RSGSC chez des enfants porteurs d'un TSA ont été publiés en 1990 par l'équipe de Reichelt et Knivsberg, avec des résultats encourageants(27).

En 2008 et 2009, la collaboration Cochrane (28) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (27). ont publié deux revues systématiques de la littérature au sujet de l'utilisation des régimes sans gluten et sans caséine dans le cadre de l'autisme et des autres troubles envahissants du développement. Elles concluaient toutes deux à l'absence de preuves scientifiques suffisantes en faveur de l'efficacité de ces régimes.

En 2012, la recommandation de bonne pratique de la Haute Autorité de Santé française (16) au sujet des interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent avec autisme et autres TED indiquait : « D'après l'expérience clinique des professionnels et du fait de l'absence ou du peu d'études disponibles en 2011 ayant évalué leur efficacité et leur sécurité, les traitements suivants, en dehors de leurs indications spécifiques, ne sont pas recommandés chez les enfants/adolescents avec TED en vue de réduire les symptômes liés aux TED : [...] vitamines, régimes sans gluten et sans caséine, acides oméga-3 [...] ».

Il est à noter que les guidelines internationales sur le TSA publiées postérieurement aux recommandations de la HAS de 2012 ont toutes confirmé l'absence de preuves suffisantes en

faveur de l'efficacité des RAVT dans le cadre de la prise en charge du TSA (*National Institute for Health and Care Excellence* 2013 (29), *Healthcare Improvement Scotland* 2016 (30), Nouvelle-Zélande (31), Société Canadienne de Pédiatrie 2019 (20), *American Academy of Pediatrics* 2020 (15)). Les recommandations les plus récentes (15,20,31) insistaient sur **l'importance du conseil nutritionnel** à fournir aux parents en cas de décision de leur part de placer leur enfant sous RAVT, tout en s'assurant de prescrire **une supplémentation en calcium et en vitamine D en cas de régime excluant les produits laitiers**.

1.4 PROBLEMATISATION

Nous avons élaboré la problématique de cette recherche à partir d'une expérience clinique commune, rapportée par différents confrères amenés à prendre en charge des enfants et adolescents présentant un Trouble du Spectre de l'Autisme. En effet, plusieurs d'entre eux s'étaient retrouvés confrontés au même type de questions de la part des parents : « *Docteur, j'ai lu sur internet que certains régimes pouvaient améliorer les symptômes de l'autisme. Qu'en pensez-vous ?* ».

Concernant les régimes alimentaires à visée thérapeutique, les conclusions des différentes recommandations de bonne pratique pour la prise en charge des TSA sont sans appel : il n'y a actuellement aucune preuve scientifique en faveur de leur efficacité dans le traitement de l'autisme. Malgré cet apparent consensus des experts du domaine, ce type d'intervention continue de faire l'objet de recherches et de publications scientifiques (nous retrouvons par exemple 62 articles indexés par PubMed entre 2012 et 2020 avec les descripteurs « Autism Spectrum Disorder » et « Diet Therapy » - recherche menée le 15/12/2020). Par ailleurs, leur usage semble perdurer dans de nombreuses familles. Une revue systématique de la littérature menée en 2017 (19) au sujet de l'usage des médecines alternatives et complémentaires pour les enfants et adolescents avec TSA retrouve des prévalences de l'utilisation des régimes alimentaires à visée thérapeutique allant de 12 à 66 % au sein de cette population.

Un paradoxe se dessine : alors que depuis 2012 toutes les recommandations de bonne pratique signalent que les régimes alimentaires à visée thérapeutique n'ont pas fait la preuve de leur efficacité pour réduire les symptômes du TSA, certains parents continuent de les employer pour leurs enfants et des chercheurs produisent régulièrement de nouvelles publications à ce sujet. Nous nous sommes donc posé la question suivante : **Existe-t'il des données scientifiques parues depuis 2012 qui permettraient d'expliquer la persistance de l'intérêt des parents pour l'utilisation des régimes alimentaires à visée thérapeutique chez leurs enfants et adolescents avec TSA ?**

Pour répondre à cette question, nous avons choisi d'effectuer une revue exploratoire de la littérature, visant à identifier les articles originaux et revues systématiques parus depuis 2012 dans des revues scientifiques, ayant pour sujet l'utilisation des régimes alimentaires à visée thérapeutique chez les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme. **Nos objectifs principaux étaient de caractériser ces publications et de réaliser une analyse narrative de leurs résultats. Nos objectifs secondaires étaient d'identifier parmi ce contenu de nouvelles données concernant l'efficacité de ces interventions et les mécanismes expliquant le maintien de leur usage parmi les familles d'enfants avec TSA.**

2 MATERIELS ET MÉTHODES

Pour la réalisation de cette revue de la littérature, nous avons choisi de suivre la méthodologie des *Scoping Reviews* (que nous avons traduit en français par le terme « revue exploratoire »), en nous référant aux recommandations du manuel édité en 2020 par le Joanna Briggs Institute (32) ainsi qu'à l'extension des lignes directrices PRISMA de 2018 pour la rédaction des *Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) (33).

Il s'agit d'un type de synthèse de connaissances adoptant une approche systématisée et permettant de cartographier les preuves disponibles sur un sujet donné. C'est une méthode de revue de la littérature qui a pour objectif global d'explorer, décrire et organiser les données disponibles dans un domaine scientifique vaste ou émergent. Elle peut viser à mettre en évidence les différentes théories, concepts, sources de preuves ou manque de connaissances. Ce type de revue peut servir de travail préliminaire à la réalisation d'une revue systématique (33,34).

2.1 CRITERES D'ELIGIBILITE

Pour être inclus dans la revue, les articles devaient avoir été publiés de janvier 2012 à mars 2021, en langue anglaise ou française, dans une revue scientifique, concerner des études cliniques originales ou des revues systématiques de la littérature, avoir pour sujet principal les régimes alimentaires à visée thérapeutique et concerner les enfants et adolescents de 2 à 18 ans avec trouble du spectre de l'autisme ou leurs parents.

Nous avons choisi d'exclure les études menées sur culture cellulaire (études *in vitro*) ou sur modèle animal (études pré-cliniques) et les études dont le texte intégral n'était pas disponible. Les articles de synthèse non systématiques, les opinions d'experts, les cas cliniques et commentaires d'articles ont été exclus de notre sélection.

2.2 SOURCES DES DONNEES

Les articles pertinents pour cette étude ont été identifiés à partir de trois moteurs de recherche internationaux en sciences biomédicales, sciences de la santé, sciences humaines et sociales : PubMed, PsycInfo et Web of Science ainsi que le moteur de recherche francophone ISIDORE, spécialisé dans les sciences humaines et sociales. Nous avons également utilisé Google Scholar pour collecter les articles issus de l'examen des références bibliographiques.

2.3 STRATEGIE DE RECHERCHE

Suivant les recommandations du manuel du JBI, nous avons choisi d'adopter une stratégie de recherche en trois étapes, dans le but d'être le plus exhaustif possible dans le recueil d'articles scientifiques pertinents pour notre analyse.

L'élaboration de notre stratégie de recherche s'est axée autour des deux concepts-clés de notre problématique : l'autisme (population) et les régimes alimentaires à visée thérapeutique (intervention). Nous avons identifié les deux descripteurs du thésaurus *Mesh* de la *National Library of Medicine* permettant de les décrire : **« Autism Spectrum Disorder »** (« *Wide continuum of associated cognitive and neurobehavioral disorders, including, but not limited to, three core-defining features: impairments in socialization, impairments in verbal and nonverbal communication, and restricted and repetitive patterns of behaviors. (from DSM 5)* » (35)) et **« Diet Therapy »** (« *Adjusting the quantity and quality of food intake to improve health status of an individual. This term does not include the methods of food intake.* » (36)).

Tout d'abord, nous avons mené une recherche préliminaire, limitée à PubMed, à l'aide des descripteurs du *MeSH*. Nous avons alors relevé tous les mots-clés jugés pertinents pour notre recherche, à la lecture des titres, des résumés et des termes d'indexation des articles. Le tableau 2 détaille tous les mots-clés retrouvés.

Tableau 2 : Mots clés identifiés, en anglais (PubMed)

Base de données	PubMed
Mots-clés utilisés pour la recherche préliminaire (descripteurs MeSH)	- Autism Spectrum Disorder (35) <i>Termes associés :</i> Autism Spectrum Disorders ; Autistic Spectrum Disorder ; Autistic Spectrum Disorders
	- Diet therapy (36) <i>Termes associés :</i> Diet Therapies ; Therapy, Diet ; Diet Therapy, Restrictive ; Restrictive Diet Therapies ; Therapy, Restrictive Diet ; Restrictive Diet Therapy ; Restriction Diet Therapies ; Diet Therapies, Restriction ; Diet Therapy, Restriction ; Therapy, Restriction Diet ; Restriction Diet Therapy ; Dietary Restriction ; Dietary Restrictions ; Restriction, Dietary ; Dietary Modification ; Dietary Modifications ; Modification, Dietary ; Diet Modification ; Diet Modifications ; Modification, Diet
Equation de recherche préliminaire :	("Diet Therapy"[Mesh]) AND "Autism Spectrum Disorder"[Mesh] 76 résultats le 15/01/2021
Mots-clés identifiés au terme de l'examen des titres, résumés et termes d'indexation	Autism ; ASD ; Autistic ;
	Diet ; Nutritional diet; Diet intervention ; Dietary intervention ; Special Diet; Therapeutic Diet ; Dietary therapy ; Exclusion Diet ; Elimination Diet ; Restricted Diet ; Gluten-free casein-free Diet ; Gluten-free Diet ; GFCF Diet ; Ketogenic Diet ; Carbohydrate-restricted Diet ; Atkins Diet, Modified Atkins Diet ; Low-carbohydrate Diet ; No-carbohydrate Diet ; Specific carbohydrate Diet ; Low oxalate Diet ;

Ensuite, nous avons utilisé les mots-clés mis en évidence précédemment pour construire des équations de recherche adaptées à chaque moteur de recherche. Le [tableau 3](#) détaille l'équation de recherche utilisée sur PubMed. Celles utilisées sur PsycInfo, Web of Science et ISIDORE sont détaillées en [annexe 1](#).

La troisième étape, réalisée à la fin de la phase de sélection, a consisté à examiner les références bibliographiques de tous les articles inclus pour analyse, à la recherche d'articles pertinents non retrouvés à la deuxième étape.

Tableau 3 : Équation de recherche PubMed (résultats du 21/01/2021)

	Termes de recherche	Résultats (nombre d'articles)
Population		
#1	"autism spectrum disorder"[MeSH Terms]	31490
#2	"autism"[Title/Abstract] OR "ASD"[Title/Abstract] OR "autistic"[Title/Abstract]	58824
#3	#1 OR #2	62286
Intervention		
#4	"diet therapy"[MeSH Terms]	55550
#5	"diet"[Title/Abstract] OR "gluten free"[Title/Abstract] OR "lactose free"[Title/Abstract] OR "casein free"[Title/Abstract] OR "ketogenic"[Title/Abstract] OR "carbohydrate restricted"[Title/Abstract] OR "no carbohydrate"[Title/Abstract] OR "specific carbohydrate"[Title/Abstract] OR "atkins"[Title/Abstract] OR "low oxalate"[Title/Abstract]	345930
#6	#4 OR #5	374047
Concepts combinés		
#7	#3 AND #6	656
Limites		
#8	Publication date from 2012/1/1	516
Résultat final (nombre d'articles)		
		516

Concernant la construction des équations de recherche, nous avons eu recours aux termes des thésaurus (*MeSH* pour PubMed, *APA Thesaurus of Psychological Index Terms* pour PsycInfo) ainsi qu'à des termes libres recherchés au sein des titres, résumés ou termes d'indexation (en fonction des possibilités de chaque moteur de recherche). Les opérateurs booléens AND et OR ont été utilisés pour associer les termes, ainsi que la troncature. Nous avons augmenté la précision de la recherche par l'utilisation d'un filtre, limitant les articles à ceux parus depuis le 01/01/2012 inclus. Pour ISIDORE, nous avons mené une recherche simplifiée, à l'aide de 4 mots-clés, car ce moteur de recherche supporte mal les équations

complexes. Nous avons donc sélectionné des termes moins précis mais communs à plusieurs mots-clés retrouvés précédemment (comme « régime »).

2.4 SELECTION DES ARTICLES

Après l'élaboration des quatre équations de recherche et leur application dans le moteur de recherche correspondant, nous avons réalisé une sélection en quatre étapes des articles retrouvés, dans l'objectif de ne conserver que ceux correspondant aux critères d'éligibilité (cf. figure 1).

La première étape et la deuxième étape ont consisté en la lecture des titres puis des résumés de ces articles. Si l'article paraissait éligible, ses références étaient alors extraites manuellement dans un document Word. En cas de doute, l'article était sélectionné par défaut pour la phase suivante. Lors de la troisième étape, nous avons alors procédé à la vérification et l'exclusion manuelle des doublons.

La quatrième étape a consisté en la recherche des textes intégraux des articles sélectionnés à la troisième étape, via PubMed, PsycInfo, Web of Science, ISIDORE, Google Scholar ou Science Direct (grâce aux accès fournis par l'Université Grenoble Alpes). Ensuite, les textes intégraux ont été lus et tous les articles ne correspondant pas aux critères d'éligibilité exclus de l'analyse. Les références de ceux inclus ont alors été extraites dans les deux formulaires d'extraction des données.

Les références des articles sélectionnés pour l'analyse ont ensuite été importées dans le logiciel de gestion de références bibliographiques Zotero. Une veille documentaire manuelle a été réalisée, jusqu'au 23/03/2021.

2.5 EXTRACTION DES DONNEES

Le recueil des données pertinentes pour l'analyse a été effectuée avec l'aide de deux formulaires d'extraction (documents Word), correspondant aux deux principales étapes de notre analyse. Pour faciliter le repérage et le croisement des données, un numéro a été attribué à chaque article (permettant de l'identifier facilement). Le premier formulaire permettait d'extraire les données suivantes, pour chaque article : numéro de l'article, nom du premier auteur, date de publication de l'article, nom de la revue scientifique dans laquelle l'article a été publié, nombre d'auteurs, nombre d'auteurs par article en fonction du pays de leur organisme d'affiliation, type d'article scientifique, type d'étude réalisée (pour les articles originaux) et type de régime étudié. Le deuxième formulaire visait à extraire les données utiles à l'analyse narrative du contenu des articles. Chaque article était identifié grâce à son numéro et son titre. Les éléments recherchés étaient adaptés au type d'article :

1. Pour les articles originaux : objectifs et design de l'étude, population, méthodologie, intervention, résultats, discussion, forces et limites, conclusion.
2. Pour les revues de la littérature : objectifs, méthodologie, résultats, discussion, forces et limites, conclusion.

2.6 STRATEGIE D'ANALYSE DES DONNEES

L'analyse de nos données a été effectuée en deux temps, correspondant aux deux objectifs principaux de notre revue de la littérature : réaliser une caractérisation des publications sélectionnées puis une analyse narrative de leur contenu. Tout d'abord, nous avons cherché à décrire le corpus des articles retenus. Nous avons procédé à l'analyse numérique « basique » de ces données (somme, moyenne ou médiane), puis à leur description narrative et à leur synthèse à l'aide de tableaux ou de graphes. Nous avons utilisé le logiciel Excel pour cette étape. Ensuite, nous avons réalisé une analyse narrative des principales informations contenues dans les articles, effectuée par types de régimes et par types d'articles, ainsi qu'une synthèse sous la forme de plusieurs tableaux (en annexe).

3 RÉSULTATS

3.1 RESULTATS DE LA RECHERCHE

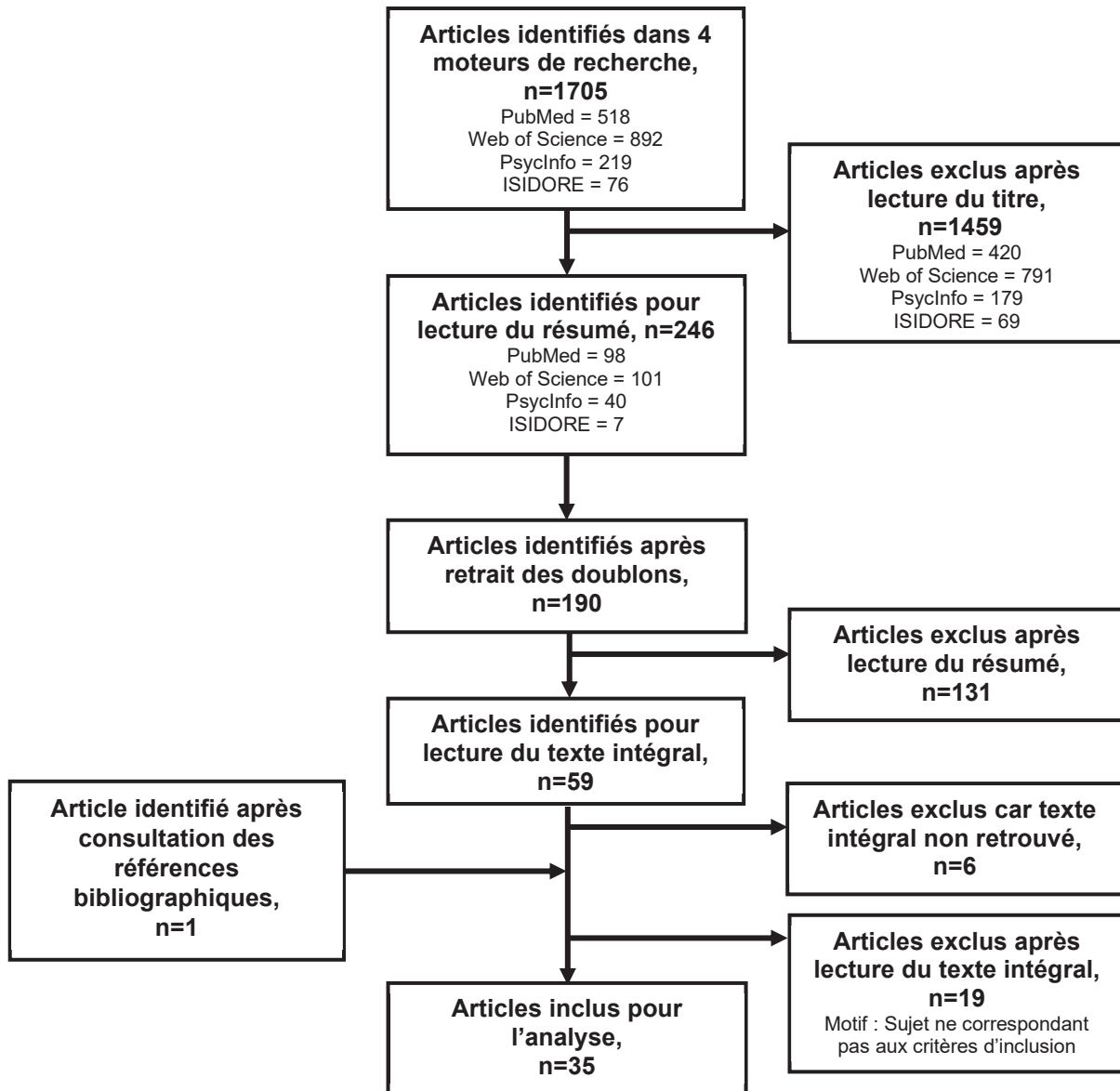


Figure 1 : Diagramme de flux pour la sélection des articles

La sélection des articles à inclure dans notre revue exploratoire a été effectuée du 21/01/2021 au 14/04/2021. 1705 articles ont été identifiés après l'application des équations de recherche dans les quatre moteurs. Après la recherche de mots-clés dans les titres, nous avons sélectionné 246 articles, puis éliminé 56 doublons manuellement. Nous avons retenu 59 articles après deux lectures des résumés. Ensuite, 6 articles ont été exclus en raison d'un texte

intégral non retrouvé et 19 car leur sujet principal ne correspondait pas aux critères d'inclusion. Enfin, 1 article a été inclus à la suite de la consultation des références bibliographiques des articles sélectionnés pour lecture du texte intégral. **Au total, 35 articles ont été inclus pour l'analyse.** Le diagramme de flux (figure 1) résume le processus de sélection.

3.2 CARACTERISATION DES PUBLICATIONS SELECTIONNEES

3.2.1 Répartition temporelle des articles

Les 35 articles analysés ont été publiés de janvier 2012 à mars 2021. Le rythme de publication était relativement régulier, allant de 2 à 6 articles par an, avec une médiane de 3 (année 2021 non incluse car inachevée). Le tableau 4 décrit cette répartition temporelle.

Tableau 4 : Répartition des articles en fonction des années de publication

Année	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021 (mars)
Nombre d'articles	2	3	3	3	5	2	5	5	6	1

3.2.2 Répartition des auteurs

Concernant la répartition du nombre d'auteurs par article, nous retrouvons un minimum de 1 et un maximum de 17 auteurs par article, avec une médiane à 6.

Pour apprécier la distribution géographique des équipes de recherche et estimer le poids de chaque pays dans la contribution à notre domaine d'étude, nous avons créé un indicateur intitulé « nombre de contribution par pays d'affiliation des auteurs ». Nous avons défini le concept de « contribution » comme équivalant à une participation d'un auteur à un article. Nous avons ensuite identifié pour chaque article le pays de l'organisme d'affiliation déclaré par chaque auteur (en cas d'affiliations multiples dans des pays différents, nous avons sélectionné le premier cité). Puis nous avons calculé la somme du nombre de contributions pour chaque pays d'affiliation. Le tableau 5 illustre la répartition des contributions par pays, allant de 87

contributions pour les Etats-Unis à 1 contribution pour la France. Cependant, lorsque l'on regroupe ces données par zones géographiques mondiales (figure 2), il apparaît que les pays d'Europe sont les plus gros contributeurs à ce champ de recherche, devant l'Amérique du Nord.

Tableau 5 : Nombre de contributions par pays d'affiliation des auteurs

Pays des auteurs	Etats-Unis	Espagne	Italie	Royaume-Uni	Pologne	Grèce	Danemark	Brésil	Canada	Egypte	Iran	Indonésie	Hongrie	Pays-Bas	Norvège	Turquie	Belgique	France
Nombre de contributions	87	33	24	18	15	14	11	10	7	6	4	4	3	2	1	1	1	1

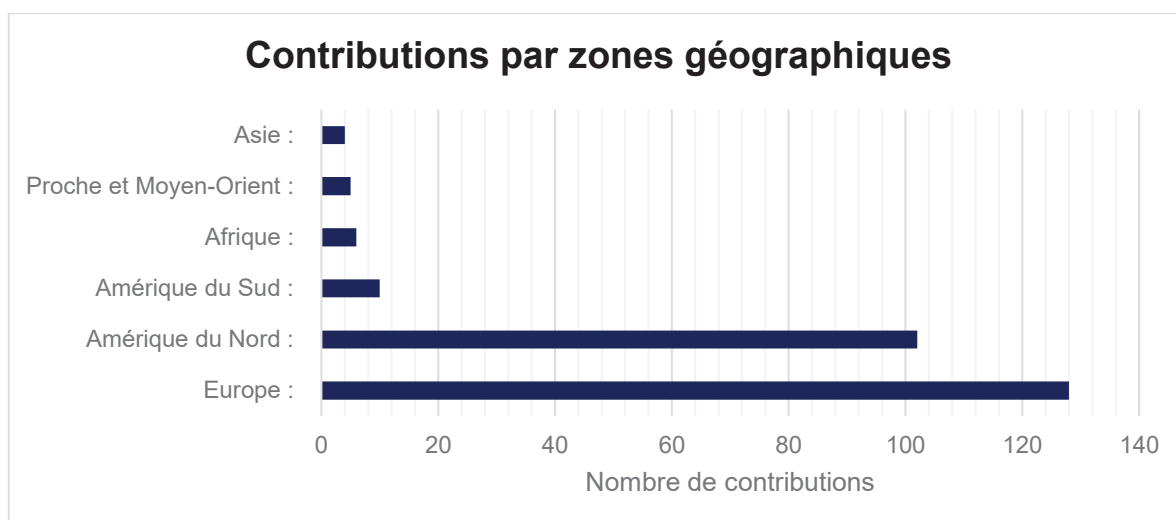


Figure 2 : Diagramme des contributions en fonction des zones géographiques

3.2.3 Répartition des types d'articles et des types d'études

Parmi les 35 articles analysés, nous retrouvons 27 articles originaux et 8 revues systématiques.

Les articles originaux décrivent plusieurs types d'études : expérimentales, quasi-expérimentales, observationnelles (descriptives ou explicatives) ainsi qu'une étude qualitative. Les études expérimentales sont définies par le fait que « l'exposition des individus à un facteur est décidée par l'investigateur » et que cette exposition est « attribuée par tirage au sort » (randomisation) (37). En l'absence de randomisation, l'étude est dite quasi-expérimentale. Les études observationnelles sont des études épidémiologiques, où l'investigateur « n'intervient pas dans l'exposition aux facteurs des individus qu'il observe ». Elles peuvent être de type descriptif ou explicatif (dites aussi analytiques ou étiologiques), et de nature transversale ou longitudinale. Les études observationnelles explicatives ont pour principe la constitution de groupes, visant à « tester une hypothèse définie *a priori* »(37). Quant aux études qualitatives, elles sont « issues des sciences humaines et sociales » et visent à « étudier les représentations et les comportements (et leurs déterminants) des fournisseurs et des consommateurs de soins »(38). **Les 27 articles originaux décrivent 11 études expérimentales, 3 études quasi-expérimentales, 12 études observationnelles et une étude qualitative.**

3.2.4 Répartition des types de régimes

Les publications sélectionnées pour notre analyse concernent quatre types de régimes :

1. Les régimes sans gluten et/ou sans caséine,
2. Les régimes cétogènes,
3. Les régimes en glucides spécifiques,
4. Les régimes pauvres en FODMAP.

Nous avons également défini une 5^{ème} catégorie intitulée « multiples régimes », qui décrit les publications concernant l'étude d'au moins 3 types de régimes à la fois. Les modalités de chaque régime seront détaillées dans les chapitres correspondants (partie 3.3 Analyse). L'étude des régimes sans gluten et/ou sans caséine est clairement majoritaire dans notre corpus de littérature, car elle concerne 66% du total des articles analysés et 75% des articles

originaux retrouvés. Les régimes cétogènes arrivent en seconde position (14% du total), alors que les régimes en glucides spécifiques et pauvres en FODMAP sont anecdotiques (1 publication chacun). Quant aux articles traitant de multiples régimes, ce sont essentiellement des revues systématiques (4 revues systématiques pour 1 article original, qui relate une étude observationnelle). Les tableaux 6 et 7 décrivent ces répartitions.

Tableau 6 : Répartition des types d'articles en fonction des types de régimes

	Régimes sans gluten / sans caséine	Régimes cétogènes	Régime en glucides spécifiques	Régime pauvre en FODMAP	Multiples régimes	Total	Total en %
Articles originaux	20	4	1	1	1	27	77%
Revue systématiques	3	1	0	0	4	8	23%
Total	23	5	1	1	5	35	
Total en %	66%	14%	3%	3%	14%		100%

Tableau 7 : Répartition des types d'études publiées dans les articles originaux en fonction des types de régimes

	Régimes sans gluten / sans caséine	Régimes cétogènes	Régimes en glucides spécifiques	Régimes pauvres en FODMAP	Multiples régimes	Total	Total en %
Etudes expé.	9	1	0	1	0	11	41%
Etudes quasi-expé.	0	2	1	0	0	3	11%
Etudes obs.	10	1	0	0	1	12	44%
Etudes qualitatives	1	0	0	0	0	1	4%
Total	20	4	1	1	1	27	
Total en %	74%	15%	4%	4%	4%		100%

Le diagramme de la [figure 3](#) illustre la prédominance quantitative des articles traitant des régimes sans gluten et/ou sans caséine dans notre corpus, ainsi que l'écrasante majorité des articles originaux par rapport aux revues systématiques, sauf en ce qui concerne les articles

traitant de multiples régimes, qui visent essentiellement la synthèse des publications connues dans la champ des régimes à visée thérapeutique utilisés dans le TSA.

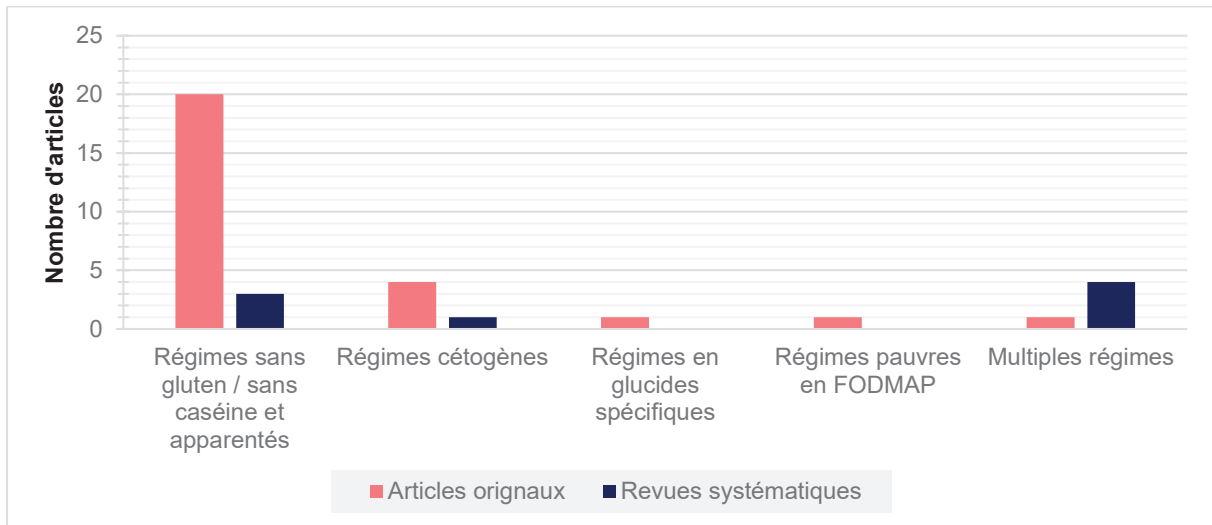


Figure 3 : Diagramme de la répartition des types d'articles en fonction des différents régimes

En ce qui concerne la répartition temporelle des publications, on ne relève pas de pic illustrant un engouement pour certaines thématiques. Le rythme des publications concernant les régimes sans gluten et/ou sans caséine et les régimes cétogènes semble relativement régulier. Concernant les publications s'intéressant à de multiples régimes, on observe une légère tendance à la hausse depuis 2017.

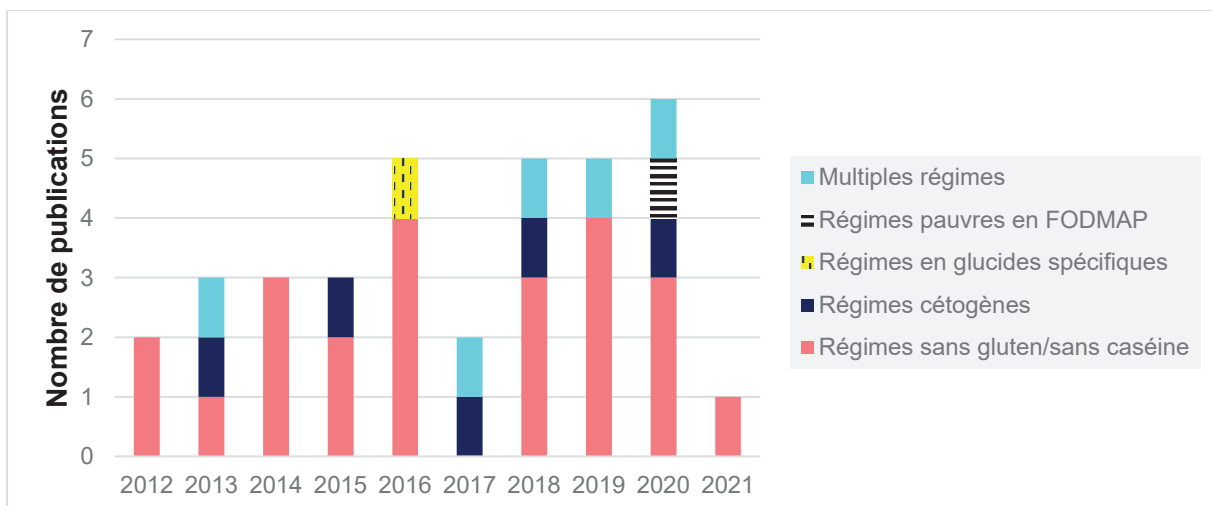


Figure 4 : Diagramme de l'évolution temporelle du nombre de publications en fonction des types de régimes

3.2.5 Description des types de régimes analysés

3.2.5.1 Régimes sans gluten et/ou sans caséine et apparentés

3.2.5.1.1 Types d'interventions décrites

Nous avons regroupé au sein de cette catégorie des « régimes sans gluten et/ou sans caséine et apparentés » plusieurs types d'interventions :

1. Régime sans gluten et sans caséine,
2. Régime sans gluten et sans produits laitiers / sans lait,
3. Régime sans gluten, sans caséine et sans soja,
4. Régime sans gluten,
5. Régime sans gluten et sans caséine associé à des tests de provocation alimentaire contenant du gluten et de la caséine,
6. Supplémentation alimentaire en gluten et en caséine.

Si l'hétérogénéité des interventions est certaine au sein des études expérimentales et quasi-expérimentales, les études observationnelles ne concernent quasiment que le régime sans gluten et sans caséine.

3.2.5.1.2 Modalités pratiques de ces interventions

Hormis les tests de provocation alimentaire et les suppléments, ces interventions sont toutes basées sur le principe de l'exclusion du gluten de l'alimentation, à laquelle se rajoute souvent l'éviction de la caséine ou des produits laitiers, et parfois celle du soja.

Le gluten est une matière protéique visqueuse, issue de la combinaison de deux familles de protéines, les gliadines et les gluténines, qui sont des protéines de stockage produites par certaines céréales dites graminées ou « à paille ». Le réseau de gluten se forme après hydratation et pétrissage de la farine. Il permet de créer la structure et la texture de produits de boulangerie, et est utilisé comme additif alimentaire dans de très nombreux produits transformés (texturant). Le gluten est contenu dans de nombreuses céréales, de la tribu des

Triticeae : blés (froment, triticales, kamut, épeautre, petit épeautre), seigle et orge. L'avoine est également considérée comme pouvant contenir des traces de gluten ou des protéines apparentées (24, 105). Le régime sans gluten strict consiste à supprimer l'ingestion de tous les produits pouvant contenir ces céréales ou leurs dérivés, en quantité significative ou à l'état de traces (avec notamment un risque de contamination croisée via les chaînes de production) : de nombreux aliments ou boissons, voire certains médicaments. Cela implique des modifications considérables des habitudes alimentaires, rendant la mise en place d'une éviction totale du gluten très contraignante au quotidien (on estime par exemple que parmi les personnes diagnostiquées avec une maladie cœliaque, seule la moitié arrive à respecter strictement l'obligation d'éviction complète)(24).

La caséine est une des deux grandes familles de protéines du lait et représente 80% de celles-ci (l'autre étant les protéines du lactosérum). Les produits laitiers consommés par l'être humain sont issus de mammifères ruminants (comme la vache, chèvre ou la brebis) ou du lait maternel. La caséine coagule en milieu acide, ce qui permet la fabrication du fromage. Le régime sans caséine nécessite l'élimination de tous les produits laitiers et de leurs dérivés, qui peuvent être présents dans de nombreux aliments et boissons. Le régime sans produits laitiers / sans lait implique potentiellement des évictions encore plus larges, qui englobent notamment certains médicaments dont les excipients contiennent du lactose (un glucide contenu dans le lait).(24)

De manière générale, la mise en place de régimes d'éviction alimentaire (gluten, lait/caséine, soja) implique la suppression de nombreux produits transformés et nécessite un apprentissage du décodage des étiquettes alimentaires ainsi qu'une modification des habitudes culinaires.

Au sein des 23 articles portant sur les régimes sans gluten / sans caséine et apparentés, 2 études expérimentales portent sur une modalité d'intervention basée sur l'apport d'aliments contenant du gluten et de la caséine ou du lait en poudre, alors que les sujets

suivent un régime habituel dans une des études (39) et un RSGSC dans l'autre (40). Ces interventions sont basées sur le principe des tests de provocation alimentaires, parfois utilisés dans le cadre des allergies alimentaires (41). Ils visent à évaluer la recrudescence d'une symptomatologie comportementale ou digestive après la consommation de gluten et/ou de caséine ou de lait, tout en permettant l'administration parallèle d'aliments placebo ayant la même apparence.

3.2.5.1.3 Hypothèses physiopathologiques

Comme abordé dans l'introduction, les hypothèses physiopathologiques ayant servi de justification aux premières études cliniques sur l'efficacité des régimes sans gluten / sans caséine et apparentés étaient basées sur la « **théorie opioïde** ». Le rapport de l'AFSSA de 2009 explique que cette théorie « postule que des peptides à activité opioïde sont libérés dans l'intestin lors de la digestion de certaines protéines, franchissent intacts la muqueuse intestinale, sont transportés par voie sanguine, traversent la barrière hémato-encéphalique et parviennent jusqu'au système nerveux central où leur présence en excès perturbe le fonctionnement cérébral » (105). Lorsqu'elles sont digérées, les protéines du lait et du gluten peuvent libérer des séquences peptidiques à activité opioïde (lait : β -casomorphines, β -lactoglobuline, α -lactalbumine ; gluten : glutéomorphines), tout comme de très nombreuses autres protéines présentes dans l'alimentation, y compris dans les aliments autorisés dans les RSGSC (comme le riz, le maïs, les légumes, le poisson, la viande). La théorie opioïde est adossée à des hypothèses complémentaires, à savoir :

- **L'utilisation du dosage urinaire des peptides à activité opioïde comme biomarqueur** : « L'élimination en quantité anormale des agonistes opioïdes d'origine alimentaire par voie urinaire serait à la fois le témoin de leur présence dans la circulation sanguine et une caractéristique de la maladie : la présence de ces peptides dans les urines serait même un élément du diagnostic » (105);

- **La fréquence élevée des symptômes gastro-intestinaux dans le TSA serait liée à un trouble de la perméabilité intestinale** (hyperperméabilité) « favorisant le passage des agonistes opioïdes exogènes à travers la muqueuse intestinale » (105).

Après examen détaillé de ces théories, le rapport de l'AFSSA concluait en l'absence de preuves scientifiques convaincantes en leur faveur.

Les études examinées dans notre revue de la littérature, parues depuis 2012, font également référence aux hypothèses plus récentes (détaillées dans l'introduction), à savoir :

- **La théorie du « microbiota-gut-brain axis »,**
- **Les recherches émergentes sur le microbiote dans le cadre du TSA,**
- **Le lien entre TSA et dysrégulation du système immunitaire.**

La question de l'influence d'une possible perturbation du microbiote intestinal chez les sujets autistes (qui pourrait engendrer une mal digestion de sucres fermentescibles) et son association à une possible inflammation intestinale favorisant une hyperperméabilité intestinale restent encore étudiées actuellement, avec des résultats pour l'instant contradictoires(42).

3.2.5.2 Régimes cétogènes

3.2.5.2.1 Types d'interventions décrites

Les régimes cétogènes sont des régimes fortement hypoglucidiques, hyperlipidiques et hyperprotidiques, par rapport à une alimentation « normale », dont les apports caloriques quotidiens sont censés être composés d'environ 50% de glucides, 30% de lipides et 20% de protéines. Il existe plusieurs formes de régimes cétogènes, qui se différencient notamment par leurs ratios en macronutriments :

1. Le régime cétogène « conventionnel » ou « classique » : ce régime comporte un ratio de lipides de 4/1 ou 3/1 par rapport aux glucides et aux protéines. Les lipides sont essentiellement des triglycérides à longue chaîne.

2. Le régime cétogène enrichi en triglycérides à chaîne moyenne (TCM) : il s'agit d'un régime cétogène classique associé à une supplémentation en TCM, qui entraînent une cétose plus importante.
3. Le régime modifié d'Atkins : il comporte des apports nutritionnels composés de 60% de lipides, 30% de protéines et 10% de glucides, sans restriction calorique. Il est moins contraignant au quotidien et favorise donc l'observance. L'apport initial de glucose est de 10g/jour.
4. Le régime à index glycémique bas : il est composé de 60% de lipides, 20 à 30% de protéines et 40 à 60g/jour de glucides, mais limités aux aliments ayant un index glycémique inférieur à 50.

Leur seule indication actuellement reconnue est le **traitement des épilepsies résistantes aux traitements médicamenteux (épilepsies réfractaires), surtout chez l'enfant**. D'autres indications thérapeutiques sont envisagées, dont les traumatismes crâniens et certaines tumeurs cérébrales(24). Lorsqu'il est prescrit, ce régime doit **faire l'objet d'une surveillance médicale et être encadré par une diététicienne spécialisée**.

3.2.5.2.2 Modalités pratiques de ces interventions

Dans le cadre de l'épilepsie réfractaire, le régime est débuté après un jeûne de 36h, induisant une cétonémie. Les repas proposés tiennent compte des goûts de la personne. Ils peuvent notamment comporter de la charcuterie, le beurre, la mayonnaise, les huiles, la crème, les œufs mais aussi les légumes. S'il est efficace, l'arrêt du régime est conseillé au bout d'un à deux ans.

Il peut présenter **plusieurs effets indésirables**, qui bien qu'exceptionnels **peuvent être graves** : **lithiase rénale, hyperlipidémie avec hypercholestérolémie, cardiomyopathie, syndrome du QT long, pancréatite aiguë**. Le manque de variété au niveau gustatif et la fréquence de survenue des effets indésirables rendent difficile l'instauration du régime cétogène « classique » et son maintien dans la longue durée (43).

3.2.5.2.3 Hypothèses physiopathologiques

Les régimes cétoènes conduisent à la **production de corps cétoniques** (l'acétoacétate, l'acétone et le β -hydroxybutyrate), issus de la lipolyse, qui peuvent être utilisés comme substrats énergétiques par les organes extra-hépatiques dont le cerveau, à la place du glucose. Ils peuvent également causer une protéolyse musculaire (processus de néoglucogénèse à partir des acides aminés musculaires), qui doit être compensée par un apport élevé en protéines (24,43).

3.2.5.3 Régime en glucides spécifiques

Le régime en glucides spécifiques (RGS) a été créé dans les années 1920 pour traiter la maladie coéliquie, puis les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI : maladie de Crohn et rectocolite ulcérohémorragique). Il a été repopularisé vers 1990.

Il s'agit d'un régime basé sur l'exclusion des glucides complexes, alors que les glucides simples (monosaccharides) restent autorisés. Il comporte donc l'éviction des céréales (incluant le blé, l'orge, le maïs et le riz), de tous les produits sucrants sauf le miel et de tous les produits laitiers (sauf ceux ne contenant plus que des traces de lactose). La plupart des aliments transformés sont également interdits, en raison de la présence d'additifs alimentaires comme les émulsifiants, suspectés d'avoir un effet délétère sur le microbiote et la muqueuse intestinaux. Les aliments autorisés comportent notamment les viandes non transformées, la plupart des légumes et des fruits, les noix et leurs « farines », toutes les huiles, les fromages à pâte dure et le yaourt fermenté plus de 24h.

Dans le cadre d'un épisode de décompensation d'une MICI, le RSG est censé être suivi pendant au moins 1 an jusqu'à disparition des symptômes aigus, suivi par une consolidation durant une 2^{ème} année. La réintroduction des aliments exclus lors du régime doit alors se faire manière progressive, un type d'aliment à la fois.

Les preuves de son efficacité dans les MICI ne reposent actuellement que sur un petit nombre d'études, avec un faible niveau de preuves. L'hypothèse physiopathologique évoquée est celle d'une mauvaise digestion des glucides complexes qui, arrivant mal digérés dans le côlon, favoriseraient le développement de bactéries et de levures ainsi que les phénomènes de fermentation. Le microbiote intestinal serait alors progressivement transformé, évoluant vers un profil « pro-inflammatoire », qui entraînerait une décompensation de la MICI. L'efficacité supposée du RGS dans ce contexte reposerait sur une restauration du microbiote intestinal et sur une amélioration de l'intégrité de la muqueuse intestinale (44–48).

3.2.5.4 Régime pauvre en FODMAP

Le régime pauvre en FODMAP (RPF) est majoritairement étudié dans le syndrome de l'intestin irritable (SII). Son utilisation par les patients souffrant de MICI est également rapportée. « FODMAP » est l'acronyme anglais de « *Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides and Polyols* ». Ces glucides regroupent le fructose, les fructanes (fructo-oligosaccharides), le lactose, le sorbitol, le xylitol, l'érythritol, le maltitol et l'isomalt. Ils sont présents dans certaines céréales (blé, orge, seigle), certains légumes (artichaut, oignon, ail, topinambour, pois, chou-fleur, champignons), certains fruits frais (pommes, poires, pastèque, mangue) ou secs (pommes, dattes, figues, raisin) et le miel. D'autres sont utilisés par l'industrie agro-alimentaire comme édulcorants ou texturants, notamment dans les produits dits « sans sucre ».

Le RPF consiste en la réduction de la consommation de certains glucides qui sont mal absorbés par l'intestin, fortement fermentescibles et possédant un pouvoir osmotique. La mise en place concrète de ce régime consiste en l'éviction des aliments très riches en FODMAP (produits laitiers très riches en lactose, fruits et légumes très riches en fructose, aliments riches en fructanes, galactanes et polyols). Une consommation modérée et régulière d'aliments ayant un apport modéré en FODMAP est autorisée.

L'hypothèse physiopathologique évoquée est similaire à celle du RGS, à savoir la **mauvaise absorption intestinale de certains glucides, entraînant une perturbation du microbiote colique, associée à une inflammation, des processus de fermentation, l'excrétion lumineuse d'eau et une distension colique**. Ces processus expliqueraient les troubles fonctionnels (troubles du transit, ballonnements) et algiques présents dans le SII (24,44,49,50).

3.3 ANALYSE

3.3.1 Régimes sans gluten et/ou sans caséine et apparentés

3.3.1.1 *Articles originaux*

3.3.1.1.1 Etudes expérimentales

Nous avons retrouvé **9 études expérimentales concernant les régimes sans gluten / sans caséine et apparentés**. Elles ont été publiées de 2014 à 2020 et concernent 4 types d'intervention différents : **le régime sans gluten et sans caséine (3 articles) ; le régime sans gluten et sans produits laitiers (1 article), le régime sans gluten (2 articles) ; le régime sans gluten, sans caséine et sans soja (1 article) et les suppléments alimentaires contenant du gluten et de la caséine (2 articles)**. Le tableau 15 (en annexe 3) décrit les informations principales développées dans ces articles (population, intervention, critères de jugement, résultats principaux, propositions pour les recherches futures).

3.3.1.1.1.1 *Régime sans gluten*

L'étude de Ghalichi et al (51), menée en Iran, est parue en 2016. Elle avait pour but d'évaluer les effets d'un régime sans gluten d'une durée de 6 semaines sur le comportement et les symptômes gastro-intestinaux d'enfants avec TSA. Cet essai clinique randomisé, mené en ouvert, incluait un groupe contrôle « régime habituel » et comportait un effectif de 80 enfants. Les symptômes comportementaux et digestifs ont été évalués par des questionnaires parentaux (*Gilliam Autism Rating Scale - GARS-2* et *Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms-Rome III version*). Cependant, les données publiées n'ont pas comporté de comparaison statistique des résultats du groupe intervention à ceux du groupe contrôle, mais uniquement une comparaison « avant-après » pour chaque groupe séparément. Les résultats du groupe intervention montraient une **décroissance statistiquement significative des scores globaux des deux échelles à la fin de l'intervention**. Le groupe contrôle ne présentait lui aucune différence significative.

Une deuxième étude étudiant l'efficacité du régime sans gluten a été réalisée en Pologne par Piwowarczyk et al (52), et publiée en 2020. Elle visait à évaluer l'effet du gluten sur le fonctionnement des enfants avec TSA en comparant l'utilisation d'un régime sans gluten maintenu pendant 6 mois à celui d'un régime contenant du gluten. Il s'agissant d'un essai clinique randomisé, contrôlé, en simple aveugle (évaluateur en aveugle), avec un effectif de 66 enfants d'âge préscolaire. Le critère de jugement principal était l'évolution des symptômes autistiques, évalués grâce à l'*Autism Diagnostic Observation Schedule* deuxième version - ADOS-2. Il y avait plusieurs critères de jugement secondaires : l'évaluation parentale des symptômes autistiques (questionnaires *Social Communication Questionnaire* - SCQ et *Autism Spectrum Rating Scale* - ASRS), l'évaluation parentale des comportement inadaptés (questionnaire *Vineland Adaptive Behavior Scale* deuxième version - VABS-2), l'évaluation parentale des symptômes gastro-intestinaux (questionnaire ROME III) et le calcul du QI grâce à la *Leiter International Performance Scale* (compétences intellectuelles). **Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée à la fin de l'intervention**, quel que soit l'outil de mesure.

3.3.1.1.1.2 Régime sans gluten et sans caséine

L'article publié en 2014 par Pedersen et al (53) concernait une analyse rétrospective des données de l'étude ScanBrit, réalisée au Danemark, dont les résultats étaient parus en 2010 (54). Il s'agissait d'un essai randomisé, étudiant l'efficacité et l'innocuité d'un régime sans gluten et sans caséine de 12 ou 24 mois (en fonction du groupe), contrôlé contre un « traitement habituel », mené sur 72 enfants, en simple aveugle. Les premiers résultats avaient montré une amélioration significative de certains sous-scores des outils de mesure utilisés, dont une grille d'évaluation des symptômes autistiques remplie par un observateur formé (ADOS) et trois questionnaires évaluant les comportements autistiques, l'hyperactivité/inattention et le fonctionnement adaptatif, remplis pas les parents (*Gilliam Autism Rating Scale* - GARS, *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder rating scale, 4th Edition* -

ADHD-IV, VABS). L'objectif de cette deuxième publication était de réaliser une nouvelle analyse des données de l'étude ScanBrit, en prenant en compte les observations manquantes, ayant pu potentiellement biaiser les résultats. Les nouveaux résultats ont mis en évidence que les enfants âgés de 7 à 9 ans au moment de l'étude avaient une probabilité plus élevée d'être considéré comme répondeurs au traitement après 12 mois d'intervention.

En 2017, El-Rashidy (55) et son équipe ont publié les résultats d'une étude randomisée (tableau 18, en annexe), non en aveugle, comparant les effets d'un régime cétogène ceux d'un régime sans gluten et sans caséine, avec un groupe contrôle « régime équilibré », sur 45 enfants égyptiens ayant reçu un diagnostic de TSA. L'intervention durait 6 mois, avec pour critères de jugement comportementaux l'échelle *Childhood Autism Rating Scale* - CARS et le questionnaire parental *Autism Treatment Evaluation Checklist* - ATEC. Les comparaisons avant-après intervention à l'intérieur de chaque groupe montraient une **amélioration statistiquement significative pour les scores globaux de la CARS et de l'ATEC, pour le groupe RC et pour le groupe RSGSC**. Il n'avait pas de d'évolution significative des scores dans le groupe contrôle. Néanmoins, l'article ne comportait aucune comparaison des scores post-intervention entre les 3 groupes.

L'équipe de Gonzales-Domenech et al (56,57) a publié en 2019 et 2020 les résultats de 2 études menées en Espagne, depuis 2006, visant à déterminer l'efficacité du régime sans gluten et sans caséine sur les troubles du comportement d'enfants et adolescents ayant reçu un diagnostic de TSA, et à connaître son association potentielle avec les concentrations urinaires en β -casomorphine. La β -casomorphine est un peptide issu de la dégradation intestinale incomplète de la caséine, ayant potentiellement des effets opioïdes en cas de passage intestinal. La mesure de sa concentration urinaire est ici considérée comme un marqueur indirect d'une perméabilité intestinale accrue. Il s'agissait de 2 essais cliniques randomisés, contrôlés contre « régime normal », non en aveugle et avec un design en cross-over. La première étude, d'une durée de 6 mois dont 3 mois d'intervention, a été menée sur

28 enfants et adolescents, et manquait de puissance par rapport à l'effectif théorique calculé. La deuxième étude concernait 37 sujets et a duré 12 mois, dont 6 mois d'intervention. **Aucune des deux études n'a montré de différence statistiquement significative au niveau des concentrations en β -casomorphine ou des scores des outils de mesure choisis**, c'est-à-dire 3 échelles (ATEC, Evaluation Résumée du Comportement - ERC-III et *Aberrant Behavior Checklist - ABC*), cotées par un évaluateur après entretien avec la famille et examen de l'enfant.

3.3.1.1.1.3 Régime sans gluten et sans produits laitiers

En 2015, Navarro et al ont publié (58) les résultats de leur étude menée aux Etats-Unis d'octobre 2008 à mars 2011. Il s'agissait d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo. Elle avait pour objectif principal d'explorer la perméabilité intestinale et les comportements des enfants avec TSA suivant deux régimes différents (régime sans gluten et sans produits laitiers ou régime contenant du gluten et des produits laitiers). Son objectif secondaire était d'observer les changements des symptômes gastro-intestinaux en fonction de ces deux types de régime. L'effectif initial était modeste (12 enfants) et l'intervention était courte (4 semaines). A cause d'un **manque de données** à la fin de celle-ci, il n'a pas été possible d'évaluer les critères de jugement comportementaux (échelles ABC, *Child Behavior Checklist - CBCL*, *Conners Parent Rating Scale-Revised - CPRS-R*) et digestifs. La perméabilité intestinale, mesurée grâce au calcul du ratio des concentrations urinaires en lactulose/mannitol, n'a pas montré de différence significative entre les groupes.

3.3.1.1.1.4 Régime sans gluten, sans caséine et sans soja

Les résultats de l'étude d'Adams et al (59), qui s'est déroulée aux Etats-Unis, sont parus en 2018. Cet essai clinique randomisé, en simple aveugle, comportait un groupe contrôle de sujets TSA, ne recevant aucun traitement. Son but était d'étudier l'efficacité d'une intervention diététique et nutritionnelle sur les symptômes autistiques, gastro-intestinaux et le niveau de fonctionnement global de 67 enfants, adolescents et adultes avec TSA. Le traitement, d'une

durée totale de 12 mois, était constitué de l'addition successive de 6 thérapeutiques différentes (supplémentation en minéraux et vitamines, supplémentation en acides gras essentiels, sels de bain d'Epsom, supplémentation en carnitine, supplémentation en enzymes digestifs, régime alimentaire). Le régime sain, sans gluten, sans caséine et sans soja était introduit en dernier et était maintenu pendant 22 semaines. A la fin de l'intervention, **une amélioration significative des scores globaux était visible sur la plupart des outils de mesure évaluant les symptômes autistiques, comportementaux, fonctionnels, sensoriels et gastro-intestinaux** (CARS-2, *Severity of Autism Scale - SAS-Pro*, *Pervasive Developmental Disorders Behavior Inventory - PDD-BI*, ATEC, ABC, *Social Responsiveness Scale - SRS*, VABS-2, *Short Sensory Profile - SSP*, *Parent Global Impressions 2^{ème} version - PGI-2*, *6-item Gastrointestinal Severity Index - 6-GSI*). La *Reynolds Intellectual Assessment Scales* : RIAS ne montrait une amélioration significative qu'au niveau du QI non verbal. Aucune différence n'était observable au niveau des scores de l'ADOS entre les 2 groupes, après intervention.

3.3.1.1.1.5 *Supplémentation en gluten et caséine*

Nous avons retrouvé deux études qui n'évaluaient pas directement l'efficacité du régime sans gluten et sans caséine, mais s'intéressaient aux effets comportementaux et digestifs de l'ajout à la nourriture d'une supplémentation en gluten et en caséine, dans l'objectif d'évaluer si l'augmentation de leur consommation était corrélée à une augmentation de certains symptômes.

L'essai clinique de Puspongoro et al (39), mené en Indonésie et publié en 2015, était basé sur de précédents résultats de cette même équipe, qui avait auparavant étudié l'excrétion urinaire des I-FAB (*Intestinal Fatty Acids Binding proteins*), considérés comme des marqueurs des dommages entérocytaires. Cette précédente étude avait suggéré la présence d'une corrélation entre les taux de I-FAB urinaires et les troubles comportementaux d'enfants avec TSA. L'étude de 2015 visait à déterminer les effets d'une supplémentation en gluten et en caséine sur les comportements inadaptés, les symptômes gastro-intestinaux et l'excrétion urinaire des I-FAB chez des enfants avec TSA, présentant des comportements inadaptés

sévères. Il s'agissait d'un essai clinique randomisé, contrôlé contre placebo, en double-aveugle. L'effectif total était de 74 enfants, avec une durée d'intervention de 7 jours. A la fin de celle-ci, **aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre les deux groupes**, aussi bien pour les scores des deux questionnaires parentaux : *Approach Withdrawal Problems Composite subtest* - AWPC (comportements inadaptés) et *Gastrointestinal Symptom Severity Index* - GSSI (troubles fonctionnels gastro-intestinaux) qu'au niveau des taux de I-FAB urinaires.

La deuxième étude de ce type a été réalisée aux Etats-Unis par l'équipe d'Hyman et al (40). Elle est parue en 2016. Son objectif était d'évaluer les effets du régime sans gluten et sans caséine sur des enfants avec TSA, en prenant en compte les faiblesses méthodologiques des précédentes études expérimentales publiées sur le sujet. Le design choisi était celui d'un essai clinique randomisé, mené en double aveugle, comparant les effets de tests de provocation alimentaire contenant du gluten et/ou de la caséine à ceux d'un placebo, chez des patients étant tous placés sous RSGSC. L'intervention totale a duré 30 semaines et était divisée en 3 phases. Malheureusement, avec un effectif total de 14 enfants (pour un effectif nécessaire de 30), **l'étude n'a pas pu atteindre la puissance statistique nécessaire**. Aucune différence significative n'a été retrouvée au niveau des différents critères de jugement (échelle de Bristol, échelle de Connors abrégée, mesure de l'actigraphie et *Ritvo-Freeman Real Life Rating Scales*).

3.3.1.1.2 Etudes observationnelles

Nous avons retrouvé **10 études observationnelles concernant les régimes sans gluten / sans caséine et apparentés**. Elles ont été publiées de 2012 à 2020 et **étudient le régime sans gluten (1 article), le régime sans gluten et/ou sans caséine (1 article), le régime sans gluten et sans caséine (8 articles)**. Nous avons distingué quatre catégories d'études observationnelles, en fonction du sujet traité :

1. Etude évaluant la prévalence de l'utilisation de ces régimes (1 étude),

2. Etudes cherchant à distinguer des sous-populations ou phénotypes de patients répondeurs aux régimes sans gluten et/ou sans caséine (2 études),
3. Etudes évaluant la tolérance et les effets indésirables de ces régimes (3 études),
4. Eudes s'intéressant aux perceptions des parents à l'encontre de ces régimes, ainsi que les raisons motivant leur recours à ces interventions (4 études).

Le tableau 16 (en annexe 3) décrit les informations principales développées dans ces articles (population et intervention, critères de jugement, résultats principaux, propositions pour les recherches futures).

3.3.1.1.2.1 *Prévalence de l'utilisation de ces régimes*

En 2018, Rubenstein et al (60), ont publié les résultats de leur étude observationnelle explicative cas-témoin (transversale). Il s'agissait d'une étude nichée au sein de la cohorte SEED (*Study to Explore Early Development*), menée au Etats-Unis, multicentrique, à recrutement communautaire. Les données ont été collectées entre 2007 et 2012, concernant 689 enfants avec TSA et 759 contrôles, âgés de 30 à 68 mois. L'objectif principal était d'estimer la prévalence de l'usage actuel et vie entière du régime sans gluten parmi les enfants avec TSA. Les objectifs secondaires étaient de déterminer si l'utilisation du RSG était associée à des caractéristiques de l'enfant comme la régression développementale, la sévérité de l'autisme, le handicap intellectuel ou les problèmes gastro-intestinaux. Les résultats de cette étude montrent une **prévalence de l'utilisation du RSG dans le groupe TSA s'élevant à 11,1 % pour l'usage actuel** (dont 50,7 % sur prescription médicale) et à **20.4% pour l'usage vie entière**. L'usage vie entière était associé de façon statistiquement significative à la **régression développementale** (*prevalence ratio* – PR : 1.70) et aux **problèmes gastro-intestinaux** chez l'enfant (PR 2.95). Parmi les enfants avec problèmes gastro-intestinaux, la **sévérité du TSA** était associée de façon significative à l'usage vie entière du RSG. La prévalence de l'usage actuel du RSG dans le groupe contrôle était de 0,9 %.

3.3.1.1.2.2 Recherche de sous-populations ou phénotypes de patients répondeurs

En 2013, De Magistris et al (61), ont publié les résultats de leur étude observationnelle explicative cas-témoins (transversale), menée en Italie. Ils cherchaient à tester l'hypothèse suivante : des antigènes du « non-soi » d'origine alimentaire pourraient traverser la barrière intestinale rendue perméable et stimuler le système immunitaire des sujets présentant un TSA. Leur étude avait pour objectif d'évaluer la prévalence d'anticorps contre une série de protéines alimentaires (dont le gluten, la gliadine et les protéines du lait) dans un groupe d'enfants avec TSA, ayant une perméabilité intestinale accrue ou normale et alimentés soit avec un régime sans gluten ni caséine, soit avec un régime habituel. Elle a été menée sur un échantillon total de 206 enfants, dont 162 enfants suivis le service de pédopsychiatrie de l'hôpital universitaire de Naples et diagnostiqués TSA, ainsi que 44 contrôles en bonne santé. Le groupe TSA était lui-même divisé en deux sous-groupes : celui des enfants suivant un régime sans gluten et sans caséine (RSGSC) et ceux avec un régime normal (RN). Parmi le groupe TSA, **2 enfants présentaient des anticorps sériques évocateurs d'une maladie cœliaque (tTG-IgA, EMA-IgA) et 40% étaient positifs pour l'haplotype HLA DQ2/DQ8** (génotype ayant une forte prévalence chez les personnes atteintes d'une maladie cœliaque, présent chez environ 40% des populations européennes, américaines et du Sud Est asiatique (62). **L'évaluation de la perméabilité intestinale était réalisée grâce à la mesure du ratio lactulose/mannitol urinaire. Ce ratio était augmenté chez 41 enfants du groupe TSA et 1 enfant du groupe contrôle. La moyenne de ce ratio était significativement supérieure dans le groupe TSA + RN par rapport au groupe contrôle et au groupe TSA + RSGSC.** Concernant la recherche d'anticorps sériques contre des antigènes alimentaires, plusieurs différences significatives étaient retrouvées entre les taux moyens des différents groupes :

- **IgG anti- α -gliadin (AGA) : taux significativement plus élevés dans le groupe TSA + régime normal** par rapport au groupe contrôle et par rapport au groupe TSA + RSGSC.
- **IgA anti-deaminated α -gliadin peptides (DPG) : taux significativement plus élevés dans le groupe TSA + régime normal** par rapport au groupe contrôle.

- **IgG anti-deaminated α -gliadin peptides (DPG) : taux significativement plus élevés dans les deux groupes TSA** par rapport au groupe contrôle.
- **IgG contre la gliadine, IgG contre la caséine, IgG contre la β -lactoglobuline et IgG contre l' α -lactalbumine : significativement plus bas dans le groupe TSA + RSGSC** par rapport au groupe contrôle et TSA + régime normal.
- **IgE spécifiques au lait** : aucune différence entre les groupes TSA + RN et contrôle, mais **décroissance significative dans le groupe TSA + RSGSC.**

En 2019, une autre équipe italienne, celle d'Alessandria et al (63), a publié les résultats de sa propre étude avec cette fois un design observationnel descriptif rétrospectif. Il s'agissait de l'étude des dossiers de 151 enfants et adolescents, diagnostiqués TSA et souffrant de troubles gastro-intestinaux, pris en charge par le service de gastro-entérologie de l'hôpital universitaire de Turin, entre 2002 et 2015 et ayant tous suivis le même protocole d'examen et de prise en charge. Cette étude visait à évaluer la distribution des génotypes HLA-DQ2/DQ8 et des signes histologiques d'inflammation duodénale parmi les patients TSA avec des symptômes gastro-intestinaux, ainsi qu'à tester l'existence d'une possible corrélation entre ces marqueurs et la réponse au régime sans gluten et sans caséine, dans le but d'estimer leur rôle potentiel pour prédire la réponse clinique à ce régime. Après un bilan initial visant à rechercher des signes sérologiques, endoscopiques et histologiques de pathologie gastro-intestinale, tous les patients étaient placés sous un régime sans gluten et sans caséine d'une durée de 6 mois, puis réévalués cliniquement les patients étaient considérés comme répondeurs au RSGSC s'ils présentaient une amélioration d'au moins 50 % de leurs symptômes gastro-intestinaux). Si la **sérologie de recherche de la maladie cœliaque était négative pour 134 patients (89%), 72 patients (48%) étaient positifs pour le phénotype HLA-DQ2/DQ8.** A l'étude histologique des biopsies de la deuxième partie du duodénum, 43 patients (28%) présentaient des lésions de grade Marsh 1*, 12 (8%) de grade Marsh 2 et 1 sujet avec des lésions de

* la classification de Marsh permet d'attribuer un score en fonction des lésions de la muqueuse intestinale (visibles sur plusieurs biopsies), allant du grade 1 (augmentation isolée des lymphocytes intra-épithéliaux) au grade 3c (atrophie villositaire sévère). Des lésions de grade 2 ou 3 associées à une sérologie positive permettent de retenir le diagnostic de maladie cœliaque .

grade Marsh 3a. **3 diagnostics de maladie cœliaque ont finalement été retenus**, mais aucun de maladie intestinale chronique inflammatoire. Après 6 mois de RSGSC, la plupart des symptômes gastro-intestinaux se sont améliorés de manière significative, sans influence du niveau d'observance du RSGSC (bon ou partiel). Il n'y avait pas d'association significative entre la positivité au HLA DQ2/8 et la réponse au RSGSC. En revanche, **une association statistiquement significative a été retrouvée entre la présence d'une inflammation duodénale Marsh 2 et la réponse au RSGSC, avec un fort effet (OR 11,323 IC [1.386–92.549]).**

3.3.1.1.2.3 Tolérance et effets indésirables de ces régimes

L'étude de Srinivasan et al (64), publiée en 2016, a été menée aux Etats-Unis et présentait un design observationnel descriptif rétrospectif. Elle était basée sur l'examen de 100 dossiers médicaux, concernant des enfants et adolescents, avec un diagnostic de TSA et ayant été reçus en consultation dans le service spécialisé dans la prise en charge des individus avec TSA et autres troubles du développement du Massachusetts General Hospital. Ces 100 dossiers ont été choisis au hasard, dont 50 concernaient des patients suivant un régime sans gluten (groupe RSGSC) et sans caséine et 50 ne suivant aucun régime spécifique (groupe contrôle). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer les pratiques de prescription des suppléments en calcium et vitamine D par des médecins prenant en charge des enfants avec TSA qui suivent un régime sans gluten et sans caséine. Ses objectifs secondaires étaient d'évaluer les pratiques de vérification des taux de vitamine D et phosphore dans ce groupe et de décrire l'utilisation chez ces enfants de médicaments pouvant affecter leur santé osseuse. Les résultats montraient qu'une supplémentation en vitamine D était prescrite chez 52 % des sujets du groupe RSGSC contre 18 % pour le groupe contrôle. Quant à la supplémentation en calcium, elle était prescrite chez 46 % des sujets du groupe RSGSC contre 14 % du groupe contrôle. **Comparés aux sujets sans régime particulier, ceux suivant un RSGSC avaient plus de chances de prendre une supplémentation en vitamine D (OR 4.94) et en calcium (OR 5.23).** Concernant le dosage des taux plasmatiques de 25(OH) vitamine D, il était

réalisé chez 24 % du groupe RSGSC contre 0 % du groupe contrôle. 92 % des enfants avaient un niveau supérieur à 30ng/mL (limite basse de la norme). Parmi les 24 % d'enfants du groupe RSGSC ayant eu un dosage de dosage de 25(OH) vitamine D, 83 % prenaient une supplémentation. **Le dosage du phosphore avait été prescrit pour 16 % du groupe RSGSC contre 2 % du groupe contrôle.** La prise de traitements médicamenteux est similaire entre les 2 groupes, sauf pour les **inhibiteurs de la pompe à proton dont la prescription était significativement plus fréquente pour le groupe RSGSC.**

En 2016, Mari-Bauset et al (65) ont publié les résultats de leur étude observationnelle explicative cas-témoins menée en Espagne, sur 105 sujets ayant tous reçu un diagnostic de TSA. Son but était d'explorer le statut anthropométrique et nutritionnel d'un groupe d'enfants TSA suivant un régime sans gluten et sans caséine (20 enfants) et de les comparer à un groupe témoin (régime « habituel », 85 enfants). **Les résultats du groupe RSGSC comparés à ceux du groupe contrôle montraient : des poids, IMC et apport énergétique quotidiens significativement plus bas ; des apports significativement plus élevés en légumes, végétaux, fibres, fer et magnésium ; des ratios significativement plus élevés en acides gras polyinsaturés (PUFA) + acides gras monoinsaturés (MUFA) / acides gras saturés (SFA) et en PUFA / SFA ; des apports significativement plus bas en vitamine B5, calcium et phosphore, ainsi qu'en acides gras saturés et en sodium.** Les scores au Healthy Eating Index étaient similaires entre les 2 groupes (« à améliorer »). 70 % des enfants du groupe RSGSC n'atteignaient pas une diversité alimentaire suffisante, contre 62 % dans le groupe contrôle (absence de différence significative). La comparaison de l'adéquation nutritionnelle par rapport aux apports journaliers recommandés espagnols montrait : **des apports en fluor insuffisants dans les deux groupes, des apports en calcium insuffisants dans le groupe RSGSC,** des apports excessifs en lipides totaux et acides gras saturés dans le groupe contrôle. **Comparé au groupe contrôle, le groupe RSGSC avait un risque significativement plus élevé d'avoir un apport nutritionnel trop faible en calcium**

(9,1 fois plus de risque), mais un risque significativement plus bas d'avoir un apport inadéquat au niveau du ratio PUFA/SFA et des apports en lipides totaux, SFA et sodium.

Blazewicz et al (66) ont publié en 2020 les résultats de leur étude observationnelle descriptive longitudinale menée en Pologne. L'effectifs était de 96 adolescents et jeunes adultes (15 à 20 ans), dont 59 sujets diagnostiqués TSA (groupe TSA) et 37 sujets sains (groupe contrôle, suivant tous un régime « normal »). Le groupe TSA était divisé en 3 sous-groupes, en fonction du régime suivi par l'enfant : régime pauvre en lipides (14 sujets), régime sans gluten et sans caséine (10 sujets), régime « normal » (35 sujets). Les objectifs principaux étaient de mesurer l'évolution temporelle des profils lipidiques, taux de CRP et IMC de patients diagnostiqués TSA, en comparaison avec des sujets contrôles sains et d'évaluer les facteurs pouvant affecter ces variations, principalement les types de régimes alimentaires (régime « normal », régime sans gluten et sans caséine, régime pauvre en lipides). Les variables ont été mesurées à deux reprises : entre 2015 et 2017 (T0) et entre 2017 et 2020 (T1), le délai entre les deux mesures n'étant pas spécifié. A T1, les comparaisons entre les trois sous-groupes TSA et le groupe contrôle montraient :

- Pour le groupe TSA – régime pauvre en lipides (RPL) : les taux de cholestérol total (TC), cholestérol non HDL, ratio TC/HDL, la CRP et l'IMC étaient augmentés significativement. **Seul le cholestérol non-HDL était supérieur à la norme biologique.** Les taux d'HDL-c étaient significativement diminués.
- Pour le groupe TSA – RSGSC : **les taux de cholestérol total, non-HDL, ratio TC/HDL étaient augmentés significativement et supérieurs à la norme biologique.** Les taux d'HDL-c étaient significativement diminués.
- Pour le groupe TSA – régime normal (RN) : **les taux de cholestérol total, non-HDL, ratio TC/HDL, la CRP et l'IMC étaient augmentés significativement et supérieurs à la norme biologique.** Les taux d'HDL-c étaient significativement diminués.

Les comparaisons des résultats entre T0 et T1 à l'intérieur de chaque groupe et sous-groupes montraient : aucune variation significative pour les groupes TSA – RPL et TSA – RSGSC ; une **diminution significative des taux de triglycérides (TG) et d'HDL-c pour le groupe TSA-**

RN ; une augmentation significative de la CRP et des TG, ainsi qu'une diminution significative de l'HDL-c pour le groupe contrôle.

3.3.1.1.2.4 Perceptions et motivations des parents à l'encontre de l'usage de ces régimes

En 2012, les résultats de l'étude de Pennesi et Klein (67) (menée aux Etats-Unis en 2008) ont été publiés. Il s'agissait d'un sondage sur internet (design observationnel descriptif rétrospectif), mené auprès de 387 parents d'enfants diagnostiqués TSA. L'objectif de cette étude était d'évaluer quelles sous-populations et caractéristiques de la mise en application des régimes étaient corrélées à l'efficacité des régimes sans gluten et/ou sans caséine. L'analyse des résultats de ce sondage montraient que **les parents ayant éliminé tous les aliments contenant du gluten et/ou de la caséine rapportaient une amélioration significativement supérieure des comportements autistiques, symptômes physiologiques et des comportements sociaux de leur enfant, par rapport à ceux pratiquant une élimination partielle**. Les parents ayant essayé le **RSGSC pendant 6 mois ou moins rapportaient une efficacité significativement moindre par rapport à des durées plus longues (6 mois à 1 an, 1 à 2 ans, plus de 2 ans)**, pour les 3 types de symptômes. Le RSGSC était **rapporté comme significativement plus efficace par les parents d'enfants ayant des symptômes gastro-intestinaux, des symptômes allergiques, des allergies alimentaires diagnostiquées et des sensibilités alimentaires suspectées** (par rapport à ceux n'en ayant pas).

La même année, Harris et Card (68) ont publié les résultats de leur propre sondage sur internet réalisé aux Etats-Unis sur un petit effectif de 13 parents d'enfants ayant été diagnostiqués TSA. Cette étude observationnelle descriptive rétrospective visait à évaluer la relation entre les symptômes intestinaux et les comportements des enfants avec TSA, ainsi que l'influence d'un régime sans gluten sans caséine sur ceux-ci. L'évaluation était basée sur un *Food Frequency Questionnaire* élaboré spécifiquement pour cette étude (évaluation de l'observance au RSGSC), échelle *Gastrointestinal Symptoms Rating Scale* - GSRS (symptômes gastro-

intestinaux) et items de la CARS (sévérité des comportements autistiques). Les résultats montraient que **7 enfants (53.8%) étaient sous RSGSC**, mais consommant quand même 8.7 aliments contenant du gluten ou de la caséine par semaine (versus 53 dans le groupe non-RSGSC). Il n'y avait **pas de différence significative au niveau des scores de la GRSR et de la CARS en fonction du régime alimentaire, ni influence du degré d'observance du RSGSC sur ces scores**. Cependant, **100% des parents dont l'enfant suivant le RSGSC rapportaient que les symptômes gastro-intestinaux et le comportement de leur enfant s'étaient améliorés avec le RSGSC**.

En 2014, Winburn et al (69) ont publié les résultats de leur étude menée d'avril 2009 à février 2010 au Royaume Uni. Ce sondage (étude observationnelle descriptive rétrospective) avait pour objectifs d'explorer les attitudes actuelles des parents d'enfants avec TSA et des professionnels de santé à l'encontre des interventions diététiques, et d'évaluer une proposition de design pour un essai clinique randomisé mesurant l'efficacité du régime sans gluten et sans caséine chez les jeunes enfants avec TSA. Il a été mené auprès de 258 parents d'enfants avec TSA et de 244 professionnels de la santé travaillant avec des enfants diagnostiqués TSA. L'analyse des résultats a été effectuée selon 4 dimensions :

1. Utilisation des interventions thérapeutiques spécifiques du TSA :

Les parents décrivaient **l'utilisation de 0 à 15 interventions** (avec une médiane de 4), dont **80% utilisant actuellement une forme d'intervention diététique**.

Parmi les professionnels, **75% déclaraient avoir déjà été questionnés par des familles à propos du RSGSC**. Les taux d'utilisation du RSGSC dans leurs patientèles étaient variables, allant de moins de 10% à plus de 20%.

2. Attitudes à l'encontre des interventions diététiques :

83% des parents déclaraient avoir déjà essayé des interventions diététiques pour leur enfant (dont les régimes dits « spéciaux » et les supplémentations nutritionnelles). **35% des**

enfants suivaient actuellement un régime spécial et 46% une supplémentation nutritionnelle. 86% des parents connaissaient le **RSGSC, dont 29% d'utilisation actuelle** (76 enfants). Les autres régimes utilisés étaient les régimes en glucides spécifiques et les régimes sans soja. Parmi les parents **d'enfants actuellement sous RSGSC, 54% observaient une amélioration « significative » des symptômes gastro-intestinaux, 42% de la concentration et de l'attention, 29% communication, 25% des interactions sociales, 20% des comportements restreints et répétitifs.** Au niveau des effets indésirables, **10 enfants avaient présenté une aggravation de l'anxiété et de comportements agressifs.**

Parmi les professionnels, 73% retenaient une insuffisance actuelle de preuves concernant les bénéfices du RSGSC et 2/3 estimaient ne pas avoir assez de connaissances sur le RSGSC pour en discuter avec les familles. **La plupart des professionnels rapportaient soutenir les familles souhaitant poursuivre le RSGSC, tout en ne recommandant pas spécifiquement son usage.** 19% déconseillaient l'utilisation du RSGSC aux parents.

3. Priorité des interventions diététiques comme sujet de recherche :

Les parents classaient les interventions diététiques en 4ème place des priorités de la recherche dans le TSA, tandis que les professionnels les classaient en 2ème place.

4. Barrières et facilitateurs pour la participation à l'essai clinique proposé :

78% des parents se déclaraient prêts à envisager une participation à l'étude proposée. Les facilitateurs à la participation retrouvés étaient : que l'enfant ne soit pas déjà sous RSGSC, que les parents ne soient pas en aveugle de l'allocation de l'intervention, qu'il y ait un support suffisant de la part d'un diététicien. Les barrières étaient que l'enfant ait une sélectivité alimentaire. Les professionnels estimaient que le principal facilitateur était un accès fiable des parents à un diététicien. Les barrières décrites étaient la sélectivité alimentaire de l'enfant et la longue durée de l'intervention (6 mois).

Enfin, Marsden et al (70) ont publié en 2019 les résultats d'une autre étude observationnelle descriptive rétrospective menée au Royaume-Uni. Il s'agissait d'un questionnaire sur internet, le *Lay Beliefs about Autism Questionnaire* - LBA-Q, l'équipe avait pour objectif d'explorer les croyances parentales et les facteurs qui pourraient prédire leur intention d'utiliser le régime sans gluten et sans caséine pour leur enfant avec TSA. Leur analyse était basée sur la théorie du comportement planifié (*Theory of Planned Behaviour*) et était menée sur un effectif de 33 parents. L'analyse des résultats a été effectuée selon 4 dimensions :

1. Différences entre utilisateurs et non-utilisateurs du RSGSC :

Les **parents utilisateurs du RSGSC** pour leur propre enfant **montraient plus d'opinions positives à l'égard du RSGSC, de contrôle comportemental perçu, de sentiment d'efficacité personnelle et de croyance dans un résultat positif**. Les non-utilisateurs avaient plus de croyances en un résultat négatif.

2. Corrélations entre variables du LBA-Q et intention d'utiliser le RSGSC :

Pour les 2 groupes, les croyances des parents à l'encontre des causes et du traitement du TSA concernaient : les gènes, les médicaments, le régime alimentaire et les anomalies cérébrales. **De plus fortes croyances dans une origine alimentaire du TSA étaient significativement associées à une plus forte intention** d'utiliser le RSGSC.

3. Corrélations entre les variables du questionnaire :

Un **plus fort sentiment de regret anticipé** était corrélé à de **plus fortes croyances sur la possibilité d'un résultat positif** au RSGSC.

4. Corrélations entre les croyances personnelles et les intentions :

Les variables suivantes étaient corrélées à de plus fortes intentions d'utiliser le RSGSC : a) **croyances dans la possibilité d'une amélioration comportementale via l'amélioration des symptômes gastro-intestinaux et de l'humeur**, et b) **perception plus forte d'une pression de la part de la famille, des amis, des professionnels** pour utiliser le RSGSC. De **plus fortes croyances en la possibilité d'un résultat positif** étaient corrélées à de **plus**

fortes opinions positives vis-à-vis du RSGSC. De plus fortes croyances dans les effets indésirables du RSGSC (appauvrissement de la diversité alimentaire, aggravation des conflits avec l'enfant, coût temporel) étaient corrélées à de plus faibles opinions positives à l'égard de l'intérêt du RSGSC.

3.3.1.1.3 Etudes qualitatives

Nous avons retrouvé une seule étude qualitative, publiée en 2019 par Rochedy (71) dans la Revue des Sciences Sociales. Cet article était tiré d'une étude réalisée en France dans le cadre d'une recherche doctorale en sociologie. Son objectif était de décrire « comment et pourquoi certains parents d'enfants avec un TSA vont-ils à l'encontre des discours publics et s'imposent ou imposent à leur enfant des contraintes sociales, matérielles et symboliques, en mettant en place le régime alimentaire sans gluten et sans caséine ? ». Les données de nature qualitative étaient collectées à partir de 21 entretiens semi-directifs avec des parents et de 95h d'observations participantes. Les thématiques d'intérêt étaient notamment les pratiques alimentaires et le sens que les individus leurs donnent, avec une attention particulière pour les dimensions sociales, nutritionnelles, culturelles et symboliques. Le choix des parents d'utiliser le RSGSC était analysé comme une « dissidence alimentaire », en confrontation avec les normes de la « bonne parentalité » et la notion de « responsabilité parentale ».

Dans une première partie, le sujet était illustré par le portrait d'une jeune enfant autiste et de ses parents, relatant leur parcours d'utilisation du RSGSC, qualifié de « fugace et fébrile ».

Dans une deuxième partie, la dimension globale et sociétale était explorée, cherchant à comprendre comment les controverses scientifiques passées et actuelles dans le domaine de l'autisme pouvaient favoriser des choix parentaux apparaissant comme « dissidents » par rapport aux normes sociétales et aux recommandations médicales. Le constat central était celui des importants changements ayant traversé le champ de l'autisme au cours des 30 dernières années, avec une refonte de la définition même de ces troubles désormais

caractérisés par leur forte hétérogénéité et la persistance d'une absence de consensus sur les mécanismes physiopathologiques. Par ailleurs, il apparaissait que le « faible consensus » (ou les conflits) concernant les moyens de prise en charge et la multiplication des méthodes d'accompagnement ouvraient aux parents « un vaste espace d'expérimentation », avec le **choix fréquent d'une combinaison des méthodes classiques et non conventionnelles**. Concernant les régimes alimentaires, il était rappelé leur réémergence à partir des années 1970, avec une influence nettement venue des Etats-Unis, par exemple via le projet DAN ! (*Defeat Autism Now !*) de Autism Research Institute (ARI), renommé MAPS à partir de 2010 (*The Medical Academy of Pediatric Special Needs*). Les théories défendues par les praticiens de cet institut arguaient de l'utilité des interventions nutritionnelles et diététiques pour diminuer voire soigner les troubles autistiques. Les parents d'enfants avec autisme semblaient se tourner de plus en plus vers ce type d'intervention, notamment parce qu'elles apparaissaient comme « **dépourvues de conséquences négatives** ».

Dans une troisième partie, Rochedy développait la **place des outils numériques** (blogs, forums, réseaux sociaux) dans la mise en place et le maintien par les parents du RSGSC. Ces outils semblaient occuper de multiples dimensions : recherche d'informations, de **témoignages porteurs d'espoir**, de **réponses rapides**, de **conseils pratiques**, accès à une **communauté bienveillante et soutenante**, partage de recettes élaborées par les parents ainsi que des progrès de l'enfant. L'auteur les analyse en ces termes le rôle de ces outils : « **Les médias sociaux forment un nouveau cercle de réseau de soutien social multidimensionnel** – affectif (écoute et réconfort sur les blogs) ; cognitif (trucs et astuces et informations sur les lieux d'approvisionnement par exemple) ; matériel (accès à des recettes) et normatif (confirmation du sens que les parents donnent à leurs pratiques) – dont les **interactions sont porteuses d'empowerment** ». Mais les parents semblaient également conscients de leurs limites, avec la multiplication de témoignages et d'informations contradictoires, la circulation de fausses informations (dont l'exemple des vaccins est le plus emblématique), la minimisation des craintes et des conséquences négatives, la survalorisation

de témoignages porteurs de réussite et de figures auréolées d'une forte légitimité sociale comme celle du Docteur Seignalet.

Dans la quatrième et dernière partie, Rochedy analysait l'utilisation des RSGSC par les parents d'enfants avec TSA à travers le modèle du travail du *care*, qu'elle décrit comme le « processus des activités de soin en termes d'attention, de souci, d'organisation et de soutien, [réalisé] en plusieurs phases : 1) identifier l'existence de besoins, 2) prendre des mesures pour y répondre, 3) les réaliser, 4) les recevoir ». Pour l'auteur, la désinstitutionnalisation de maladie contribue la mise à l'épreuve de la parentalité déjà initiée par l'annonce du diagnostic d'autisme et poursuivie par la transformation de l'espace privé en lieu de soin. **La mise en place du régime permet aux parents de redevenir acteurs du soin de leur enfant**, de faire preuve d'une **responsabilisation accrue** et de **monter en expertise**, correspondant ainsi à la norme sociale de la « bonne parentalité » (portée notamment par les proches et le corps médical). Mais cette implication supplémentaire des parents dans ce travail du *care* alimentaire et sanitaire se fait **au prix de contraintes additionnelles**, qui se révèlent au fil des mois et sont **rarement anticipées**. Ces contraintes sont de natures diverses, aussi bien temporelles que matérielles, économiques ou sociales, avec les conflits familiaux, l'isolement social lié à une alimentation différente pour l'enfant mais aussi pour la famille et parfois la nécessité de cacher le RSGSC à certains professionnels notamment médicaux. Dans le contexte d'une pathologie où l'enfant présente déjà des difficultés de socialisation et des particularités alimentaires, celles-ci se retrouvent exacerbées. Rochedy conclue par le constat qu'« à long terme la compliance n'est pas très bonne et la dissidence est stoppée, car des normes sociales viennent contrebalancer la mise en place du régime ». Les quelques données quantitatives fournies dans l'article indiquent une durée du régime entre 1 et 7 ans, avec une moyenne de 2.5 ans (effectif total non explicité dans l'article).

3.3.1.2 *Revue systématique*

Nous avons retrouvé **3 revues systématiques concernant les régimes sans gluten / sans caséine et apparentés**. Elles ont été publiées de 2014 à 2021 et étudient le régime sans gluten et/ou sans caséine (2 articles) et le régime sans gluten et sans caséine (1 articles). Le tableau 17 (en annexe 3) décrit les informations principales développées dans ces articles (méthodologie, résultats principaux, propositions pour les recherches futures).

En 2014, l'équipe espagnole de Mari-Bauset et al (72) a publié les résultats de sa revue systématique dont l'objectif était de déterminer les impacts du régime sans gluten et/ou sans caséine dans le cadre du TSA, et plus particulièrement son efficacité ainsi que les possibles risques métaboliques associés, sur les bases des données scientifiques actuelles. Les articles analysés ont été publiés de 1970 à 2013. 21 articles originaux évaluaient l'efficacité des RSGSC, ainsi que 3 revues systématiques. **La littérature sur le sujet était qualifiée de « rare » et seules 4 études étaient considérées comme fournissant un haut niveau de preuve scientifique** (Sponheim, 1991 ; Elder et al, 2006 ; Seung et al, 2007 ; Hyman et al, 2010 (73–75)). Elles présentaient toutes des résultats négatifs, alors que **les études montrant des résultats positifs étaient toutes classées comme ayant le plus bas niveau de preuve scientifique**. 8 articles originaux évaluaient la sécurité des RSGSC, dont 2 études fournissant un haut niveau de preuve (Konstantynowicz et al, 2007 ; Hediger et al, 2008(76,77)). Un certain degré de consensus sur les risques pouvant être associés à ce type d'intervention était rapporté : les apports carencés en calcium et le risque de plus faible densité osseuse. En conclusion de leur revue, Mari-Bauset et al estimaient que **les preuves en faveur de l'efficacité du RSGSC dans le TSA étaient peu nombreuses et faibles, donc non concluantes**. Ils recommandaient que **le RSGSC soit réservé aux cas d'intolérances ou d'allergies alimentaires et qu'il soit autant surveillés que d'autres interventions thérapeutiques**. Ils précisait que les résultats retrouvés **ne soutenaient pas la théorie opioïde**.

Piowarczyk et al (78), une équipe de chercheurs polonais, a publié en 2018 les résultats de leur revue de la littérature visant à mettre à jour de façon systématique les preuves des effets de l'utilisation du régime sans gluten et sans caséine pour la prise en charge du TSA chez l'enfant. Elle évaluait uniquement des essais randomisés contrôlés, publiés entre 2002 et 2015, comparant les effets comportementaux d'un régime sans gluten et/ou sans caséine à ceux d'un régime alimentaire habituel. Au total, 6 études correspondant aux critères de sélection ont été retrouvées (Knivsberg et al., 2002 ; Elder et al., 2006 ; Whiteley et al., 2010 ; Johnson et al., 2011 ; Pusponogoro et al., 2015 ; Navarro et al., 2015 (39,54,58,74,79,80)), pour un effectif total de 214 participants (107 groupe RSGSC / 107 groupe contrôle), âgés de 2 à 16 ans. Dans toutes les études sauf une, le diagnostic de TSA était basé sur les critères du DSM-5 ou IV et confirmés par l'*Autism Diagnostic Interview-Revised* - ADI-R et/ou l'ADOS. Les modalités d'administration du régime étaient variables : élaboration et distribution des repas par la cuisine du centre de recherche (1 étude) ; prise d'une supplémentation en gluten et en caséine ou d'un placebo (1 étude) ; suivi d'un RSGSC par tous les participants et prise d'une supplémentation en gluten et lait en poudre écrémé ou d'un placebo (farine de riz) (1 étude) ; formation des parents par un diététicien sur les modalités d'administration du RSGSC (3 études). La durée des interventions était également très variable, allant de 7 jours à 24 mois, dont 4 études d'une durée de 3 mois ou moins. Les échelles d'évaluation des symptômes autistiques étaient différentes à chaque fois, hormis la *Child Behavior Checklist* (CBCL), utilisée dans 2 études. **Concernant l'efficacité du RSGSC sur le comportement, 2 études sur 6 ont montré une amélioration significative des symptômes centraux du TSA mesurés sur des échelles standardisées** : Knivsberg et al (79) (amélioration significative des scores de sous-domaines de l'échelle DIPAB) et Whiteley et al (54) (amélioration significative des scores de sous-domaines de l'ADOS (à 8 mois), de la GARS (à 12 mois), de la VABS (à 12 mois) et de l'échelle ADHD-IV (à 12 mois)). 3 études ont évalué les symptômes gastro-intestinaux et la survenue d'évènements indésirables, sans qu'aucune différence significative ne soit retrouvée entre les groupes.

Enfin, la dernière revue systématique retrouvée sur ce sujet a été publiée en 2021 par une équipe danoise, celle de Keller et al (81). Leurs travaux faisaient partie des recommandations de 2021 sur la prise en charge des enfants avec TSA au Danemark. Il s'agissait d'une revue systématique avec méta-analyse, dont l'objectif principal était de fournir aux cliniciens, aux élaborateurs des recommandations et aux parents une revue mise à jour et une évaluation critique des preuves investiguant les bénéfices et la sécurité des régimes sans gluten et sans caséine chez les enfants de 3 à 17 ans avec un diagnostic de TSA. 6 essais cliniques randomisés contrôlés ont été retenus pour l'analyse (Knivsberg et al, 2002 ; Elder et al, 2006 ; Whiteley et al, 2010 ; Johnson et al, 2011 ; Navarro et al, 2015 ; Gonzalez-Domenech et al, 2019), avec un effectif total de 178 enfants, âgés de 2 à 9 ans. 2 essais étaient menés en double aveugle, 3 en simple aveugle, 1 sans aveugle. Il y avait 2 études en cross-over et 4 en groupes parallèles. Les durées des interventions s'échelonnaient de 4 semaines à 1 an. Plusieurs interventions sensiblement différentes ont été évaluées : le RSGSC « classique » avec des consignes alimentaires remises aux parents, la distribution d'aliments préparés ou un RSGSC associé à une supplémentation avec ou sans gluten et caséine. Seules 4 études sur 6 évaluaient les symptômes centraux du TSA, avec chacune des outils différents. La méta-analyse retrouvait les résultats suivants :

1. Pour le critère de jugement principal (4 études) : **amélioration non statistiquement significative des symptômes autistiques centraux mesurés par un clinicien dans le groupe RSGSC.**
2. Pour les critères de jugement secondaires : **incidence accrue de tous les effets secondaires (2 études, RR 1.89) et de l'inconfort gastro-intestinal (1 étude, RR 2.33) dans le groupe RSGSC.** Il n'y avait aucun effet cliniquement significatif concernant le fonctionnement adaptatif rapporté par les parents (1 étude), les troubles du comportement rapportés par les parents (1 étude) ou l'IMC.
3. **La validité des preuves était estimée de basse à très basse** (grave risque de biais, grave risque d'incohérence, grave risque d'imprécision).

Keller et al concluaient leur synthèse par le constat **qu'il n'y avait aucune preuve en faveur d'un effet positif du RSGSC sur les symptômes centraux du TSA, les troubles du comportement ou le niveau de fonctionnement adaptatif, avec un haut degré d'incertitude dû à la très faible validité des preuves.**

3.3.2 Régimes cétogènes

3.3.2.1 Articles originaux

3.3.2.1.1 Etudes expérimentales

En 2017, El-Rashidy et son équipe (55) (tableau 18, annexe 3) ont publié les résultats d'une étude randomisée, non en aveugle, comparant les effets d'un régime cétogène ceux d'un régime sans gluten et sans caséine, avec un groupe contrôle « régime équilibré », sur 45 enfants ayant reçu un diagnostic de TSA. L'intervention durait 6 mois, avec pour critères de jugement comportementaux l'échelle CARS et le questionnaire parental ATEC. **Les comparaisons avant-après intervention à l'intérieur de chaque groupe montraient une amélioration statistiquement significative pour les scores globaux de la CARS et de l'ATEC, pour le groupe RC et pour le groupe RSGSC.** Il n'avait pas de d'évolution significative des scores dans le groupe contrôle. Néanmoins, l'article ne comportait aucune comparaison des scores post-intervention entre les 3 groupes.

3.3.2.1.2 Etudes quasi-expérimentales

En 2018 et 2020, l'équipe de Lee, Mu et al. a publié 2 articles (82,83) (tableau 19, annexe 3) décrivant les résultats de leur étude menée aux Etats-Unis (Hawaï), qui visait à évaluer les effets comportementaux et métaboliques d'un régime cétogène modifié conjoint à un régime sans gluten et à une supplémentation en triglycérides à chaîne moyenne (MCT). Ce régime comportait un apport quotidien en glucides de 20 à 25 grammes et un apport protéique calculé en fonction du poids et de l'âge de l'enfant. Le reste des apports caloriques était basé sur

différents types de lipides. 20 % des apports caloriques quotidiens devaient provenir d'huile de coco ou d'huile à MCT pures.

La première partie de l'étude (Lee et al, 2018 (82)) avait pour objectif de tester la faisabilité d'un régime cétogène modifié et son efficacité sur les symptômes du TSA. Elle présentait un design en simple aveugle (évaluateur), sans groupe contrôle (évaluation avant-après intervention). L'analyse finale était réalisée sur un échantillon final 15 enfants (pour 27 recrutés) ayant reçu un diagnostic de TSA, après administration du traitement pendant 3 mois.

A la fin de l'intervention, les enfants présentaient une amélioration statistiquement significative des scores globaux de l'ADOS-2 et de la CARS-2. L'évaluation de la tolérance montrait une **diminution significative de l'IMC** (sans changement du poids); une **augmentation significative des taux plasmatiques de HDL, LDL, et cholestérol total** et une **diminution significative du pourcentage d'éosinophiles sanguins**. La majorité des effets indésirables est survenue dans les 2 à 4 semaines après le début du traitement : **diarrhée (18,8%), vomissements (18,8%), fatigue (18,8%), constipation (12,5%), déshydratation (12,5%), perte de poids (12,5%), acidose (6,3%), hypoglycémie (6,3%)**. Une nouvelle passation de l'ADOS-2 a été effectuée par 10 participants, 3 mois après la fin de l'intervention, montrant le maintien d'une amélioration significative des scores globaux.

La deuxième partie de l'étude (Mu et al, 2020 (83)) avait 3 objectifs :

1. Déterminer si les approches basées sur le métabolome (soit l'ensemble des métabolites contenu dans un échantillon) peuvent être utilisées pour distinguer les profils métaboliques d'enfants avec TSA par rapport à des contrôles au développement typique ;
2. Examiner les changements des profils métaboliques après 3 mois de régime cétogène ;
3. Déterminer si les changements des profils métaboliques peuvent être corrélés aux évolutions comportementales en réponse au RC.

L'analyse de cette partie de l'étude était basée sur un échantillon de 17 enfants diagnostiqués TSA (pour 23 recrutés) et 10 sujets contrôles ayant un développement typique. Seuls les sujets TSA étaient placés sous régime cétogène. L'analyse des métabolites et oligo-éléments sanguins était basée sur une « *Multiplatform metabolomic approach* », associant chromatographie gazeuse – spectrométrie de masse (GS-MS), spectroscopie par résonance magnétique nucléaire des protons (1H NMR), couplage spectrométrie d'émission à plasma et spectrométrie de masse (ICP-MS). Avant l'intervention (T0), les mesures comportementales (ADOS-2 et CARS-2) et métabolomiques ont été effectuées sur les deux groupes. A la fin de l'intervention (T1), seul le groupe TSA a participé à une seconde évaluation (mêmes mesures). La comparaison métabolomique du groupe TSA par rapport au groupe contrôle à T0 montrait :

- **Des concentrations plus élevées en métabolites** impliqués dans le **métabolisme de l'acide galactonique (*galactonate*) et dans celui de la choline.**
- **Certaines voies métaboliques semblent significativement perturbées :** biosynthèse de l'acétyl-CoA ; métabolisme de l'arginine et de la proline ; métabolisme de la glutamine et du glutamate ; métabolisme de la glycine, la sérine et la thréonine ; métabolisme de l'alanine, l'aspartate et du glutamate.

La comparaison métabolomique du groupe TSA avant-après le régime cétogène mettait en évidence :

- **L'augmentation significative de la concentration relative en cétones et en métabolites impliqués dans le métabolisme énergétique mitochondrial** (3-hydroxybutyrate, acétoacétate, acétone et acétylcarnitine).
- La **réduction significative de la concentration relative en acides aminés** (dont glutamine, tyrosine, phénylalanine, histidine et alanine).
- La décroissance significative des taux de chrome et l'augmentation significative des taux de nickel, sélénium, strontium, antimoine, césium, cérium, tungstène.
- **Le RC semble avoir un impact significatif sur plusieurs voies métaboliques : celle des corps cétogènes ; celle de l'alanine, l'aspartate et du glutamate ; celle de la phénylalanine.**

La recherche de relations potentielles entre les métabolites et les comportements autistiques avant et après le régime cétogène (groupe TSA) montrait :

- Une corrélation négative entre la concentration en ornithine et le score total de l'ADOS-2.
- Une corrélation négative entre les taux d'acétoacétate, césium et N-acétylsérotinine et certains sous-scores de l'ADOS-2.
- Une corrélation positive entre les taux de chrome et créatine et le score de comparaison de l'ADOS-2.

5 patients étaient identifiés comme de bons répondeurs après 3 mois de RC (diminution de plus de 7 points au score global de l'ADOS), alors que 6 étaient de faibles répondeurs (diminution de moins de 3 points). **Les bons répondeurs présentaient les concentrations les plus élevées en 3-hydroxybutyrate, ainsi que des taux plus élevés d'ornithine et plus bas de galactose que les faibles répondeurs.**

3.3.2.1.3 Etudes observationnelles

En 2013, Spilioti et al (84) (tableau 20, annexe 3) ont publié les résultats de leur étude observationnelle descriptive (transversale), menée en Grèce. Son objectif était d'examiner une cohorte de patients sur l'île de Crète dans le but d'évaluer l'incidence des erreurs innées du métabolisme et leur lien avec le TSA. Les 187 enfants recrutés présentaient tous un TSA. Ils ont bénéficié d'un bilan de dépistage comportant un examen clinique, anthropométrique et psychiatrique, la réalisation d'un ECG, d'un EEG et des examens biologiques (prélèvement sanguin et urinaire). Parmi eux, **16 patients ont présenté une augmentation pathologique des taux plasmatiques d'acide β -hydroxybutyrique** après ingestion à jeun d'une dose de charge de glucose. Sur ces 16 sujets, 6 enfants âgés de 3.5 à 6 ans ont été placés sous régime cétogène pendant 6 mois (les modalités concrètes du régime ne sont pas précisées dans l'article). Leur évolution comportementale a été mesurée à l'aide de la CARS. Les 6 cas sont décrits individuellement. **L'un deux, âgé de 3.5 ans, a présenté une amélioration clinique spectaculaire**, avec la disparition des symptômes cardinaux et un score global à la CARS passé de 41 à 21. **3 patients ont montré une amélioration de tous leurs symptômes** (décroissance de 8 à 9 points du score global de la CARS). Les 2 derniers patients n'ont eu qu'une amélioration minime.

3.3.2.2 Revues systématiques

En 2015, l'équipe brésilienne de Castro et al (85) (tableau 21, annexe 3) ont publié une revue systématique dont l'objectif était de réaliser une description exhaustive des études cliniques et pré-cliniques publiées concernant le TSA et les effets du régime cétogène sur les symptômes comportementaux et le contrôle des crises d'épilepsie. 5 études cliniques ont été retrouvées : 2 études prospectives, 1 étude rétrospective et 2 cas cliniques. Ces recherches, présentant toutes des échantillons de petite taille, évaluaient essentiellement les effets comportementaux du RC. 3 études sur 5 utilisaient la CARS et ne présentaient pas de groupe contrôle. La composition du RC était détaillée dans 3 études, avec des variations des taux de lipides et glucides utilisés. L'étude la plus ancienne est celle publiée en 2003 par Evangeliou et al (86). Il s'agissait d'une étude prospective, menée sur 18 enfants, évaluant les effets comportementaux d'un RC de 6 mois grâce à la CARS. La comparaison de chaque cas avant-après montrait 2 améliorations significatives et 8 améliorations modérées. La suivante était l'étude rétrospective (sondage sur internet) de Frye et al (87), parue en 2011, à laquelle ont participé 146 parents d'enfants présentant un TSA associé à des crises d'épilepsie cliniques ou sus-cliniques. Le RC était perçu par les parents comme améliorant les crises d'épilepsie de manière significativement supérieure au régime sans gluten et sans caséine. A troisième étude était celle de Spilioti et al (84), décrite ci-avant.

3.3.3 Régime en glucides spécifiques

3.3.3.1 Articles originaux

En 2016, l'équipe d'Endreffy et al (88) (tableau 22, annexe 3) a publié les résultats d'une étude ouverte quasi-expérimentale (non randomisée), menée en Hongrie. Cette étude avait pour objectif d'explorer le rôle potentiel d'un régime cétogène sur la modulation des taux de Glycoaminoglycanes urinaires et ses effets sur les symptômes du TSA (les Glycoaminoglycanes (GAG) sont une famille de polysaccharides sulfatés et linéaires, qui sont

notamment présents dans le système nerveux central). Elle comportait un effectif de 26 enfants, diagnostiqués TSA, dont 20 dans le groupe intervention et 6 dans le groupe contrôle. L'intervention évaluée était mixte, avec un régime en glucides spécifiques et sans lactose associé à une supplémentation en vitamines, minéraux et acides gras oméga 3. Le groupe contrôle suivait un régime habituel. Les résultats comportaient uniquement des comparaisons avant-après intervention à l'intérieur de chaque groupe (absence de comparaison entre le groupe intervention et le groupe contrôle). Ils évaluaient l'évolution des taux urinaires de GAG, ainsi que les changements du comportement, langage, sommeil et des symptômes gastro-intestinaux évalués par les parents (utilisation d'une échelle créée par l'équipe). **Dans le groupe intervention, une diminution significative du taux urinaire total de GAG était constatée au bout des 3 mois, alors que le groupe contrôle ne présentait aucune variation de ce taux.** Une amélioration mineure a été constatée au niveau des scores parentaux, dans les 2 groupes bien que légèrement supérieure dans le groupe intervention.

3.3.4 Régime pauvre en FODMAP

3.3.4.1 Articles originaux

Le seul article concernant le régime pauvre en FODMAP a été publié en 2020. Il décrivait les résultats d'une étude expérimentale menée en Turquie de janvier à juillet 2019 par Nogay et al (89) (tableau 23, annexe 3). Elle avait pour but d'évaluer l'effet du régime pauvre en FODMAP (RPF) sur les symptômes gastro-intestinaux, les troubles du comportement et les apports de nutriments chez des enfants avec TSA. Il s'agissait d'une étude ouverte, randomisée, contrôlée contre régime habituel. L'évaluation gastro-intestinale était réalisée par les parents, via le questionnaire *Pediatric Quality of Life Inventory Gastrointestinal Module* - PQLI-GM et l'échelle de Bristol (cotation visuelle de la consistance des selles). L'évaluation comportementale était aussi basée sur un questionnaire parental (échelle *Aberrant Behavior Checklist* - ABC-C). L'évaluation nutritionnelle utilisait les données du relevé alimentaire rempli par les parents pendant 3 jours et les comparait aux apports nutritionnels conseillés (ANC). **A**

la fin de l'intervention, aucune différence significative n'était constatée entre les deux groupes sur le pan comportemental. Au niveau gastro-intestinal, **une amélioration significative du score total du PQLI-GM était constatée dans le groupe intervention**, sans variation significative au niveau de la fréquence et la consistance des selles. Une diminution significative des apports en FODMAP totaux, en lactose, en fructanes, en glucides et vitamine B12 est constatée dans le groupe intervention. **Concernant les ANC, ils sont significativement moins atteints dans le groupe intervention pour les glucides, les protéines et la vitamine B12.**

3.3.5 Multiples régimes

3.3.5.1 Articles originaux

En 2013, Graf-Myles et al (90) (tableau 24, annexe 3) ont publié les résultats de leur étude observationnelle explicative cas-témoins (transversale), réalisée aux Etats-Unis. Elle était basée sur un échantillon de 120 enfants, recrutés dans la communauté et participant à une autre étude (longitudinale) conduite par le *National Institute of Mental Health (NIMH)*. 69 sujets étaient diagnostiqués TSA (groupe TSA), 14 enfants présentaient un retard de développement (groupe RD) et 37 un développement typique (groupe TYP). Cette étude avait comme objectifs d'évaluer et comparer les apports en nutriments, les groupes alimentaires ingérés et la qualité de l'alimentation entre ces 3 groupes d'enfants, ainsi que de déterminer l'impact de régimes alimentaires restrictifs sur ces paramètres. Dans le groupe TSA, 23 enfants (33%) suivaient des régimes alimentaires restrictifs : régime sans gluten (3), régime sans caséine (5), régime sans gluten et sans caséine (10), régime sans gluten sans caséine et sans soja (5). Dans le groupe RD, 1 enfant suivait un régime sans gluten et sans caséine associé à un régime en glucides spécifiques. Aucun enfant du groupe TYP ne suivait de régime restrictif. Les suppléments nutritionnelles n'étaient pas prises en compte. Les résultats des comparaisons entre les 3 groupes montraient :

- **Des apports en calcium significativement inférieurs à ceux du groupe TYP pour les groupes TSA et RD ;**
- **Des apports en vitamine D inadéquats dans les 3 groupes ;**
- **Une consommation de produits laitiers dans le groupe TSA inférieure aux recommandations, et une consommation de protéines supérieure ;**
- Aucune différence entre les 3 groupes au niveau du Healthy Eating Index ;

Les résultats des analyses menées à l'intérieur du groupe TSA montraient :

- **Une prévalence d'apport inadéquat en folates significativement supérieure dans le sous-groupe régimes restrictifs ;**
- Une consommation de produits laitiers et de céréales inférieure aux recommandations dans le sous-groupe régimes restrictifs ;
- **Un HEI significativement supérieur dans le sous-groupe régimes restrictifs par rapport au sous-groupe alimentation non restrictive.**

Lorsque les analyses des résultats du groupe AUT sont menées uniquement sur le sous-groupe alimentation non restrictive, il est constaté :

- La persistance des apports inadéquats en calcium ;
- La persistance de la consommation excessive de protéines ;
- Un HEI significativement plus bas que le groupe TYP.

3.3.5.2 Revues systématiques

Nous avons retrouvé **4 revues systématiques** examinant de multiples régimes à visée thérapeutique. Elles ont été publiées de 2017 à 2020 et étudient **les interventions nutritionnelles et/ou diététiques (3 articles) ainsi que les régimes alimentaires à visée thérapeutique (1 article)**. Le tableau 25 (en annexe 3) décrit les informations principales développées dans ces articles (méthodologie, résultats principaux, propositions pour les recherches futures).

En 2017, l'équipe américaine de Sathe et al. (91) a publié les résultats de sa revue systématique qui visait à mettre à jour les résultats d'une synthèse qu'ils avaient réalisée en 2011. Leur objectif était d'effectuer une revue comparative de l'efficacité des interventions nutritionnelles ou diététiques pour les enfants avec TSA. Les études incluses devaient comporter un schéma comparatif et avoir été publiées entre 2010 et 2017. 19 essais randomisés contrôlés ont été inclus, avec une durée des interventions allant 7 jours à 2 ans et une taille des échantillons s'échelonnant entre 12 et 92 enfants. Plusieurs types d'interventions étaient retrouvées :

- Des thérapies nutritionnelles : supplémentation en acides gras oméga-3, supplémentation en enzymes digestifs, autres suppléments (vitamine B12/méthyl B12, lévocarnitine) ;
- Des thérapies diététiques (modifications de l'alimentation) : régimes sans gluten et sans caséine et autres régimes (régime sans gluten ; comparaison d'un régime avec gluten et produits laitiers par rapport à un régime en incluant ; supplémentation en gluten et caséine par rapport à des aliments placebo, chez des enfants suivant un RSGSC ou sans régime).

Concernant les RSGSC, 4 essais randomisés contrôlés ont été retrouvés, avec une variabilité des interventions, des critères de jugement, des régimes contrôles et de l'adhésion au régime.

Il s'agissait des études suivantes :

- Knivsberg et al. 2002 ; Knivsberg et al. 2003 (79,92) : Cette étude présentait **un risque de biais élevé**. Elle comparait un RSGSC à un régime habituel. Une **amélioration significative** de plusieurs des critères de jugement a été constatée dans le groupe intervention.
- Elder et al. 2006 ; Seung et al. 2007 (74,75) : Cette étude présentait un schéma en crossover et **un risque de biais modéré**. Elle comparait un RSGSC à un régime habituel. **Aucune différence significative** n'a été retrouvée entre les groupes.
- Johnson et al. 2011 (80) : Cette étude présentait **un risque de biais modéré**. Elle comparait un RSGSC à un régime pauvre en sucres. **Aucune différence significative** n'a été retrouvée entre les groupes.
- Whiteley et al. 2010 ; Pedersen et al. 2014 (53,54) : Cette étude présentait un **risque de biais élevé**. Elle comparait un RSGSC à un régime habituel. La mesure des

symptômes du TSA à 12 mois retrouvait une **amélioration significative dans le groupe RSGSC**, mais la mesure des symptômes du TSA à 24 mois sur un sous-ensemble de participants ne retrouvait aucune différence significative entre les groupes.

Concernant les autres régimes, 4 essais randomisés contrôlés ont été retrouvés (Navarro et al. 2015 ; Hyman et al. 2016 ; Pusponogoro et al. 2016 ; Ghalichi et al. 2016 (39,40,51,58)). Nous les avons tous décrits dans le chapitre 3, partie 3.1.2.1 (régimes sans gluten et/ou sans caséine, études expérimentales). **Concernant les risques de biais, ils sont décrits comme faibles pour les essais de Navarro et al. 2015 (58) et Hyman et al. 2016 (40), modéré pour Pusponogoro et al. 2016 (39) et élevé pour Ghalichi et al. 2016(51).**

En 2018, deux chercheurs grecs, Gogou et Kolios (93), ont publié les résultats d'une autre revue systématique, dont le but était de fournir des données actualisées provenant d'études pré-cliniques et cliniques concernant les effets des régimes alimentaires à visée thérapeutique sur les aspects cliniques et neuro physiologiques de l'autisme. Les études cliniques devaient concerner des enfants ayant reçu un diagnostic de TSA. Deux types de régimes à visée thérapeutique ont été identifiés : le régime cétogène et le régime sans gluten et/ou sans caséine. 14 études ont été incluses : 9 concernaient le régime cétogène (8 pré-cliniques et 1 clinique), 4 études cliniques évaluaient le régime sans gluten et/ou sans caséine, et une étude évaluait les effets d'un régime cétogène modifié combiné avec un régime sans gluten. Pour le régime cétogène, l'étude analysée était celle d'Evangelidou et al, 2003 (86), comportant une intervention de 6 mois et un suivi de 1 an. L'adhésion au régime était estimée à 60 % de l'effectif. Une amélioration significative (augmentation d'au moins 12 unités à la CARS) était constatée chez 2 patients et une amélioration mineure chez 8 patients. Concernant le régime sans gluten et/ou sans caséine, les 4 études prospectives retrouvées avaient été publiées de 2002 à 2016, comparaient toutes un RSGSC à un « régime normal », leur intervention durait de 12 semaines à 12 mois et leurs effectifs étaient composés de 10 à 72 enfants, âgés de 2 à 16 ans. Elles comportaient 2 essais cliniques randomisés contrôlés en double aveugle (Hyman

et al, 2016 ; Knivsberg et al, 2002 (40,79)), 1 essai clinique en crossover en double aveugle (Elder et al, 2006 (74)) ainsi qu'1 essai clinique en simple aveugle (Whiteley et al, 2010(54)). Leurs outils de mesure ainsi que leurs résultats étaient variables :

- 2 études utilisaient des mesures effectuées par des observateurs (Whiteley et al., 2010 ; Knivsberg et al., 2002 (54,79)). Elles montraient des améliorations significatives de sous-domaines spécifiques des échelles employées.
- 1 étude combinait des mesures réalisées par des observateurs et des échelles remplies par les parents (Elder et al. 2006(74)), ne montrant aucun effet significatif.
- 1 étude utilisait des échelles remplies par les parents (Hyman et al., 2016(40)), ne montrant aucun effet significatif.

Les effets indésirables suivants étaient décrits : **troubles fonctionnels digestifs** (inconfort abdominal, diarrhée), **insomnie**, **aggravation des troubles comportementaux**. L'étude de Whiteley et al, 2010 (54) a réalisé une évaluation nutritionnelle ne retrouvant aucune d'anomalie. Enfin, l'étude de Lee et al, 2018 (82) (décrite dans le chapitre 3, partie 3.2.2.2 - régimes cétogènes, études quasi-expérimentales) était la seule retrouvée étudiant la combinaison d'un régime sans gluten et d'un régime cétogène modifié associé à l'apport de triglycérides à chaîne moyenne.

En 2019, l'équipe espagnole de Fraguas et al (94) a publié une revue systématique visant à évaluer l'efficacité des interventions diététiques spécifiques par rapport au placebo, sur les symptômes spécifiques, le fonctionnement et les domaines cliniques chez les sujets avec un TSA, en utilisant une approche méta-analytique. Leur recherche a été menée en septembre 2017. Les interventions diététiques étaient divisées en deux catégories : les régimes restrictifs et les suppléments nutritionnels. **Concernant les régimes restrictifs, seule une étude correspondait aux critères d'inclusion** (Pusponegoro et al, 2015 (39)). **Son score calculé de qualité des preuves était moyen** (score de 3 sur une échelle allant de 0 à 6). **Aucune méta-analyse n'a été possible pour les régimes restrictifs.**

Enfin, la dernière revue systématique concernant de multiples régimes à visée thérapeutique a été publiée par Monteiro et al, 2020 (95) (équipe brésilienne). Leurs objectifs étaient d'analyser les preuves disponibles dans la littérature scientifique, relatives aux interventions nutritionnelles réalisées chez les enfants et adolescents avec TSA, pour comprendre et décrire les caractéristiques de ces études, et évaluer les résultats et l'adéquation de la recherche existante sur le sujet. 18 articles ont été inclus, dont 16 essais randomisés contrôlés et 5 essais ouverts. Plusieurs types d'interventions ont été analysées : le régime sans gluten et sans caséine (intervention la plus fréquente), la supplémentation en oméga 3, la supplémentation en micronutriments.

Ces interventions avaient une durée variant de 7 jours à 24 mois. Le seul régime à visée thérapeutique analysé dans cet article était le régime sans gluten et sans caséine (9 études). L'évaluation de la fiabilité des preuves menées grâce au système GRADE retrouvait les résultats suivants :

- **Catégorie A (faible risque de biais, haute fiabilité des résultats) : Whiteley et al., 2010 (54).**
- **Catégorie B (risque de biais modéré, résultats fiables) : Knivsberg et al., 2002 ; Elder et al., 2006 ; Johnson et al., 2011 ; Navarro et al., 2015 ; Pusponogoro et al., 2015 ; Hyman et al., 2016 ; El-Rashidy et al., 2017 (39,40,55,58,74,79,80).**
- **Catégorie C (fort risque de biais, résultats peu fiables) : Ghalichi et al., 2016 (51).**

Les auteurs estimaient que **la majorité des études ne montrait aucune amélioration statistiquement significative au niveau des symptômes du TSA**. Seule l'étude de Ghalichi et al (51), 2016 montrait une amélioration significative sur des symptômes digestifs, mais l'intervention était de courte durée (6 semaines) et l'étude présentait un faible niveau de fiabilité des preuves (grade C).

Tableau 8 : Evaluation de l'efficacité - Régimes sans gluten et/ou sans caséine et apparentés – Etudes expérimentales

Etude	Intervention	Durée de l'intervention	Population	Groupe contrôle	Critères de jugement	Résultats
Navarro et al, 2015 (58)	Régime sans gluten et sans produits laitiers	4 semaines	12 sujets, âge moyen 5.5 ans (4 à 7 ans)	Régime contenant du gluten et de la caséine	Ratio des concentrations urinaires en lactulose/mannitol, ABC, CBCL, CPRS-R	Aucune différence
Pusponegoro et al, 2015 (39)	Supplémentation en gluten et en caséine	7 jours	74 sujets, âge moyen 5.4 ans (4.8 à 6.7 ans)	Placebo	AWPC, GSSI	Aucune différence
Hyman et al, 2016 (40)	Régime sans gluten et sans caséine + Tests de provocation alimentaire contenant du gluten et/ou de la caséine	30 semaines	14 sujets, âge moyen 3.78 ans (2.96 à 4.97 ans)	Placebo	Echelle de Bristol, échelle de Conners abrégée, actigraphie, Ritvo-Freeman Real Life Rating Scales	Aucune différence
Ghalichi et al, 2016 (51)	Régime sans gluten	6 semaines	80 sujets, âge moyen 7.92 ans (SD +/- 3.37 ans)	Régime habituel Comparaison uniquement intra-groupes (avant-après)	GARS-2, ROME III	Amélioration des symptômes comportementaux et digestifs dans le groupe RSG
El-Rashidy et al, 2017 (55)	Régime sans gluten et sans caséine Régime cétogène	6 mois	45 sujets, âgés de 3 à 8 ans (moyenne 5,29)	Régime équilibré Comparaison uniquement intra-groupes (avant-après)	CARS, ATEC	Amélioration des symptômes comportementaux dans le groupe RSGSC et dans le groupe RC

Adams et al, 2018 (59)	Addition successive de 6 thérapeutiques différentes , dont régime sans gluten, sans caséine et sans soja	12 mois, dont 22 semaines de régime sans gluten, sans caséine et sans soja	67 sujets, âgés de 3 à 60 ans	Aucun traitement	ADOS, CARS-2, SAS-Pro, PDD-BI, ATEC, ABC, SRS, VABS-2, SSP, PGI-2, 6-GSI, RIAS	Absence d'amélioration du score de l'ADOS. Amélioration de tous les autres scores globaux.
Gonzales-Domenech et al, 2019 (56)	Régime sans gluten et sans caséine	3 mois	28 sujets, 3 à 16 ans (moyenne de 8,1 ans (SD ± 3,9))	Régime normal	Concentration urinaire en β -casomorphine ATEC, ERC-III et ABC	Aucune différence
Piowarczyk et al, 2020 (52)	Régime sans gluten	6 mois	66 sujets, moyenne d'âge 45 mois (DS ± 11,0)	Régime contenant du gluten	ADOS-2, SCQ, ASRS VABS-2, ROME III	Aucune différence
Gonzales-Domenech et al, 2020 (57)	Régime sans gluten et sans caséine	6 mois	37 sujets, âgés de 2 à 18 ans (moyenne de 8,9 ans, DS ± 4)	Régime normal	Concentration urinaire en β -casomorphine, ATEC, ERC-III et ABC	Aucune différence

Tableau 9 : Evaluation de l'efficacité - Régimes sans gluten et/ou sans caséine et apparentés – Revues systématiques

Article	Intervention évaluée, sources	Etudes analysées	Evaluation du niveau de validité scientifique des preuves	Méta-analyse	Résultats
Mari-Bauset et al, 2014 (72)	Régime sans gluten et/ou sans caséine Etudes originales et revues systématiques	Goodwin et al, 1971 ; Bird et al, 1977 ; O'Bannion et al, 1978 ; Mc Carthy et al, 1979 ; Reichelt et al, 1990 ; Knivsberg et al, 1990 ; Sponheim, 1991 ; Lucarelli et al, 1995 ; Knivsberg et al, 1995 ; Adams et al, 1997 ; Knivsberg et al, 1999 ; Whiteley et al, 1999 ; Cade et al, 2000 ; Knivsberg et al, 2002 ; Elder et al, 2006 ; Irvin 2006 ; Patel et Curtis, 2007 ; Seung et al, 2007 ; Hyman et al, 2010 ; Whiteley et al, 2010 ; Harland 2012	Seules 4 études peuvent être considérées comme fournissant un haut niveau de preuve scientifique (Sponheim, 1991 ; Elder et al, 2006 ; Seung et al, 2007 ; Hyman et al, 2010).	Non	Etudes montrant des résultats positifs : toutes classées comme ayant le plus bas niveau de preuve scientifique. 4 études ayant un haut niveau de preuves : résultats négatifs.
Sathe et al, 2017 (91)	Régimes sans gluten et sans caséine Etudes originales à schéma comparatif	- Knivsberg et al. 2002 ; Knivsberg et al. 2003 : Risque de biais élevé. - Elder et al. 2006 ; Seung et al. 2007 : Risque de biais modéré. - Johnson et al. 2011 : Risque de biais modéré. - Pedersen et al. 2014 ; Whiteley et al. 2010 : Risque de biais élevé. - Navarro et al. 2015 : Risque de biais faible. - Pusponogoro et al. 2016 : Risque de biais modéré. - Ghalichi et al. 2016 : Risque de biais élevé. - Hyman et al. 2016 : Risque de biais faible.		Non	RSGSC : amélioration des critères de jugement dans 2 études sur 4 (Knivsberg et al ; Whiteley et al). RSG : amélioration des critères de jugement dans l'étude de Galichi et al.
Gogou and Kolios, 2018 (93)	Régime sans gluten et/ou sans caséine. Etudes prospectives.	Hyman et al., 2016 ; Knivsberg et al., 2002 ; Elder et al. 2006 ; Whiteley et al., 2010.	Non	Non	Amélioration des critères de jugement dans 2 études sur 4 (Knivsberg et al ; Whiteley et al).

Piwowarczyk et al, 2018 (78)	Régime sans gluten et/ou sans caséine Essais cliniques randomisés contrôlés	Knivsberg et al., 2002 ; Elder et al., 2006 ; Whiteley et al., 2010 ; Johnson et al., 2011 ; Pusponogoro et al., 2015 ; Navarro et al., 2015.	Non	Non	2 études sur 6 ont montré une amélioration significative des symptômes centraux du TSA (Knivsberg et al ; Whiteley et al).
Fraguas et al, 2019 (94)	Régimes restrictifs Essais cliniques randomisés contrôlés, en double aveugle, bras parallèles ou croisés.	Pusponogoro et al., 2015.	Score de qualité des preuves = 3 (score allant de 0 à 6).	Oui	Absence de méta-analyse possible pour les régimes restrictifs (trop forte hétérogénéité des interventions et des critères de jugement).
Monteiro et al, 2020 (95)	Régime sans gluten et sans caséine	Evaluation GRADE : - Catégorie A (faible risque de biais, haute fiabilité des résultats) : Whiteley et al., 2010. - Catégorie B (risque de biais modéré, résultats fiables) : Knivsberg et al., 2002 ; Elder et al., 2006 ; Johnson et al., 2011 ; Navarro et al., 2015 ; Pusponogoro et al., 2015 ; Hyman et al., 2016 ; El-Rashidy et al., 2017. - Catégorie C (fort risque de biais, résultats peu fiables) : Ghalichi et al., 2016.		Non	Majorité des études : aucune amélioration statistiquement significative au niveau des symptômes du TSA.
Keller et al, 2021 (81)	Régime sans gluten et sans caséine Essais cliniques randomisés contrôlés.	Knivsberg et al., 2002 ; Elder et al., 2006 ; Whiteley et al., 2010 ; Johnson et al., 2011 ; Navarro et al., 2015 ; Gonzalez-Domenech et al., 2019.	Validité des preuves (GRADE) basse à très basse : fort degré d'incertitude des preuves.	Oui	Critère de jugement principal : amélioration non statistiquement significative. Fonctionnement adaptatif ou troubles du comportement rapportés par les parents : absence d'effet cliniquement significatif.

Tableau 10 : Evaluation de l'efficacité - Régimes céto-gènes – Etudes expérimentales et quasi-expérimentales

Etude	Intervention	Durée de l'intervention	Population	Groupe contrôle	Critères de jugement	Résultats
El-Rashidy et al, 2017 (55)	Régime sans gluten et sans caséine Régime céto-gène	6 mois	45 sujets, âgés de 3 à 8 ans (moyenne 5,29)	Régime équilibré Comparaison uniquement intra-groupes (avant-après)	CARS, ATEC	Amélioration des symptômes comportementaux dans le groupe RSGSC et dans le groupe RC
Lee et al, 2018 (82)	Régime céto-gène modifié + régime sans gluten + supplémentation en Medium-Chain Triglycerides.	3 mois	15 sujets, âgés de 3 à 13 ans, moyenne 7,9 ans ± 3,3 ans (SD)	Aucun (comparaison avant-après)	ADOS-2, CARS-2	Amélioration significative des scores globaux.

Tableau 11 : Evaluation de l'efficacité - Régimes céto-gènes – Revues systématiques

Article	Intervention évaluée, sources	Etudes analysées	Evaluation du niveau de validité scientifique des preuves	Méta-analyse	Résultats
Castro et al, 2015 (85)	Régime céto-gène	Evangelidou et al. 2003 ; Frye et al. 2011 ; Spilioti et al. 2013 ; Herbert and Buckley, 2013 ; Jurecka et al. 2014.	Non	Non	1 seule étude quasi-expérimentale (Evangelidou et al), comparaison avant-après, 2 cas d'amélioration significative sur 18 enfants.

4 DISCUSSION

4.1 RESUME ET INTERPRETATION DES PRINCIPAUX RESULTATS

Nous avons choisi d'effectuer une revue exploratoire de la littérature visant à identifier les articles originaux et revues systématiques parus depuis 2012, dans des revues scientifiques, ayant pour sujet l'utilisation des régimes alimentaires à visée thérapeutique chez les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme. Nos objectifs principaux étaient de caractériser ces publications et de réaliser une analyse narrative de leurs résultats. Nos objectifs secondaires étaient d'identifier parmi ce contenu de nouvelles données concernant l'efficacité de ces interventions et les mécanismes expliquant le maintien de leur usage parmi les familles d'enfants avec TSA.

Notre recherche bibliographique nous a permis de retrouver 35 articles, publiés de 2012 à 2021, dont 77% d'articles originaux et 23% de revues systématiques. Ce corpus de littérature traitait en majorité des régimes sans gluten et/ou sans caséine (66% des articles). Les autres régimes à visée thérapeutique étudiés étaient les régimes cétogènes (5 articles), le régime en glucides spécifiques et le régime pauvre en FODMAP (1 article chacun). Parmi les articles originaux visant à évaluer l'efficacité de ces régimes (études expérimentales et quasi-expérimentales), nous avons relevé une forte hétérogénéité des interventions évaluées (mise en œuvre du régime), ainsi que de leurs durées, des critères de jugement et des outils de mesure utilisés. Concernant les études observationnelles et qualitatives, nous avons identifié 4 grands domaines d'intérêt : a) prévalence de l'utilisation de ces régimes, b) identification de sous-populations ou de phénotypes de patients répondeurs, c) évaluation de la tolérance et des effets indésirables, d) études s'intéressant aux perceptions des parents à l'encontre des RAVT, ainsi qu'aux raisons motivant leur recours à ces interventions.

La première étape de notre raisonnement était donc de chercher à mettre à jour les données concernant l'efficacité des RAVT, à la recherche de nouveaux résultats possiblement positifs qui permettraient d'expliquer le maintien de l'engouement pour celles-ci, illustré par l'étude de Rubenstein et al, réalisée aux Etats-Unis en 2018 (prévalence de l'usage vie entière du régime sans gluten estimée à 20.4% parmi des enfants de moins de 68 mois diagnostiqués TSA et à 11.1% pour l'usage actuel). Les données les plus abondantes à ce jour concernent les régimes sans gluten et/ou sans caséine, pour lesquels nous avons analysé 9 articles originaux et 7 revues systématiques. Les informations principales de ces articles sont résumées dans les tableaux 8 et 9. Seules 3 études expérimentales sur 9 montraient des résultats positifs (51,55,59). Elles comportaient toutes les trois un risque plus élevé de biais, car deux ne réalisaient pas de comparaison avec les résultats du groupe contrôle et une évaluait plusieurs types d'interventions à la fois. Les résultats de notre analyse sont cohérents avec ceux des 7 revues systématiques analysées, pointant que les études ayant montré une efficacité des RSGSC avaient un plus bas niveau de preuve scientifique. La dernière revue systématique retrouvée, publiée en 2021 par Keller et al (81), comportait également une méta-analyse. Elle ne retrouvait pas d'amélioration statistiquement significative des critères de jugement principaux et mettait en évidence une augmentation des effets indésirables gastro-intestinaux. En conclusion de leurs revues systématiques, Keller et al et Mari-Bauset et al (2014) (72) estimaient qu'il apparaissait **préférable de réserver l'utilisation des RSGSC aux situations d'intolérance ou d'allergie au gluten et/ou à la caséine médicalement avérées**. Il semblait également important de **prendre en compte les effets indésirables possibles (risque d'apports insuffisants en vitamine B5, folates, calcium et phosphore) et la charge familiale qu'impliquent ces régimes**.

Concernant l'évaluation de l'efficacité des régimes cétogènes, la littérature était beaucoup plus rare. Notre recherche n'a retrouvé qu'une étude expérimentale, une étude quasi-expérimentale et une revue systématique (tableaux 10 et 11). Si **ces résultats semblaient encourageants**, ils étaient essentiellement issus de séries de cas et d'études ne comportant

pas de groupe contrôle. Ils ne sont donc pour l'instant **pas généralisables à la pratique courante**, d'autant plus au vu du **fort déséquilibre nutritionnel** impliqué par ce régime ainsi que ses **possibles effets indésirables, dont de très rares effets sévères** (cardiomyopathie, pancréatite).

Enfin, seules 2 études s'intéressaient aux régimes en glucides spécifiques et pauvres en FODMAP : cet échantillonnage est de taille trop réduite pour pouvoir porter une conclusion concernant l'efficacité de ces interventions.

Au total, **il ne semble pas exister de nouvelles données scientifiques probantes en faveur de l'efficacité des régimes alimentaires à visée thérapeutique sur les symptômes comportementaux ou digestifs des enfants et adolescents porteurs d'un TSA.**

Néanmoins, nous ne pouvons exclure que ces conclusions soient à l'avenir en partie contredites par les recherches menées pour **identifier des phénotypes d'enfants avec TSA qui seraient de meilleurs répondeurs aux interventions diététiques**. L'étude de Spilioti et al (2013) pointait notamment que les enfants présentant un TSA associé à des troubles du métabolisme du glucose pourraient représenter une population potentiellement sensible aux effets du régime cétogène.

Les données actuelles de la littérature concernant l'efficacité des régimes à visée thérapeutique ne permettent donc pas d'expliquer la persistance de l'utilisation de ceux-ci par les parents d'enfants ou adolescents avec TSA. **Elle semble être influencée par d'autres facteurs**, répartis en deux grands axes : ceux liés à la symptomatologie de l'enfant et ceux liés au fonctionnement parental.

D'une part, l'étude de Rubenstein et al (2018) (60) montrait que certaines caractéristiques cliniques de l'enfant étaient associées à l'usage des régimes sans gluten : la présence d'une

régression développementale ou de **symptômes gastrointestinaux** et la **sévérité du TSA** en cas de présence concomitante de troubles digestifs.

D'autre part, nous avons retrouvé 4 études observationnelles (67–70) et une étude qualitative (71) analysant des facteurs propres aux parents. Il est à noter que ces études ne concernaient que les **régimes sans gluten avec ou sans caséine**, qui sont à la fois les plus répandus et probablement les **plus faciles à mettre en place sans supervision d'un médecin ou d'une diététicienne**. Ces études, bien que menées avec des schémas expérimentaux et des références théoriques différentes, nous ont permis de dégager quelques points intéressants. Premièrement, les 3 études (67–69) s'intéressant à la perception parentale de l'efficacité du RSGSC montraient **qu'une majorité des parents rapportait une amélioration des symptômes digestifs et des troubles du comportement de leur enfant après l'instauration du régime**, notamment en cas d'éviction stricte et sur une longue durée (plus de 6 mois). Les symptômes sur lesquels le régime était rapporté comme le plus efficace étaient **les symptômes gastrointestinaux, les allergies, la concentration et l'attention**. Nous pouvons faire l'hypothèse d'un possible biais d'évaluation (le biais de complaisance (96)), dans laquelle la perception parentale des symptômes de l'enfant serait directement influencée par le fait que le parent ait choisi un type d'intervention considéré par lui comme positif et probablement efficace sur certains symptômes.

Deuxièmement, les études de Winburn et al (2014)(69) et Marsden et al (2019)(70) ont mis en évidence plusieurs facteurs semblant influencer le recours au RSGC par les parents d'enfants avec TSA. Cette décision apparaissait favorisée par :

- Les croyances parentales, concernant **les causes du TSA** (suspicion par les parents d'une origine alimentaire ou environnementale) ou **l'efficacité supposée du RSGSC** ;
- Des facteurs relevant de la psychologie personnelle des parents, comme un **plus fort sentiment de regret anticipé**, le **besoin d'être acteur du soin de son enfant** ou de retrouver un **sentiment d'efficacité personnelle** ;

- L'influence de l'environnement relationnel a été pointée, que ce soit la perception par les **parents de pressions (favorables ou défavorables) quant à l'essai du RSGSC de la part de leur entourage familial ou médical**, mais aussi le rôle **des réseaux de soutien entre parents**, notamment via le développement exponentiel des **outils numériques**.

Enfin, l'étude qualitative publiée par Rochedy en 2019 (71) a mis au jour des nombreuses pistes intéressantes concernant les déterminants du choix des parents quant à l'essai du RSGSC pour leur enfant. Une des dimensions les plus riches était la question de la **place des outils numériques** dans ce choix. Ces médias semblaient en effet remplir plusieurs fonctions : **accès à l'information, recherche de témoignages porteurs d'espoirs, soutien entre pairs et partage expérientiel au sein d'une communauté perçue comme bienveillante**. L'auteur qualifiait les médias sociaux de « nouveau cercle de soutien social multidimensionnel », ayant un rôle affectif, cognitif, matériel et normatif, où les interactions sont « porteuses d'*empowerment* ». Analysé au travers du modèle du *care*, le choix parental d'un recours au RSGSC apparaissait comme **un moyen de redevenir acteur du soin de leur enfant, de monter en expertise et de correspondre à une norme sociale de « bonne parentalité »**. Ce choix se faisait néanmoins au prix **d'un coût logistique, financier et social considérable**, qui semblait **influencer la compliance au régime à moyen et long terme**.

4.2 COMPARAISON A LA LITTERATURE EXISTANTE

Ces éléments peuvent être comparés à la littérature concernant le domaine plus vaste de **l'utilisation des médecines complémentaires et alternatives (MCA) dans le cadre du TSA de l'enfant et de l'adolescent**. Nous avons choisi l'exemple de quatre études étudiant la question de la prévalence de l'usage des MCA, ainsi que les facteurs corrélés à leur usage.

Parue en 2015, l'étude de Salomone et al.(22) évaluait la prévalence et les facteurs corrélés à l'usage des MCA pour les enfants avec TSA en Europe. Basée sur un sondage sur internet mené dans plusieurs pays européens et touchant un effectif de 1680 enfants de moins de 7

ans, elle montrait que 47% des parents avaient utilisé des MCA dans les 6 mois précédents. Le taux d'utilisation des MCA était significativement plus élevé en Europe de l'Est (66 %) qu'en Europe de l'Ouest (41 %, $p < 0.001$), du Nord (46 %, $p < 0.001$) et du Sud (40 %, $p < 0.001$). Les méthodes les plus fréquentes étaient les régimes alimentaires et les suppléments nutritionnelles (24%), avec 15% des familles ayant eu recours aux vitamines et 13% aux régimes sans gluten et/ou sans caséine. Plusieurs facteurs étaient corrélés à l'utilisation des RAVT : un faible niveau verbal chez l'enfant (+30% d'augmentation de la probabilité d'utilisation), un plus haut niveau éducatif parental (+35%) et l'utilisation de médicaments prescrits sur ordonnance (+62%).

Également publiée en 2015, l'étude de Owen-Smith et al.(97), réalisée au Etats-Unis, analysait les résultats d'un sondage sur internet mené auprès de 1084 parents d'enfants et adolescents avec TSA, âgés de moins de 18 ans, suivis par un groupe de recherche privé (le *Mental Health Research Network*). 88% des parents rapportaient un usage vie entière d'un ou plusieurs types de MCA pour leur enfant. 21.7% avaient déjà essayé les RAVT et 15.7% les utilisaient encore. 71% des répondants ont indiqués que ces régimes avaient été modérément ou très bénéfiques. Les facteurs suivants étaient significativement associés à l'usage des MCA : le niveau d'éducation parental (parents ayant fait des études supérieures), le jeune âge de l'enfant, la fréquentation de classes spécialisées et la prise de psychotropes. Il est à noter que dans cette étude, la sévérité des symptômes de l'enfant n'a pas été directement mesurée.

Déjà citée dans notre introduction, la revue systématique publiée en 2017 par Höfer et al.(19) sur l'utilisation des MCA chez les enfants et adolescents avec TSA a mis en évidence que les résultats de certaines études étaient en faveur d'une association positive entre la sévérité des symptômes du TSA et le recours aux MCA, une relation entre le jeune âge de l'enfant et le recours aux régimes alimentaires à visée thérapeutique, une association significative entre un niveau d'éducation parental plus élevé et une utilisation plus fréquente des MCA.

En 2018, Lindly et al.(98) ont publié une étude à méthode mixte (design quantitatif et qualitatif) ayant pour objectif principal de mieux comprendre les facteurs influençant la décision parentale d'utiliser les approches de santé complémentaires (« *complementary health approaches* », synonyme de MCA) pour leur jeune enfant porteur d'un TSA. Ce sondage a été mené aux Etats-Unis auprès de parents d'enfant diagnostiqués avec un TSA, âgés de 2 à 10 ans et suivi dans des services spécialisés de villes situées dans des Etats différents (Denver, Colorado ; Los Angeles, California and Portland, Oregon), avec un échantillon final de 352 enfants. 44.9% des enfants utilisaient au moins un type de MCA actuellement, dont les plus fréquents étaient les vitamines (33.2%), la phytothérapie (13.4%) et les RAVT (13.1%). 4 facteurs ont été significativement associés à l'usage des MCA (après ajustement) : l'âge de l'enfant (décroissance de l'usage avec le vieillissement de l'enfant), la croyance que le TSA entraînait des conséquences majeures sur la vie de l'enfant, la localisation géographique et l'utilisation de médicaments. L'étude qualitative menée sur ces 4 facteurs a mis en évidence les thèmes suivants :

1. Influence de l'âge de l'enfant :

- Les MCA peuvent être vues par les parents comme **n'étant plus nécessaires quand celui-ci grandit** (car ses symptômes sont améliorés, il est mieux pris en charge ou les MCA ne semblent plus efficaces).
- Certains parents ont l'impression qu'il y a **une période critique pour agir** quand l'enfant est encore jeune.
- Certains parents **perçoivent les MCA comme aussi sûres ou plus sûres** pour leur jeune enfant que les interventions conventionnelles.

2. Influence de la croyance que le TSA entraîne des conséquences majeures sur la vie de l'enfant :

- Les parents **essaient de réduire l'impact du TSA sur la vie de leur enfant en utilisant les MCA** : ils souhaitent améliorer les symptômes de leur enfant, voire pensent que le recours aux MCA pourrait guérir le TSA.
- Certains parents **pensent que les interventions conventionnelles sont inefficaces pour soigner le TSA**, car elles ne cherchent pas à solutionner le problème de fond.

- **Les MCA sont perçues comme efficaces.**
3. Influence de la localisation géographique :
 - Les MCA sont **largement acceptées** par la communauté au sein de laquelle vit la famille.
 - Les MCA sont très **facilement accessibles** près du lieu de vie.
 4. Influence de la prise de médicaments : l'usage de médicaments est associé à l'usage des MCA. En fonction des symptômes de leur enfants, les parents expliquent avoir recours aux interventions qu'ils jugent le plus efficace pour « optimiser » la santé de celui-ci, tout en essayant de **n'utiliser les médicaments qu'en dernier recours en raison de leurs effets indésirables.**

En résumé, les résultats de ces quatre études sont cohérents avec ceux retrouvés dans notre revue de la littérature, avec **des chiffres de prévalence d'utilisation actuelle des RAVT situés entre 11 et 15%**. Les RAVT et les MCA semblent également partager des facteurs communs associés à la fréquence de leur usage : **le jeune âge de l'enfant, un niveau d'éducation parental élevé, l'utilisation concomitante de traitements médicamenteux.** La question de **l'impact de la sévérité des symptômes du TSA** de l'enfant sur le choix du recours au RAVT ou aux MCA n'est pas toujours mesurée directement, mais une grande partie de ces études retrouve des arguments indirects en sa faveur (faible niveau verbal, fréquentation de classes spécialisée, perception de l'impact de la maladie par les parents, utilisation de médicaments psychotropes). Les informations des études qualitatives ou mixtes, comme celle de Lindly et al.(98), nous apportent des informations supplémentaires quant aux déterminants des choix parentaux en faveur des MCA.

L'étude qualitative de Wilson et al.(99), publiée en 2021, éclaire d'une façon complémentaire les facteurs influençant les décisions thérapeutiques des parents d'enfants avec TSA. Cette étude qualitative basée sur une analyse thématique de questionnaires et d'entretiens semi-structurés avec 14 parents mettait en évidence 3 thèmes principaux :

1. Réussir à trouver les interventions adaptées : la recherche des parents était décrite comme basée sur les **recommandations officielles** mais aussi leurs propres **recherches d'informations auprès de diverses sources, dont internet** et les **autres parents d'enfants avec TSA**, dont l'expérience et l'avis étaient prises très au sérieux.
2. Remplir les besoins de l'enfant et de la famille : l'importance de **respecter les besoins particuliers de leur enfant avec TSA** était particulièrement soulignée de la part des parents, qui attendaient un respect de ceux-ci de la part des professionnels accompagnant leur enfant. Ils mettaient également en avant la nécessité de **prendre en compte les besoins de toute la famille** lors du choix des interventions. La question de la place de la gestion **du stress parental** était également abordée.
3. Acceptabilité et accès : les parents rapportaient prendre en compte l'expérience des professionnels, leurs qualités relationnelles, leur propre perception de l'efficacité des traitements via un processus d'essais-erreurs, ainsi que l'intensité des thérapies proposées. La question du coût des interventions, de leur disponibilité et de leur accessibilité logistique étaient également des facteurs décrits comme importants.

Enfin, il nous apparaît intéressant de terminer cette discussion en abordant la notion de « parenting self-efficacy » (que l'on peut traduire par « auto-efficacité parentale » ou « auto-efficacité dans la parentalité »), explorée par exemple dans l'article de Kurzrok et al.(100), publié en 2021. La *parenting self-efficacy* est définie par la **confiance qu'a la personne dans sa capacité à réussir les tâches nécessaires à l'éducation d'un enfant**. Elle représente une sous-catégorie du concept plus large de « *self-efficacy* » (auto-efficacité), élaboré dans le cadre de la théorie sociale cognitive de Bandura. **Les parents expérimentant une plus forte parenting self-efficacy sont décrits comme moins stressés et se sentant plus aptes à faire face aux contraintes familiales**. Les résultats de cette étude montraient que **lorsque les parents ont un sentiment plus élevé d'être impliqué dans l'intervention pour leur enfant et qu'ils étaient satisfaits de l'entraînement associé, leur parenting self-efficacy était plus élevée**. A l'inverse, lorsque les parents rapportaient expérimenter un

fardeau social et financier plus élevé, leur *parenting self-efficacy* diminuait. Si nous mettons en perspective les résultats de cette étude avec ceux de l'article de Rochedy (2019)(71), il apparaît que **le recours des parents aux régimes alimentaires à visée thérapeutique pourrait être un moyen pour eux d'essayer d'augmenter leur sentiment d'auto-efficacité.** Nous faisons l'hypothèse que l'utilisation de ces stratégies thérapeutiques par les parents d'enfants avec TSA pourrait agir comme une **source d'espoir, introduisant une dynamique de lutte contre le stress parental, la souffrance psychique liée aux difficultés de projection dans l'avenir ou les pathologies réactionnelles (dépression, anxiété) et autres troubles psychiques (qui sont plus fréquents chez ces parents)** (100–102).

4.3 LIMITES

Notre recherche a comporté plusieurs biais de sélection des données. La recherche et la sélection des articles n'a été menée que par un seul investigateur, sans intervention d'un documentaliste spécialisé. Elle s'est limitée à l'examen de la littérature scientifique accessible via des moteurs de recherche électroniques, rédigée en langue anglaise ou française, ayant fait l'objet d'une publication et n'a pas comporté de recherche de la littérature grise. Nous n'avons pas cherché à contacter des experts du domaine (pour vérifier que certains articles n'auraient pas été oubliés). Par ailleurs, nous n'avons pas publié de protocole en amont de la réalisation de la recherche, ce qui a pu affecter la transparence du processus de celle-ci.

5 CONCLUSION

En conclusion, notre revue exploratoire de la littérature scientifique parue depuis 2012 n'a pas retrouvé de nouvelles données probantes en faveur de l'efficacité des régimes alimentaires à visée thérapeutique chez les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme. Malgré ce constat, ce type d'intervention continue d'être utilisé pour 11% à 15% des jeunes patients autistes vivant dans les pays occidentaux. Au vu des nouvelles connaissances sur le rôle du système immunitaire et du *microbiota-gut-brain axis* dans la physiopathologie du TSA, de nouvelles pistes thérapeutiques dans des domaines contigus apparaissent plus prometteuses car potentiellement mieux ciblées (probiotiques, thérapie de transfert de microbiote (103)). Néanmoins, il n'est pas exclu que certaines sous-populations d'enfants avec TSA (présentant par exemple des troubles métaboliques innés) puissent bénéficier du régime cétogène. La recherche sur ces sujets est encore embryonnaire et de nouvelles études expérimentales de bonne qualité méthodologique devront être menées.

Par ailleurs, le choix parental du recours aux régimes alimentaires à visée thérapeutique paraît sous-tendu par de multiples facteurs autres que les preuves scientifiques de leur efficacité. Parmi eux, nous retrouvons les troubles de l'enfant et leur sévérité, certaines caractéristiques socio-démographiques, les croyances et représentations parentales concernant le soin et le TSA, ainsi que les expériences relationnelles et psychologiques vécues par les parents. La poursuite des recherches permettant de mieux connaître les déterminants du choix parental concernant les interventions thérapeutiques spécifiques à l'autisme apparaît nécessaire. Enfin, il nous semble primordial de continuer le développement de programmes ayant pour but de favoriser l'implication des parents dans les soins de leur enfant porteur d'un TSA, avec pour objectif global l'amélioration de leur qualité de vie et de leur santé mentale (104).

THÈSE SOUTENUE PAR : Gaëlle BOURDAROT

TITRE : UTILISATION DES RÉGIMES ALIMENTAIRES À VISÉE THÉRAPEUTIQUE CHEZ
LES ENFANTS ET ADOLESCENTS AVEC TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME :
UNE REVUE EXPLORATOIRE DE LA LITTÉRATURE

CONCLUSION :

En conclusion, notre revue exploratoire de la littérature scientifique parue depuis 2012 n'a pas retrouvé de nouvelles données probantes en faveur de l'efficacité des régimes alimentaires à visée thérapeutique chez les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme. Malgré ce constat, ce type d'intervention continue d'être utilisé pour 11% à 15% des jeunes patients autistes vivant dans les pays occidentaux. Au vu des nouvelles connaissances sur le rôle du système immunitaire et du *microbiota-gut-brain axis* dans la physiopathologie du TSA, de nouvelles pistes thérapeutiques dans des domaines contigus apparaissent plus prometteuses car potentiellement mieux ciblées (probiotiques, thérapie de transfert de microbiote (103)). Néanmoins, il n'est pas exclu que certaines sous-populations d'enfants avec TSA (présentant par exemple des troubles métaboliques innés) puissent bénéficier du régime cétogène. La recherche sur ces sujets est encore embryonnaire et de nouvelles études expérimentales de bonne qualité méthodologique devront être menées.

Par ailleurs, le choix parental du recours aux régimes alimentaires à visée thérapeutique paraît sous-tendu par de multiples facteurs autres que les preuves scientifiques de leur efficacité. Parmi eux, nous retrouvons les troubles de l'enfant et leur sévérité, certaines caractéristiques socio-démographiques, les croyances et représentations parentales concernant le soin et le TSA, ainsi que les expériences relationnelles et psychologiques vécues par les parents. La poursuite des recherches permettant de mieux connaître les déterminants du choix parental

concernant les interventions thérapeutiques spécifiques à l'autisme apparaît nécessaire. Enfin, il nous semble primordial de continuer le développement de programmes ayant pour but de favoriser l'implication des parents dans les soins de leur enfant porteur d'un TSA, avec pour objectif global l'amélioration de leur qualité de vie et de leur santé mentale.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 31/08/2021

LE DOYEN

Pr. Patrice MORAND

Le Doyen de l'UFR de Médecine

Pr. Patrice MORAND



LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Thierry BOUGEROL

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primer*. janv 2020;6(1):5.
2. Lai M-C, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *The Lancet*. mars 2014;383(9920):896-910.
3. Baghdadli A, Majorel J, Grossmann F. Trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant. *EMC - Psychiatrie/Pédopsychiatrie* 2018;15(2):1-6 [Article 37-201-G-10].
4. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *The Lancet*. août 2018;392(10146):508-20.
5. CDC. Data and Statistics on Autism Spectrum Disorder | CDC [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
6. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 20 mars 2017;38(1):81-102.
7. Chaste P, Delorme R, Leboyer M. Facteurs génétiques impliqués dans l'autisme : revue de la littérature et recommandations cliniques. *EMC - Psychiatrie/Pédopsychiatrie* 2015;12(1):1-9 [Article 37-201-H-15].
8. Bonnet-Brilhault F. L'autisme : un trouble neuro-développemental précoce. *Arch Pédiatrie*. avr 2017;24(4):384-90.
9. Pape K, Tamouza R, Leboyer M, Zipp F. Immunoneuropsychiatry — novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol*. juin 2019;15(6):317-28.
10. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol*. févr 2020;19(2):179-94.
11. Crocq Marc-Antoine. DSM-5®: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux / American psychiatric association ; coordination générale de la traduction française Marc-Antoine Crocq et Julien Daniel Guelfi ; directeurs de l'équipe de la traduction française Patrice Boyer, Marc-Antoine Crocq, Julien Daniel Guelfi... [et al.]. 5e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. lvii+1114.
12. ICD-11 - ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f437815624>
13. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *PEDIATRICS*. 1 mai 2014;133(5):872-83.
14. Clappison E, Hadjivassiliou M, Zis P. Psychiatric Manifestations of Coeliac Disease, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. janv 2020;12(1):142.
15. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. janv 2020;145(1):e20193447.
16. Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_953959/fr/autisme-et-autres-troubles-envahissants-du-developpement-interventions-educatives-et-therapeutiques-coordonnees-chez-l-enfant-et-l-adolescent

17. Zwaigenbaum L, Penner M. Autism spectrum disorder: advances in diagnosis and evaluation. *BMJ*. 21 mai 2018;k1674.
18. Traditional, Complementary and Integrative Medicine [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine>
19. Höfer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of complementary and alternative medicine in children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review. *Autism*. mai 2017;21(4):387-402.
20. Ip A, Zwaigenbaum L, Brian JA. La prise en charge et le suivi du trouble du spectre de l'autisme une fois le diagnostic posé. *Paediatr Child Health*. 24 oct 2019;24(7):469-77.
21. Perrin JM, Coury DL, Hyman SL, Cole L, Reynolds AM, Clemons T. Complementary and Alternative Medicine Use in a Large Pediatric Autism Sample. *Pediatrics*. nov 2012;130(Supplement 2):S77-82.
22. Working Group 4, COST Action 'Enhancing the Scientific Study of Early Autism', Salomone E, Charman T, McConachie H, Warreyn P. Prevalence and correlates of use of complementary and alternative medicine in children with autism spectrum disorder in Europe. *Eur J Pediatr*. oct 2015;174(10):1277-85.
23. Schlienger JL. Prescription d'un régime alimentaire. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* 2015;12(1):1-11 [Article 10-460-A-10]..
24. Lecerf Jean-Michel. Nutrition préventive et thérapeutique / Jean-Michel Lecerf, Jean-Louis Schlienger. 2e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2020. xiii+382.
25. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. juin 2018;3(2):175-92.
26. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Epilepsy Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 24 juin 2020 [cité 24 août 2021];2020(6). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001903.pub5>
27. Rapport Afssa : Efficacité et innocuité des régimes sans gluten et sans caséine proposés à des enfants présentant des troubles envahissants du développement (autisme et syndromes apparentés) - Centre de Ressources Autisme Rhône-Alpes - CRA [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <http://www.cra-rhone-alpes.org/spip.php?article773>
28. Millward C, Ferriter M, Calver SJ, Connell-Jones GG. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 avr 2008;(2):CD003498.
29. Recommendations | Autism spectrum disorder in under 19s: support and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg170/chapter/Recommendations>
30. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Scotland, Healthcare Improvement Scotland. Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders: a national clinical guideline. 2016.
31. New Zealand, Ministry of Health. New Zealand autism spectrum disorder: guideline. 2016.
32. JBI Manual for Evidence Synthesis - JBI Manual for Evidence Synthesis - JBI GLOBAL WIKI [Internet]. [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: <https://wiki.jbi.global/display/MANUAL/JBI+Manual+for+Evidence+Synthesis>

33. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2 oct 2018;169(7):467.
34. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol.* déc 2018;18(1):143.
35. Autism Spectrum Disorder - MeSH - NCBI [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sid2nomade-2.grenet.fr/mesh/2009775>
36. Diet Therapy - MeSH - NCBI [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sid2nomade-2.grenet.fr/mesh/68004035>
37. Les fondamentaux de l'épidémiologie. Rennes: EHESP; 2021. 231 p. (Vade-mecum pro).
38. Frappé Paul. Initiation à la recherche / [guide initié par l']Association française des jeunes chercheurs en médecine générale ; [édité et préfacé par Paul Frappé]; [illustrations de Wiebke Petersen]; [préface à la première édition par le professeur Pierre-Louis Druais]. [2e édition]. Saint-Cloud Paris: Global Média Santé CNGE; 2018. 224 p.
39. Pusponogoro HD, Ismael S, Firmansyah A, Sastroasmoro S, Vandenplas Y. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr.* nov 2015;104(11):e500-5.
40. Hyman SL, Stewart PA, Foley J, Cain U, Peck R, Morris DD, et al. The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *J Autism Dev Disord.* janv 2016;46(1):205-20.
41. Dutau G. Allergies alimentaires : symptômes, éléments du diagnostic et prise en charge. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* 2013;10(4):1-13 [Article 10-386-A-10].
42. Lecerf JM. Autism and diet : nothing to do? *Corresp M H D N.* févr 2017;21(1-2):38-42.
43. Dozières-Puyravel B, Auvin S. Régime cétogène dans les épilepsies de l'enfant. *Prat Neurol - FMC.* sept 2017;8(3):132-43.
44. Mentella MC, Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients.* avr 2020;12(4):944.
45. Suskind DL, Lee D, Kim Y-M, Wahbeh G, Singh N, Braly K, et al. The Specific Carbohydrate Diet and Diet Modification as Induction Therapy for Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Diet Controlled Trial. *Nutrients.* déc 2020;12(12):3749.
46. Braly K, Williamson N, Shaffer ML, Lee D, Wahbeh G, Klein J, et al. Nutritional Adequacy of the Specific Carbohydrate Diet in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* nov 2017;65(5):533-8.
47. Suskind DL, Wahbeh G, Gregory N, Vendettuoli H, Christie D. Nutritional Therapy in Pediatric Crohn Disease: The Specific Carbohydrate Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2014;58(1):87-91.
48. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature.* mars 2015;519(7541):92-6.
49. Schlienger Jean-Louis. Nutrition clinique pratique: chez l'adulte, l'enfant et la personne âgée / sous la direction de Jean-Louis Schlienger ; dessins d'Anne-Christel Rolling. 3e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. xv+374.
50. Barrett JS. How to institute the low-FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(S1):8-10.

51. Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *World J Pediatr.* nov 2016;12(4):436-42.
52. Piwowarczyk A, Horvath A, Pisula E, Kawa R, Szajewska H. Gluten-Free Diet in Children with Autism Spectrum Disorders: A Randomized, Controlled, Single-Blinded Trial. *J Autism Dev Disord.* févr 2020;50(2):482-90.
53. Pedersen L, Parlar S, Kvist K, Whiteley P, Shattock P. Data mining the ScanBrit study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders: Behavioural and psychometric measures of dietary response. *Nutr Neurosci.* sept 2014;17(5):207-13.
54. Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg A-M, Reichelt KL, Parlar S, Jacobsen J, et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci.* 1 avr 2010;13(2):87-100.
55. El-Rashidy O, El-Baz F, El-Gendy Y, Khalaf R, Reda D, Saad K. Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study. *Metab Brain Dis.* déc 2017;32(6):1935-41.
56. González-Domenech PJ, Díaz Atienza F, García Pablos C, Serrano Nieto S, Herreros Rodríguez Ó, Gutiérrez-Rojas L, et al. Influence of a Gluten-free, Casein-free Diet on Behavioral Disturbances in Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorder: A 3-month Follow-up Pilot Study. *J Ment Health Res Intellect Disabil.* 31 oct 2019;12(3-4):256-72.
57. González-Domenech PJ, Díaz Atienza F, García Pablos C, Fernández Soto ML, Martínez-Ortega JM, Gutiérrez-Rojas L. Influence of a Combined Gluten-Free and Casein-Free Diet on Behavior Disorders in Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorder: A 12-Month Follow-Up Clinical Trial. *J Autism Dev Disord.* mars 2020;50(3):935-48.
58. Navarro F, Pearson DA, Fatheree N, Mansour R, Hashmi SS, Rhoads JM. Are 'leaky gut' and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? *Nutr Neurosci.* mai 2015;18(4):177-85.
59. Adams J, Audhya T, Geis E, Gehn E, Fimbres V, Pollard E, et al. Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder—A Randomized, Controlled 12-Month Trial. *Nutrients.* 17 mars 2018;10(3):369.
60. Rubenstein E, Schieve L, Bradley C, DiGuseppi C, Moody E, Thomas K, et al. The prevalence of gluten free diet use among preschool children with autism spectrum disorder: Gluten free diet in children with ASD. *Autism Res.* janv 2018;11(1):185-93.
61. de Magistris L, Picardi A, Siniscalco D, Riccio MP, Sapone A, Cariello R, et al. Antibodies against Food Antigens in Patients with Autistic Spectrum Disorders. *BioMed Res Int.* 2013;2013:1-11.
62. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *The Lancet.* 6 janv 2018;391(10115):70-81.
63. Alessandria C, Caviglia GP, Campion D, Nalbhone F, Sanna C, Musso A, et al. HLA-DQ Genotyping, Duodenal Histology, and Response to Exclusion Diet in Autistic Children With Gastrointestinal Symptoms: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2019;69(1):39-44.
64. Srinivasan S, O'Rourke J, Bersche Golas S, Neumeyer A, Misra M. Calcium and Vitamin D Supplement Prescribing Practices among Providers Caring for Children with Autism Spectrum Disorders: Are We Addressing Bone Health? *Autism Res Treat.* 2016;2016:1-6.
65. Marí-Bauset S, Llopis-González A, Zazpe I, Marí-Sanchis A, Suárez-Varela MM. Nutritional Impact of a Gluten-Free Casein-Free Diet in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* févr 2016;46(2):673-84.

66. Błażewicz A, Szymańska I, Astel A, Stenzel-Bembenek A, Dolliver WR, Makarewicz A. Assessment of Changes over Time of Lipid Profile, C-Reactive Protein Level and Body Mass Index in Teenagers and Young Adults on Different Diets Belonging to Autism Spectrum Disorder. *Nutrients*. 26 août 2020;12(9):2594.
67. Pennesi CM, Klein LC. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: Based on parental report. *Nutr Neurosci*. mars 2012;15(2):85-91.
68. Harris C, Card B. A pilot study to evaluate nutritional influences on gastrointestinal symptoms and behavior patterns in children with Autism Spectrum Disorder. *Complement Ther Med*. déc 2012;20(6):437-40.
69. Winburn E, Charlton J, McConachie H, McColl E, Parr J, O'Hare A, et al. Parents' and Child Health Professionals' Attitudes Towards Dietary Interventions for Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. avr 2014;44(4):747-57.
70. Marsden REF, Francis J, Garner I. Use of GFCF Diets in Children with ASD. An Investigation into Parents' Beliefs Using the Theory of Planned Behaviour. *J Autism Dev Disord*. sept 2019;49(9):3716-31.
71. Rochedy A. La bonne parentalité dans l'assiette: Autismes et régimes « sans ». *Rev Sci Soc*. 20 mai 2019;(61):56-65.
72. Marí-Bauset S, Zazpe I, Mari-Sanchis A, Llopis-González A, Morales-Suárez-Varela M. Evidence of the Gluten-Free and Casein-Free Diet in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *J Child Neurol*. 1 déc 2014;29(12):1718-27.
73. E S. [Gluten-free diet in infantile autism. A therapeutic trial]. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke*. 1 févr 1991;111(6):704-7.
74. Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L. The Gluten-Free, Casein-Free Diet In Autism: Results of A Preliminary Double Blind Clinical Trial. *J Autism Dev Disord*. 1 avr 2006;36(3):413-20.
75. Seung H, Rogalski Y, Shankar B, Elder J. The Gluten-and Casein-Free Diet and Autism: Communication Outcomes From a Preliminary Double-Blind Clinical Trial. *J Med Speech-Lang Pathol*. 1 déc 2007;15.
76. Konstantynowicz J, Nguyen TV, Kaczmarski M, Jamiolkowski J, Piotrowska-Jastrzebska J, Seeman E. Fractures during growth: potential role of a milk-free diet. *Osteoporos Int*. 1 déc 2007;18(12):1601-7.
77. Hediger ML, England LJ, Molloy CA, Yu KF, Manning-Courtney P, Mills JL. Reduced Bone Cortical Thickness in Boys with Autism or Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 1 mai 2008;38(5):848-56.
78. Piwowarczyk A, Horvath A, Łukasik J, Pisula E, Szajewska H. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr*. 1 mars 2018;57(2):433-40.
79. Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nødland M. A Randomised, Controlled Study of Dietary Intervention in Autistic Syndromes. *Nutr Neurosci*. 1 janv 2002;5(4):251-61.
80. Johnson CR, Handen BL, Zimmer M, Sacco K, Turner K. Effects of Gluten Free / Casein Free Diet in Young Children with Autism: A Pilot Study. *J Dev Phys Disabil*. 1 juin 2011;23(3):213-25.
81. Keller A, Rimestad ML, Friis Rohde J, Holm Petersen B, Bruun Korfitsen C, Tarp S, et al. The Effect of a Combined Gluten- and Casein-Free Diet on Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 30 janv 2021;13(2):470.

82. Lee RWY, Corley MJ, Pang A, Arakaki G, Abbott L, Nishimoto M, et al. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. *Physiol Behav.* mai 2018;188:205-11.
83. Mu C, Corley MJ, Lee RWY, Wong M, Pang A, Arakaki G, et al. Metabolic Framework for the Improvement of Autism Spectrum Disorders by a Modified Ketogenic Diet: A Pilot Study. *J Proteome Res.* 3 janv 2020;19(1):382-90.
84. Spilioti M, Evangeliou AE, Tramma D, Theodoridou Z, Metaxas S, Michailidi E, et al. Evidence for treatable inborn errors of metabolism in a cohort of 187 Greek patients with autism spectrum disorder (ASD). *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2013 [cité 7 juin 2021];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2013.00858/abstract>
85. Castro K, Faccioli LS, Baronio D, Gottfried C, Perry IS, dos Santos Riesgo R. Effect of a ketogenic diet on autism spectrum disorder: A systematic review. *Res Autism Spectr Disord.* déc 2015;20:31-8.
86. Evangeliou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H, Spilioti M, Skarpalezou A, Makaronas N, et al. Application of a Ketogenic Diet in Children With Autistic Behavior: Pilot Study. *J Child Neurol.* 1 févr 2003;18(2):113-8.
87. Frye RE, Sreenivasula S, Adams JB. Traditional and non-traditional treatments for autism spectrum disorder with seizures: an on-line survey. *BMC Pediatr.* 18 mai 2011;11(1):37.
88. Endreffy I, Bjørklund G, Dicső F, Urbina MA, Endreffy E. Acid glycosaminoglycan (aGAG) excretion is increased in children with autism spectrum disorder, and it can be controlled by diet. *Metab Brain Dis.* avr 2016;31(2):273-8.
89. Nogay NH, Walton J, Roberts KM, Nahikian-Nelms M, Witwer AN. The Effect of the Low FODMAP Diet on Gastrointestinal Symptoms, Behavioral Problems and Nutrient Intake in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Pilot Trial. *J Autism Dev Disord.* août 2021;51(8):2800-11.
90. Graf-Myles J, Farmer C, Thurm A, Royster C, Kahn P, Soskey L, et al. Dietary Adequacy of Children with Autism Compared with Controls and the Impact of Restricted Diet. *J Dev Behav Pediatr.* sept 2013;34(7):449-59.
91. Sathe N, Andrews JC, McPheeters ML, Warren ZE. Nutritional and Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Pediatrics.* 1 juin 2017;139(6):e20170346.
92. Knivsberg A-M, Reichelt K-L, Høien T, Nødland M. Effect of a Dietary Intervention on Autistic Behavior. *Focus Autism Dev Disabil.* 1 nov 2003;18(4):248-57.
93. Gogou M, Kolios G. Are therapeutic diets an emerging additional choice in autism spectrum disorder management? *World J Pediatr WJP.* 2018;14(3):215-23.
94. Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Moreno C, Durán-Cutilla M, Ayora M, et al. Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics.* nov 2019;144(5):e20183218.
95. Monteiro MA, Santos AAA dos, Gomes LMM, Rito RVVF. AUTISM SPECTRUM DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW ABOUT NUTRITIONAL INTERVENTIONS. *Rev Paul Pediatr.* 2020;38:e2018262.
96. Clapin Alexis. Enquêtes médicales & évaluation des médicaments: de l'erreur involontaire à l'art de la fraude / Alexis Clapin. Gap: Editions désiris; 2018. 261 p.
97. Owen-Smith AA, Bent S, Lynch FL, Coleman KJ, Yau VM, Pearson KA, et al. Prevalence and predictors of complementary and alternative medicine use in a large insured sample of children with Autism Spectrum Disorders. *Res Autism Spectr Disord.* sept 2015;17:40-51.

98. Lindly OJ, Thorburn S, Heisler K, Reyes NM, Zuckerman KE. Parents' Use of Complementary Health Approaches for Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* mai 2018;48(5):1803-18.
99. Wilson M, Whelan T, Milne L, Hamilton D, Jacobs D, Pilkington P. A thematic analysis of influences on parents' autism intervention decisions. *Res Dev Disabil.* oct 2021;117:104035.
100. Kurzrok J, McBride E, Grossman RB. Autism-specific parenting self-efficacy: An examination of the role of parent-reported intervention involvement, satisfaction with intervention-related training, and caregiver burden. *Autism.* juill 2021;25(5):1395-408.
101. Shepherd D, Landon J, Goedeke S, Meads J. Stress and distress in New Zealand parents caring for a child with autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil.* avr 2021;111:103875.
102. Jokiranta E, Brown AS, Heinimaa M, Cheslack-Postava K, Suominen A, Sourander A. Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders. *Psychiatry Res.* mai 2013;207(3):203-11.
103. Kang D-W, Adams JB, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep.* 9 avr 2019;9(1):5821.
104. Da Paz NS, Wallander JL. Interventions that target improvements in mental health for parents of children with autism spectrum disorders: A narrative review. *Clin Psychol Rev.* févr 2017;51:1-14.
105. Lecerf JM. Régimes à la mode. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* 2017;14(1):1-9 [Article 10-460-B-10]

ANNEXES

Annexe 1 : Autres équations de recherche

Tableau 12 : Equation Web of Science – Recherche réalisée le 17/02/2021

	Termes de recherche	Résultats (nombre d'articles)
Population		
#1	TS=("Autism Spectrum Disorder*" OR autis* OR ASD)	59101
Intervention		
#2	TS=(diet* OR "diet therapy" OR diet OR "gluten free" OR "lactose free" OR "casein free" OR keto* OR "carbohydrate restricted" OR "no carbohydrate" OR "specific carbohydrate" OR atkins OR "low oxalate")	994812
Concepts combinés		
#3	#1 AND #2	1167
Limites		
#4	IC Timespan=2012-2021	890
Résultat final (nombre d'articles)		
		890

Tableau 13 : Equation PsycInfo – Recherche réalisée le 01/02/2021

	Termes de recherche	Résultats (nombre d'articles)
Population		
#1	DE Autism Spectrum Disorders OR AB autism OR AB ASD OR AB autistic	56800
Intervention		
#2	DE diets OR AB diet therapy OR AB diet OR AB gluten free OR AB lactose free OR AB casein free OR AB ketogenic OR AB carbohydrate restricted OR AB no carbohydrate OR AB specific carbohydrate OR AB atkins OR AB low oxalate	31935
Concepts combinés		
#3	#1 AND #2	369
Limites		
#4	Année de publication : 2012-2021	219
Résultat final (nombre d'articles)		
		219

Tableau 14 : Equation ISIDORE - Recherche réalisée le 04/02/2021

	Termes de recherche	Résultats (nombre d'articles)
Concepts combinés		
#1	(subject:autisme or subject:autistique) and (subject:régime or subject:diététique)	130
Limites		
#2	Depuis 2012 (inclus)	76
Résultat final (nombre d'articles)		
		76

Annexe 2 : Tableaux descriptifs des études analysées

Tableau 15 : Etudes expérimentales concernant les régimes sans gluten et/ou sans caséine

Identification de l'article <i>(par ordre chronologique)</i>	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats principaux	Propositions pour les recherches futures
Pedersen et al, 2014 (53) Nutritional Neuroscience	<p>Etude ScanBrit : 72 enfants, âgés de 4 à 11 ans, diagnostic de TED, groupe A : 38 enfants, groupe B : 34 enfants.</p> <p>27 enfants non inclus dans l'analyse (données insuffisantes).</p> <p>Parmi les 45 participants restants : 27 répondeurs potentiels identifiés (score à l'échelle ADHD-IV avant intervention >80^{ème} percentile).</p>	<p>Durée de l'étude : 24 mois.</p> <p>Intervention = régime sans gluten et sans caséine.</p> <p>Groupe A : RSGSC pendant les 24 mois.</p> <p>Groupe B : traitement et régime habituels pendant 12 mois, puis RSGSC pendant 12 mois.</p> <p>T0 : avant intervention. T1 : + 12 mois. T2 : + 24 mois (fin de l'intervention).</p>	<p>Evaluation du comportement (étude initiale) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ADOS, - GARS, - ADHD-IV, - VABS. <p>Influence sur les scores d'inattention et d'hyperactivité = effet le plus stable, retrouvé sur les différents instruments de mesure utilisés dans l'étude initiale.</p> <p>Examen de la corrélation entre la probabilité de devenir un répondeur et les variables explicatives suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ADHD-IV : score brut total à T0, - VABS : score standard total à T0, 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants âgés de 7 à 9 ans : probabilité plus élevée d'être un répondeur après 12 mois d'intervention par rapport aux enfants plus jeunes ou plus âgés. - Enfants du groupe A : probabilité plus faible d'être un répondeur à 12 mois par rapport à ceux du groupe B. - Absence d'influence du score initial à l'ADHD-IV sur la probabilité d'être répondeur à 12 mois. - Absence de corrélation entre l'appréciation de l'efficacité du RSGSC par les parents et l'efficacité mesurée sur l'échelle ADHD-IV. 	<p>Etudes évaluant plus précisément la perception des parents concernant l'efficacité du RSGSC (évaluation de l'efficacité au quotidien).</p> <p>Etudes intégrant des évaluations cognitives ainsi que l'observation du comportement et des capacités d'apprentissage de l'enfant en milieu scolaire.</p>

	Identification de 17 répondeurs et 10 non-répondeurs (amélioration cliniquement significative du score de l'ADHD-IV après intervention).		- ADOS score brut total à T0, - Age à T0, - Maintien du RSGSC 10 mois après la fin de l'intervention, - Evaluation de l'efficacité du RSGSC par les parents.		
Navarro et al, 2015 (58) Nutritional Neuroscience	12 sujets (6 groupe intervention / 6 groupe contrôle) ayant reçus un diagnostic de trouble autistique selon les critères du DSM-IV, Confirmé par ADI-R et ADOS. Age moyen groupe intervention 5.5 ans (de 4 à 7), groupe contrôle 6 ans (de 6 à 7 ans).	Durée de l'intervention : 4 semaines. Les 2 groupes suivent un RSGSL + reçoivent une supplémentation sous la forme d'un sachet par semaine, contenant une poudre soluble pouvant être mélangée à diverses préparations alimentaires, non différenciable entre les 2 groupes. RSGSL mis en place par les parents après entretien avec un diététicien. - Groupe intervention : RSGSL + supplémentation par une poudre alimentaire sans	Evaluation de la perméabilité intestinale : - Administration d'une dose orale de lactulose et mannitol (sucres). - Calcul du ratio des concentrations urinaires en Lactulose/Mannitol (augmentation en cas d'augmentation de la perméabilité intestinale). Evaluation du comportement / à T0, T1 (+ 2 semaines) et T2 (+ 4 semaines) : - ABC, - CBCL, - CPRS-R. Evaluation des symptômes gastro-intestinaux :	Perméabilité intestinale : Médiane des ratio L/M : aucune différence statistiquement significative entre les groupes à T0, T1 et T2. Comportement : Absence de comparaison possible entre les groupes (manque de données à T2). Symptômes gastro-intestinaux : Absence de comparaison possible entre les groupes (manque de données à T2).	Etudes prospectives, multicentriques, avec un design en cross-over (pour améliorer le recrutement et la compréhension des variations intra-individuelles de la perméabilité intestinale). Coupler le ratio L/M à de nouveaux marqueurs de la perméabilité intestinale comme la zonuline fécale.

		<p>lait et sans gluten (1g/kg de farine de riz brun).</p> <p>- Groupe contrôle : RSGSL + supplémentation par une poudre alimentaire contenant 0,5g/kg de poudre de gluten + 0,5g/kg de lait écrémé en poudre.</p>	<p>Questionnaire rempli quotidiennement par les parents.</p>		
<p>Pusponegoro et al, 2015 (39) Acta Paediatrica</p>	<p>74 sujets (38 groupe intervention, 36 groupe contrôle), diagnostiqués selon les critères du DSM IV-TR (autisme, syndrome d'asperger, TED-NOS), âge moyen 5.4 ans dans le groupe intervention (4.8–6.7), 5.1 ans dans le groupe contrôle (4.3 à 6.1). Analyse menée sur 50 sujets (24 groupe intervention, 26 groupe contrôle).</p>	<p>Durée de l'intervention : 7 jours.</p> <p>Groupe intervention : supplémentation par 11g de gluten et 12g de caséine, sous la forme de 6 biscuits par jour, tous les jours, pendant 7 jours consécutifs.</p> <p>Groupe placebo : prise de biscuits identiques en nombre, taille, forme et goût que les biscuits du groupe intervention, contenant 30g de riz.</p>	<p>Avant et après l'intervention :</p> <p>- Evaluation du niveau des comportements inadaptés : Questionnaire AWPC (tiré du PDDBI) rempli par les parents, guidés par un psychologue.</p> <p>- Evaluation de la sévérité des symptômes gastro-intestinaux : Questionnaire GSSI (basé sur les critères diagnostiques Rome III pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux).</p> <p>- Détermination des taux de I-FAB urinaires.</p>	<p>Scores AWPC : Décroissance significative du score dans les 2 groupes, sans différence entre les 2 groupes.</p> <p>GSSI et taux de I-FAB urinaires : Absence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes.</p>	<p>Etudes d'une plus longue durée d'observation.</p> <p>Etudes prenant en compte les facteurs externes comme les effets des thérapies reçues par l'enfant.</p> <p>Etudes explorant la pathogénèse des symptômes gastro-intestinaux et des dommages entérocytaires chez les enfants avec TSA.</p>

<p>Ghalichi et al, 2016 (51) World Journal of Pediatrics</p>	<p>80 enfants au total (40 groupe intervention / 40 groupe contrôle), diagnostiqué TSA par un psychiatre, confirmé par ADI-R, âge moyen 7.92 ans (SD +/- 3.37 ans).</p> <p>Analyse menée sur 76 sujets (38 groupe intervention, 38 groupe contrôle).</p>	<p>Durée de l'intervention : 6 semaines.</p> <p>Groupe intervention : régime sans gluten : - Remise toutes les semaines de pains, pâtes et biscuits sans gluten. - Appels téléphoniques « fréquents » aux parents. - Remise d'une brochure (liste de produits, recettes de cuisine sans gluten).</p> <p>Groupe contrôle : régime « habituel ».</p>	<p>Evaluation au début et à la fin de l'intervention :</p> <p>- Comportement : (GARS-2 (Gilliam Autism Rating Scale-2), administré par un psychiatre, après entretien avec les parents.</p> <p>- Symptômes gastro-intestinaux : Questionnaire ROME III, « parent report version » pour enfants et adolescents.</p>	<p>Comparaison avant-après de la moyenne des scores, séparément pour chaque groupe uniquement.</p> <p>Echelle GARS-2 : - Groupe intervention : Décroissance statistiquement significative du score global (p=0,002). - Groupe contrôle : Aucune différence statistiquement significative.</p> <p>Questionnaire ROME III : - Groupe intervention : décroissance statistiquement significative de - 57,56 % du score global (p<0,001). - Groupe contrôle : augmentation non significative.</p>	<p>Evaluer les facteurs biologiques et alimentaires optimisant et atténuant les effets thérapeutiques du RSG sur les enfants avec TSA.</p> <p>Rechercher des sous-populations de TSA qui répondraient le mieux à cette intervention.</p>
<p>Hyman et al, 2016 (40) Journal of Autism and Developmental Disorders</p>	<p>14 enfants (12 garçons, 2 filles), âge moyen : 3.78 ans (2.96–4.97), diagnostiqués TSA selon les critères du DSM-IV, confirmé par ADI-R et ADOS.</p>	<p>Intervention en 3 phases, d'une durée totale de 30 semaines.</p> <p>Phase 1 : 6 semaines / Mise en place du RSGSC chez tous les participants. - 2 sessions avec un diététicien à domicile (instructions directes et</p>	<p>Pendant la phase 1 : - Echelle de Bristol. - Journal de sommeil.</p> <p>Pendant la phase 2 : * Quotidien : journal de sommeil.</p>	<p>Critères de jugement comportementaux : - Aucune différence statistiquement significative après les différents types de tests de provocation alimentaire.</p> <p>Tolérance :</p>	

	<p>Bénéficiant tous du même programme ABA + orthophonie + ergothérapie + programme éducatif.</p> <p>Profils cognitifs varies et profils adaptatifs bas à modérément bas.</p>	<p>écrites, préparation de plans de repas). - Appels téléphoniques hebdomadaires.</p> <p>Phase 2 : 12 semaines / Tests de provocation alimentaire. - 4 types de tests : avec gluten (20g de farine de blé), avec caséine (22g de lait de vache en poudre), avec gluten et caséine, placebo (sans gluten ni caséine). - 12 épreuves alimentaires en tout : chaque participant reçoit chaque semaine 1 test de provocation alimentaire, administrés en 3 blocs successifs, selon un ordre randomisé à l'intérieur de chaque bloc.</p> <p>Phase 3 : 12 semaines / Phase de maintenance. Possibilité de continuer le RSGSC si souhaité par les parents.</p>	<p>* Hebdomadaire : relevé alimentaire des dernières 24h.</p> <p>* A chaque test de provocation alimentaire : - Echelle de Bristol, - Echelle de Conners abrégée (parents, instructeurs ABA, assistant de recherche). - Mesure de l'actigraphie. - Ritvo-Freeman Real Life Rating Scales.</p> <p>A la fin des phases 1, 2 et 3 (à + 6, + 18 et + 30 semaines) : - Relevé alimentaire des 3 derniers jours. - Bilan biologique avec NFS, ferritine, vitamine D.</p> <p>À tout moment de l'étude : recueil des événements indésirables.</p>	<p>- Absence d'altération cliniquement significative. - Absence de modification significative des apports nutritionnels entre le début et la fin de l'étude. - Augmentation significative de la consommation de fruits entre le début de l'étude et la fin de la phase 1.</p> <p>Évènements indésirables (EI) : - Aucun EI sérieux. - Survenue d'EI modérés ou légers (irritabilité, inconfort abdominale, diarrhée).</p> <p>Toutes les familles ont souhaité continuer le RSGSC après les 12 premières semaines.</p>	
Adams et al, 2018 (59) Nutrients	67 enfants, adolescents et adultes (de 3 à 60	Durée totale de 12 mois, durée du régime de 22 semaines.	Evaluation de la sévérité de l'autisme et du	Évaluations menées en aveugle :	

	<p>ans) diagnostiqués TSA selon des critères du DSM-5 ou IV, confirmé par l'ADOS et/ou la CARS-2.</p> <p>Groupe intervention : 37 participants (28 analysés, 9 perdus de vue).</p> <p>Groupe contrôle : 30 participants (27 analysés, 3 perdus de vue).</p>	<p>Traitement en plusieurs séquences additionnelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - J0 : Introduction supplémentation en minéraux et vitamines. - J30 : introduction supplémentation en acides gras essentiels. - J 60 : introduction sels de bain d'Epsom. - J 90 : introduction supplémentation en Carnitine. - J 180 : introduction supplémentation en enzymes digestifs. - J 210 : introduction du régime alimentaire. - J 365 : fin de l'intervention. <p>Régime « sain » sans gluten sans caséine et sans soja. Remise d'instructions écrites + présentation powerpoint 1h + 1h de consultation avec un nutritionniste.</p>	<p>fonctionnement global, au début et à la fin de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ADOS, - RIAS, - CARS-2, - SAS-Pro, - VABS-2, - ATEC, - PDD-BI, - SRS, - 6-GSI, - SSP, - ABC. <p>Tous les 3 mois (3, 6, 9, 12) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PGI-2 	<p>- RIAS : amélioration significative du QI non verbal du groupe traité par rapport au non-traité (+6,7 ± 11,4 VS -0,6 ± 10,7, p=0,009). Absence de différence au niveau du QI Verbal et Mémoire</p> <p>- ADOS : aucune différence.</p> <p>Evaluation en « semi-aveugle » :</p> <p>- CARS-2, SAS-Pro, VABS-2 : Amélioration significativement supérieure dans le groupe traité (-5,5 ± 5,2 VS -3,2 ± 3,7, p=0,03), (-0,93 ± 1,2 VS -0,33 ± 0,12), (18,4 ± 16 mois VS 4,3 ± 16 mois, p=0,008).</p> <p>Auto-questionnaires/questionnaires parentaux :</p> <p>- PDD-BI, ATEC, ABC, SRS, SSP, PGI-2, 6-GSI : Amélioration significativement supérieure dans le groupe traité (-35 ± 29 VS -11 ± 17, p=0,0002), (-28 % VS -6 %, p=0,00004), (-26 % VS -7 %, p=0,001), (-14 % VS -3 %, p=0,004), (12 % VS 2 %, p=0,0003), (1,24 ± 0,74 VS</p>	
--	---	---	---	--	--

				0,08 ± 0,54, p<0,00000001), (-30 % VS -10 %, p=0,05).	
Gonzales-Domenech et al, 2019 (56) Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities	28 enfants et adolescents diagnostiqués TSA, selon les critères de la CIM-10, âgés de 3 à 16 ans (moyenne de 8,1 ans (SD ± 3,9)), dont 25 garçons (89%). Groupe A : 12 patients. Groupe B 16 patients.	Suivi de 6 mois, dont intervention de 3 mois. Intervention = Régime sans gluten et sans caséine / Contrôle = « régime normal » (régime alimentaire habituel de l'enfant). Groupe A : 3 mois régime normal puis 3 mois RSGSC / Groupe B : 3 mois RSGSC puis 3 mois régime normal. RSGSC mis en place par les parents, après remise d'un guide.	Variables mesurées à T0, T1 (+ 3 mois) et T2 (+ 6 mois). - Comportement : ATEC Scale, ERC-III Scale, ABC Scale. - Observance du régime : food frequency questionnaire (élaboré par l'équipe de recherche et rempli en présence de l'évaluateur), concernant les 3 derniers mois. - Concentration urinaire en Beta-Casomorphine	Echelle ATEC : Diminution non statistiquement significative des scores après RSGSC. Echelles ERC-III et ABC : Aucune différence statistiquement significative. Observance : Décroissance significative de la consommation d'aliments contenant du gluten et de la caséine. Aucune différence statistiquement significative des concentrations urinaires en beta-casomorphine.	Eléments à inclure pour identifier des répondeurs potentiels : - Evaluation des comorbidités digestives, - Mesure de la perméabilité intestinale, - Au niveau gastro-intestinal : analyse du microbiote, de l'activité inflammatoire et enzymatique. - Etudes de possibles modifications structurelles et fonctionnelles au niveau cérébral. Autres variables à prendre en compte : - Diagnostics génétiques associés, - QI, - Autres interventions ayant des effets connus, Evaluer l'innocuité du régime.

<p>Piowarczyk et al, 2020 (52) Journal of Autism and Developmental Disorders</p>	<p>66 patients recrutés, diagnostiqués TSA selon les critères du DSM5 ou de la CIM-10 (autistic disorder), âgés de 36 à 69 mois (âge pré-scolaire), QI supérieur à 70.</p> <p>58 patients analysés (RSG = 28 / RG = 30).</p> <p>RSG : moyenne d'âge 45 mois (DS ± 11,0) ; 31 garçons (94%) et 2 filles (6%).</p> <p>RG : moyenne d'âge 46 mois (± 10,6) ; 25 garçons (76%) et 8 filles (24%).</p>	<p>Période de pré-inclusion : RSG pour tous les participants, puis randomisation après 8 semaines.</p> <p>Durée de l'intervention : 6 mois</p> <p>Groupe intervention : régime sans gluten. - Informations écrites remises aux parents par des diététiciens, session d'éducation thérapeutique pour les parents réalisées par des diététiciennes, possibilité d'appeler un diététicien si question.</p> <p>Groupe contrôle : régime contenant du gluten.</p>	<p>Critère principal : ADOS-2 (symptômes autistiques).</p> <p>Critères secondaires : - SCQ et ASRS (symptômes autistiques), - VABS-2 (comportements inadaptés) - Leiter International Performance Scale (compétences intellectuelles), - Questionnaire ROME III (symptômes gastro-intestinaux).</p> <p>Evaluation de l'observance au régime + calcul de l'apport en gluten : Relevé alimentaire des 3 derniers jours.</p>	<p>Critère principal : Aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes au score de l'ADOS-2.</p> <p>Critères secondaires : - Symptômes autistiques : Aucune différence entre les 2 groupes sur les différentes échelles. - Symptômes gastro-intestinaux : Aucune différence entre les 2 groupes. - Observance : Aucune différence entre les 2 groupes.</p>	<p>Etudes avec une durée plus longue</p> <p>Etudes chez des individus plus âgés</p>
<p>Gonzales-Domenech et al, 2020 (57) Journal of Autism and</p>	<p>37 enfants et adolescents, diagnostiqués TSA selon les critères de la CIM-10, âgés de</p>	<p>Suivi de 12 mois, dont intervention de 6 mois.</p> <p>Intervention = Régime sans gluten et sans caséine / Contrôle =</p>	<p>Variables mesurées à T0, T1 (+ 6 mois) et T2 (+12 mois).</p> <p>- Comportement :</p>	<p>Echelles ATEC et ABC : Aucune différence statistiquement significative.</p> <p>Echelle ERC-III : Diminution non statistiquement</p>	<p>Durée d'intervention d'au moins 6 mois.</p> <p>Méthodologie en double-aveugle.</p>

Developmental Disorders	<p>2 à 18 ans (moyenne de 8,9 ans, DS ± 4).</p> <p>Groupe A : 20 participants à T0, 13 garçons (65%). Groupe B : 17 participants à T0, 16 garçons (94%).</p>	<p>« régime normal » (régime alimentaire habituel de l'enfant).</p> <p>Groupe A : 6 mois régime normal puis 6 mois RSGSC / Groupe B : 6 mois RSGSC puis 6 mois régime normal.</p> <p>RSGSC mis en place par les parents, après remise d'un guide.</p>	<p>Echelles ATEC, ERC-III, ABC.</p> <p>- Observance du régime : relevé alimentaire des dernières 24 h</p> <p>- Concentration urinaire en Beta-Casomorphine</p>	<p>significative des scores après RSGSC (effet d=0,16).</p> <p>Concentration urinaire en Beta-Casomorphine : Diminution non statistiquement significative après le RSGSC.</p> <p>Observance du régime : 83,3 % bonne observance, 13,8 % intermédiaire, 3,4 % peu observants.</p>	<p>Evaluation d'éléments permettant d'identifier de potentiels répondeurs : comorbidités gastro-intestinales, perméabilité intestinale, microbiote intestinal, activité enzymatique et inflammatoire au niveau intestinal,</p> <p>Etude de possibles changements fonctionnels et structurels au niveau cérébral.</p>
-------------------------	--	---	--	--	--

Tableau 16 : Etudes observationnelles concernant les régimes sans gluten et/ou sans caséine

Identification de l'article <i>(par ordre chronologique)</i>	Population et intervention	Critères de jugement	Résultats principaux	Propositions pour les recherches futures
Pennesi and Klein, 2012 (67) Nutritional Neuroscience	387 parents d'enfants diagnostiqués TSA, 82% de garçons. Intervention évaluée : régime sans gluten et/ou sans caséine.	Sondage sur internet : - Données démographiques, - Diagnostic de l'enfant, - Connaissances à propos du RSGSC, - Croyances à propos du RSGSC, - Essai du RSGSC (observance, durée de l'intervention) - Efficacité observée (amélioration des comportements autistiques, de symptômes physiologiques ou des comportements sociaux), - Perception de la faisabilité d'un maintien du RSGSC sur le long terme.	- Les parents ayant éliminé tous les aliments contenant du gluten et/ou de la caséine rapportent une amélioration significativement supérieure des 3 types de symptômes de leur enfant, par rapport à ceux pratiquant une élimination partielle. - Les parents ayant essayé le RSGSC pendant 6 mois ou moins rapportaient une efficacité significativement moindre par rapport à des durées plus longues (6 mois à 1 an, 1 à 2 ans, plus de 2 ans), pour les 3 types de symptômes. - Le RSGSC était rapporté comme significativement plus efficace par les parents d'enfants ayant des symptômes gastro-intestinaux, des symptômes allergiques, des allergies alimentaires diagnostiquées et des sensibilités alimentaires suspectées (par rapport à ceux n'en ayant pas).	Evaluation de l'impact du degré d'observance au régime. Evaluation de l'efficacité du RSGSC en fonction de la durée de celui-ci. Explorer les sous-populations susceptibles d'être plus sensibles aux effets du RSGSC, (terrain allergique, symptômes gastro-intestinaux).
Harris and Card, 2012 (68)	13 parents d'enfants diagnostiqués TSA, âge moyen de l'enfant	Sondage sur internet : - Données générales et démographiques,	7 enfants (53.8%) sous RSGSC, mais consommant quand même 8.7 aliments contenant du gluten ou de la caséine par semaine (versus 53 dans le groupe non-RSGSC).	Réaliser de nouvelles études pour tester la

Complementary Therapies in Medicine	<p>9 +/- 1.9 (SD), 69,02% de garçons.</p> <p>Intervention évaluée : régime sans gluten et sans caséine</p>	<p>- <i>Food Frequency Questionnaire</i> (élaboré pour l'étude) : évaluation de l'observance au RSGSC.</p> <p>- Echelle GSRS : symptômes gastro-intestinaux.</p> <p>- Items de la CARS : sévérité des comportements autistiques.</p>	<p>Absence de différence significative au niveau des scores de la GSRS et de la CARS en fonction du régime alimentaire, absence d'influence du degré d'observance du RSGSC.</p> <p>100% des parents dont l'enfant suivant le RSGSC rapportaient que les symptômes gastro-intestinaux et le comportement de leur enfant s'étaient améliorés avec le RSGSC.</p>	validité et la fiabilité du <i>Food Frequency Questionnaire</i> élaboré pour cette étude.
De Magistris et al, 2013 (61) BioMed Research International	<p>162 enfants suivis par l'unité de pédopsychiatrie de l'hôpital universitaire de Naples, diagnostiqués TSA selon les critères du DSM-IV-TR, confirmé par ADI-R et ADOS, moyenne d'âge 7.4 +/- 5.1, 131 garçons, 31 filles, dont 31 enfants suivant un régime sans gluten et sans caséine, depuis 3 ans en moyenne.</p> <p>Sujets TSA divisés en 2 groupes : - Groupe TSA + régime « normal »,</p>	<p>1) Recherche de maladie cœliaque : - Sérologie : tTG-IgA, EMA-IgA, total des anticorps IgA. - Génotypage HLA DQ2 et DQ8 (uniquement pour les 2 groupes TSA).</p> <p>2) Evaluation de la perméabilité intestinale : test au lactulose/mannitol (LA/MA) : calcul de la moyenne du ratio LA/MA urinaire.</p> <p>3) Recherche d'anticorps sériques contre des antigènes alimentaires :</p>	<p>1) Recherche de maladie cœliaque : - Groupe TSA : 2 sérologies positives, 40% de présence de l'haplotype HLA DQ2/DQ8.</p> <p>2) Evaluation de la perméabilité intestinale : - 41 enfants TSA ont un ratio LA/MA augmenté, contre 1 enfant dans le groupe contrôle. - Ratio LA/MA urinaire significativement supérieur dans le groupe TSA + régime normal (0.046 +/- 0.010) par rapport au groupe contrôle (0.009 +/- 0.001) et au groupe TSA + RSGSC (0.033 +/- 0.006).</p> <p>3) Recherche d'anticorps sériques contre des antigènes alimentaires : - AGA-IgA : absence de différence significative entre les 3 groupes. AGA-IgG : moyenne significativement supérieure dans le groupe TSA + régime normal par rapport au groupe contrôle (40.4 +/- 3.1 U/mL versus 22.4 +/- 3.4 U/mL, $P < 0.005$) et par rapport au groupe TSA + RSGSC. Absence d'influence de la perméabilité intestinale.</p>	Des explorations complémentaires sont nécessaires pour identifier les phénotypes susceptibles de répondre le mieux aux interventions diététiques.

	<p>- Groupe TSA + RSGSC.</p> <p>Groupe contrôle : 44 enfants, sans problème de santé, moyenne d'âge 7.1 +/- 3.1, 27 garçons, 17 filles, tous suivant un régime « normal ».</p> <p>Echantillon total =</p>	<p>- IgG et IgA <i>anti-α-gliadin</i> (AGA) et <i>anti-deaminated α-gliadin peptides</i> (DPG).</p> <p>- IgG et IgE totaux.</p> <p>- IgE spécifiques : β-lactoglobuline, α-lactalbumine, gluten, caséine et lait.</p> <p>- IgG spécifiques : β-lactoglobuline, α-lactalbumine, gliadine (toutes fractions), caséine.</p> <p>- Comparaison des moyennes des taux.</p>	<p>- DPG IgA : taux significativement plus élevés dans le groupe TSA + régime normal par rapport au groupe contrôle (0.960 +/- 0.14 versus 0.34 +/- 0.07 U/mL; $P < 0.0001$). DPG IgG : taux significativement plus élevés dans les 2 groupes TSA par rapport au groupe contrôle (TSA + RN = 4.87 +/- 0.6 U/mL, TSA + RSGSC = 6.14 +/- 2.50 U/mL versus 1.27 +/- 0.16 U/mL, $P < 0.0001$). Absence d'influence de la perméabilité intestinale.</p> <p>- IgG totaux : aucune différence significative.</p> <p>IgG gliadine : significativement plus élevés dans le groupe TSA + RN par rapports au groupe TSA + RSGSC ($P < 0.0015$), mais sans différence par rapport au groupe contrôle.</p> <p>IgG caséine : significativement plus bas dans le groupe TSA + RSGSC par rapport aux groupes TSA + RN et contrôle ($P < 0.0015$).</p> <p>IgG β-lactoglobuline et α-lactalbumine: aucune différence entre les groupes TSA + RN et contrôle, mais décroissance significative dans le groupe TSA + RSGSC.</p> <p>Absence d'influence de la perméabilité intestinale.</p> <p>- IgE totaux : aucune différence significative.</p> <p>IgE spécifiques au lait : aucune différence entre les groupes TSA + RN et contrôle, mais décroissance significative dans le groupe TSA + RSGSC.</p> <p>Absence d'influence de la perméabilité intestinale.</p>	
<p>Winburn et al, 2014 (69) Journal of Autism and Developmental Disorders</p>	<p>Création de 2 questionnaires : - 1 à destination des parents d'enfants avec TSA.</p>	<p>Questionnaire divisé en 4 sections : - Caractéristiques démographiques, - Expériences et utilisation des interventions</p>	<p>1) Utilisation des interventions thérapeutiques spécifiques du TSA : Parents : - Nombre d'intervention actuelles : médiane de 4 interventions (de 0 à 15).</p>	<p>- Clarifier quelles seraient les circonstances qui permettraient que les parents favorables à</p>

	<p>- 1 à destination des professionnels de la santé travaillant avec des enfants avec TSA.</p> <p>Recrutement de sujets britanniques, sondage sur internet + exemplaires papier.</p> <p>Participants : 258 parents. 244 professionnels (pédiatres, pédopsychiatres, diététiciens, psychologues).</p> <p>Intervention évaluée : régime sans gluten et sans caséine.</p>	<p>thérapeutiques à destination des jeunes enfants avec TSA.</p> <p>- Priorités de recherche.</p> <p>- Série de questions sur une proposition de design d'essai clinique randomisé, contrôlé, en double aveugle, visant à évaluer l'impact d'un RSGSC chez des enfants TSA d'âge pré-scolaire.</p> <p>Amélioration « significative » des symptômes = score maximum sur une échelle de 0 à 5.</p>	<p>- Utilisation actuelle d'une forme d'intervention diététique : plus de 80%.</p> <p>Professionnels :</p> <p>- Déjà questionnés par des familles à propos des RSGSC : 75%.</p> <p>- Taux d'utilisation du RSGSC dans leurs patientèles : de moins de 10 à plus de 20%.</p> <p>2) Attitudes à l'encontre des interventions diététiques :</p> <p>Parents :</p> <p>- Interventions diététiques déjà essayées pour leur enfant (dont les régimes dits « spéciaux » et les suppléments nutritionnelles) : 83%.</p> <p>- Utilisation actuelle d'un régime spécial : 35%, utilisation actuelle d'une supplémentation nutritionnelle : 46%.</p> <p>- 86% des parents connaissaient le RSGSC, dont 29% d'utilisation actuelle (76 enfants).</p> <p>- Autres régimes utilisés : régimes en glucides spécifiques, régimes sans soja.</p> <p>- Enfants actuellement sous RSGSC : Amélioration « significative » des symptômes gastro-intestinaux : 54%, de la concentration et de l'attention : 42%, communication : 29%, interactions sociales : 25%, comportements restreints et répétitifs : 20%.</p> <p>- 10 enfants : aggravation de l'anxiété et de comportements agressifs.</p> <p>Professionnels :</p> <p>- Insuffisance actuelle de preuves concernant les bénéfices du RSGSC : 73%.</p> <p>- 2/3 estimaient ne pas avoir assez de connaissances sur le RSGSC pour en discuter avec les familles.</p>	<p>l'utilisation du RSGSC chez leur enfant acceptent de participer à l'évaluation de ce régime.</p> <p>- Poursuivre l'exploration des barrières et des facilitateurs qui impactent le recrutement et le maintien dans les protocoles de recherche concernant les jeunes enfants avec TSA.</p>
--	--	--	---	---

			<p>- La plupart des professionnels rapportaient soutenir les familles souhaitant poursuivre le RSGSC, tout en ne recommandant pas spécifiquement son usage.</p> <p>- 19% déconseillaient l'utilisation du RSGSC aux parents.</p> <p>3) Priorité des interventions diététiques comme sujet de recherche :</p> <p>- Parents : 4eme place.</p> <p>- Professionnels : 2eme place.</p> <p>4) Barrières et facilitateurs pour la participation à l'essai clinique proposé :</p> <p>Parents :</p> <p>- Prêts à envisager une participation : 78%.</p> <p>- Facilitateurs : que l'enfant ne soit pas déjà sous RSGSC, que les parents ne soient pas en aveugle de l'allocation l'intervention, support suffisant d'un diététicien.</p> <p>- Barrières : enfant ayant une sélectivité alimentaire.</p> <p>Professionnels :</p> <p>- Facilitateurs : accès fiable des parents à un diététicien.</p> <p>- Barrières : sélectivité alimentaire de l'enfant, longue durée de l'intervention (6 mois).</p>	
Srinivasan et al, 2016 (64) Autism Research and Treatment	Revue de tous les dossiers de patients ayant consulté au Lurie Center for Autism, entre 2004 et 2014, ayant reçu un diagnostic de TSA selon les critères du DSM-IV ou 5.	Données démographiques : âge, sexe, race, ethnie. Données cliniques : - Supplémentation en vitamine D et en calcium (dont usage de multi-vitamines),	1) Présence d'une supplémentation en vitamine D et en calcium : - Vitamine D : 52 % du groupe RSGSC contre 18 % du groupe contrôle. - Calcium : 46 % contre 14 %. - Comparés aux contrôles, les enfants suivant un RSGSC avaient plus de chances de prendre une supplémentation en vitamine D (OR 4.94, IC 95% (1.99–12.26), et $p = 0.0006$) et en calcium (OR 5.23, 95% CI (2.63–10.41), and $p < 0.0001$).	Réalisation d'étude prospectives permettant d'évaluer les effets du RSGSC sur la santé osseuse et l'incidence des fractures chez

	<p>Sélection au hasard de 100 sujets :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50 patients suivant un régime sans gluten et sans caséine (groupe RSGSC). - 50 contrôles ne suivant pas de régime (groupe non-RSGSC). <p>Age moyen :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe RSGSC : 9,62 ans (SD 4,66). - Groupe non-RSGSC : 11,7 ans (SD 4,66). 	<p>- Médicaments : antiépileptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, inhibiteurs de la pompe à proton.</p>	<p>2) Taux plasmatiques de 25(OH) vitamine D et de phosphore :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosage de 25(OH) vitamine D : réalisé chez 24 % du groupe RSGSC contre 0 % du groupe contrôle. - Taux de 25(OH) vitamine D dans le groupe RSGSC : moyenne de 41.4 ng/mL (SD 11.4). 92 % des enfants avaient un niveau supérieur à 30ng/mL (= limite basse de la norme). - Parmi les 24 % d'enfants du groupe RSGSC ayant eu un dosage de dosage de 25(OH) vitamine D, 83 % prenaient une supplémentation. - Dosage de phosphore : 16 % du groupe RSGSC contre 2 % du groupe contrôle. <p>3) Médicaments :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La prise de traitements médicamenteux est similaire entre les 2 groupes. - Les enfants du groupe RSGSC étaient significativement plus nombreux à prendre un IPP. 	<p>les individus TSA, ainsi que l'influence de la supplémentation sur ces paramètres.</p>
<p>Mari-Bauset et al, 2016 (65) Journal of Autism and Developmental Disorders</p>	<p>105 sujets, diagnostic de TSA confirmé grâce ADOS et ADI-R, âgés de 6 à 9 ans.</p> <p>Divisés en 2 groupes en fonction du régime alimentaire suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe cas = régime sans gluten et sans caséine suivi depuis au moins 3 mois : 20 enfants (17 garçons, 3 filles), âge 	<p>1) Mesures anthropométriques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poids, Taille, calcul de l'IMC. <p>2) Relevé alimentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recueil de tous les aliments et boissons ingérés par l'enfant. - Remplie par les parents, sur 3 jours dont un jour non travaillé. - Après une formation détaillée aux parents et 	<p>Comparaison des apports entre les 2 groupes / résultats du groupe RSGSC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poids, IMC et apport énergétique quotidien significativement plus bas que le groupe RH. - Après ajustement, apports significativement plus élevés en légumes, végétaux, fibres, fer et magnésium. - Après ajustement, ratios significativement plus élevés en acides gras polyinsaturés (PUFA) + acides gras monoinsaturés (MUFA) / acides gras saturés (SFA) et PUFA/SFA. - Après ajustement, apport significativement plus bas en vitamine B5, calcium et phosphore, ainsi qu'en acides gras saturés et en sodium. <p>Dans les 2 groupes :</p>	<p>- Etudes comparant les apports énergétiques rapportés à la mesure des dépenses énergétiques.</p>

	<p>moyen 91.20 mois (+/- 16.20 SD).</p> <p>- Groupe témoins = régime « habituel » : 85 enfants (76 garçons, 9 filles), âge moyen 94.03 mois (+/- 14.50 SD).</p> <p>Ratio cas/témoin : 1:4,25</p> <p>Absence de différence d'âge significative entre les 2 groupes.</p>	<p>aux professionnels des cantines.</p> <p>3) Calcul des apports alimentaires en calories, macro et micronutriments + du HEI :</p> <p>- A partir des relevés alimentaires.</p> <p>- HEI : classement en 3 catégories en fonction du score obtenu → « sain », « à améliorer », « pauvre ».</p> <p>- Evaluation de la diversité du régime alimentaire.</p> <p>4) Estimation de l'adéquation des apports en nutriments :</p> <p>- « DRI » = Dietary Reference Intakes (Apports nutritionnels conseillés).</p> <p>- Enfants catégorisés comme étant ou non à risque d'un apport inadéquat en nutriments spécifiques.</p>	<p>- Scores HEI similaires : « à améliorer ».</p> <p>- Manque d'atteinte d'une diversité alimentaire suffisante, sans différence significative entre les groupes : 70 % (n=14) dans le groupe RSGSC, 62 % (n=53) dans le groupe RH.</p> <p>Comparaison de l'adéquation nutritionnelle par rapport aux DRI:</p> <p>- Les 2 groupes ne consomment pas assez de fluor,</p> <p>- Le groupe RH consomme significativement plus que les DRI pour les lipides totaux et les acides gras saturés.</p> <p>- Le groupe RSGSC consomme significativement moins que les DRI pour les apports de calcium.</p> <p>Comparaison du risque d'avoir un apport nutritionnel inadéquat, du groupe RSGSC par rapport au groupe RH pris comme référence :</p> <p>- Risque significativement plus élevé d'avoir un apport trop bas de calcium (9,1 fois plus de risque).</p> <p>- Risque significativement plus bas d'avoir un apport inadéquat au niveau du ratio PUFA/SFA et des apports en lipides totaux, SFA et sodium.</p>	
Rubenstein et al, 2018 (60) Autism Research	689 enfants avec TSA, 759 contrôles, enfants de 30 à 68 mois.	- Questionnaire gastrointestinal spécifique : « usage actuel du RSG ».	<p>Enfants avec TSA :</p> <p>- Prévalence de l'usage actuel du RSG : 11,1 % (95% IC: 8.2, 14.8) (après ajustement).</p> <p>- Dont 50,7 % sur prescription médicale.</p>	Obtenir des informations complémentaires pour

	<p>Diagnostic de TSA confirmé par un bilan complet comportant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auto-questionnaire SCQ, - ADI-R avec l'aidant principal, - ADOS-2 et MSEL avec l'enfant, <p>- Groupe TSA : enfant TSA recrutés via l'étude SEED.</p> <p>- Groupe contrôle en population : échantillon d'enfants nés les mêmes années et dans les mêmes régions.</p> <p>Intervention évaluée : régime sans gluten</p>	<p>Rempli par les aidants principaux du groupe TSA et du groupe contrôle.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire additionnel sur les thérapies et interventions spécifiques : « usage passé du RSG ». Uniquement évalué pour le groupe TSA. - Combinaison usage passé + actuel du RSG pour créer la variable « usage vie entière du RSG ». - Autres données : Auto-questionnaires : antécédents médicaux familiaux, antécédents de l'enfant de troubles gastro-intestinaux liés à l'immunité, troubles ou symptômes gastro-intestinaux actuels ou passés chez l'enfant. 	<ul style="list-style-type: none"> - Prévalence de l'usage vie entière du RSG : 20.4% (95% IC: 17.3, 24.1) (après ajustement). - L'usage vie entière était associé de façon statistiquement significative à : <ul style="list-style-type: none"> * la régression développementale (prevalence ratio (PR): 1.70, 95% CI: 1.23, 2.36), * les problèmes gastro-intestinaux chez l'enfant (PR 2.95, 95% CI: 2.31, 3.77) , - Parmi les enfants avec problèmes gastro-intestinaux, la sévérité du TSA était associée avec l'usage vie entière du RSG. <p>Contrôles : Prévalence de l'usage actuel du RSG : 0,9 % (95% CI: 0.5, 1.8) (après ajustement).</p>	<p>comprendre comment ces régimes sont discutés entre les cliniciens et les parents.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes supplémentaires concernant l'efficacité du RSG. - Etudes sur les motivations des parents à essayer le RSG, le poursuivre ou l'arrêter.
<p>Alessandria et al, 2019 (63) Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</p>	<p>151 participants, diagnostiqués TSA selon les critères du DSM IV et souffrant de troubles gastro-intestinaux. Age</p>	<p>Paramètres évalués avant T0 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatologie clinique gastro-intestinale : fonctionnelle (critères ROME-III), 	<p>A T0 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sérologie : négative pour 134 patients (89%). - Histologie duodénale : normale pour 63 % (95), Marsh 1 pour 28 % (43), Marsh 2 pour 8 % (12), un sujet Marsh 3a. - HLA-DQ2/DQ8 : 72 positifs (48%), 79 négatifs (52%). 	

<p>moyen 10,4 ans (SD \pm 6,6), 126 garçons (23%), 25 filles (17%).</p> <p>Avant T0 : réalisation du bilan diagnostique.</p> <p>A T0 : mise en place d'un régime sans gluten et sans caséine de 6 mois pour tous les sujets, après éducation « approfondie » par un diététicien.</p> <p>A T1 : fin de l'intervention, séparation rétrospective des sujets en 2 groupes (données du relevé alimentaire des 3 jours précédents) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 = Bonne observance du RSGSC. - Groupe 2 = observance partielle. <p>130 sujets évalués après 6 mois : 18 perdus de vue, 3</p>	<p>douleur (verbal rating scale of pain), malabsorption macroscopique (apparence des selles),</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bilan sanguin et fécal. - Sérologie maladie cœliaque (anticorps anti-tTG, anti-EMA, anti-DGP), - Génotypage HLA, - Endoscopie oesophago-gastro-duodénale, biopsies multiples de la deuxième partie du duodénum (+/- réalisation d'une coloscopie). <p>Paramètres évalués à +3 mois :</p> <p>Relevé alimentaire des 3 jours précédents.</p> <p>Paramètres évalués à T1 (+6 mois) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatologie clinique gastro-intestinale. - Critère de réponse au RSGSC (répondeurs/non répondeurs) : amélioration d'au moins 50 % des symptômes gastro-intestinaux présents à T0. - Relevé alimentaire des 3 jours précédents. 	<ul style="list-style-type: none"> - Corrélation avec symptômes cliniques : seule la diarrhée est significativement moins associée au HLA-DQ2/DQ8 positif. - 3 diagnostics de maladie cœliaque, aucun diagnostic de maladie intestinale chronique inflammatoire. - Aucune association statistiquement significative des résultats du génotypage HLA ou de la sérologie aux résultats de l'histologie duodénale. <p>A T1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparaison rétrospective entre les groupes 1 et 2 : absence de différence significative pour les génotypes HLA et les symptômes gastro-intestinaux à T0. - La plupart des symptômes gastro-intestinaux se sont améliorés de manière significative entre T1 et T0, quel que soit le groupe. Tendance à une plus forte amélioration dans le groupe 1, non statistiquement significative. - Critère de réponse au RSGSC : Absence d'association significative entre la positivité au HLA DQ2/8 et la réponse au RSGSC. - Présence d'une association statistiquement significative entre la présence d'une inflammation duodénale Marsh 2 et la réponse au RSGSC, avec un fort effet (OR 11,323 IC [1.386-92.549]). 	
---	---	--	--

	exclus car diagnostic de maladie cœliaque.			
Marsden et al, 2019 (70) Journal of Autism and Developmental Disorders	<p>33 parents d'enfants avec TSA, âge moyen des enfants : 10 ans (de 3 à 17, SD 3.34), 23 garçons / 10 filles.</p> <p>Intervention évaluée : régime sans gluten et sans caséine.</p> <p>Usage du RSGSC pour leur enfant : - Jamais utilisé : 25, - Usage passé et actuel : 8, - Considère l'usage : 9, - Prévoit de l'utiliser : 3.</p> <p>Répartition des parents en 2 groupes : - Utilisateurs des RSGSC : 8 sujets. - Non-utilisateurs des RSGSC : 25 sujets.</p>	<p>Analyse basée sur la théorie du comportement planifié (Theory of Planned Behaviour).</p> <p>Questionnaire construit grâce à une étude préliminaire menée auprès de parents et des données de la littérature sur le sujet.</p> <p>Catégories de mesures liées de ce questionnaire : - Intention d'utiliser le RSGSC dans les 12 mois. - Opinions à l'égard du RSGSC, - Norme subjective (perception d'une pression sociale par la personne pour s'engager ou non dans le comportement), - Contrôle comportemental perçu et sentiment d'efficacité personnelle, - Comportement passé (usage passé/actuel de médecines complémentaires et du</p>	<p>Différences entre utilisateurs et non-utilisateurs du RSGSC : - Utilisateurs : plus d'opinions positives, de contrôle comportemental perçu, de sentiment d'efficacité personnelle et de croyance dans un résultat positif à l'égard du RSGSC. - Non-utilisateurs : plus de croyances en un résultat négatif.</p> <p>Corrélations entre variables du LBA-Q et intention d'utiliser le RSGSC : - Pour les 2 groupes, les croyances des parents concernant les causes et le traitement du TSA concernent : les gènes, les médicaments, le régime alimentaire et les anomalies cérébrales. - De plus fortes croyances dans une origine alimentaire du TSA sont significativement associées à une plus forte intention d'utiliser le RSGSC.</p> <p>Corrélations entre les variables du questionnaire : - Une plus forte intention d'utiliser le RSGSC est corrélée à de plus fortes opinions positives, une pression perçue de la part des proches pour l'utilisation du RSGSC plus élevée et un sentiment accru de regret anticipé. - Un plus fort sentiment de regret anticipé est corrélé à de plus fortes croyances sur la possibilité d'un résultat positif au RSGSC.</p> <p>Corrélations entre les croyances personnelles et les intentions : - Variables corrélées à de plus fortes intentions d'utiliser le RSGSC :</p>	

		<p>RSGSC, pour le parent ou pour son enfant), - Regret anticipé en cas de non-utilisation du RSGSC.</p> <p><i>Lay Beliefs about Autism Questionnaire (LBA-Q) :</i> exploration des croyances sur les causes de l'autisme et son traitement.</p>	<p>* Croyances dans les améliorations comportementales via l'amélioration des symptômes gastro-intestinaux et de l'humeur. * Perception plus forte d'une pression de la part de la famille, des amis, des professionnels pour utiliser le RSGSC.</p> <p>- Plus fortes croyances en la possibilité d'un résultat positif corrélées à de plus fortes opinions positives vis-à-vis du RSGSC.</p> <p>- Plus fortes croyances dans les effets indésirables (appauvrissement de la diversité alimentaire, aggravation des conflits avec l'enfant, coût temporel) corrélées à de plus faibles opinions positives.</p>	
Blazewicz et al, 2020 (66) Nutrients	<p>96 sujets, âgés de 16.6 ans en moyenne à T0 (de 15 à 20 ans), tous masculins.</p> <p>Interventions évaluées : - Régime sans gluten et sans caséine, - Régime pauvre en lipides.</p> <p>Dont 59 sujets diagnostiqués TSA, selon les critères du DSM5, de l'ADI-R et de la CARS, répartis en 3 groupes en</p>	<p>2 mesures : T0 (2015-2017) et T1 (2017-2020).</p> <p>1) Prélèvement sanguin : - Profil lipidique (TG, TC, HDL-C, non HDL-C, ratio TC/HDL) ; - hs-CRP.</p> <p>2) Mesures anthropométriques et calcul de l'IMC.</p>	<p>T0 : Comparaison groupes TSA/groupe contrôle - TSA-RPL : IMC, CRP, TG, TC/HDL augmentés significativement (TG > norme biologique). HDL-c diminué significativement. - TSA-RSGSC : IMC, CRP, TC, non-HDL-c, TC/HDL augmentés significativement (TC et non-HDL-c > norme biologique). - TSA-RN : Toutes les variables sont significativement augmentées (toutes > norme biologique, sauf HDL-c).</p> <p>T1 : Comparaison groupes TSA/groupe contrôle - TSA-RPL : TC, non HDL-C, TC/HDL, CRP, IMC augmentés significativement (non-HDL-c > norme biologique). HDL-c diminué significativement. - TSA-RSGSC : TC, non-HDL-C, TC/HDL augmentés significativement et > norme biologique. HDL-C diminué significativement.</p>	

	<p>fonction de leurs régime alimentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TSA + RPL (14 sujets), - TSA + RSGSC (10), - TSA + RN (35). <p>Groupe contrôle : 37 sujets sains, tous RN.</p> <p>Appariement TSA-contrôle sain par âge et sexe.</p> <p>93 sujets à T1 (57 groupe TSA ; 36 groupe contrôle).</p>		<ul style="list-style-type: none"> - TSA-RN : TC, non HDL-C, TC/HDL, CRP, IMC augmentés significativement et > norme biologique. HDL-c diminué significativement. <p>Evolution temporelle intra-groupe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TSA-RPL : aucune variation significative. - TSA-RSGSC : aucune variation significative. - TSA-RN : diminution significative des TG et de l'HDL-c. - CS-RN : augmentation significative de la CRP et des TG, diminution significative de l'HDL-c. 	
--	--	--	--	--

Tableau 17 : Revues systématiques concernant les régimes sans gluten et/ou sans caséine

Identification de l'article (par ordre chronologique)	Méthodologie	Résultats principaux	Propositions pour les recherches futures
<p>3) Mari-Bauset et al, 2014 (72) Journal of Child Neurology</p>	<p>Bases de données : Medline, Cochrane Library, Scielo, Science Direct et Embase.</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Types d'articles : articles originaux + revues systématiques de la littérature. - Participants : de tous âges, diagnostiqués TSA selon les critères du DSM-IV-TR. - Intervention : régime sans gluten et/ou sans caséine. - Critères de jugement : variables de nature biomédicale ou comportementale. - Limites temporelles : articles originaux publiés de 1970 à 2013. - Exclusion si le régime n'était pas implanté sous la supervision des chercheurs. <p>Evaluation de la qualité méthodologique des études (design de l'étude et risque de biais).</p> <p>+ évaluation du niveau de confiance des recommandations pouvant en être tirées (outil du Scottish Intercollegiate Guidelines Network).</p> <p>+ caractérisation des recommandations en fonction de la quantité, généralisabilité,</p>	<p>1) Efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Articles originaux (21) : Goodwin et al, 1971 / Bird et al, 1977 / O'Bannion et al, 1978 / Mc Carthy et al, 1979 / Reichelt et al, 1990 Knivsberg et al, 1990 / Sponheim, 1991 / Lucarelli et al, 1995 / Knivsberg et al, 1995 / Adams et al, 1997 Knivsberg et al, 1999 / Whiteley et al, 1999 / Cade et al, 2000 / Knivsberg et al, 2002 / Elder et al, 2006 Irvin 2006 / Patel et Curtis, 2007 / Seung et al, 2007 Hyman et al, 2010 / Whiteley et al, 2010 / Harland 2012 ; - Revues systématiques (3) : Millward et al, 2008 / Mulloy et al, 2010 / Mulloy et al, 2011 ; - La littérature sur le sujet est partielle (« <i>scarce</i> »). - Seules 4 études peuvent être considérées comme fournissant un haut niveau de preuve scientifique (Sponheim, 1991 ; Elder et al, 2006 ; Seung et al, 2007 ; Hyman et al, 2010). Elles ont toutes des résultats négatifs. - Les études montrant des résultats positifs sont toutes classées comme ayant le plus bas niveau de preuve scientifique. - Toutes les études identifiées ont une faible validité, elles ne peuvent donc présenter de preuves concluantes. <p>2) Sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Articles originaux (8) : Cornish et al, 2002 / Black et al, 2002 / Arnold et al, 2003 / Monti et al, 2007 / Konstantynowicz et al, 2007 / Hediger et al, 2008 / Johnson et al, 2011 / Neumayer et al, 2012 ; 	<ul style="list-style-type: none"> - Identifier des phénotypes spécifiques qui pourraient bénéficier de ce type d'interventions. - Réalisation de nouvelles études contrôlées, randomisées et en aveugle, menés sur de plus grands échantillons de sujets.

	<p>pertinence clinique et qualité des preuves scientifiques.</p>	<p>- Peu de publications évaluent la sécurité du RSGSC. - 2 études fournissent un haut niveau de preuves (Konstantynowicz et al, 2007 ; Hediger et al, 2008). - Il existe un certain degré de consensus sur les risques pouvant être associés à ce type d'intervention : apports carencés en calcium, risque de plus faible densité osseuse.</p> <p>3) Recommandations : - Les preuves en faveur de l'efficacité du RSGSC dans le TSA sont peu nombreuses et faibles : elles ne sont donc pas concluantes. - Le RSGSC doit donc être réservé aux cas d'intolérances ou d'allergies alimentaires. - Les résultats retrouvés ne soutiennent pas la théorie opioïde.</p> <p>4) Implication pour la pratique clinique : - Les RSGSC doivent être autant surveillés que d'autres interventions thérapeutiques.</p>	
<p>2) Piwowarczyk et al, 2018 (78) European Journal of Nutrition</p>	<p>Bases de données : Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, the Cochrane Library), MEDLINE, and EMBASE. + 3 registres d'essais cliniques.</p> <p>Critères d'inclusion : - Essais randomisés contrôlés uniquement. - Participants : enfants diagnostiqués TSA, selon des critères officiels, comme ceux du DSM-5, DSM-IV-TR ou de l'ICD-10. - Intervention et comparateur : régime sans gluten et/ou sans caséine comparé à un régime habituel.</p>	<p>Etudes analysées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les 2 essais randomisés contrôlés identifiés dans la revue systématique Cochrane de 2008 : Knivsberg et al., 2002 et Elder et al., 2006. • 4 nouveaux essais randomisés contrôlés : Whiteley et al., 2010 ; Johnson et al., 2011 ; Pusponogoro et al., 2015 ; Navarro et al., 2015. <p>1) <i>Caractéristiques des études</i> : Population : 214 participants (107/107), 2 à 16 ans.</p> <p>Diagnostic TSA : Toutes les études sauf Knivsberg et al. sont basées sur les critères du DSM-5 ou IV-TR + confirmation par l'ADI-R et/ou l'ADOS.</p> <p>Modalités d'administration du régime :</p>	<p>Réalisation de nouveaux essais randomisés contrôlés, avec de grands effectifs, impliquant des équipes multidisciplinaires et évaluant l'efficacité du RSGSC avec des critères de jugement basés sur les performances et le fonctionnement des enfants avec TSA.</p>

	<p>- Critères de jugement : mesure du comportement ou de toute autre mesure directement liée au TSA.</p> <p>Utilisation du <i>Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias</i>.</p> <p>Absence de méta-analyse en raison des différences méthodologiques entre les études.</p>	<p>- Elder et al. : élaboration et distribution des repas par la cuisine du centre de recherche.</p> <p>- Pusponogoro et al. : prise d'une supplémentation en gluten et en caséine ou d'un placebo (farine de riz).</p> <p>- Navarro et al. : suivi d'un RSGSC par tous les participants + prise d'une supplémentation en gluten et lait en poudre écrémé ou d'un placebo (farine de riz).</p> <p>- Knivsberg et al., Johnson et al., Whiteley et al. : les parents ont été formés par un diététicien sur les consignes pour suivre le RSGSC.</p> <p>Durée des études : 7 jours à 24 mois, dont 4 de 3 mois ou moins (Johnson et al., Pusponogoro et al., Navarro et al., Elder et al.).</p> <p>Méthodes d'évaluation des critères de jugement sur les symptômes du TSA : échelles différentes pour chaque étude, sauf la Child Behavior Checklist (CBCL), utilisée par Johnson et al., et Navarro et al.</p> <p>2) Efficacité des interventions :</p> <p>- Comportement :</p> <p>2 études sur 6 ont montré une amélioration significative des symptômes centraux du TSA mesurés sur des échelles standardisées dans le groupe RSGSC :</p> <p>→ Knivsberg et al., (n=20 / RSGSC=10-RAO=10) : amélioration significative des scores de sous-domaines de l'échelle DIPAB.</p> <p>→ Whiteley et al (n=72 / 38-34) : amélioration significative des scores de sous-domaines de l'ADOS (à 8 mois), de la GARS (à 12 mois), de la VABS (à 12 mois) et de l'échelle ADHD-IV (à 12 mois).</p> <p>- Symptômes gastro-intestinaux : 3 études les ont évalués (Johnson et al., Pusponogoro et al., Navarro et al.). Aucune différence significative retrouvée entre les groupes.</p>	
--	--	--	--

		- Evènements indésirables : 2 études les ont évalués (Johnson et al., Whiteley et al.). Aucune différence significative retrouvée entre les groupes.	
1) Keller et al, 2021 (81) Nutrients	<p>Bases de données utilisées : Medline, Embase, Cinahl, Cochrane Library.</p> <p>Limites temporelles : jusqu'à janvier 2020.</p> <p>Types d'études : essais cliniques randomisés contrôlés, en parallèle ou crossover.</p> <p>Critères d'éligibilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population : enfants 3-17 ans, diagnostic selon les critères du DSM ou de la CIM ; - Intervention : régime avec éviction du gluten et de la caséine, d'une durée minimale de 6 mois ; - Comparateur : régime « normal »/ « habituel » (<i>regular diet</i>) = aucun traitement - Critères de jugement : Mesurés à la fin du traitement <p>* Principal = symptômes autistiques centraux mesurés par un clinicien à la fin du traitement.</p> <p>* Secondaires : niveau de fonctionnement adaptatif de l'enfant évalué par un clinicien ou par les parents, symptômes autistiques centraux évalués par les parents, inconfort gastro-intestinal et du comportement évalués par un clinicien, troubles du comportement évalués par les</p>	<p>6 études analysées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Knivsberg et al., 2002. - Elder et al., 2006. - Whiteley et al., 2010. - Johnson et al., 2011. - Navarro et al., 2015. - Gonzalez-Domenech et al., 2019. <p>Total de 178 enfants de 2 à 9 ans. 2 en double aveugle, 3 simple aveugle, 1 sans aveugle. 2 études en cross-over, 4 en groupes parallèles. Durée des interventions : de 4 semaines à 1 an.</p> <p>Interventions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RSGSC « classique » avec consignes remises aux parents, - Ou aliments préparés, - Ou RSGSC + supplémentation avec ou sans gluten et caséine. <p>Groupes contrôles : régime « habituel » (4), régime sans sucre (1), RSGSC + supplémentation avec gluten et caséine (1).</p> <p>Seules 4 études sur 6 évaluaient les symptômes centraux du TSA, avec chacune des outils différents.</p> <p>Synthèse des résultats :</p> <p>a/ Critère de jugement principal (4 études): amélioration non statistiquement significative (SMD of -0.31 (95% CI. -0.89, 0.27)), hétérogénéité modérée I²=54%.</p> <p>b/ Critère de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidence accrue de tous les effets secondaires (2 études, RR 1.89 (95% CI. 1.11, 3.21)) et de l'inconfort gastro-intestinal (1 étude, 	<p>Des recherches futures sont à mener : de haute qualité, suivant les recommandations CONSORT, avec une durée suffisante (> 6 mois).</p> <p>Il faudra évaluer soigneusement l'adhésion au régime.</p>

	<p>parents, autres effets indésirables, changement de poids, qualité de vie de l'enfant évaluée par les parents, bien-être parental / mesurés à la fin du traitement.</p> <p>Evaluation de la qualité des revues systématiques : grille AMSTAR.</p> <p>Evaluation du risque de biais des essais contrôlés randomisés : Cochrane Risk of Bias Tool.</p> <p>Evaluation de la qualité globale/la validité des preuves avec l'approche GRADE.</p> <p>Méta-analyse</p>	<p>RR 2.33 (95% CI. 0.69, 7.90) dans le groupe RSGSC. Autres EI reportés : perte de poids, réveils nocturnes.</p> <p>- Absence d'effet cliniquement significatif concernant le fonctionnement adaptatif rapporté par les parents (1 étude, MD 0.61 (95% CI. -5.92, 7.14)) ou les troubles du comportement (reporté par les parents) (1 étude, MD 0.80 (95% CI. -6.56, 10.16)). Absence d'effet cliniquement significatif sur l'IMC (1 étude, MD 0.30 (95% CI. -1.81, 2.41)).</p> <p>c/ Validité des preuves :</p> <p>- De basse à très basse (grave risque de biais, grave risque d'incohérence, grave risque d'imprécision).</p> <p>- Domaines avec les risques de biais les plus élevés pour la moitié ou plus des études : aveugle des participants et du personnel (biais de performance), données incomplètes (biais d'attrition) dues à un fort taux d'abandon, rapport sélectif des données (biais de reporting). Le risque de biais de sélection était incertain pour 4 des 6 études (randomisation).</p>	
--	---	---	--

Tableau 18 : Etudes expérimentales concernant les régimes cétogènes et le régime sans gluten et sans caséine

Identification de l'article	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats	Propositions pour les recherches futures
1) El-Rashidy et al, 2017 (55) Metabolic Brain Disease	<p>45 enfants, diagnostiqués TSA selon les critères du DSM-5, âgés de 3 à 8 ans (moyenne 5,29), 33 garçons (73.3%) and 12 filles (26.7%).</p> <p>Randomisés en 3 groupes de 15 enfants.</p> <p>Groupe 1 (régime cétogène) : 5 non analysés (manque d'observance au régime).</p>	<p>Durée de l'intervention : 6 mois.</p> <p>Groupe 1 : Régime cétogène (Modified Atkins Diet : 60 % lipides, 30 % protéines, 10 % glucides), apport en glucides limité à 8-10g/j. - RC administré par les parents, après éducation thérapeutique. - Elaboration de plans de repas pour chaque enfant individuellement. - Ajustement du régime par un diététicien, en fonction de l'âge/poids de l'enfant, de la prise de poids et du degré de cétose. - Fourniture de biscuits, gâteaux et pain pauvres en glucides.</p> <p>Groupe 2 : Régime sans gluten et sans caséine. - RSGSC administré par les parents, après éducation</p>	<p>A l'entrée dans l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mesures anthropométriques. - CARS : confirmation diagnostique + mesure de la sévérité des symptômes. - Questionnaire parental ATEC. - Bilan biochimique sanguin + bilan métabolique élargi pour le groupe 1 (RC). <p>Au cours de l'intervention :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 : Mesure quotidienne des cétones urinaires. - Groupe RSGSC : Relevé alimentaire des dernières 24h (hebdomadaire). <p>Fin de l'intervention (+6 mois) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - CARS, - ATEC. 	<p>Groupe 1 (RC) : Comparaison intra-groupe avant-après intervention. - CARS : amélioration significative du score total (décroissance de 41.70 ± 5.52 à 33.70 ± 4.2 ($p=0,0001$)). - ATEC : amélioration significative du score total (décroissance de 58 ± 16.32 à 44.0 ± 18.61 ($p=0.003$)).</p> <p>Groupe 2 (RSGSC) : Comparaison intra-groupe avant-après intervention. - CARS : amélioration significative du score total (décroissance de 39.17 ± 4.89 à 34.27 ± 3.28 ($p=0.001$)). - ATEC : amélioration significative du score total (décroissance de 64.13 ± 17.77 à 42.13 ± 15.82 ($p=0,0001$)).</p> <p>Groupe 3 (contrôle) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de comparaison intra-groupe. - Score bruts CARS : initial 38.73 ± 5.52, final 38.93 ± 5.23. 	Réaliser plus d'études prospectives à large échelle.

		<p>thérapeutique par un diététicien.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elaboration de plans de repas couvrant les apports caloriques. - Fourniture d'aliments SGSC. <p>Groupe 3 : Régime alimentaire équilibré (Groupe contrôle).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remise de conseils nutritionnels pour un régime équilibré. 		<ul style="list-style-type: none"> - Scores bruts ATEC : initial 62.82 ± 18.14, final 61.60 ± 16.17. <p>Comparaison groupe 1 et 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de différence significative entre les variations des scores des 2 groupes, quels que soient les scores. 	
--	--	---	--	--	--

Tableau 19 : Etudes quasi-expérimentales concernant les régimes céto-gènes

Identification de l'article (par ordre chronologique)	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats	Propositions pour les recherches futures
2) Lee et al, 2018 (82) Physiology & Behavior	<p>Recrutement de 27 sujets, diagnostic primaire de TSA selon les critères DSM-IV-TR ou DSM-5, confirmés par ADOS-2.</p> <p>15 sujets analysés au bout de 3 mois d'intervention (12 exclus de l'analyse : mauvaise observance).</p> <p>13 garçons, 2 filles, âgés de 3 à 13 ans, moyenne 7,9 ans \pm 3,3 ans (SD).</p> <p>10 sujets ont suivi le RC pendant 6 mois.</p>	<p>Durée de l'intervention : 3 mois.</p> <p>Régime céto-gène modifié + régime sans gluten + supplémentation en <i>Medium-Chain Triglycerides</i>.</p> <p>Apport quotidien de glucides de 20-25g. Apport protéique calculé en fonction du poids et de l'âge de l'enfant</p> <p>Reste des apports caloriques basé sur différents types de lipides. 20 % des apports caloriques quotidiens provenant d'huile de coco ou d'huile MCT pure.</p> <p>Formation de 2h des parents avec un diététicien, + possibilité de support par téléphone,</p>	<p>Mesures effectuées avant l'intervention et 3 mois après le début celle-ci :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bilan anthropométrique. - Bilan sanguin : NFS, électrolytes, zinc, sélénium, magnésium, phosphate, fonctions rénales et hépatiques, bilan lipidique à jeun, <i>serum acylcarnitine profile, serum amino acids</i>, beta-hydroxybutyrate (BHB). - Acides organiques urinaires. - Evaluation des symptômes comportementaux du TSA : ADOS-2 et CARS-2. 	<p>Comparaisons à + 3 mois :</p> <p>1) ADOS-2 : - Amélioration significative des scores de comparaison (P=0,006), des scores globaux totaux (P=0,020) et des scores d'affect social (P=0,006).</p> <p>2) CARS-2 : - Décroissance significative des scores totaux (de 34.96 \pm 2.06 à 30.71 \pm 1.6; P = 0.003).</p> <p>3) Mesures anthropométriques et biochimiques : - BHB : augmentation significative. - Diminution significative de l'IMC, sans changement significatif du poids. - Augmentation significative des taux plasmatiques de HDL, LDL, et cholestérol total (P = 0.018; P = 0.032; P = 0.003). - Diminution significative du pourcentage d'éosinophiles sanguins (P=0,044).</p> <p>4) Association significative entre les taux initiaux d'albumine et de HDL (bas) et le score à l'ADOS-2 à + 3 mois.</p> <p>5) Tolérance :</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes avec une durée de suivi plus longue, évaluant si l'arrêt du RC entraîne un retour des symptômes. - Etudes immunologiques avec échantillons plus importants et plus larges en terme d'âge, potentiellement focalisées sur des enfants avec taux bas de HDL et d'albumine. - Etudes mesurant les profils inflammatoires des enfants suivant le RC. - Etudes évaluant si le RC modifie la régulation

		<p>+ groupe de support en ligne.</p> <p>Surveillance quotidienne des cétones urinaires par les parents. Objectif : maintien d'un état de cétose régulier.</p>	<p>Mesures effectuées 6 mois après le début de l'intervention :</p> <p>- ADOS-2.</p>	<p>- Effets indésirables survenus dans les 2 à 4 semaines après le début du traitement : diarrhée (18,8%), vomissements (18,8%), fatigue (18,8%), constipation (12,5%), déshydratation (12,5%), perte de poids (12,5%), acidose (6,3%), hypoglycémie (6,3%).</p> <p>2) ADOS-2 : les 10 participants évalués à 6 mois ont maintenu une amélioration significative des scores de comparaison (P=0,033), des scores globaux totaux (P=0,019) et des scores d'affect social (P=0,019).</p>	<p>épigénétique des cellules cérébrales.</p> <p>- Etudes identifiant quelles bactéries-clés du microbiote intestinal et mécanismes cellulaires pourraient être modifiés par le RC.</p>
<p>1) Mu et al, 2020 (83) Journal of Proteome Research</p>	<p>Recrutement de 23 enfants avec TSA, diagnostic primaire de TSA selon les critères DSM-IV-TR ou DSM-5, confirmés par ADOS-2.</p> <p>Analyse finale : - 17 enfants groupe TSA, - 10 contrôles, développement typique (DT).</p> <p>Caractéristiques démographiques :</p>	<p>Idem Lee et al, 2018 (même étude).</p> <p>Régime cétogène d'une durée de 3 mois.</p> <p>Introduit uniquement dans le groupe TSA.</p> <p>T0 = avant intervention. T1 = à la fin de l'intervention (+ 3 mois)</p>	<p>Mesures effectuées sur le groupe DT à T0, et sur le groupe TSA à T0 et T1 :</p> <p>- Analyse des métabolites sanguins et des oligo-éléments / « <i>Multiplatform metabolomic approach</i> » :</p> <p>* Chromatographie gazeuse – Spectrométrie de masse (GS-MS), * Spectroscopie par résonance magnétique</p>	<p>Comparaison métabolomique du groupe TSA par rapport au groupe DT à T0 :</p> <p>- Concentrations plus élevées en métabolites impliqués dans le métabolisme de l'acide galactonique (<i>galactonate</i>) et dans celui de la choline.</p> <p>- Identification de voies métaboliques significativement perturbées : biosynthèse de l'acidoacétyl-CoA ; métabolisme de l'arginine et de la proline ; métabolisme de la glutamine et du glutamate ; métabolisme de la glycine, la sérine et la thréonine ; métabolisme de l'alanine, l'aspartate et du glutamate.</p> <p>Comparaison métabolomique du groupe TSA avant-après régime cétogène :</p> <p>- Augmentation significative de la concentration relative en cétones et en métabolites impliqués dans le métabolisme</p>	

	<p>cf. Lee et al, 2018 (même étude).</p>		<p>nucléaire des protons (1H NMR), * Couplage spectrométrie d'émission à plasma et spectrométrie de masse (ICP-MS).</p> <p>Mesures effectuées sur le groupe TSA à T0 et T1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation des symptômes comportementaux du TSA : <p>ADOS-2 et CARS-2 (scores plus élevés = symptomatologie + sévère).</p>	<p>énergétique mitochondrial (3-hydroxybutyrate, acétoacétate, acétone et acétylcarnitine).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réduction significative de la concentration relative en acides aminés (dont glutamine, tyrosine, phénylalanine, histidine et alanine). - Décroissance significative des taux de chrome. Augmentation significative des taux de nickel, sélénium, strontium, antimoine, césium, cérium, tungsten. - Impact significatif du RC sur plusieurs voies métaboliques : celle des corps cétoogènes ; celle de l'alanine, l'aspartate et le glutamate ; celle de la phénylalanine. <p>Recherche de relations potentielles entre les métabolites et les comportements autistiques avant-après régime cétoogène (groupe TSA) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corrélation négative entre la concentration en ornithine et le score total de l'ADOS-2. - Corrélation négative entre les taux d'acétoacétate, césium et N-acétylsérotinine et certains sous-scores de l'ADOS-2. - Corrélation positive entre les taux de chrome et créatine et le score de comparaison de l'ADOS-2. <p>Identification de bons / faibles répondeurs au RC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 bons répondeurs (diminution de + de 7 points de l'ADOS). - 6 faibles répondeurs (diminution de moins de 3 points). - Bons répondeurs après 3 mois de RC : 	
--	--	--	---	--	--

				<p>* Ont les concentrations les plus élevées en 3-hydroxybutyrate.</p> <p>* Présentent des taux plus élevés d'ornithine et plus bas de galactose que les faibles répondeurs.</p>	
--	--	--	--	--	--

Tableau 20 : Etudes observationnelles concernant les régimes cétogènes

Identification de l'article	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats	Propositions pour les recherches futures
1) Spilioti et al, 2013 (84) Frontiers in Human Neuroscience	<p>187 enfants (105 garçons, 82 filles, âgés de 4 à 14 ans), diagnostiqués TSA selon les critères du DSM IV</p> <p>Réalisation d'un bilan de dépistage complet : clinique, anthropométrique, psychiatrique, ECG, EEG et biologique (bilan de base + bilan métabolique).</p> <p>16 patients ont présenté une augmentation pathologique des taux plasmatiques d'acide β-hydroxybutyrique après ingestion à jeun d'une dose de charge de glucose.</p> <p>Sur ces 16 patients, 6 ont accepté la mise en place d'un régime cétogène.</p>	Régime cétogène de 6 mois (absence d'information supplémentaire sur l'intervention).	<p>CARS (avant-après intervention).</p> <p>Symptômes cardinaux du TSA.</p>	<p>6 patients traités, âgés de 3.5 à 6 ans au moment du début du traitement.</p> <p>1 cas (enfant de 3.5 ans, EEG anormal, symptômes de TSA + hyperactivité) d'amélioration spectaculaire avec disparition des symptômes cardinaux et score de la CARS passé de 41 à 21.</p> <p>3 cas d'amélioration de tous les symptômes, avec décroissance de 8 à 9 points à la CARS.</p> <p>2 cas d'amélioration minime.</p>	Mise en place de nouvelles cohortes pour investiguer la présence de certains biomarqueurs (acide β -hydroxybutyrique) de phénotypes plus sensibles au régime cétogène.

Tableau 21 : Revues systématiques concernant les régimes céto-gènes

Identification de l'article	Méthodologie	Résultats	Propositions pour les recherches futures
1) Castro et al, 2015 (85) Research in Autism Spectrum Disorders	<p>Bases de données : MEDLINE, Scopus et Cochrane Library.</p> <p>Articles éligibles : données reliant le TSA et le traitement par le RC, chez des humains ou des modèles animaux du TSA.</p> <p>8 études incluses : - 5 études sur des humains. - 3 études sur des modèles animaux.</p>	<p>5 études étudiant le RC chez des patients avec TSA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 étude rétrospective, 2 cas cliniques, 2 études prospectives. - Etudes évaluant surtout l'impact comportemental du RC. - Echantillons de population de petite taille. - 3 études sur 5 utilisant la CARS, et comparant chaque cas avant-après. - Composition du RC détaillée dans 3 études (1, 4, 5), avec des variations des taux de lipides et glucides utilisés. <p>1) Evangeliou et al. 2003 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude prospective, 18 enfants évalués, âgés de 4 à 10 ans, - RC de 6 mois, - Utilisation de la CARS comme mesure comportementale, - Comparaison de chaque cas avant-après : 2 améliorations significatives, 8 améliorations modérées, <p>2) Frye et al. 2011 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude rétrospective (sondage sur internet), 146 parents d'enfants avec TSA et crises d'épilepsie cliniques ou subcliniques, - Le RC était perçu comme améliorant les crises d'épilepsie de manière significativement supérieure au régime sans gluten et sans caséine. <p>3) Spilioti et al. 2013 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude diagnostique menée sur 187 enfants TSA en Crète (Grèce) à la recherche d'erreurs innées du métabolisme, - 16 enfants ayant un accroissement pathologique des taux de beta-hydroxybutyrate sérique, dont 6 ayant accepté la mise sous RC, pendant 6 mois. - Utilisation de la CARS comme mesure comportementale, 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de l'apport énergétique pour déterminer si la cétose est due au RC ou à la basse consommation de calories. - Evaluation de l'adhésion au RC. - Recherche d'autres méthodes pour induire une cétose. - Déterminer les apports en macro et micronutriments et le statut nutritionnel des patients.

		<p>- Comparaison de chaque cas avant-après : 1 cas d'amélioration forte avec disparition des symptômes cardinaux du TSA, les 5 autres ont montré des améliorations plus modérées.</p> <p>4) Herbert and Buckley, 2013 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 fillette de 4 ans, TSA + épilepsie, - RC avec éviction du gluten et de la caséine pendant 14 mois, - Utilisation de la CARS comme mesure comportementale, - Amélioration cognitive (+ 70 points de QI), franche amélioration de la CARS (49 → 17), disparition clinique des crises d'épilepsie. <p>5) Jurecka et al. 2014 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfant suivie pendant 9 ans, RC introduit à 7 ans, - Diagnostic de déficience de <i>l'adenylosuccinate lyase</i> de type II + symptômes de TSA. - Réduction de 95 % des crises d'épilepsie après introduction du RC. 	
--	--	---	--

Tableau 22 : Etudes quasi-expérimentales concernant les régimes en glucides spécifiques

Identification de l'article	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats	Propositions pour les recherches futures
1) Endreffy et al, 2016 (88) Metabolic Brain Disease	26 patients, diagnostic de TSA basé sur les critères du DSM-IV, confirmé avec l'ADI-R, âgés de 3 à 11 ans. - Groupe intervention : 20 patients. - Groupe contrôle : 6 patients.	Durée de l'intervention : 3 mois. Intervention = régime en glucides spécifiques, sans lactose, associé à une supplémentation en vitamines, minéraux et acides gras omega 3. Groupe contrôle : régime habituel.	1) Mesure des taux de GAG urinaires : - Prélèvement urinaire effectué au début et à la fin du régime (+ 3 mois). - Calcul du taux total et des « fractions » de GAG urinaires. 2) Evaluation par les parents des changements comportementaux et langagiers, du sommeil et des symptômes gastro-intestinaux : - Evaluation qualitative des changements grâce à une échelle créée par l'équipe de recherche et remplie par les parents à la fin des 3 mois de régime.	- Comparaison avant-après à l'intérieur de chaque groupe. - Diminution significative du taux urinaire total de GAG après 3 mois dans le groupe intervention (203,7 ± 12,7 contre 106,8 ± 12,8, p <0,0001). - Absence de variation significative du taux urinaire total de GAG dans le groupe contrôle. - Amélioration mineure des scores comportementaux et gastro-intestinaux dans les 2 groupes, légèrement supérieure dans le groupe intervention.	

Tableau 23 : Etudes expérimentales concernant les régimes pauvres en FODMAP

Identification de l'article	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats	Propositions pour les recherches futures
1) Nogay et al, 2020 (89) Journal of Autism and Developmental Disorders	15 enfants, diagnostiqués TSA, âgés de 6 à 17 ans, avec une problématique de constipation ou de douleur abdominale rapportée par les parents et correspondant aux critères ROME IV. Groupe intervention : 7 enfants. Groupe contrôle : 8 enfants.	Durée de l'intervention : 2 semaines. Groupe intervention : régime pauvre en FODMAP, mis en place par les parents après éducation thérapeutique par une diététicienne. Groupe contrôle : régime habituel.	T0 : début de l'étude. T1 : fin de l'étude. Evaluation gastro-intestinale : - Questionnaire parental PQLI-GM, rempli à T0 et T1. - Relevé de la consistance et fréquence des selles (échelle de Bristol), remplie par les parents pendant 3 jour avant T0 et T1. Evaluation comportementale : - Questionnaire parental ABC-C : rempli à T0 et T1. Evaluation nutritionnelle : - Relevé alimentaire, rempli par les parents pendant 3 jour avant T0 et T1. - A partir des relevés alimentaires : calcul de l'énergie, des macro et micronutriments, comparaison aux ANC (apport nutritionnel inadapté défini par un apport inférieur à 80% des ANC).	1) Evaluation gastro-intestinale à T1: - Amélioration significative du score total du PQLI-GM dans le groupe intervention (p=0.015). - Absence de variation significative au niveau de la fréquence et la consistance des selles. 2) Troubles du comportement à T1: - Absence de différence statistiquement significative entre les groupes. 3) Apports de FODMAP et de nutriments à T1 : - Diminution significative des apports en FODMAP totaux (p=0.001), lactose (p=0.003), fructanes (p=0.008), glucides (p=0.021) et vitamine B12 (p=0.049) dans le groupe intervention. - Les ANC sont significativement moins atteints dans le groupe intervention pour : les glucides (p=0.004), les protéines (p=0.029) et la vitamine B12 (p=0.040).	Réalisation de nouvelles études randomisées contrôlées avec une plus longue durée d'intervention et de plus grands effectifs.

Tableau 24 : Etudes observationnelles concernant de multiples régimes

Identification de l'article	Population	Intervention concernée	Critères de jugement	Résultats	Propositions pour les recherches futures
<p>1) Graf-Myles et al, 2013 (90) Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics</p>	<p>Echantillon de 120 enfants âgés de 1 à 6 ans, recrutement communautaire, provenant d'une étude longitudinale, conduite par le <i>National Institute of Mental Health (NIMH)</i>.</p> <p>Groupe autisme (TSA) : 69 enfants, diagnostiqués selon les critères du DSM IV, confirmé par l'ADI-R et l'ADOS.</p> <p>Groupe retard de développement (RD) : 14 enfants, diagnostiqués avec les <i>Mullen Scales of Early Learning</i> ou les <i>Differential Ability Scales, Second Edition</i>.</p>	<p>Régimes alimentaires restrictifs (= intentionnellement restreints) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - reportés par les parents, - confirmés grâce au relevé alimentaire. <p>Sous-groupes régimes restrictifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> * 23 enfants du groupe TSA (33%). - régime sans gluten : 3 ; - régime sans caséine : 5 ; - régime sans gluten et sans caséine : 10 ; - sans gluten, sans caséine, sans soja : 5 ; + 4 suivent aussi un régime <i>body ecology</i> ou Feingold. * Groupe RD : 1 enfant suit un régime restrictif (RSGSC + RGS). 	<p>Relevé alimentaire des 3 jours précédents + entretien avec un diététicien, permettant le :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Calcul et analyse de la consommation de nutriments ; - Calcul de la prévalence des apports alimentaires inadéquats ; - Calcul du nombre moyen de portions consommées pour chaque groupe d'aliments ; - Calcul du Healthy Eating Index-2005 (HEI) : estimation de la qualité générale et l'adéquation nutritionnelle de l'alimentation de chaque participant. 	<p>Absence de différence significative entre les 3 groupes au niveau du bilan sanguin et anthropométrique.</p> <p>Différences entre les 3 groupes (TSA/RD/TYP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de différence entre les groupes TSA et RD pour la consommation de nutriments + apports en calcium significativement inférieurs à ceux du groupe TYP. - Groupes TSA et RD : prévalence d'apport inadéquat en calcium significativement supérieure par rapport au groupe TYP. - Les 3 groupes ont des apports en vitamine D inadéquats. - Groupe TSA : mange significativement moins de produits laitiers et plus de protéines par rapport aux recommandations. - Absence de différence entre les groupes au niveau du HEI. <p>Comparaison du sous-groupe régimes restrictifs par rapport au sous-groupe non restrictif (à l'intérieur du groupe TSA) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prévalence d'apport inadéquat en folates significativement supérieure. 	<p>Poursuivre les recherches sur le lien entre autisme, sélectivité alimentaire et apports en nutriments.</p> <p>Utilisation de mesures plus directes de la sélectivité alimentaire (que le SSP).</p>

	<p>Groupe développement typique (TYP) : 37 enfants.</p> <p>Groupes comparables au niveau de l'âge et du sexe (majorité de garçons).</p>	<p>* Groupe DT : aucun régime restrictif.</p> <p>Absence de prise en compte des suppléments nutritionnelles (moyenne significativement plus élevée dans le groupe autisme par rapport aux deux autres).</p>	<p>Bilan sanguin : hémogramme et ferritine.</p> <p>Bilan anthropométrique (poids, taille, IMC).</p> <p>Short Sensory Profile (SSP) : sous-score goût/odorat.</p>	<p>- Mange significativement moins de produits laitiers et de céréales par rapport aux recommandations.</p> <p>- HEI significativement supérieur.</p> <p>Analyse des résultats du groupe TSA en éliminant ceux du sous-groupe régimes restrictifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Persistance des apports inadéquats en calcium. - Persistance de la consommation excessive de protéines. - HEI significativement plus bas que le groupe TYP. <p>Hypersensibilités olfactive et gustative (score au SSP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Significativement supérieures dans le groupe TSA versus TYP. - Absence de corrélation significative avec le score du HEI. 	
--	---	---	--	---	--

Tableau 25 : Revues systématiques pour de multiples régimes

Identification de l'article (par ordre chronologique)	Méthodologie	Résultats	Propositions pour les recherches futures
<p>4) Sathé et al, 2017 (91) Pediatrics</p>	<p>Interventions nutritionnelles ou diététiques</p> <p>Bases de données : Medline, Embase, Cochrane Library,</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes originales publiées de 2010 au présent, - A schéma comparatif (p.e. RCT, études de cohorte prospective ou rétrospective avec groupe comparatif), - Publiées en anglais, - Echantillon total minimal de 10 patients pour les RCT, 20 patients pour les autres schémas (moins de contrôle des biais que les RCT), - Enfants âgés de 2 à 12 ans. <p>Evaluation du risque de biais global des études individuelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Outil spécifique élaboré par l'équipe, développé et utilisé dans de précédentes revues d'interventions pour la TSA, 	<p>Etudes retrouvées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 19 essais randomisés contrôlés, - Durée des interventions : 7 jours à 2 ans, - Taille des échantillons : 12 à 92 enfants. <p>Types d'interventions retrouvées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Thérapies nutritionnelles</u> : supplémentation en acides gras oméga-3, supplémentation en enzymes digestifs, autres suppléments (vitamine B12/méthyl B12, lévocarnitine). - <u>Thérapies diététiques (modifications de l'alimentation)</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Régimes sans gluten et sans caséine, • Autres : régime sans gluten ; comparaison d'un régime avec gluten et produits laitiers VS un régime en incluant ; supplémentation en gluten et caséine VS aliments placebo, chez des enfants suivant un RSGSC ou sans régime. <p>1) RSGSC : 4 essais randomisés contrôlés. Variabilité des interventions, des critères de jugement, des régimes contrôlés, de l'adhésion au régime.</p> <p>- Knivsberg et al. 2002 ; Knivsberg et al. 2003 : Risque de biais élevé. Comparaison à un régime habituel. Mesure par les parents des symptômes centraux du TSA ; Mesure des compétences cognitives, motrices, verbales, de la communication sociale, de l'anxiété, des réactions au changement d'environnement ou de routine : amélioration significative dans le groupe RSGSC.</p> <p>- Elder et al. 2006 ; Seung et al. 2007 : étude en crossover. Risque de biais modéré. Comparaison à un régime habituel. Mesure des symptômes centraux</p>	

	<p>- Classé en risque faible, modéré, élevé.</p> <p>Evaluation de la force des preuves :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prend en considération : les limites de l'études, la régularité dans la direction de l'effet, le caractère direct de la mesure des critères de jugement, la précision de l'effet, le report des biais. - Classé en insuffisant, faible, modéré, élevé. 	<p>du TSA et du langage : aucune différence significative entre les groupes. 7 parents sur 15 rapportent une amélioration du langage. Analyse rétrospective des vidéo filmées pendant l'étude ne retrouve aucune différence significative entre les groupes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Johnson et al. 2011 : Risque de biais modéré. Comparaison à un régime pauvre en sucres. Mesure du développement et du comportement : aucune différence significative entre les groupes. - Pedersen et al. 2014 ; Whiteley et al. 2010 : Risque de biais élevé. Comparaison à un régime habituel. Mesure des symptômes du TSA à 12 mois : amélioration significative dans le groupe RSGSC. Mesure des symptômes du TSA à 24 mois sur un sous-ensemble de participants : aucune différence significative entre les groupes. <p>2) Autres approches diététiques : 4 essais randomisés contrôlés.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Navarro et al. 2015 : Risque de biais faible. - Pusponogoro et al. 2016 : Risque de biais modéré. - Galichi et al. 2016 : Risque de biais élevé. - Hyman et al. 2016 : Risque de biais faible. <p>3) Evaluation de la force des preuves : non calculable en raison de l'hétérogénéité des interventions et des critères de jugement.</p>	
3) Gogou and Kolios, 2018 (93) World Journal of Pediatrics	<p>Régimes alimentaires à visée thérapeutique.</p> <p>Critères d'éligibilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes prospectives, - Etudes humaines conduites sur des enfants avec un diagnostic de TSA, 	<p>14 études analysées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9 sur le régime cétogène : 8 pré-cliniques et 1 clinique, - 4 études cliniques sur le régime sans gluten/sans caséine, - 1 étude sur un régime cétogène modifié combiné avec un régime sans gluten. <p>1) Régime cétogène :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 étude prospective de 2003, sur 30 enfants, régime cétogène de 6 mois, suivi de 1 an. (Evangelidou 2003) 	<p>- Mettre en évidence des traits spécifiques (cliniques et biochimiques) permettant d'identifier les patients pouvant bénéficier des régimes thérapeutiques, et</p>

<p>- Etudes pré-cliniques conduites sur des modèles animaux de l'autisme, - Etudes incluant des mesures d'aspects cliniques ou neurophysiologiques de l'autisme.</p> <p>Moteur de recherche : PubMed. Absence de restriction de date de publication.</p> <p>2 types de régimes à visée thérapeutique identifiés : - Régime cétogène, - Régime sans gluten sans caséine.</p>	<p>Adhésion au régime de 60 %. Amélioration significative définie par une augmentation d'au moins 12 unités à la CARS. Amélioration significative chez 2 patients, amélioration mineure chez 8 patients.</p> <p>2) Régime sans gluten +/- sans caséine : 4 études prospectives retrouvées, publiées de 2002 à 2016, comparant toutes un RSGSC à un « régime normal », d'une durée de 12 semaines à 12 mois.</p> <p>Participants : 10 à 72 enfants, âgés de 2 à 16 ans.</p> <p>Types d'études : - 2 essais cliniques randomisés contrôlés en double aveugle : Hyman et al., 2016 ; Knivsberg et al., 2002. - 1 essai clinique en crossover en double aveugle : Elder et al. 2006. - 1 essai clinique en simple aveugle : Whiteley et al., 2010.</p> <p>Outils de mesure : - 2 études : mesures par des observateurs Whiteley et al., 2010 ; Knivsberg et al., 2002) → améliorations significatives de sous-domaines spécifiques des échelles. - 1 étude : mesures par des observateurs + échelles remplies par les parents (Elder et al. 2006) → aucun effet significatif. - 1 étude sur des échelles remplies par les parents (Hyman et al., 2016) → aucun effet significatif.</p> <p>Effets indésirables : troubles fonctionnels digestifs (inconfort abdominal, diarrhée), insomnie, aggravation des troubles comportementaux. Whiteley et al., 2010 : évaluation nutritionnelle ne montrant pas d'anomalie.</p> <p>3) Régime combiné : Lee et al 2018 Combinaison d'un régime sans gluten et d'un régime cétogène modifié associé à l'apport de medium-chain triglycerides. 27 participants, intervention de 3 mois. Absence de groupe contrôle.</p>	<p>quel type de régime est adapté à quel patient.</p> <p>- Réalisation de nouvelles études randomisées basées sur des échantillons plus larges.</p> <p>Déterminer les critères de jugement adaptés qui pourront être utilisés de manière systématique.</p> <p>Explorer les meilleures méthodes pour mettre en place ces modifications alimentaires sans perturber l'équilibre familial.</p>
---	---	---

		Amélioration significative au niveau de sous-scores.	
2) Fraguas et al, 2019 (94) Pediatrics	<p>Interventions diététiques spécifiques.</p> <p>Bases de données : Ovid Medline, PsycInfo, Embase. Recherche menée en septembre 2017.</p> <p>Critères d'inclusion : - Essais cliniques randomisés contrôlés, en double aveugle, bras parallèles ou croisés.</p> <p>Méta-analyse si données disponibles évaluant l'efficacité de la même intervention à partir d'au moins 3 études indépendantes, évaluant la même variable (« outcome variable »), par exemple sur un type de symptôme ou domaine clinique.</p> <p>Interventions diététiques : divisées en deux catégories - Régimes restrictifs, - Suppléments nutritionnels.</p> <p>Evaluation de la qualité des études : Elaboration d'une checklist basée sur le Cochrane Collaboration's</p>	<p>27 études originales indépendantes.</p> <p>Régimes restrictifs : Un seul essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle a été retrouvé : Pusponogoro et al., 2015. Evaluant une supplémentation en gluten et caséine. Score qualité des preuves = 3.</p> <p>Absence de méta-analyse possible pour les régimes restrictifs.</p>	

	tool for assessing risk of bias, score total de 0 à 6.		
1) Monteiro et al, 2020 (95) Revista Paulista de Pediatria	<p>Interventions nutritionnelles.</p> <p>Bases de données et moteurs de recherche : MEDLINE, Cochrane Library, Embase, LILACS, Google Scholar, PsycINFO, CAPES Periodical.</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inclure au moins 1 patient âgé de 0 à 19 ans, diagnostiqué TSA (incluant autisme, Syndrome d'Asperger, TED NOS) ; - Intervention comportant des modifications de l'alimentation ; - Evaluation des symptômes comportementaux du TSA et/ou des symptômes gastro-intestinaux ; - Etudes comparatives incluant un groupe contrôle, articles de recherche originaux. - Etudes publiées entre janvier 2003 et mars 2018. <p>Evaluation de la fiabilité des preuves : système GRADE.</p>	<p>18 articles analysés, dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 16 essais randomisés contrôlés, - 5 non en double aveugle. <p>Interventions analysées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Régime sans gluten et sans caséine (intervention la plus fréquente) ; - Supplémentation en oméga 3 ; - Supplémentation en micronutriments. <p>Durée des interventions : 7 jours à 24 mois.</p> <p>639 participants au total (échantillons de 12 à 76 enfants), âgés de 2 à 18 ans.</p> <p>Seul régime à visée thérapeutique analysé = régime sans gluten et sans caséine (9 études).</p> <p>Evaluation GRADE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Catégorie A (faible risque de biais, haute fiabilité des résultats) : Whiteley et al., 2010. - Catégorie B (risque de biais modéré, résultats fiables) : Knivsberg et al., 2002 ; Elder et al., 2006 ; Johnson et al., 2011 ; Navarro et al., 2015 ; Pusponero et al., 2015 ; Hyman et al., 2016 ; El-Rashidy et al., 2017. - Catégorie C (fort risque de biais, résultats peu fiables) : Ghalichi et al., 2016. <p>La majorité des études ne montre aucune amélioration statistiquement significative au niveau des symptômes du TSA.</p> <p>El-Rashidy et al. 2017 : Diminution statistiquement significative des comportements autistiques (évalués par la CARS et l'ATEC) en comparaison aux scores avant intervention pour le groupe RSGSC et le groupe RC (sans comparaison statistique au groupe contrôle).</p>	<p>Etudes rigoureuses méthodologiquement, notamment pour les aspects suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée d'intervention de plus de 6 mois, - Taille d'échantillon adéquate, - Critères de jugement « bien considérés ».

		Ghalichi et al., 2016 : seule étude a montré une amélioration significative sur les symptômes digestifs, mais courte durée de l'intervention (6 semaines) et faible fiabilité des preuves (grade C).	
--	--	--	--

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. ”