

Ce document faisant suite à une récente publication de la revue *Pediatrics*, a été élaboré sans but lucratif, aux seules fins d'informer. Il contient des extraits traduits en français de l'article "Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals with ASDs: A Consensus Report" publié dans *Pediatrics* (Volume 25, Supplément 1, janvier 2010, pp. S1-S18), revue de l'American Academy of Pediatrics. La rédaction de cet article a été en partie financée par l'Autism Research Institute (ARI). Au vu de la nature et de l'importance de ce rapport, des parties en ont été traduites en différentes langues. Des exemplaires de l'article intégral en langue anglaise peuvent être obtenus en écrivant à l'Autism Research Institute, 4182 Adams Avenue, San Diego, CA 92116, Etats-Unis.

Troubles gastrointestinaux et spectre autistique {2009}

Synthèse du rapport du consensus

Dépistage, diagnostic et traitement des troubles gastrointestinaux chez les patients présentant un syndrome autistique

Initiative du Forum Autism soutenue par l'ASA (Autism Society of America), l'ARI (Autism Research Institute), l'Easter Seals Oregon et la Northwest Autism Foundation.

Présentation par les Coprésidents

Les enfants vivant avec l'autisme sont trop souvent victimes de graves négligences en matière de diagnostic et de suivi médical.

Les patients présentant un trouble du spectre autistique ne bénéficient pas d'un suivi médical satisfaisant, ce en grande partie faute de pratiques uniformes ou de critères fiables en matière de diagnostic et de traitement. Il s'agit là de lacunes inacceptables, potentiellement dangereuses pour ces patients.

Les enfants autistes présentant une pathologie gastrointestinale sont dans leur grande majorité orientés vers des psychiatres ou des thérapeutes comportementaux. Une pratique qui s'explique par la nature des symptômes caractéristiques de l'autisme, parmi lesquels la constipation, des douleurs abdominales, des comportements agressifs, etc., traditionnellement considérés comme des symptômes comportementaux. Le drame étant que, sans EXAMEN ni DIAGNOSTIC de ces symptômes, toute chance de traitement est exclue. Non traités, des problèmes gastrointestinaux persistants peuvent à la longue se muter en de très graves pathologies chroniques.

Les perturbations gastrointestinales sont courantes dans l'enfance, mais le risque est accru chez les enfants avec syndrome autistique. Contrairement à leurs pairs au développement classique, ces enfants sont en effet pour la plupart dans l'incapacité d'exprimer à leur entourage les douleurs ou l'inconfort induits par ces perturbations car il leur manque les compétences de communication nécessaires pour le faire.

Cette initiative d'élaboration d'un Rapport de consensus a pour principal objectif d'améliorer le suivi médical des troubles gastrointestinaux et partant, des problèmes de comportement susceptibles de découler et d'être exacerbés par ces troubles.

Une équipe multidisciplinaire a analysé la littérature médicale et décidé de formuler des recommandations en matière de diagnostic et de traitement des problèmes gastrointestinaux pour cette population de patients. Ce comité d'experts a conclu que les patients présentant un trouble autistique devaient bénéficier du même sérieux et des mêmes critères de soins que les patients sans trouble autistique lors du diagnostic et du traitement de leurs problèmes gastrointestinaux. Les prestataires de santé doivent être informés que les problèmes de comportement peuvent être le principal ou unique symptôme d'une pathologie sous-jacente à composante gastrointestinale. Un suivi conjuguant approche comportementale et traitement médical peut s'avérer des plus bénéfiques pour ces patients.

Synthèse du Rapport de consensus

Les troubles du spectre autistique englobent des troubles neurodéveloppementaux communs et hétérogènes d'un point de vue clinique. Des troubles gastrointestinaux et symptômes associés sont couramment observés sans que l'on cerne bien la prévalence de ces troubles ni les réponses à leur apporter. L'une des difficultés rencontrées pour dépister et identifier ces pathologies réside dans les difficultés de communication qui caractérisent cette population de patients. L'analyse de la littérature médicale par un comité multidisciplinaire n'a pas permis d'identifier de préconisations fondées sur des données probantes en matière de diagnostic et de traitement des problèmes gastrointestinaux de cette population. Le comité a néanmoins conclu que les patients présentant un trouble autistique devaient bénéficier du même sérieux et des mêmes critères de soins que les patients sans trouble autistique lors du diagnostic et du traitement de leurs problèmes gastrointestinaux. Les prestataires de santé doivent être informés que les problèmes de comportement peuvent être le principal ou unique symptôme d'une pathologie sous-jacente incluant des troubles gastrointestinaux. Un suivi conjuguant approche comportementale et traitement médical peut s'avérer des plus bénéfiques. Les recherches à venir devront s'attacher à améliorer notre compréhension et les modalités de traitement des troubles gastrointestinaux chez les patients présentant un trouble autistique.

Participating Doctors
Médecins participants

Dr Dan Atkins, MD, **Hôpital pédiatrique de l'Université du Colorado, Denver, Faculté de médecine**
 Dr Margaret L. Bauman, MD, **Fondation Autism Research Foundation ; services LADDERS (Learning & Development Disabilities Evaluation & Rehabilitation Services)**
 Dr Arthur L. Beaudet, MD, **Faculté de médecine Baylor**
 Dr Timothy Buie, MD, **Hôpital général du Massachussets, département pédiatrique ; services LADDERS (Learning & Development Disabilities Evaluation & Rehabilitation Services)**
 Pr Daniel B. Campbell, **Ph, Université Stonybrook, état de New York**
 Dr George J. Fuchs III, MD, **Faculté de médecine UAMS, Hôpital pédiatrique de l'Arkansas**
 Dr Glenn T. Furuta, MD, **Hôpital pédiatrique, Université du Colorado, Denver, Faculté de médecine**
 Dr Michael D. Gershon, MD, **Centre médical de l'Université de Columbia**
 Dr Susan L. Hyman, MD, **Centre médical de l'Université de Rochester**
 Dr Pipop Jirapinyo, MD, **Hôpital Siriraj/Université Mahidol, Thaïlande**
 Dr Harumi Jyonouchi, MD, **Faculté de médecine du New Jersey, Faculté de médecine et de chirurgie dentaire**
 Dr Koorosh Kooros, MD, **Centre médical de l'Université de Rochester**
 Pr Rafail Kushak, MD, PhD, **Hôpital général du Massachussets, département pédiatrique ; Faculté de médecine d'Harvard**
 Pr Pat Levitt, PhD, **Université Vanderbilt**
 Dr Joseph Levy, MD, **Centre médical, Université de New York**
 Dr Susan E. Levy, MD, **Hôpital pédiatrique de Philadelphie**
 Dr Jeffery Lewis, MD, **Centre pédiatrique de suivi gastrointestinal**
 Katherine F. Murray, BSN, RN, infirmière, **Hôpital général du Massachussets, département pédiatrique**
 Pr Marvin R. Natowicz, MD, PhD, **Clinique Cleveland**
 Pr Craig Newschaffer, PhD, **Centre universitaire Drexel de santé publique**
 Pr Aderbal Sabra, MD, PhD, **Université Grande Rio, Ciencias da Saude, Faculté de médecine, Rio de Janeiro**
 Pr Judy Van de Water, PhD, **Université Davis, Californie**
 Dr Barry K. Wershil, MD, **Université Northwestern, Faculté de médecine et Hôpital pédiatrique Children's Memorial**
 Sharon Weston, MS, RD, LDN, **Hôpital pédiatrique de Boston, Peabody**
 Dr Agnes H. Whitaker, MD, **Université Columbia, centre médical**
 Dr Harland Winter, MD, **Faculté de médecine d'Harvard**
 Dr Lonnie Zeltzer, MD, **Faculté de médecine UCLA et Hôpital pédiatrique Mattel, UCLA**

Énoncés du consensus

En l'absence, d'une manière générale, de données de recherche de haute valeur clinique, il n'est pas pour l'instant possible de formuler des recommandations basées sur des données probantes. Le comité a toutefois convenu d'un certain nombre d'énoncés sur la base des opinions d'experts issues de l'examen des données existantes. Ces données émanent souvent d'études de cas, d'observations et de descriptions, ainsi que d'études mal contrôlées voire non contrôlées.

Le comité d'experts valide toutefois les énoncés suivants :

Énoncé principal (Énoncé 1) : *les sujets vivant avec un trouble du spectre autistique et présentant par ailleurs des symptômes gastrointestinaux méritent les mêmes examens approfondis que tout autre patient présentant les mêmes symptômes ou signes sans trouble du spectre autistique. Des algorithmes d'évaluation des douleurs abdominales, de la constipation, des diarrhées chroniques et du syndrome de reflux gastro-oesophagien (RGO) fondés sur des données probantes doivent être élaborés. Aucun mécanisme pathogène spécifiquement propre aux troubles autistiques ne saurait justifier une approche différente en matière de diagnostic. Des préconisations ont été formulées par un certain nombre de structures médicales, de centres et de cabinets médicaux pour le dépistage des symptômes gastrointestinaux courants.⁹⁻¹² Très peu, si ce n'est aucun document publié ne prend en compte des facteurs à prendre en compte lors du diagnostic tels que les difficultés d'expression. Des données probantes s'imposent pour guider le dépistage et les traitements, mais dans l'attente d'études appropriées, les préconisations doivent s'appuyer sur des opinions d'experts.*

Énoncé 2 : *des symptômes gastrointestinaux courants chez les personnes sans syndrome autistique sont également présents chez les patients avec autisme.*

Les troubles gastrointestinaux peuvent revêtir chez ces patients la forme de symptômes a priori indépendants, tels que des changements ou des problèmes de comportement. L'intensité des symptômes peut être très variable comme chez n'importe quel autre patient.

Les symptômes gastrointestinaux les plus courants chez les patients avec syndrome autistique sont la constipation chronique, les douleurs abdominales avec ou sans diarrhée ainsi que l'encoprésie induite par une constipation chronique. Parmi les autres perturbations gastrointestinales évoquées, il convient de citer le reflux gastro-oesophagien, le gonflement abdominal, la carence en disaccharides ainsi que des aspects pathologiques tels que l'inflammation intestinale et les anomalies du système nerveux entérique.

Les troubles gastrointestinaux peuvent s'exprimer par des symptômes sans rapport apparent. On observe des perturbations du sommeil ainsi que des réveils nocturnes chez 52 % des enfants avec autisme présentant des symptômes gastrointestinaux (contre 7 %, $p < 0,001$) au sein de la population générale. Les enfants avec autisme souffrant de reflux oesophagiens se caractérisent dans 43 % des cas par une irritabilité inexplicable contre seulement 13 % de leurs pairs non autistes. 13

Le diagnostic d'éventuels troubles gastrointestinaux varie selon la nature du problème (tableau 3). L'intolérance au lactose étant courante au sein de la population générale, elle l'est également chez les sujets avec autisme. Afin d'étayer le diagnostic, des essais empiriques de supplémentation en lactase ou d'éviction du lactose peuvent être envisagés, dans le contexte clinique approprié, avant consultation d'un médecin gastro-entérologue.

Énoncé 3 : *on ne cerne que partiellement la prévalence des anomalies gastrointestinales dans les troubles du spectre autistique*

La prévalence évoquée pour ces enfants est de 9 à 70 %, voire plus (tableau 4).^{13,16-25} Les comptes-rendus prospectifs de consultations spécialisées pour l'autisme font état de symptômes gastrointestinaux notables chez au moins 70 % des patients,²² pourcentage susceptible de résulter d'un biais de sélection. Par opposition, l'analyse rétrospective d'une base de données britannique évoque une prévalence identique à celle d'enfants au développement normal (9 %) au moment du diagnostic d'autisme initial. 16

Tableau3. Diagnostic des symptômes et troubles gastrointestinaux chez les patients avec syndrome autistique

Symptôme	Troubles GI éventuellement associés	Definition	Examens à envisager
Perturbations du sommeil	RGO	Données parentales/professionnelles	<ol style="list-style-type: none"> 1. Essai diagnostique d'inhibiteur de la pompe à protons 2. Mesure du pH, EGD (oesophagogastrroduodénoscopie)
Automutilations, crises de colère, agressivité, comportement d'opposition	Constipation, RGO, gastrite, inflammation intestinale	Données parentales/professionnelles	<ol style="list-style-type: none"> 1. Radiographie de l'abdomen 2. Essai diagnostique d'inhibiteur de la pompe à protons ou PEG 3350 3. Mesure du pH, EGD, colonoscopie
Diarrhées chroniques	Malabsorption, problèmes de digestion	Au moins 3 selles liquides par jour pendant plus de 2 semaines	<ol style="list-style-type: none"> 1. Coprologie visant à déceler hémorragies occultes, pathogènes entériques, œufs/parasites (giardose ou Cryptosporidium), Clostridium difficile 2. Envisager un PEG 3350 en cas de diarrhées 3. Test respiratoire au lactose (ou mesure spécifique de l'activité de la lactase), EGD, colonoscopie
Difficultés pour aller à la selle, selles dures ou irrégulières	Constipation	Moins de 2 selles dures par semaine (échelle de Bristol)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Radiographie de l'abdomen visant à détecter un éventuel fécalome 2. Essai diagnostique de PEG 3350
Signes d'inconfort : le sujet se presse l'abdomen, se tient l'abdomen en pleurant, présente des troubles du comportement au moment des repas	Constipation, RGO, inflammation intestinale, malabsorption, problèmes de digestion		<ol style="list-style-type: none"> 1. Essai diagnostique d'inhibiteur de la pompe à protons ou PEG 3350 2. Radiographie de l'abdomen 3. Test respiratoire au lactose (ou mesure spécifique de l'activité de la lactase) 4. Mesure du pH, EGD, colonoscopie
Flatulences et/ou gonflements	Constipation, intolérance au lactose, infections entériques avec giardose ou Cryptosporidium		<ol style="list-style-type: none"> 1. Radiographie de l'abdomen 2. Essai diagnostique de PEG 3350 ou éviction du lactose 3. Test respiratoire au lactose ou EGD (ou mesure spécifique de l'activité de la lactase)
L'un ou l'ensemble des symptômes ci-dessus	DAF, SCI	<p>DAF : douleurs abdominales sans signe décelable d'anomalie anatomique, métabolique, infectieuse, inflammatoire, néoplasique ou de toute autre nature pathologique</p> <p>SCI : DAF associée à une perturbation du transit intestinal</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mesures d'apaisement du comportement 2. Amélioration de l'alimentation par l'apport de fruits, de fibres et de liquide en quantités suffisantes 3. Renforcement des routines d'endormissement et de passage aux toilettes

Ces études présentent pour la plupart des limites méthodologiques, dont en particulier l'absence de groupes de contrôle appropriés (et non associés). Malgré ces limites en termes de type et de qualité des données disponibles, les données étayaient l'hypothèse d'une forte prévalence de symptômes et de troubles gastrointestinaux dans le contexte des troubles du spectre autistique.

Enoncé 4 : *l'existence d'une pathologie gastrointestinale spécifique des troubles du spectre autistique ("entérocologie autistique" par exemple) n'a pas été démontrée.*

Certains praticiens et chercheurs ont suggéré l'existence de certaines pathologies gastrointestinales propres aux troubles du spectre autistique. L'hypothèse a été en particulier émise d'un mécanisme immunitaire ou inflammatoire sous-jacent, hypothèse qui s'appuie essentiellement sur l'identification d'hyperplasies lymphoïdes nodulaires iléales (HLN) et/ou de colites chroniques décelables par colonoscopie.

Enoncé 5 : *les éléments permettant de conclure à une perméabilité anormale de la paroi intestinale sont limités. Des études prospectives devraient être menées afin de déterminer l'incidence d'une perméabilité anormale dans l'expression neuropsychiatrique des troubles autistiques.*

Une étude a évoqué des anomalies de la perméabilité intestinale chez 9 enfants sur 21 (43 %) avec syndrome autistique, contre aucun des 40 témoins de même âge en bonne santé.²⁹ Selon les auteurs de cette étude, cette perméabilité pourrait être à l'origine d'une augmentation du passage des peptides alimentaires à travers une muqueuse intestinale endommagée. Cette augmentation de la perméabilité (syndrome de "l'intestin poreux") est considérée déterminante par différentes hypothèses relatives à la biologie des troubles autistiques, évoquant en particulier une activité opioïde excessive, une diminution de l'activité peptidique ainsi que des anomalies immunitaires.³⁰ Certains chercheurs ont par ailleurs relevé des taux de sulfate sérique bas et envisagé un lien entre ces taux et une perméabilité intestinale excessive.¹³

La littérature n'a pas confirmé l'existence d'une telle perméabilité chez les sujets présentant un trouble autistique. L'existence d'une perméabilité intestinale accrue n'a pas été non plus associée à un trouble gastrointestinal ou à des symptômes neuropsychiatriques sous-jacents. Les études menées à ce jour présentent des faiblesses méthodologiques, telles que le caractère restreint des cohortes et l'insuffisance des groupes témoins ; des études prospectives sérieuses incluant des groupes témoins satisfaisants sont nécessaires.

Enoncé 6 : *les sujets cumulant troubles autistiques et symptômes gastrointestinaux peuvent présenter des problèmes de comportement susceptibles de compliquer le diagnostic.*

La littérature récente évoque un risque accru de problèmes de comportement chez les sujets cumulant trouble autistique et symptômes gastrointestinaux par rapport aux personnes autistes sans problèmes gastrointestinaux.³¹ On entend par problèmes de comportement des comportements récurrents, qui interfèrent dans la vie du sujet et ont souvent des répercussions la famille et l'entourage. Les problèmes de comportement constituent le premier facteur de qualité de vie du sujet et de son entourage.³² Les comportements vocaux et moteurs, dont des problèmes de comportement tels qu'automutilation et agressivité, ainsi que des changements profonds dans la manière d'être (dérèglements du sommeil ou irritabilité) peuvent être signe de douleurs abdominales ou d'inconfort chez les personnes présentant un trouble autistique (tableau 2).^{14,15}

L'examen des personnes cumulant trouble autistique et symptômes gastrointestinaux peut s'avérer complexe. Les troubles du sommeil et autres problèmes de comportement évoqués ci-dessus peuvent évoquer des douleurs abdominales. Ces douleurs, associées à leur tour à d'autres symptômes (constipation, flatulences, gonflements, diarrhées), peuvent être signe de dérèglement neuro-entérique ou d'un syndrome du colon irritable. Ce dernier est difficile à distinguer d'éventuelles pathologies sous-jacentes sans examen invasif. Aucun protocole étayé par des données probantes n'étant actuellement défini pour ce type d'examen, médecins de famille, psychiatres, psychologues, pédiatres et gastroentérologues peuvent avoir besoin de collaborer afin d'améliorer le dépistage et le traitement des symptômes gastrointestinaux chez les patients présentant un syndrome autistique.

Enoncé 7 : *lorsqu'un sujet présentant un trouble autistique consulte pour des problèmes de comportement, le praticien doit envisager qu'un symptôme gastrointestinal, en particulier la douleur, puisse alimenter de graves problèmes de comportement (automutilation ou agressivité par exemple). Des changements de comportement soudains et inexplicables peuvent être signe de douleurs et d'inconfort. Le suivi comportemental pouvant être mis en place (ou exclu) parallèlement aux examens médicaux et au traitement le cas échéant, ne saurait se substituer aux examens médicaux. Le programme de rééducation comportementale doit être élaboré, mis en œuvre et modifié au fil des besoins, en liaison avec les praticiens qui procèdent aux examens médicaux.*

Les directives cliniques en matière de gestion des troubles autistiques n'incluent pas le dépistage systématique des problèmes gastrointestinaux.²⁻⁵ Comme indiqué précédemment, les symptômes associés aux troubles gastrointestinaux, en particulier la douleur, peuvent faire office de facteurs déclencheurs de problèmes de comportement.³³ Par facteur déclencheur on entend tout

symptôme gastrointestinal influant sur les manières dont le sujet réagit dans un environnement donné. Ainsi, l'existence d'une douleur (facteur déclencheur d'origine gastrointestinale) peut faire percevoir à l'enfant qui en souffre les tâches et routines quotidiennes beaucoup plus contraignants qu'à un enfant en bonne santé, et déclencher des troubles du comportement parfois graves, l'enfant essayant d'échapper à une situation qui lui apparaît pénible. Une fois le problème gastrointestinal traité et les douleurs normalement estompées, les demandes seront perçues comme étant moins pénibles et l'enfant n'éprouvera plus le besoin de se livrer à des écarts de comportement.

Tableau 2. Comportements susceptibles de témoigner de douleurs abdominales ou d'inconfort*

Comportements moteurs	Comportements moteurs	Comportements vocaux	Changements d'attitude
Grimaces	<ul style="list-style-type: none"> - Certains ou différentes combinaisons de ces comportements - Mouvements de la gorge - Torsions du cou - Cambrure du dos - Position étrange des bras - Rotations du torse et du tronc - Sensibilité de l'abdomen, crispations 	<ul style="list-style-type: none"> - Râclements de gorge fréquents, déglutition, tics, etc. - Cris perçants - Pleurs "sans raison" - Soupirs, gémissements - Plaintes, grognements 	<ul style="list-style-type: none"> - Perturbations du sommeil - Difficultés d'endormissement - Réveils nocturnes
Grincements de dents			
Crispations			
Manger, boire, avaler en permanence	<ul style="list-style-type: none"> - Agitation - Déambulations rapides - Sauts répétés sur place - Accentuation inexplicable des comportements répétitifs 	<ul style="list-style-type: none"> - Echolalie différée faisant référence à des douleurs ou au ventre - L'enfant dit, "Tu as mal au ventre ?"*, répétant ainsi des paroles entendues de sa mère 	Irritabilité accrue (réaction exagérée envers les stimuli)
Mise à la bouche Mâchonnement de vêtements (manches, col des vêtements, etc.) Pica	<ul style="list-style-type: none"> - Comportements automutilateurs - Morsures - Coups sur le visage - Tête frappée contre les murs - Accentuation inexplicable des automutilations 		Refus de satisfaire aux demandes de manière appropriée (comportement d'opposition)
<ul style="list-style-type: none"> - Pressions sur l'abdomen - Appui de l'abdomen contre des meubles ou l'évier de la cuisine - Pressions des mains sur l'abdomen - Frottements au niveau de l'abdomen - Tapotements - Tapotements au niveau de la gorge 	<ul style="list-style-type: none"> - Agressivité - Déclenchement ou accentuation de comportements agressifs 	Formulations directes L'enfant dit "mal au ventre", "aïe", "ouille", "mal" en désignant son ventre	Une évaluation fonctionnelle peut aider à interpréter ces comportements †Les comportements moteurs peuvent être également signe de douleurs ou d'inconfort en d'autres parties du corps. D'après McAtee et coll., 2004, 14 et Carr & Owen-DeSchryver, 2007.15

L'existence de symptômes gastrointestinaux et/ou de comportements associés, qu'ils soient ou non clairement associés aux problèmes de comportement, doit être prise en compte comme indication forte et urgente d'un bilan médical. L'examen clinique déterminera si ce bilan doit être entrepris avant ou pendant la rééducation comportementale et/ou un traitement psychopharmacologique, lequel ne devra en aucun cas se substituer à l'examen médical.

L'identification du rôle déclencheur de douleurs et d'inconfort au niveau de l'abdomen peut jouer un rôle crucial dans le traitement des problèmes comportementaux.¹⁵

Enoncé 8 : *il est nécessaire de former les soignants et autres praticiens de santé afin que ceux-ci soient en mesure d'identifier les signes et symptômes typiques et atypiques des troubles gastrointestinaux chez les sujets présentant un syndrome autistique.*

Les signes cliniques des troubles gastrointestinaux chez les enfants autistes peuvent différer de ceux d'enfants au développement normal. Ainsi, une dégradation du comportement peut compliquer le diagnostic de reflux gastro-oesophagien (RGO) chez des patients aux compétences de communication limitées. Les cliniciens habitués à ces populations ont observé que des comportements agressifs ou automutilateurs pouvaient être le principal signe clinique de RGO chez les patients avec autisme ; or ces symptômes sont souvent imputés à des causes non médicales. Ces symptômes n'étant pas pris en compte comme signes et symptômes de reflux gastro-oesophagien, le patient peut se trouver privé de tout traitement. Les soignants doivent être au fait des signes atypiques des troubles gastrointestinaux. Une meilleure prise de conscience de ce lien peut améliorer les chances de diagnostic et de traitement chez un plus grand nombre d'enfants. Des recherches s'imposent afin de mesurer l'intérêt de cette prise en compte du comportement dans le dépistage des problèmes gastrointestinaux des personnes présentant un syndrome autistique.

Enoncé 9 : *les pédiatres et professionnels de santé de premier recours doivent être au fait des possibles problèmes nutritionnels de ces patients. Une consultation avec un nutritionniste formé aux approches nutritionnelles en matière d'autisme est souhaitable si les soignants émettent des inquiétudes quant à l'alimentation du patient ou si ce dernier s'alimente de manière sélective ou suit un régime d'éviction.*

Des carences nutritionnelles, peu surprenantes du fait de l'alimentation souvent sélective et/ou de présumés régimes thérapeutiques potentiellement inadaptés sur le plan nutritionnel, ont pu être observées. Une étude portant sur 36 enfants avec trouble autistique a mis en évidence, que ceux-ci suivent ou non un régime, des carences en acides aminés essentiels liées à un faible apport en protéines, plus fréquentes que chez des enfants témoins appariés en âge et en sexe.³⁷ De faibles apports en calcium et en vitamine D ainsi que des carences en fer ont pu engendrer des retards du développement osseux et des perturbations du sommeil chez les enfants avec autisme, qu'ils suivent ou non un régime d'éviction.^{38,39} Les ressources disponibles en matière de nutrition pourraient s'avérer utiles pour les familles.⁴⁰⁻⁴²

Enoncé 10 : *la consultation nutritionnelle de premier recours dont devrait bénéficier toute personne présentant un trouble autistique devrait porter, entre autres, sur :*

- le rapport taille/poids ou indice de masse corporelle (IMC)
- le rapport poids/âge
- le rapport taille/âge
- tout fléchissement de la croissance (percentiles sur la durée)

Les pédiatres sont invités à surveiller systématiquement les paramètres anthropométriques lors des visites de contrôle. Tout signe de carence nutritionnelle (amaigrissement, retard de croissance) ou fléchissement de la croissance doit alerter comme signe d'insuffisance de l'apport calorique ou de la qualité de l'alimentation, de malabsorption ou de problèmes digestifs. Tout enfant dont la croissance n'est pas harmonieuse devrait être adressé à un nutritionniste, de préférence compétent en matière de suivi nutritionnel des personnes avec autisme.

Outre les insuffisances nutritionnelles, les enfants avec syndrome autistique présentent un risque d'obésité. L'étude rétrospective des courbes de croissance de ces jeunes pour la tranche 3-18 ans entre les années 1992 et 2003 révèle un risque d'obésité de 80 % contre 30,9 % pour la population générale.⁴³

Enoncé 11 : *des témoignages anecdotiques évoquent l'existence d'un sous-groupe de sujets avec autisme pour lesquels les régimes présentent un intérêt. Pédiatres et autres professionnels de santé ont besoin de données complémentaires avant de préconiser de tels régimes.*

Des mesures diététiques telles que l'éviction du lait en réponse à des symptômes d'intolérance au lactose peuvent être envisagées de manière empirique, comme pour tout autre jeune patient présentant des symptômes pertinents. Les données en matière de régimes éventuellement bénéfiques pour les patients avec autisme sont difficiles à évaluer. Nombre d'approches diététiques sont réputées intéressantes sans qu'un réel effet placebo ne puisse être exclu. Les quelques études publiées sont difficiles à interpréter sans groupes témoins satisfaisants.

Enoncé 12 : *les données disponibles n'étaient pas le régime sans caséine, sans gluten, ou sans gluten ni caséine (SGSC) en tant que traitement de premier recours pour les patients présentant un syndrome autistique.*

Peu d'études se sont penchées sur les effets d'un régime sans caséine, sans gluten, ou sans caséine ni gluten sur le comportement des patients avec syndrome autistique. Une seule étude en double aveugle avec groupe de contrôle placebo a été publiée à cette date.⁴⁵

Dans cet essai en double aveugle de régime d'éviction du gluten et de la caséine avec groupe de contrôle mené pendant douze semaines auprès de 15 enfants avec trouble autistique, aucune différence n'a été constatée en termes de sévérité des symptômes d'autisme, de communication, de réactivité sociale ni de taux de peptides urinaires.⁴⁵ Bien qu'informés des résultats à l'issue de l'étude, neuf parents ont souhaité poursuivre le régime et fait état d'effets cliniques subjectifs considérés positifs. Cette étude présentait des faiblesses inhérentes à la taille et à l'hétérogénéité des cohortes, aux doutes quant au suivi et aux éventuelles entorses au régime durant ces douze semaines, ainsi qu'à l'absence de mesures d'observation directe des résultats.

Les parents ont besoin d'informations pour les aider à élaborer une alimentation équilibrée dans les limites imposées par le régime suivi. Sachant les très réelles difficultés inhérentes à un régime SGSC strict, des études complémentaires s'imposent pour évaluer les facteurs de risque et définir des marqueurs permettant d'identifier les patients susceptibles de bénéficier de ces régimes. Le comité a insisté sur la nécessité pour les parents et les professionnels de convenir de mesures objectives.

Enoncé 13 : *pour ces patients, un historique détaillé devrait être obtenu afin de permettre d'identifier de possibles associations entre l'exposition aux allergènes et des symptômes gastrointestinaux et/ou comportementaux.*

On estime que 25 à 65 % des enfants des pays occidentaux présentent des signes de sensibilisation aux allergènes, dont des allergies alimentaires chez 6 à 8 % des nourrissons et des jeunes enfants, et environ 4 % des adolescents et des adultes. Nous partons du principe qu'un pourcentage similaire de personnes avec syndrome autistique est concerné par les allergies.⁴⁶⁻⁴⁸ Le tableau 5 dresse la liste des symptômes associés aux allergies alimentaires gastrointestinales à composante immunitaire, et formule des préconisations en matière de diagnostic.⁴⁹

Enoncé 14 : *une définition commune des réactions aux aliments faciliterait les échanges entre patients et soignants. Ces définitions devraient être également adoptées pour les études consacrées aux allergies alimentaires dans le cadre des troubles autistiques.*

Les soignants peuvent limiter les risques d'incompréhension mutuelle en définissant les termes employés avec les patients et leur famille au début de tout examen, et en faisant avec eux le point sur les différents types de manifestations allergiques d'origine alimentaire. Cette précaution permet d'instaurer un cadre de discussion permettant de déterminer si les réactions sont réellement allergiques et d'origine alimentaire, ou s'il s'agit d'un autre mécanisme sans rapport avec l'alimentation.

Lorsque l'on essaie de rationaliser la notion de réaction d'ordre alimentaire, celle-ci fait référence à toute réaction déplaisante résultant de l'ingestion d'un aliment donné.⁵⁰ La réaction peut être toxique ou non toxique.⁵¹

Prendre la décision d'avoir un enfant est un acte majeur.
Celui de choisir à tout jamais de se laisser guider par son coeur.
~ Elizabeth Stone

monocyte - type de cellules des globules blancs, faisant partie intégrante du système immunitaire de l'organisme ; les monocytes remplissent deux fonctions essentielles : (1) ils assurent d'ordinaire le renouvellement des macrophages résidents et des cellules dendritiques, et en réponse à des signaux inflammatoires, ils se déplacent rapidement (en l'espace de 8-12 heures environ) sur le site infectieux des tissus et se divisent/différencient en macrophages et cellules dendritiques afin de susciter une réponse immunitaire ; les monocytes sont généralement identifiés par coloration et se caractérisent par un gros noyau bilobé.

L'aversion envers certains aliments doit être prise en compte chez les patients présentant un syndrome autistique, car elle peut résulter du souvenir pénible associé à l'ingestion d'un aliment donné. Une aversion qui peut être ensuite généralisée envers une catégorie plus large d'aliments. Ainsi, tel enfant qui n'aura pas supporté une tomate pourra par la suite refuser tout aliment rouge. Cet aspect des intolérances alimentaires est souvent négligé lors de la recherche des causes d'hypersélectivité alimentaire de certains patients.

Enoncé 15 : *dans le cas d'un patient avec trouble autistique, il serait souhaitable de constituer un historique détaillé (reprenant en particulier les allergies, les habitudes alimentaires et le contexte familial) en complément des examens afin d'identifier précisément une éventuelle pathologie comorbide de nature allergique.*

Cet historique complémentaire d'un examen clinique, fournit toujours des indications précieuses au praticien suspectant des allergies connexes. L'existence avérée d'allergies chez les parents et au sein de la fratrie constitue un facteur de risque. Le schéma classique d'une sensibilisation aux allergènes, souvent qualifié de "marche atopique", commence par une sensibilisation à des allergènes alimentaires et/ou de l'eczéma au cours des deux premières années, suivie d'une sensibilisation à des allergènes respiratoires se traduisant par une rhinite allergique, une sensibilité aux animaux (liée à la desquamation) et/ou un asthme d'origine allergique. Nombre d'enfants développent en grandissant des anticorps IgE en réaction à des aliments tels que le lait, les oeufs, le soja et certaines céréales, sachant que la plupart des allergies liées aux cacahouètes, fruits à coque, poissons et mollusques perdurent généralement à vie.

Les maladies d'origine allergique sont courantes, et le patient avec syndrome autistique pouvant en présenter des manifestations atypiques ou avoir des difficultés à formuler son inconfort, il est important que les soignants soient attentifs aux symptômes et autres signes d'allergies. Si l'historique ou l'examen clinique évoque une maladie de nature allergique, un bilan approprié sera réalisé (tests cutanés, mesure des taux d'IgE spécifiques, régimes d'éviction, tests de provocation) en complément d'un examen gastro-intestinal (incluant un bilan de laboratoire ainsi qu'une endoscopie, le cas échéant), de la même manière que chez n'importe quel patient sans trouble autistique.

Enoncé 16 : *la mise à contribution de spécialistes (allergologues, gastro-entérologues, diététiciens, et nutrithérapeutes) pour le suivi médical des patients avec syndrome autistique peut s'avérer utile.*

Le traitement de troubles gastro-intestinaux simples, tels que constipation ou reflux gastro-oesophagien peut être mis en place et suivi par le pédiatre ou autre praticien de santé de premier recours. Les patients ne répondant pas aux traitements classiques peuvent être adressés à un gastroentérologue. Le comité a mis l'accent sur le fait que la consultation avec un spécialiste n'était à envisager que si le traitement prescrit en première intention s'avère insuffisant.

De même, les patients avec syndrome autistique présentant une allergie peuvent être efficacement suivis par un pédiatre ou autre praticien de santé de premier recours. L'intervention d'un allergologue est conseillée pour les patients présentant des allergies multiples ou une maladie allergique complexe. La collaboration avec un diététicien en vue d'optimiser l'alimentation est utile, sachant que ces patients présentent souvent des préférences alimentaires sélectives ou suivent des régimes d'éviction associés à des compléments alimentaires dont l'intérêt nutritionnel doit être envisagé avec réserve. Un nutritionniste compétent sera consulté en cas de désordres alimentaires ou de difficultés pour s'alimenter. L'apport de professionnels compétents dans d'autres spécialités peut aider à atténuer les symptômes allergiques tels que les effets secondaires des médicaments, voire à améliorer le comportement.

Enoncé 17 : *des anomalies immunitaires ont été observées chez certains patients avec syndrome autistique. L'éventuel lien de cause à effet entre anomalies immunitaires et trouble autistique reste toutefois à prouver.*

Certaines recherches ont évoqué l'incidence de réactions immunitaires sur le développement neurologique, en émettant l'hypothèse que des perturbations immunologiques notables pourraient jouer un rôle pathogène clé chez certains patients avec trouble autistique. Deux axes de recherche s'annoncent prometteurs : (a) le dérèglement de la production de cytokines et (b) l'incidence des anticorps maternels aux premiers stades du développement neurologique.

Un certain nombre de laboratoires ont décrit des perturbations d'ordre inflammatoire dans le contexte des troubles autistiques.⁵⁸⁻⁶⁰ Quelques études ont en particulier évoqué l'hypothèse que l'activation de lymphocytes et de monocytes en circulation pourrait engendrer des dérèglements de la production de cytokines.⁶¹⁻⁶⁵ Des perturbations qui pourraient interférer dans le développement neurologique ou directement susciter des comportements autistiques (d'après Ashwood et Wakefield).⁶⁶ D'autres études ont fait état d'une production accrue de cytokines du système immunitaire dans le plasma et le système nerveux central.

Une augmentation des anomalies autoimmunes a été signalée dans les familles de patients avec trouble autistique. La présence 1) d'un historique familial de maladie auto-immune 2) et d'anticorps dirigés contre le cerveau, évoque chez certains patients avec syndrome autistique, un lien entre des anticorps dirigés contre le système nerveux central et la neurobiologie de la pathologie.⁶⁹⁻⁷³

Nous sommes aujourd'hui en mesure d'appréhender finement le profil du système immunitaire des patients avec trouble autistique. Des études bien conçues, portant sur un plus grand nombre d'échantillons et des témoins appariés en âge et sur le plan géographique et prévoyant une analyse approfondie de leur système immunitaire, s'imposent afin de déterminer les liens précis entre dysfonctionnements immunitaires et symptômes cliniques.

Enoncé 18 : *l'incidence des réactions immunitaires sur la pathogenèse des troubles gastrointestinaux des patients avec syndrome autistique nécessite des recherches supplémentaires.*

Quelques études ont évoqué un rapport entre l'inflammation et les symptômes gastrointestinaux associés aux troubles du spectre autistique. Le système intestinal est le plus grand organe immunitaire de l'organisme puisqu'il abrite jusqu'à 80 % des cellules productrices d'anticorps Ig. Chez les enfants présentant un trouble autistique, plusieurs recherches d'immunohistochimie et de cytométrie en flux ont mis en évidence une infiltration pan-entérique de lymphocytes et d'éosinophiles dans la muqueuse intestinale.^{58,60,78,79} Torrente et coll. ont émis l'hypothèse d'une composante autoimmune dans la réponse inflammatoire. Leurs études évoquent un processus inflammatoire chronique sous-jacent chez certains de ces patients, ainsi que des perturbations gastrointestinales concomitantes, caractérisées par une hyperplasie lymphoïde nodulaire iléales (HLN), une entérocolite ainsi qu'une infiltration de la muqueuse par des cellules immunitaires sur toute la longueur des intestins. Leurs constatations devraient être prises en compte en première intention et nécessitent confirmation.

Enoncé 19 : *le rôle de la flore intestinale dans la pathogenèse des troubles gastrointestinaux chez les patients avec autisme n'est pas bien compris.*

L'écosystème microbiologique des intestins est complexe et mal compris, mais a certainement une incidence notable sur la santé. Peu d'études se sont toutefois employées à analyser de manière critique les rapports existant entre la flore intestinale et les troubles autistiques. D'autres études fondées sur une approche moléculaire s'imposent afin d'identifier et de quantifier les espèces microbiennes. L'identification d'une association entre ces deux aspects pourrait orienter vers de nouveaux essais de traitements. Les sujets d'étude devront être sélectionnés avec soin afin de bien cerner l'exposition antimicrobienne, l'incidence d'éventuels régimes ainsi que d'autres facteurs.

Enoncé 20 : *sachant l'hétérogénéité des profils des personnes présentant un syndrome autistique et la diversité des résultats des nombreuses recherches, il sera indispensable de bien définir le phénotype tant biologique, que clinique et comportemental des participants pour les études à venir. Cette précaution aidera à mettre en évidence la pathophysiologie sous-jacente et les aspects cliniques, et de mener des examens et des traitements bien ciblés.*

Un certain nombre de facteurs rendent complexe la généralisation des résultats. Les personnes autistes partagent un même diagnostic comportemental, or si nous ne sommes actuellement pas en mesure d'établir un diagnostic étiologique pour la plupart des syndromes autistiques, nous sommes au fait d'un certain nombre de causes plus ou moins fréquentes ou rares à l'origine de ces comportements. Il est donc probable que le comportement autistique soit induit par des mécanismes pathogènes différents. Les études à venir en matière de diagnostic, de pathophysiologie et de traitement des troubles autistiques devraient donc s'efforcer d'étudier en détail autant que faire se peut les phénotypes cliniques, comportementaux, métaboliques, génétiques et cérébraux des patients.

Enoncé 21 : *les recherches portant sur les troubles gastrointestinaux dans le contexte de l'autisme devraient inclure des tests génétiques pour tous les participants.*

Des recherches ultérieures examinant les caractéristiques gastrointestinales des patients avec syndrome autistique devraient inclure cette recherche de génotypes. Des préconisations ont été rédigées en ce sens par l'American College of Medical Genetics (PMID 18414214).⁸⁰ Elles portaient à l'époque sur l'analyse chromosomique sur puce d'ADN, l'analyse des mutations du gène FMR1 (identification du syndrome de l'X fragile), l'analyse des mutations du gène MECP2 chez les patients de sexe féminin, des tests métaboliques spécifiques ainsi que, le cas échéant, l'analyse des mutations de gènes candidats cliniquement pertinents.

Tableau 5. Symptômes associés à des allergies gastrointestinales de nature immunitaire et préconisations en matière de diagnostic

Allergie	Mécanisme	Symptômes	Approche diagnostique
Syndrome allergique à certains fruits, légumes, fruits à coque	Médiation IgE	Légers prurit, fourmillements et/ou angioedème au niveau des lèvres, du palais, de la langue ou de l'oropharynx ; sensation occasionnelle de serrement de gorge ; rares symptômes systémiques	Historique clinique et réaction positive au test SPT de pénétration de certaines protéines (double piqûre à travers une goutte d'allergène) ; ± test de provocation par voie buccale — résultat positif avec les aliments frais, négatif avec les aliments cuits
Réaction "anaphylactique" gastro-intestinale	Médiation IgE	Nausées, douleurs abdominales, crampes, vomissements et/ou diarrhées soudains ; fréquente réaction d'autres organes (peau, voies respiratoires)	Historique clinique et test SPT ou RAST positif ; ± test de provocation par voie buccale
Oesophagite allergique à éosinophiles	Médiation IgE et/ou cellulaire	Reflux gastriques, renvois ou vomissements anormaux, dysphagie, douleurs abdominales intermittentes, irritabilité, sommeil agité, inefficacité des médicaments antireflux classiques	Historique clinique, SPT, endoscopie et biopsie, régime d'éviction et test de provocation
Gastroentérite allergique à éosinophiles	Médiation IgE et/ou cellulaire	Douleurs abdominales récurrentes, irritabilité, satiété prématurée, vomissements intermittents, retard de croissance et/ou perte de poids, éosinophilie sanguine périphérique (50 % des cas)	Historique clinique, SPT, endoscopie et biopsie, régime d'éviction et test de provocation
Proctocolite induite par des protéines alimentaires	Médiation IgE	Hémorragie occulte ou caillots de sang dans les selles ; croissance normale ; généralement pendant les premiers mois de vie	Test SPT négatif ; élimination des protéines alimentaires et arrêt de la plupart des saignements en 72 h ; ± endoscopie et biopsie ; test de provocation avec réapparition des saignements en 72 h
Entérocolite induite par des protéines alimentaires	Médiation IgE	Vomissements et diarrhées chroniques (+ sang) fréquemment associés à une déshydratation ; distension abdominale ; retard de croissance ; vomissement 1 à 3 heures après la prise d'aliments	Test SPT négatif ; élimination des protéines alimentaires et arrêt des symptômes en 24-72 h ; test de provocation avec vomissements en 1-2 h, hypotension dans ~15% des cas
Entéropathie induite par des protéines alimentaires, maladie céliaque (entéropathie sensible au gluten)	Médiation IgE	Diarrhée ou stéatorrhée, distension abdominale et flatulences, perte de poids ou retard de croissance, + nausées et vomissements, aphtes	Endoscopie avec biopsie du duodénum sous alimentation contenant du gluten ; IgA ; transglutaminase tissulaire ; anticorps anti-endomysium. En cas de déficience en IgA, mesure des IgG transglutaminases tissulaires

Tableau 6. Notions clés à retenir

Notions clés à retenir
Les patients avec syndrome autistique dont les familles évoquent des symptômes gastrointestinaux méritent les mêmes soins médicaux que tout autre patient.
Les perturbations gastrointestinales courantes chez les personnes au développement neurologique normal sont également courantes chez les personnes avec syndrome autistique.
Les difficultés de communication propres à l'autisme peuvent induire des manifestations atypiques des troubles gastrointestinaux, dont des troubles du sommeil et du comportement.
Soignants et professionnels de santé doivent être sensibilisés à ces expressions atypiques des troubles gastrointestinaux.
Si le patient suit un régime d'éviction, un suivi professionnel peut aider à identifier et à prévenir d'éventuelles carences nutritionnelles.
Le recours conjugué aux approches comportementales et biomédicales peut aider à cerner le rôle de la douleur en tant qu'élément déclencheur de troubles du comportement, et partant de faciliter le diagnostic et d'agir sur les symptômes de douleur afin d'améliorer la qualité de vie.
Les protocoles de recherche devraient inclure le recueil d'éléments génétiques.
Nous ne disposons pas actuellement de données suffisantes pour établir une relation de cause à effet entre l'inflammation intestinale, l'augmentation de la perméabilité intestinale, les anomalies immunitaires et les allergies alimentaires dans le contexte des troubles du spectre autistique.

Enoncé 22 : *la prévalence et les caractéristiques de certains symptômes gastrointestinaux spécifiques devraient être étudiées dans le cadre de syndromes génétiques bien définis caractérisés par une forte composante autistique.*

Il est souhaitable que les troubles gastrointestinaux soient étudiés chez des patients se caractérisant par des anomalies génétiques bien définies et à forte composante autistique. Ces anomalies sont rares et concernent les syndromes de Rett, de Smith-Lemli-Opitz ainsi que le syndrome de l'X fragile. Rares également sont les données publiées concernant les perturbations gastrointestinales dans ces pathologies monogéniques ou chromosomiques étroitement associées aux troubles autistiques.

Les perturbations gastrointestinales des personnes présentant un trouble autistique associé à une pathologie d'origine monogénique peuvent directement résulter de la mutation d'un gène en rapport avec une fonction intestinale spécifique. De même, les perturbations gastrointestinales pourraient être directement induites par des anomalies neurologiques plutôt que spécifiquement génétiques. Il est à ce jour difficile de distinguer clairement ces catégories pathophysiologiques.

Enoncé 23 : *les essais cliniques de traitement des symptômes gastrointestinaux devraient prévoir la conservation dans des banques de données génétiques d'échantillons d'acide désoxyribonucléique (ADN).*

Les chercheurs sont vivement invités à se procurer et à stocker des échantillons sanguins d'ADN dans le cadre de leurs protocoles de recherche. Une proportion inconnue mais potentiellement importante des patients pourrait en effet présenter des mutations spécifiques à l'origine de leur trouble autistique. La recherche portera d'autant mieux ses fruits si des mutations sont identifiées chez certains sujets et si les données disponibles sont revisitées à la lumière de ces éléments.

Références

Les programmes de l'Autism Forum sont élaborés sous la direction de la Northwest Autism Foundation en collaboration et avec le soutien de l'Autism Research Institute, de l'Autism Society of America ainsi que de l'association Easter Seals Oregon.

1. Kuehn BM. CDC: autism spectrum disorders common. *JAMA*. 2007;297(9):940.
2. Volkmar F, Cook EH Jr, Pomeroy J, Realmuto G, Tanguay P. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with autism and other pervasive developmental disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Working Group on Quality Issues. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(12 suppl):32S-54S.
3. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G, Gordon B, Gravel JS, Johnson CP, Kallen RJ, Levy SE, Minshew NJ, Ozonoff S, Prizant BM, Rapin I, Rogers SJ, Stone WL, Teplin SW, Tuchman RF, Volkmar FR. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2000;55:468-479.
4. Johnson CP, Myers SM; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5):1183-1215.
5. Myers SM, Johnson CP; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5):1162-1182.
6. Guyatt FH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello A, Schunemann HJ, for the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;335:924-926.
7. *BMJ Clinical Evidence*: What is GRADE? <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/about/about-grade.jsp>. Accessed July 26, 2008.
8. Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
9. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL, North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32(suppl 2):S1-S31.
10. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain. Chronic abdominal pain in children. *Pediatrics*. 2005;115(3):812-815.
11. DiLorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, Squires RH Jr, Walker LS, Kanda PT, AAP Subcommittee, NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain. Chronic abdominal pain in children: a technical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Nov;40:249-261.
12. Constipation Guidelines Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Sep;43(3):e1-13.
13. Horvath K, Perman JA. Autism and gastrointestinal symptoms. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002; 4(3):251-258.
14. McAtee M, Carr EG, Schulte C. A contextual assessment inventory for problem behavior: initial development. *J Positive Behav Intervent*. 2004;6:148-165.
15. Carr EG, Owen-DeSchryver JS. Physical illness, pain, and problem behavior in minimally verbal people with developmental disabilities. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(3):413-424.
16. Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2002;325:419-421.
17. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population-based study. *BMJ*. 2002;324:393-396.
18. Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics*. 2001;108(4):e58.
19. Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, Erickson C, Rodowski M, Aman MG, McCracken JT, McDougle CJ, Tierney E, Vitiello B, Arnold LE, Shah B, Posy DJ, Ritz L, Scahill L. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(3):405-413.
20. Molloy CA, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism*. 2003;7(2):165-171.
21. Ming X, Brimacombe M, Chaaban J, Zimmerman-Bier B, Wagner GC. Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J Child Neurol*. 2008;23:6-13.
22. Valicenti-McDermott M, McVicar K, Rapin I, Wershil BK, Cohen H, Shinnar S. Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association with family history of autoimmune disease. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(2 suppl):S128-S136.
23. Parracho HMRT, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*. 2005;54:987-991.

24. Lightdale JR, Siegel B, Heyman MB. Gastrointestinal symptoms in autistic children. *Clin Perspect Gastroenterol*. 2001;1:56-58.
25. Afzal N, Murch S, Thirrupathy K, Berger L, Fagbemi A, Heuschkel R. Constipation with acquired megarectum in children with autism. *Pediatrics*. 2003;112:939-942.
26. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351:637-641.
27. Van den Brande P, Geboes K, Vantrappen G, Van den Eeckhout A, Vertessen S, Stevens EA, Ceuppens JL. Intestinal nodular lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency: local accumulation of B and CD8(+) lymphocytes. *J Clin Immunol*. 1988;8(4):296-306.
28. Iacono G, Ravelli A, Di Prima L, Scalici C, Bolognini S, Chiappa S, Pirrone G, Licastri G, Carroccio A. Colonic lymphoid nodular hyperplasia in children: relationship to food hypersensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):361-366.
29. D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, Pacifico L, Viozzi L, Zaccagnini M, Cardi E, Giardini O. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr*. 1996;85:1076-1079.
30. Christison GW, Ivany K. Elimination diets in autism spectrum disorders: any wheat amidst the chaff? *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(2 suppl):S162-S171.
31. Lord C, McGee JP, eds. *Educating Children with Autism*. Committee on Educational Interventions for Children With Autism, Division of Behavioral and Social Sciences and Education, National Research Council. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
32. Carr EG, Horner RH, Turnbull AP, Marquis JG, Magito McLaughlin D, McAtee ML, Smith CE, Anderson Ryan K, Ruef MB, Doolabh A. *Positive Behavior Support for People With Developmental Disabilities: A Research Synthesis*. Washington, DC: American Association on Mental Retardation; 1999. American Association on Mental Retardation Monograph Series.
33. Carr EG, Smith CE. Biological setting events for self-injury. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 1995;1(2):94-98.
34. Carr EG, Herbert MR. Integrating behavioral and biomedical approaches: a marriage made in heaven. *Autism Advocate*. 2008;50(1):46-52.
35. Carr EG, Smith CE, Giacini TA, Whelan BM, Pancari J. Menstrual discomfort as a biological setting event for severe problem behavior: assessment and intervention. *Am J Ment Retard*. 2003;108(2):117-133.
36. Carr EG, Blakeley-Smith A. Classroom intervention for illness-related problem behavior in children with developmental disabilities. *Behavior Modification*. 2006;30(6):901-924.
37. Arnold GL, Hyman SL, Mooney RA, Kirby RS. Plasma amino acids profiles in children with autism: potential risk of nutritional deficiencies. *J Autism Dev Disord*. 2003;33:449-454.
38. Dosman CF, Brian JA, Drmic IE, Senthilselvan A, Harford MM, Smith RW, Sharieff W, Zlotkin SH, Moldofsky H, Roberts SW. Children with autism: effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatr Neurol*. 2007;36(3):152-158.
39. 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*. 2008;38(5):848-856.
40. American Dietetic Association: Food & Nutrition Information; Consumer Resources. <http://www.eatright.org/cps/rde/xchg/ada/hs.xsl/nutrition.html>. Accessed April 18, 2009.
41. National Dairy Council: Nutrition & Product Information. <http://www.nationaldairycouncil.org/nationaldairycouncil/nutrition>. Accessed April 18, 2009.
42. United States Department of Agriculture: Steps to a Healthier You. <http://www.mypyramid.gov>. Accessed April 18, 2009.
43. Curtin C, Bandini LG, Perrin EC, Tybor DJ, Must A. Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review. *BMC Pediatrics*. 2005 Dec 21;5:48.
44. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA*. 2004;291(23):2847-2850.
45. 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*. 2006; 36(3): 413-420.
46. Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzsche C, Werner B, Husing A, Stender M, Renz H, Leupold W, Keil U. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J*. 1999;14(4):862-870.
47. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(3):381-387.
48. Scurlock AM, Lee LA, Burks AW. Food allergy in children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25(2):369-388.
49. Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2 suppl):S540-S547.
50. Anderson JA, Sogn DD, eds. *Adverse Reactions to Foods*. Washington, DC: US Government Printing House; 1984. AAAI-NIAID report, NIH publication 84-2442.
51. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, Wuthrich B. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy*. 1995;50(8):623-635.
52. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. *Med Clin North Am*. 2006;90(1):97-127.
53. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111(4 pt 1):829-835.

54. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(1):149-156.
55. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med.* 2002;346(3):180-188.
56. McManus R, Kelleher D. Celiac disease—the villain unmasked? *N Engl J Med.* 2003;348(25):2573-2574.
57. Sampson HA. Food allergy, part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(5 pt 1):717-728.
58. Ashwood P, Anthony A, Pellicer AA, Torrente F, Walker-Smith JA, Wakefield AJ. Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autism: evidence for extensive mucosal immunopathology. *J Clin Immunol.* 2003;23(6):504-517.
59. White JF. Intestinal pathophysiology in autism. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003;228:639-649.
60. Torrente F, Anthony A, Heuschkel RB, Thomson MA, Ashwood P, Murch SH. Focal-enhanced gastritis in regressive autism with features distinct from Crohn's and *Helicobacter pylori* gastritis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(4):598-605.
61. Gupta S, Aggarwal S, Rathanavaran B, Lee T. Th1- and Th2-like cytokines in CD4+ and CD8+ T cells in autism. *J Neuroimmunol.* 1998;85(1):106-109.
62. Jyonouchi H, Sun S, Itokazu N. Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychobiology.* 2002;46(2):76-84.
63. DeFelice ML, Ruchelli ED, Markowitz JE, Strogatz M, Reddy KP, Kadivar K, Mulberg AE, Brown KA. Intestinal cytokines in children with pervasive developmental disorders. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(8):1777-1782.
64. Jyonouchi H, Geng L, Ruby A, Reddy C, Zimmerman-Bier B. Evaluation of an association between gastrointestinal symptoms and cytokine production against common dietary proteins in children with autism spectrum disorders. *J Pediatr.* 2005;146(5):605-610.
65. Jyonouchi H, Geng L, Ruby A, Zimmerman-Bier B. Dysregulated innate immune responses in young children with autism spectrum disorders: their relationship to gastrointestinal symptoms and dietary intervention. *Neuropsychobiology.* 2005;51(2):77-85.
66. Ashwood P, Wakefield AJ. Immune activation of peripheral blood and mucosal CD3+ lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms. *J Neuroimmunol.* 2006;173(1-2):126-134.
67. Croonenberghs J, Bosmans E, Deboutte D, Kenis G, Maes M. Activation of the inflammatory response system in autism. *Neuropsychobiology.* 2002;45(1):1-6.
68. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol.* 2005;57(1):67-81.
69. Ashwood P, Wills S, Van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol.* 2006;80(1):1-15.
70. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Van de Water J. Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(2):151-157.
71. Cabanlit M, Wills S, Goines P, Ashwood P, Van de Water J. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1107:92-103.
72. Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral D, Van de Water J. Autoantibodies in autism spectrum disorders (ASD). *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1107:79-91.
73. Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral DG, Van de Water J. Detection of autoantibodies to neural cells of the cerebellum in the plasma of subjects with autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* 2009;23(1):64-74.
74. Garty BZ, Ludomirsky A, Danon YL, Peter JB, Douglas SD. Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1994;1(6):667-669.
75. Braunschweig D, Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Croen LA, Pessah IN, Van de Water J. Autism: maternally derived antibodies specific for fetal brain proteins. *Neurotoxicology.* 2008;29(2):226-231.
76. Croen LA, Braunschweig D, Haapanen L, Yoshida CK, Fireman B, Grether JK, Kharrazi M, Hansen RL, Ashwood P, Van de Water J. Maternal mid-pregnancy autoantibodies to fetal brain protein: the early markers for autism study. *Biol Psychiatry.* 2008;64(7):583-588.
77. Martin LA, Ashwood P, Braunschweig D, Cabanlit M, Van de Water J, Amaral DG. Stereotypies and hyperactivity in rhesus monkeys exposed to IgG from mothers of children with autism. *Brain Behav Immun.* 2008;22(6):806-816.
78. Furlano RI, Anthony A, Day R, Brown A, McGarvey L, Thomson MA, Davies SE, Berelowitz M, Forbes A, Wakefield AJ, Walker-Smith JA, Murch SH. Colonic CD8 and gamma delta T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism. *J Pediatr.* 2001;138(3):366-372.
79. Torrente F, Ashwood P, Day R, Machado N, Furlano RI, Anthony A, Davies SE, Wakefield AJ, Thomson MA, Walker-Smith JA, Murch SH. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. *Mol Psychiatry.* 2002;7(4):375-382,334.
80. Schaefer GB, Mendelsohn NJ; Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders. *Genet Med.* 2008;10(4):301-305.
81. Campbell DB, Buie TM, Winter H, Bauman M, Sutcliffe JS, Perrin JM, Levitt P. Distinct genetic risk based on association of MET in families with co-occurring autism and gastrointestinal conditions. *Pediatrics.* 2009;123(3):1018-1024