



Carences en micronutriments et trouble du spectre de l'autisme



PROTOCOLES

Investigatrice principale

Laura Kinlin, MD, MHP, FRCPC, division de pédiatrie, The Hospital for Sick Children, 555, avenue University, 10^e étage, aile Black (10202A), Toronto ON M5G 1X8; tél. : 416-813-7654, poste 228525; téléc. : 416-813-5663; laura.kinlin@sickkids.ca

Co-investigateurs

Catherine Birken, MD, M. Sc., FRCPC, université de Toronto
Melanie Conway, MD, FRCPC, université de Toronto
Jeff Critch, MD, FRCPC, université Memorial de Terre-Neuve
Stephanie Erdle, MD, FRCPC, université de la Colombie-Britannique
Joanna Holland, MD, FRCPC, université Dalhousie
Radha Jetty, MD, FRCPC, FAAP, Centre hospitalier universitaire de l'est de l'Ontario
Claudia Lagacé, M. Sc., Agence de la santé publique du Canada
Michelle Shouldice, MD, FRCPC, université de Toronto
Michael Weinstein, MD, FRCPC, université de Toronto
Lonnie Zwaigenbaum, MD, FRCPC, université de l'Alberta

Historique

Outre les déficits de communication verbale et non verbale, le trouble du spectre de l'autisme (TSA) se caractérise par des comportements stéréotypés et répétitifs, qui peuvent se manifester par l'insistance à refaire les mêmes choses, ce qui peut entraîner une sélectivité alimentaire et un répertoire alimentaire limité. Les enfants qui ont un TSA peuvent donc être plus vulnérables aux carences nutritionnelles. Selon certaines données probantes, il y aurait un taux de carence en fer plus élevé au sein de la population ayant un TSA que chez leurs camarades neurotypiques^{1,2}. Dans les publications scientifiques, on trouve de nombreux rapports de cas d'enfants ayant un TSA et un régime restreint qui ont contracté des carences en micronutriments telles qu'une carence en vitamine A³⁻¹², le scorbut (carence en vitamine C)¹³⁻²⁴ et le rachitisme nutritionnel (carence en vitamine D).^{4,25} Au *Hospital for Sick Children*, par exemple, on dénombre au moins cinq cas récents de scorbut et quatre cas récents de carence en vitamine A chez des enfants ayant un TSA^{12,23,24,26}. On ne sait pas si d'autres cas ont été dépistés au pays, et on ne connaît pas l'incidence de carences en micronutriments chez les enfants canadiens qui ont un TSA.



Les carences en micronutriment peuvent être responsables d'une morbidité importante, qui peut être exacerbée par des hospitalisations prolongées, des explorations invasives et des retards de diagnostic en raison de la rareté perçue de ces affections. Les résultats de l'étude permettront de mieux faire connaître le risque de carences en micronutriments chez les enfants et les adolescents qui ont un TSA, de faire ressortir la nécessité de créer des directives sur les conseils préventifs et la prévention au sein de cette population et d'orienter les futures recherches.

Méthodologie

Grâce à la méthodologie établie du PCSP, plus de 2 800 pédiatres et surspécialistes en pédiatrie seront invités activement tous les mois à déclarer les cas de graves carences en micronutriments chez les enfants et les adolescents canadiens ayant un TSA. Les participants qui auront signalé des cas par l'entremise du formulaire de déclaration mensuel seront invités à remplir un questionnaire détaillé.

Aux fins de la présente étude, la population à l'étude se compose d'enfants canadiens qui ont un TSA. Pour s'assurer qu'un cas déclaré respecte la définition de cas, celui-ci sera confirmé par un questionnaire détaillé pour confirmer que l'enfant ou l'adolescent a bien un diagnostic de TSA posé par un pédiatre général, un pédiatre du développement, un psychiatre ou un psychologue.

Objectifs

- 1) Comprendre le fardeau des graves carences en micronutriments chez les enfants et les adolescents canadiens qui ont un TSA afin de mieux éclairer les conseils préventifs, le dépistage et les stratégies de prévention dans cette population.
- 2) Déterminer l'incidence minimale de carences en micronutriments particulières chez les enfants et les adolescents canadiens ayant un TSA.
- 3) Obtenir des données démographiques et cliniques pour mieux comprendre les facteurs liés à la carence en micronutriments chez les enfants et les adolescents ayant un TSA.
- 4) Déterminer l'utilisation des services de santé par les enfants et les adolescents qui ont un TSA et une carence en micronutriments.
- 5) Évaluer les complications importantes d'une carence en micronutriments pour la santé des enfants et des adolescents qui ont un TSA.

Définition de cas

Déclarer tout enfant ou adolescent de moins de 18 ans (jusqu'à son 18^e anniversaire) qui ont un trouble du spectre de l'autisme **ET** un nouveau diagnostic d'au moins l'une des carences en micronutriments suivantes :

- Carence en vitamine A ou xérophtalmie
- Scorbut
- Grave carence symptomatique en vitamine D
- Anémie ferriprive sévère



Carences en micronutriments et troubles du spectre de l'autisme (suite)

Le trouble du spectre de l'autisme du patient doit avoir été diagnostiqué par un pédiatre général, un pédiatre du développement, un psychiatre ou un psychologue.

Les définitions des carences en micronutriments et les valeurs de référence des examens de laboratoire figurent à l'annexe 1.

Durée

De janvier 2020 à décembre 2022

Nombre prévu de cas

D'après l'analyse bibliographique, la meilleure évaluation (compte tenu du fait que l'incidence de xérophtalmie ou de carence en vitamine A et de scorbut est particulièrement difficile à déterminer) du nombre maximal de nouveaux cas pendant la période de l'étude de deux ans s'établit comme suit :

- < 35 cas de carence en vitamine A ou de xérophtalmie
- < 35 cas de scorbut
- < 55 cas de grave carence symptomatique en vitamine D
- < 35 cas d'anémie ferriprive sévère

Le total anticipé est donc de 160 nouveaux cas au cours de la période de deux ans.

Limites de l'étude

Comme dans tout système de déclaration volontaire, le PCSP convient que la déclaration d'une incidence minimale peut comporter des limites, y compris la sous-représentation de la maladie au sein de la population. Il se peut que certains groupes d'enfants soient omis, par exemple s'ils vivent en région rurale ou éloignée, car ils sont peut-être moins susceptibles de recevoir des soins spécialisés rapidement. Les données sur les cas sont extraites des dossiers des patients après la rencontre clinique. Il se peut que des aspects des éléments des données colligés au point de service soient exclus des totaux de surveillance. La surveillance joue toutefois un rôle très important et fournit des données cliniques précieuses qui permettront de mieux comprendre les carences en micronutriments chez les enfants et les enfants canadiens qui ont un TSA.

Approbation déontologique

- Comité d'éthique de la recherche, *The Hospital for Sick Children*
- Comité d'éthique de la recherche de Santé Canada et de l'Agence de la santé publique du Canada

Analyse et publication

Les résultats de l'étude seront diffusés dans des revues appropriées révisées par des pairs et présentés lors de congrès nationaux et internationaux. Les résultats seront également transmis à des organisations et des groupes axés sur le TSA.



Références

1. Sidrak S, Yoong T, Woolfenden S. Iron deficiency in children with global developmental delay and autism spectrum disorder. *J Paediatr Child Health* 2014;50(5):356–61.
2. Dosman CF, Drmic IE, Brian JA et coll. Ferritin as an indicator of suspected iron deficiency in children with autism spectrum disorder: prevalence of low serum ferritin concentration. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(12):1008–9.
3. Chiu M, Watson S. Xerophthalmia and vitamin A deficiency in an autistic child with a restricted diet. *BMJ Case Rep* 2015;2015.
4. Clark JH, Rhoden DK, Turner DS. Symptomatic vitamin A and D deficiencies in an eight-year-old with autism. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17(3):284–6.
5. McAbee GN, Prieto DM, Kirby J, Santilli AM, Setty R. Permanent visual loss due to dietary vitamin A deficiency in an autistic adolescent. *J Child Neurol* 2009;24(10):1288–9.
6. Steinemann TL, Christiansen SP. Vitamin A deficiency and xerophthalmia in an autistic child. *Arch Ophthalmol* 1998;116(3):392–3.
7. Tanoue K, Matsui K, Takamasu T. Fried-potato diet causes vitamin A deficiency in an autistic child. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36(6):753–5.
8. Duignan E, Kenna P, Watson R, Fitzsimon S, Brosnahan D. Ophthalmic manifestations of vitamin A and D deficiency in two autistic teenagers: case reports and a review of the literature. *Case Rep Ophthalmol* 2015;6(1):24–9.
9. Lewis CD, Traboulsi EI, Rothner AD, Jeng BH. Xerophthalmia and intracranial hypertension in an autistic child with vitamin A deficiency. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2011;48 en ligne:e1–3
10. Lin P, Fintelmann RE, Khalifa YM, Bailony MR, Jeng BH. Ocular surface disease secondary to vitamin A deficiency in the developed world: it still exists. *Arch Ophthalmol* 2011;129(6):798–9.
11. Uyanik O, Dogangun B, Kayaalp L, Korkmaz B, Dervent A. Food faddism causing vision loss in an autistic child. *Child Care Health Dev* 2006;32(5): 601–2.
12. Kinlin L, Vresk L, Friedman J. Vision loss in a child with autism spectrum disorder. *Paediatr Child Health* 2019 Jun;24(3):148-50
doi: 10.1093/pch/pxy058. Publication électronique le 1^{er} juin 2018
13. Amos LE, Carpenter SL, Hoeltzel MF. Lost at Sea in Search of a Diagnosis: A Case of Unexplained Bleeding. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(7):1305–6.
14. Cole JA, Warthan MM, Hirano SA, Gowen CW, Williams JV. Scurvy in a 10-year-old boy. *Pediatr Dermatol* 2011;28(4):444–6.
15. Dey F, Möller A, Kemkes-Matthes B et coll. Reduced platelet aggregation in a boy with scurvy. *Klin Padiatr* 2012;224(7):448–52.



16. Gongidi P, Johnson C, Dinan D. Scurvy in an autistic child: MRI findings. *Pediatr Radiol* 2013;43(10):1396–9.
17. Harknett KM, Hussain SK, Rogers MK, Patel NC. Scurvy mimicking osteomyelitis: case report and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 2014;53(10):995–9.
18. Kitcharoensakkul M, Schulz CG, Kassel R et coll. Scurvy revealed by difficulty walking: three cases in young children. *J Clin Rheumatol* 2014;20(4):224–8.
19. Ma NS, Thompson C, Weston S. Brief Report: Scurvy as a Manifestation of Food Selectivity in Children with Autism. *J Autism Dev Disord* 2016;46(4): 1464–70.
20. Monks G, Juracek L, Weigand D, Magro C, Cornelison R, Crowson AN. A case of scurvy in an autistic boy. *J Drugs Dermatol* 2002;1(1):67–9.
21. Sobotka SA, Deal SB, Casper TJ, Booth KV, Listernick RH. Petechial rash in a child with autism and Trisomy 21. *Pediatr Ann* 2014;43(6):224–6.
22. Rana J, Alterkait A, Weinstein M. Picture of the month. Scurvy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166(5):479–80.
23. Kinlin L, Blanchard A, Silver S, Morris S. Scurvy as a mimicker of osteomyelitis in a child with autism spectrum disorder. *Int J Infect Dis* 2018 Apr;69:99-102.
24. Yan A, Conway M, Beck C. Limp in a child with autism spectrum disorder. *Glob Pediatr Health* 2017 Nov 30;4: 2333794X17744139 doi: 10.1177/2333794X17744139. eCollection 2017.
25. Stewart C, Latif A. Symptomatic nutritional rickets in a teenager with autistic spectrum disorder. *Child Care Health Dev* 2008;34(2):276–8.
26. Erdle S, Conway M, Weinstein M. A six-year-old boy with autism and left hip pain. *CMAJ* 2017;189(7):E275–E278
27. Statistique Canada. *Tableau 051-0001 - Estimations de la population au 1^{er} juillet*. Consulté le 18 août 2017
28. Baio J, Wiggins L, Christensen DL et coll. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2018;67(6):1–23.
29. Bandini LG, Anderson SE, Curtin C et coll. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr* 2010;157(2):259–64.
30. Ward LM, Ma J, Ladhani M, Greene-Finestone L, Zlotkin S. *Résultats 2015 du Programme canadien de surveillance pédiatrique : rachitisme par carence en vitamine D*. 2015.
31. Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, Lacher DA. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Clin Nutr* 2009;90(5):1252–63.





Annexe 1 — Définitions des carences en micronutriments et valeurs de référence des examens de laboratoire

Carence en vitamine A ou xérophtalmie		
Taux de vitamine A sous la normale en fonction de l'âge ET au moins l'un des éléments suivants :		
<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes visuels, y compris une sensation de sécheresse et de cécité nocturne • Diagnostic de xérophtalmie par un ophtalmologiste ou un optométriste • Correction ou résolution des symptômes visuels après la prise de suppléments de vitamine A 		
Valeurs de référence du taux sérique de vitamine A ¹	Âge	Valeur de référence (µmol/L)
	< 1 an	de 0,3 à 1,9
	de 1 à 10 ans	de 1,0 à 1,6
	de 11 à 15 ans	de 0,9 à 1,9
	de 16 à 19 ans	de 1,0 à 2,6

¹ D'après les valeurs de référence du laboratoire du département de pédiatrie du *Hospital for Sick Children*

Scorbut		
Signes et symptômes classiques de scorbut, y compris des pétéchies, des ecchymoses, une hyperkératose, des cheveux en tire-bouchon, une maladie gingivale, des douleurs articulaires ET au moins l'un des éléments suivants :		
<ul style="list-style-type: none"> • Taux de vitamine C (acide ascorbique) sous la normale par rapport à l'âge • Amélioration ou résolution des signes et symptômes de scorbut grâce à des suppléments de vitamine C (acide ascorbique) 		
Valeur de référence du taux sérique de vitamine C (acide ascorbique) ²	Âge	Valeur de référence (µmol/L)
	Tous les âges	≥25

² D'après les valeurs de référence du laboratoire du département de pédiatrie du *Hospital for Sick Children*

Grave carence symptomatique en vitamine D		
Faibles taux sériques de 25-hydroxyvitamine D <25 nmol/L ET au moins l'un des éléments suivants :		
<ul style="list-style-type: none"> • Manifestations radiographiques de rachitisme • Symptômes compatibles avec la carence en vitamine D (convulsions, hypocalcémie, incapacité de se déplacer) en l'absence d'autre cause établie³ 		

³ D'après la définition utilisée dans une étude antérieure du PCSP (www.pcspp.cps.ca/uploads/surveys/rachitisme-par-carence-en-vitamine-d-questions-sondage.pdf)

Anémie ferriprive sévère		
<p>Hémoglobine <80 g/L ET faible volume globulaire moyen (VGM) ET au moins l'un des éléments suivants⁴ :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ferritine <12 µg/L⁵ • Fer sérique inférieur à la normale par rapport à l'âge⁶ • Récepteur de transferrine soluble au-dessus de la normale par rapport à l'âge⁶ • Transferrine supérieure à la normale par rapport à l'âge • Correction de l'anémie par un traitement martial 		
Valeurs de référence du VGM⁵	Âge	Valeurs de référence (fL)
	de 0 à 14 jours	Homme (H) : 91,3 à 103,1 Femme (F) : 92,7 à 106,4
	de 15 à 30 jours	H : 89,4 à 99,7 F : 90,1 à 103,0
	de 31 à 60 jours	H : 84,3 à 94,2 F : 83,4 à 96,4
	de 61 à 180 jours	H : 74,1 à 87,5 F : 74,8 à 88,3
	de 6 mois à <2 ans	H : 69,5 à 81,7 F : 71,3 à 82,6
	de 2 ans à <6 ans	H : 71,3 à 84,0 F : 72,3 à 85,0
	de >6 ans à <12 ans	H : 74,4 à 86,1 F : 75,9 à 87,6
	de >12 ans à <18 ans	M : 76,7 à 89,2 F : 76,9 à 90,6
Valeurs de référence du fer sérique	Âge	Valeur de référence (µmol/L)
	de 0 à 14 ans	H : 4,8 à 25,3 F : 4,8 à 25,3
	de 14 à <19 ans	H : 7,5 à 32,6 F : 5,5 à 31,5
Valeurs de référence du récepteur de transferrine sérique soluble	Âge	Valeur de référence (mg/L)
	de 1 à 11 ans	0,8 à 1,6
	de 12 à 19 ans	0,7 à 1,5
Valeurs de référence de la transferrine	Âge	Valeur de référence (µmol/L)
	de 0 à <2 mois	12,8 à 27,6
	de 2 mois à <1 an	13,2 à 39,9
	de 1 an à <9 ans	27,1 à 41,5

⁴ Adapté de la définition utilisée dans une étude antérieure du PCSP (www.pfsp.cps.ca/uploads/studies/anemie-ferriprive-protocole.pdf)

⁵ D'après le récent consensus de publications sur la carence en fer

⁶ D'après les valeurs de référence du laboratoire du département de pédiatrie du *Hospital for Sick Children*