

TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE : CAUSES POSSIBLES

Sonya Norris
Division des sciences et de la technologie

Le 23 février 2006

Le Service d'information et de recherche parlementaires de la Bibliothèque du Parlement travaille exclusivement pour le Parlement, effectuant des recherches et fournissant des informations aux parlementaires et aux comités du Sénat et de la Chambre des communes. Entre autres services non partisans, il assure la rédaction de rapports, de documents de travail et de bulletins d'actualité. Les analystes peuvent en outre donner des consultations dans leurs domaines de compétence.

**THIS DOCUMENT IS ALSO
PUBLISHED IN ENGLISH**

TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION	1
RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX SUR LES TSA	1
CAUSES POSSIBLES DES TSA	2
A. Les facteurs génétiques	3
B. La pollution et les toxines environnementales	3
C. Les vaccins, les virus et les déficiences du système immunitaire	4
D. L'alimentation, les allergies alimentaires et les troubles digestifs.....	5
E. Les autres facteurs <i>in utero</i>	5
PROJETS DE RECHERCHE EN COURS	6
ORIENTATION DE LA RECHERCHE EN GÉNÉTIQUE	8
CONCLUSION.....	8
BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE.....	9



CANADA

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE : CAUSES POSSIBLES

INTRODUCTION

Le trouble autistique, plus communément appelé autisme, est caractérisé par une altération de la communication et des interactions sociales, un comportement inapproprié et des problèmes de langage. L'autisme peut ou non être accompagné d'un retard mental. Il existe plusieurs autres affections similaires à l'autisme que l'on regroupe, avec l'autisme à proprement parler, sous le nom de troubles du spectre autistique (TSA). Parmi ces affections, citons le syndrome d'Asperger et le trouble envahissant du développement non spécifié (TED-NS).

La sévérité des symptômes varie considérablement : ils sont parfois presque imperceptibles, mais ils peuvent aussi être profondément incapacitants. Les TSA viennent au troisième rang des troubles de développement les plus courants, non loin derrière le syndrome de Down. Les hommes sont de trois à quatre fois plus nombreux à être touchés par la maladie que les femmes. Malgré les nombreuses recherches effectuées, la ou les causes des TSA demeurent difficiles à cerner. Nous examinerons dans le présent document les différents facteurs avancés pour expliquer l'origine de la maladie.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX SUR LES TSA

Il s'avère difficile de diagnostiquer efficacement l'autisme ou un autre TSA en raison de la sévérité variable des symptômes et du fait que la ou les causes n'ont pas encore été établies. Il arrive parfois que des nourrissons présentent des signes subtils de cette affection, mais l'autisme n'est généralement pas diagnostiqué avant que l'enfant ait atteint l'âge de 18 mois, âge auquel les retards dans l'acquisition des aptitudes à communiquer et à manifester des signes d'attachement deviennent apparents. Cependant, comme certaines personnes peuvent ne manifester qu'un léger problème de comportement ou retard de développement, le diagnostic reste difficile à poser.

Des rapports récents indiquent que la prévalence de l'autisme et des TSA est en hausse⁽¹⁾. Même si les preuves à l'appui de cette affirmation ne sont pas concluantes, le nombre d'enfants chez lesquels les TSA sont diagnostiqués augmente, ce qui entraîne une augmentation de la demande de services⁽²⁾. Il est possible que l'augmentation du nombre de diagnostics reflète une plus grande sensibilisation aux TSA et une évolution des critères diagnostiques, plutôt qu'une prévalence réellement accrue de la maladie. Néanmoins, des recherches se poursuivent partout dans le monde afin de déterminer les causes possibles des TSA, l'accent étant mis sur les facteurs génétiques et environnementaux.

CAUSES POSSIBLES DES TSA

L'autisme a été décrit pour la première fois au début des années 1940 par le D^r Leo Kanner. Jusque dans les années 1960, on pensait que les TSA étaient liés à l'insuffisance parentale, qui pouvait comprendre la négligence et l'absence d'affection. Depuis les années 1970, il est clair pour les chercheurs et les cliniciens que l'autisme n'est pas lié à de mauvais traitements émotionnels de cet ordre. Les enfants victimes de négligence ou de violence émotive peuvent manifester des troubles de comportements similaires, mais distincts des TSA.

Il a été établi que le cerveau des personnes atteintes de TSA présentait des différences sur les plans chimique et structurel par rapport à celui de personnes dont le développement est normal. Toutefois, la manière dont ces différences se manifestent fait l'objet de nombreuses recherches. L'autisme et les TSA sont aujourd'hui considérés comme des troubles multifactoriels, dans la mesure où de nombreux facteurs entrent en ligne de compte dans la détermination de la ou des causes du problème. Parmi ces facteurs, citons les interactions génétiques complexes, les carences ou les surcharges nutritionnelles, l'exposition prénatale et postnatale à des substances chimiques ou à des virus, des anomalies pendant le processus de fermeture du tube neural embryonnaire, un dysfonctionnement du système immunitaire et même des allergies. Le débat entourant la vaccination comme autre cause possible des TSA sera également abordé ici, bien que la majorité des chercheurs estiment maintenant disposer de suffisamment de preuves scientifiques pour réfuter cette hypothèse.

(1) Statistique Canada, *Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, 2003*; chiffres compilés pour la Bibliothèque du Parlement.

(2) Santé Canada, *Le développement sain des enfants et des jeunes : Le rôle des déterminants de la santé*, décembre 1999, p. 146.

A. Les facteurs génétiques

Il existe amplement de données indiquant que les TSA sont en grande partie liés à des facteurs génétiques, mais le problème demeure très complexe. De nombreuses études menées auprès des familles dont plus d'un membre est touché par les TSA ont fourni suffisamment de données pour permettre aux chercheurs de conclure que chez le jumeau identique d'une personne aux prises avec un TSA, la probabilité d'être également atteint est supérieure à 90 p. 100; chez un faux jumeau ou chez les simples frères ou sœurs d'une personne atteinte d'un TSA, cette probabilité s'élève à 15 p. 100. Si un parent est atteint d'un TSA, le risque que son enfant le soit également est de 10 p. 100.

L'écart de probabilité entre les jumeaux identiques et les faux jumeaux indique que les facteurs génétiques sont un déterminant important, étant donné que les jumeaux – identiques et faux – se développent dans le même environnement *in utero*, mais que seuls les jumeaux identiques partagent le même code génétique. Toutefois, comme la probabilité que le jumeau identique d'une personne atteinte d'un TSA le soit également n'est pas de 100 p. 100, d'autres facteurs entrent également en ligne de compte. Enfin, le vaste éventail des symptômes, même au sein d'une même famille, a amené les chercheurs à conclure qu'un grand nombre de gènes ou même une combinaison malheureuse de gènes normaux est à l'origine des TSA. De nombreux problèmes physiologiques signalés par les chercheurs, comme les anomalies de fermeture du tube neural au stade embryonnaire et les anomalies physiologiques du cerveau, pourraient en fait être dus aux gènes responsables des TSA. Nous aborderons plus en détail les recherches sur la génétique des TSA plus loin dans le présent document.

B. La pollution et les toxines environnementales

Un autre facteur qui peut être à l'origine des TSA est l'exposition à la pollution et aux toxines durant le développement fœtal. Cette hypothèse a été avancée en raison de l'accroissement présumé de la prévalence des TSA au cours des dernières années, du fait qu'on croit que la maladie est apparue récemment et de la détection de régions géographiques où les taux de TSA sont légèrement plus élevés qu'ailleurs. Bien qu'aucune preuve concluante n'ait été fournie jusqu'à présent, cette hypothèse fait désormais l'objet de recherches très actives (voir à ce sujet la section ci-dessous intitulée « Projets de recherche en cours »).

C. Les vaccins, les virus et les déficiences du système immunitaire

Au cours des dernières années, on a beaucoup parlé de la théorie selon laquelle le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) ou d'autres combinaisons de vaccins pouvaient contribuer au développement de l'autisme en raison du thimérosal, à base de mercure, utilisé comme agent de conservation. Cette théorie a été proposée à la suite de recherches visant à déterminer s'il existe un lien entre ce vaccin et la maladie intestinale de Crohn; ces recherches portaient sur un très petit nombre d'enfants. Depuis, aucune preuve scientifique n'est venue étayer cette théorie. Au contraire, on a observé que l'introduction du vaccin RRO n'a pas été suivie d'une augmentation des diagnostics de TSA, et ce n'est là qu'une seule des découvertes épidémiologiques ayant permis de réfuter cette théorie. Le Comité consultatif national de l'immunisation de l'Agence de santé publique du Canada a diffusé une mise à jour des recommandations sur les vaccins à base de thimérosal en décembre 2005. Ces recommandations, fondées sur les meilleures données scientifiques disponibles, réaffirment la position antérieure du Comité, selon laquelle il « n'existe aucune raison légitime liée à la sécurité pour ne pas administrer des produits contenant du thimérosal ». Néanmoins, en raison des spéculations à ce sujet et des critiques de la population, le thimérosal a été éliminé progressivement de la plupart des vaccins, et très peu contiennent encore cet agent de conservation au Canada.

Certains chercheurs pensent que l'exposition au cytomégalo virus et au virus de la rubéole au début de la grossesse accroît le risque d'avoir un enfant autiste. On pense également que l'exposition à des virus serait à l'origine du dysfonctionnement du système immunitaire de nombreuses personnes atteintes d'autisme. Des chercheurs croient que les infections virales pourraient expliquer le fait que beaucoup de personnes atteintes d'un TSA présentent un moins grand nombre de lymphocytes T auxiliaires, dont le rôle est de venir en aide au système immunitaire pour lutter contre les infections. Selon d'autres données, une réaction immunitaire précoce à une infection virale, que ce soit *in utero* ou pendant la petite enfance, pourrait, pour une raison ou une autre, être à l'origine d'un dysfonctionnement du système immunitaire se traduisant par la production d'anticorps dirigés contre les tissus cérébraux du fœtus ou de l'enfant, d'où les atteintes cérébrales observées chez les personnes aux prises avec des TSA.

D. L'alimentation, les allergies alimentaires et les troubles digestifs

On porte depuis quelque temps une certaine attention aux problèmes digestifs et aux allergies à certains aliments, non pas tant en raison de leur lien étiologique éventuel avec les TSA, mais bien parce qu'ils pourraient contribuer au comportement autistique. Des chercheurs ont constaté que les personnes autistes étaient incapables d'assimiler ou de digérer adéquatement deux sortes de protéines : le gluten, présent dans les céréales comme le blé, l'orge et l'avoine, et la caséine, que l'on trouve dans les produits laitiers. Le problème est d'autant plus grave que ces aliments semblent être particulièrement appréciés des personnes atteintes de TSA. L'élimination complète ou partielle de ces protéines du régime alimentaire des personnes souffrant d'un TSA semble dans bien des cas améliorer leur état de santé et leur comportement.

Par ailleurs, des scientifiques ont remarqué que la levure *Candida albicans* est présente en quantités excessives dans le tractus intestinal de certaines personnes atteintes d'un TSA. À mesure qu'elle se multiplie, la levure libère des toxines dans la circulation sanguine : les concentrations de toxines sont proportionnelles à la prolifération de la levure. Or, on pense que ces toxines favorisent les comportements autistiques. Toutefois, la cause d'un taux élevé de *C. albicans* dans les intestins n'a pas encore été déterminée.

Enfin, certaines améliorations de l'aptitude à la communication, de la prise de conscience du milieu et de la concentration ont été constatées chez des personnes atteintes d'un TSA dont on avait enrichi le régime alimentaire en magnésium, vitamine B6 et diméthylglycine. Ces observations concordent avec celles portant sur les autres problèmes digestifs constatés chez les personnes autistes, et pourraient être liées à une mauvaise absorption intestinale de certains éléments nutritifs. D'autres facteurs nutritionnels pourraient être en cause, comme le manque de minéraux essentiels tels que le calcium, le zinc, l'iode, le lithium et le potassium.

E. Les autres facteurs *in utero*

Même si les chercheurs ne font pas de la vie embryonnaire ou fœtale l'objet premier de leurs travaux, plusieurs facteurs propres à la vie *in utero* sont considérés comme des causes possibles de l'autisme. Des études laissent croire que des facteurs de stress psychologique importants, comme le décès d'un être cher, entre la 24^e et la 28^e semaine de grossesse augmentent les risques qu'une femme mette au monde un enfant autiste. Cette période

correspond au stade de développement du cervelet fœtal, soit la partie du cerveau dont la structure présente des différences chez les enfants autistes. Il se peut que l'expression de certains « gènes autistes » soit induite ou activée par le stress. On sait en effet que plusieurs gènes sont induits par différents facteurs de stress.

D'autres chercheurs ont étudié le rôle de certaines substances qui sont sciemment consommées par des femmes enceintes et qui pourraient avoir un effet toxique. Les rétinoïdes ont fait l'objet d'études à cet égard. Des milliers de rétinoïdes ont été isolés ou synthétisés en vue d'éventuelles applications pharmaceutiques, surtout pour le traitement du cancer et des maladies de la peau. D'autres rétinoïdes peuvent aussi être des polluants environnementaux. Certains chercheurs croient que ces substances sont susceptibles de causer des anomalies cérébrales similaires à celles observées chez les autistes. Des rétinoïdes peuvent en outre être pris sous forme de suppléments nutritifs, comme l'acide rétinoïque et la vitamine A. Si une carence en vitamine A peut être à l'origine d'une anomalie de fermeture du tube neural chez l'embryon, d'où l'établissement d'un lien possible avec l'autisme, une consommation excessive peut aussi, selon certaines études, provoquer des anomalies congénitales. Ces études, basées sur des modèles animaux, donnent à penser que des atteintes cérébrales similaires à celles qui ont été observées chez les personnes atteintes d'un TSA peuvent être attribuables à une surexposition aux rétinoïdes. Les connaissances en génétique de l'autisme et sur le rôle des rétinoïdes dans les TSA ont récemment mené à des recoupements avec la découverte selon laquelle les rétinoïdes sont des agents modificateurs connus des gènes candidats de l'autisme appartenant à la famille des « gènes Hox ». Cela voudrait dire qu'une personne prédisposée à l'autisme du fait qu'elle est porteuse du « gène de l'autisme » est davantage à risque si elle est exposée aux rétinoïdes qui ont la propriété de modifier le gène, induisant un comportement autiste ou un marqueur physiologique.

PROJETS DE RECHERCHE EN COURS

De nombreux chercheurs dans le monde tentent de trouver des solutions à la problématique des TSA. Leurs travaux sont non seulement axés sur la recherche des causes de ces troubles, mais également sur une meilleure définition de ces derniers, afin d'améliorer leur diagnostic et d'étudier les traitements et les thérapies possibles. Les recherches en cours sur les

causes des TSA au Canada et aux États-Unis gravitent autour de deux grands thèmes, bien que plusieurs causes possibles fassent également l'objet d'études. Il s'agit de l'identification des gènes impliqués dans les TSA et la détermination des forces environnementales qui exacerbent la propension à ces troubles.

En 2001, les États-Unis ont annoncé, par l'entremise des National Institutes of Health et de l'Environmental Protection Agency, la création de quatre centres de recherche sur la santé environnementale des enfants (portant leur nombre total à 12). Deux de ces centres – situés à l'Université de la Californie à Davis, et à l'University of Medicine and Dentistry of New Jersey's Robert Wood Johnson Medical School – se penchent sur les facteurs environnementaux potentiellement liés à l'autisme. Un autre organisme important, l'Alliance nationale pour la recherche sur l'autisme, finance la recherche biomédicale sur l'autisme et en fait la promotion.

En 2003, l'Alliance et les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) ont formé un partenariat visant à financer conjointement deux programmes multidisciplinaires, également appuyés par le Fonds de recherche en santé du Québec. Les études menées dans le cadre de ce partenariat à l'Université McGill et à l'Université Queen's, à Kingston, portent notamment sur la génétique et l'épidémiologie de l'autisme. L'une des équipes interdisciplinaires qui étudieront les gènes associés à l'autisme est dirigée par la D^{re} Jeannette Holden, de l'Université Queen's. Ce consortium, l'ASD-CARC (Autism Spectrum Disorders Canadian-American Research Consortium), réunit des chercheurs de toutes les parties du Canada et des États-Unis. Une cinquantaine de groupes au total y participent, formés des plus éminents chercheurs dans le domaine de l'autisme.

Une récente initiative de l'ASD-CARC, la NEDSAC (National Epidemiologic Database for the Study of Autism in Canada), une base de données épidémiologiques nationale sur l'étude de l'autisme au Canada, recueille des données sur les enfants de 14 ans et moins qui ont fait l'objet d'un diagnostic de TSA ou que l'on croit atteints d'un TSA. La NEDSAC devrait se révéler un outil très utile pour déterminer combien d'enfants au Canada ont fait l'objet d'un diagnostic de TSA (la prévalence) et en font l'objet chaque année (l'incidence). Elle permettra également de vérifier s'il existe des variations dans la prévalence et l'incidence selon les régions ou les groupes d'âge, et quelles sont ces variations au fil du temps. La NEDSAC a ceci de particulier qu'elle pourra fournir des estimations fiables et mises à jour régulièrement des taux de TSA pour de nombreuses régions du Canada.

ORIENTATION DE LA RECHERCHE EN GÉNÉTIQUE

À l'heure actuelle, la recherche a révélé qu'un gène présent sur le chromosome 7 intervient presque certainement dans l'autisme, mais il est évident qu'une multitude de gènes sont aussi liés à ce trouble. Des gènes présents sur les chromosomes 13, 15, 16 et 17 seraient également en cause, mais leur rôle n'a pas été clairement établi. Devant les importantes variations des manifestations des TSA, les chercheurs en arrivent à la conclusion que la génétique de l'autisme est très complexe et qu'elle met en jeu une multitude de gènes, y compris des « gènes de susceptibilité » normaux qui sont activés par des facteurs environnementaux précis, et peut-être même une malheureuse combinaison de gènes normaux. À titre d'exemple, citons le gène de susceptibilité HoxA1, un gène normal identifié après qu'on a observé qu'environ 25 p. 100 des enfants nés de mères qui avaient pris de la thalidomide entre les 20^e et 24^e jours de leur grossesse étaient autistes. Le gène HoxA1 agit au premier stade du développement du cerveau et n'intervient qu'au tout début de la grossesse. On pense que la thalidomide modifie le gène par une simple substitution de bases, rendant ainsi le produit génique défectueux, voire complètement inutile.

Une équipe de recherche du Manitoba sur l'autisme a lancé, en 2002, un programme intitulé *Genetics and Dysmorphology of Autism Spectrum Disorders* dans le but de relever les caractéristiques génétiques et physiques des personnes atteintes d'un TSA. L'objectif est d'établir le lien entre les caractéristiques physiques et les marqueurs génétiques de l'affection. Le recrutement pour cette étude se poursuit et fait appel à la participation des familles, tant au Canada qu'aux États-Unis, dont plus d'un membre est atteint d'un TSA. Par ailleurs, les recherches menées par l'ASD-CARC visent la mise au point d'un test génétique fiable qui permettra de diagnostiquer à un stade précoce les personnes à risque, si bien que l'on pourra entreprendre une thérapie rapidement et ainsi réduire au minimum les symptômes de la maladie.

CONCLUSION

L'autisme et les troubles du spectre autistique sont difficiles à diagnostiquer en raison de la diversité des manifestations et du fait qu'aucune cause n'a encore été clairement établie. De nombreuses recherches sont en cours, partout dans le monde, afin d'améliorer le diagnostic et le traitement, et de définir la multitude de facteurs à l'origine des TSA. Les chercheurs sont généralement confiants que l'on arrivera à prévenir la maladie dans bien des cas et à mettre au point des traitements efficaces.

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

Autism Society Canada. Site Web (<http://www.autismsocietycanada.ca>).

Autism Spectrum Disorders Canadian-American Research Consortium. Site Web (<http://www.autismresearch.ca>).

London, Eric, et Ruth A. Etzel. « The Environment as an Etiologic Factor in Autism: A New Direction for Research », *Environmental Health Perspectives Supplements*, vol. 108, juin 2000, p. 401 à 404.

National Institutes of Health. News Release, « New Children's Environmental Health Centers to Study Causes of Autism and Other Disorders », 25 octobre 2001 (<http://www.nih.gov/news/pr/oct2001/niehs-25.htm>).

Rodier, Patricia M. « The Early Origins of Autism », *Scientific American*, vol. 282, février 2000, p. 56 à 63.