

Peut-on expliquer la pathophysiologie de l'autisme par la nature des peptides urinaires découverts ?

(Traduction de l'anglais par Ass. Stelior, septembre 2003)

K.L. REICHELTL et A.-M. KNIVSBERG

Institut de la Recherche Pédiatrique ; Université d'Oslo, Rikshospitalet, N-0027, Oslo, Norvège ; Centre de recherche sur la lecture, Collège Université de Stavanger, N-4068, Stavanger, Norvège

(Reçu 22 juillet 2002 ; Revu 12 août 2002 ; forme finale établie le 19 septembre 2002)

Les peptides opioïdes dérivés des protéines de la nourriture (exorphines) ont été découverts dans les urines des enfants autistes. En se basant sur le travail de plusieurs groupes, nous avons essayé de démontrer que le stimulus de la prise de sérotonine et d'exorphines peuvent expliquer beaucoup de signes et symptômes vus dans les pathologies de l'autisme. Les symptômes individuels doivent être expliqués par l'action et les effets sur le comportement de ces peptides mis en évidence. Les données présentées ici constituent la base d'un modèle de l'autisme, dans lequel nous suggérons que les exorphines, et les modulations du stimulus de la prise de sérotonine soient les médiateurs principaux pour le développement de l'autisme. Ceci peut être causé par une déficience génétique d'enzyme peptidase dans au moins deux ou plus de peptidase ou par régulation de protéines par peptidase rendue manifeste par une surcharge de prise d'exorphines précurseurs ainsi que par une augmentation de la perméabilité intestinale.

Mots clefs: autisme; peptides; exorphines; urine; diète.

INTRODUCTION

Plusieurs laboratoires ont trouvé une augmentation de peptides urinaires chez les enfants autistes. (Fig. 1-3 et table I), et quelques opioïdes et aussi exorphines (Israngkun et al., 1986 ; Reichelt et al., 1986 ; 1991; Shattock et al., 1990 ; Cade et al., 2000 ; Shanahan et al., 2000). La structure finale de ces substances a été obtenue par spectrométrie de masse et par spectrométrie de masse à fragmentation (Shanahan et al., 2000 ; Remme et al., 2001). La présence du rare D-acide aminé contenant de la dermorphine a aussi été confirmée (Shanahan et al., 2000). De plus, une augmentation des opioïdes a été décelée dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien. (Gillberg et al., 1985 ; LeBoyer et al., 1994), et quelques-uns de ceux ci comprennent les casomorphines bovines (Reichelt et al., 1991 ; Reichelt et Reichelt 1997 ; Cade et al., 2000 ; Shanahan et al., 2000. Il semble qu'il est maintenant temps de voir si l'on peut expliquer les symptômes du syndrome de l'autisme (comme listés dans la table II) en se référant aux propriétés des peptides isolés. Avec chaque symptôme, on peut probablement mettre en relation un peptide trouvé.

La perte de sociabilité exprimée par l'indifférence

Le symptôme du syndrome de l'autisme est une perte de sociabilité exprimée par de l'indifférence et du mutisme. Panksepp a démontré que les substances opioïdes inhibent la formation de liens sociaux (Panksepp et al., 1978), et trouvé que les opioïdes et les casomorphines, causent de l'indifférence dans les rapports sociaux et suppriment le stress causé par la séparation de la mère chez les animaux nouveau-nés. Un effet chronique des casomorphines dans les urines des enfants autistes, de même que les gliadinomorphines (Shanahan et al., 2000) et glutenmorphines, deltorphine et dermorphine, pourraient ainsi expliquer ces déviations et ce changement dans les rapports sociaux.

Des opioïdes isolés à partir de l'urine d'enfants autistes et de la casomorphine 1-7 injectés dans le ventricule intracrânien du rat, ont induit des symptômes similaires du comportement chez l'animal (Hole et al., 1979 ; Sun et Cade, 1999), allant d'une excitation explosive des mouvements, analgésie, tremblement nerveux, évoluant jusqu'à la catatonie. Des changements aussi sévères sont vus sous l'effet de l'emploi de drogues opioïdes et pourraient expliquer les périodes d'agitation comme l'hyperactivité, les réactions agressives et les comportements bizarres aussi bien que les phases de catatonie. De plus, les exorphines traversent la barrière hémato-encéphalique (Ermish et al., 1983 ; Nyberg et al., 1989) et sont extrêmement psychogènes comme vus dans les psychoses post-partum (Lindstrom et al., 1984). On altère de façon permanente la perméabilité de la membrane de la barrière hémato-encéphalique du rat si on expose l'animal aux opioïdes durant les premiers jours de sa croissance (Banks et al., 1996). Les exorphines montrent une courbe gaussienne de dose réponse appelée « hormesis » (Reichelt et Reichelt, 1997). Ceci peut très bien expliquer les réponses variées que l'on obtient sous l'effet de la naloxone ou la naltrexone, allant d'une réponse positive à une réponse négative jusqu'à la phase d'aggravation du mal en fonction de la concentration des opioïdes chez le patient.

Le manque d'aptitude à l'adaptation

Si on mesure la conductance de la peau de la palme de la main de l'enfant autiste, la conductance de la peau quand l'enfant est au repos fluctue considérablement plus que la conductance de la peau de la palme d'un enfant normal ; et la plupart des enfants autistes montrent une réponse de conductance exagérée à un stimulus auditif avec en parallèle une très faible aptitude à l'adaptation (Bernal et Millet, 1971). Par ceci on signifie que l'enfant normal va s'habituer au bruit répétitif généré près de lui en montrant une conductance de la peau qui va en diminuant après l'effet de surprise causée par le bruit, alors que l'enfant autiste va démontrer une conductance très élevée à chaque bruit, d'où manque d'aptitude à l'adaptation. Ceci indique une augmentation sensorielle et une excitation autonome du système nerveux central ou une inhibition à la réaction insuffisante (manque d'aptitude à l'adaptation) (Mednick et al., 1974). Le manque d'aptitude à l'adaptation a pour effet l'éviction de nouveaux messages d'information, et ainsi une tendance marquée à un mode de vie statu-quo, l'enfant adopte facilement des rituels dans sa manière d'être. Une entité chimique, candidate pour ces réactions à l'inhibition et au frein de l'adaptation est la sérotonine. Nous avons trouvé le peptide (pyroGlu-Trp-GlyNH₂) dans l'urine des enfants autistes qui augmente le stimulus de la prise de sérotonine dans les plaquettes sanguines (Pederson et al., 1999) et dans les synapses du système nerveux central (Persico et al., 1998). L'augmentation de la sérotonine dans les plaquettes sanguines des enfants autistes est un fait fréquemment rapporté (Rogeness et al., 1992). PyroGlu-Trp-GlyNH₂ aussi augmente la stimulation de la prise de

sérotonine dans les cellules CHO (cellules d'ovaires de hamsters fréquemment utilisées en laboratoire de recherche) transfectées avec le gène humain du transporteur de la sérotonine (Keller, 1997). Les plaquettes sanguines sont très utilisées en recherche comme modèle de synapse sérotoninergique. L'augmentation de la prise de sérotonine doit décroître le niveau de concentration de celle-ci dans la voûte synaptique. De même il est très connu que les états hypo-sérotoninergiques tels que ceux vus dans la pathologie du carcinome du colon, cause des réactions excessives des sens et aussi une faible habitude à l'adaptation, insomnies et un comportement de réactions impulsives. Il est donc normal que le manque d'adaptation et la réaction exacerbée au stimulus sensoriel et émotionnel aura pour effet le repli sur soi de l'individu et le portera à consolider son comportement fait de rituels.

Le comportement répétitif et stéréotypé

Stéréotypie et comportement répétitif dépendent du manque de l'inhibition réactionnelle (aptitude à l'adaptation), comme vu dans le point 2. Toutefois, l'augmentation des exorphines, qui inhibent la prise de dopamine à l'intérieur des synaptosomes (Hole et al., 1979) seraient, quand ils dépendent du contenu du repas, à l'origine de la fluctuation de l'hyper fonction dopaminergique in vivo. L'hyper fonction dopaminergique, causée par la stimulation des amphétamines chez l'animal, cause la stéréotypie comme trait typique. Cette hyperactivité dopaminergique serait ainsi renforcée par une diminution du stimulus dans l'activité sérotoninergique, par ce que c'est le ratio de la dopamine fonctionnelle par rapport à la sérotonine qui semble important (Rogeness et al., 1992) dans différents endroits du cerveau.

La diminution de l'aptitude à l'adaptation est démontrée par les changements dans le tronc auditif du cerveau qui émettent une réponse au stimulus du bruit (Rosenblum et al., 1980), et une diminution du nystagmus post-rotationnel chez l'enfant autiste (Ritvo et al., 1969). Ceci peut expliquer pourquoi la plupart des enfants autistes sont constamment fascinés par les mouvements en rotation, aiment faire tourner les objets, et même si possible se faire tourner eux-mêmes.

L'augmentation de l'incidence de l'épilepsie avec l'âge

Chez la plupart des enfants, la fréquence des attaques d'épilepsie diminue avec l'âge. Chez les enfants autistes, une augmentation de l'épilepsie et des anomalies de l'électroencéphalogramme (EEG) est vue en corrélation avec l'augmentation de l'âge, et à l'âge de 20 ans, à peu près un quart à un tiers des patients démontrent des changements dans l'EEG, et/ou dans les crises d'épilepsie (Deykin et MacMahon, 1979). La fréquence des crises d'épilepsie est augmentée dans les maladies cœliaques (Chapman et al., 1978 ; Gobbi et al., 1992), et augmentée parallèlement à la sécrétion de peptides opioïdes urinaires comme cela a été constaté dans les maladies cœliaques (Reichelt et al., 1998). Chez un groupe d'enfants autistes qui démontraient une augmentation de la sécrétion des peptides urinaires, nous avons constaté une diminution de l'incidence des crises d'épilepsie, suite à une diminution de prise de médicaments au moment même où les enfants suivaient un changement alimentaire (Reichelt et al., 1990), et une rechute spectaculaire des crises d'épilepsie après avoir interrompu le changement alimentaire. Ceci peut s'expliquer par le fait que les exorphines et autres opioïdes ont des propriétés convulsivantes (Siggins et al., 1986) et modifient le comportement de l'enfant.

De plus il a été rapporté que l'exposition prononcée des enfants cœliaques en dessous de l'âge de sept ans au gluten, après un régime sans gluten d'une année, a causé des anomalies de l'électroencéphalogramme à long terme chez 72 % de ces enfants (Paul et al., 1985). Etant donné les effets démontrés des opioïdes sur le système nerveux central décrit précédemment, il est raisonnable de dire que ces opioïdes peuvent expliquer à la fois les tendances à l'épilepsie et les anomalies de l'électroencéphalogramme mis en évidence chez ces enfants. Des données non publiées à ce jour indiquent que la casomorphine 1-4 amide est d'une importance particulière pour l'épilepsie dans l'autisme (en cours d'étude).

Les changements trophiques

Ces changements ne sont pas dramatiques. Mais avec la technique de la radiographie par résonance magnétique nucléaire (RMN) on a pu mesurer des réductions de la taille du stem du cerveau et spécialement la réduction du volume du cervebellum du cerveau (Hashimoto et al., 1992 ; Courchesne et al., 1994). Une réduction de volume a aussi été constaté pour le corpus callosum du cerveau (Egaas et Courchesne, 1995). Toutefois, 6 à 12 % des enfants montrent une hypertrophie (Piven et al., 1996). De plus une réduction du volume pariétal a été vu chez 70 à 80 % de ces enfants et parallèlement, une augmentation du volume du cortex pariétal chez environ 10 % de ces enfants.

Les opioïdes inhibent le processus de maturation du cerveau (Zagon et McLaughlin, 1987) et ceci implique le développement des dendrites (Hauser et al., 1989). Quoique le bourgeonnement par phénomène d'apoptose prenne place continuellement, on doit s'attendre à ce que durant la phase de prolifération la plus active du cerveau (spécialement durant les premières 5 années de la vie de l'enfant), les effets des opioïdes auraient majoritairement un rôle d'inhibition. Toutefois pendant la phase de bourgeonnement intensive (une phase durant laquelle l'activité de suppression des synapses par apoptose est dominante) qui commence à la puberté, plus de 30 % de neuropils sont supprimés (Feinberg 1982-1983), on doit s'attendre à un phénomène d'hypertrophie. Les opioïdes inhibent le bourgeonnement (Tenconi et al, 1991), et l'inhibition se caractérise par une augmentation du volume du cerveau.

Il est plausible que les changements du cervebellum dans l'autisme sont causés par le gluten en relation avec l'ataxie (Hadjivassiliou et al., 1998) et que les anticorps développés contre la gliadine semblent réagir spécifiquement avec les cellules Purkinje du cervebellum du cerveau (Hadjivassiliou et al., 2002). Dans la forme progressive d'ataxie myoclonique dans les maladies cœliaques on trouve le cervebellum endommagé (Bhatia et al., 1995). De plus, les effets sur le cervebellum dans les maladies cœliaques sont bien établies (Kinnez et al., 1982). En relation avec ces données médicales, on trouve l'augmentation d'anticorps contre la gliadine et le gluten de types IgG et IgA dans l'autisme, habituellement sans augmentation de transglutaminase ce qui indique une absorption augmentée de protéines par la paroi intestinale (Reichelt et al., 1991 ; Lucarelli et al., 1995 ; Cade et al., 2000).

Des injections intraveineuses de casomorphines 1-7 chez le rat induisent immédiatement l'activation du gène précurseur Fos antigène (Sun et al., 1999), faisant ainsi le lien entre effet trophique et opioïdes. De même, l'étude de la morphologie du cerveau post mortem met en évidence la modification du nombre de cellules et la relation avec les neuropils (Ritvo et al., 1986 ; Bauman, 1991), et c'est ce qui est escompté si le cerveau est exposé aux opioïdes. L'effet toxique aux cellules du cerveau dépend de façon critique de l'état et de la phase de croissance en cours du cerveau.

La diminution de la fonction sérotonine dans la voûte synaptique causée par une augmentation de la prise de sérotonine interférerait de la même façon avec la maintenance et la formation des synapses (Chen et al., 1980). Réduire la disponibilité de la sérotonine dans le cortex peut réduire la densité des synapses entre neurones d'environ 30 %.

La variation de l'effet analgésique

Les enfants autistes peuvent délibérément se blesser, ou par accident, sans ressentir apparemment beaucoup de douleur (Frith, 1998). L'effet d'analgésie semble varier de jour en jour et à différentes heures de la journée. La présence d'exorphines dépend de l'apport alimentaire et en conséquence varie en concentration durant la journée, et d'un jour à l'autre.

Le comportement d'auto-destruction est le signe pathologique le mieux traité et amélioré par l'administration d'opioïdes antagonistes (LeBoyer et al., 1990), ce qui plaide en faveur du rôle des opioïdes dans cette pathologie. La fluctuation continue de la concentration des opioïdes en relation avec les repas, pourrait prévenir les changements permanents en nombre de récepteur et/ou la sensibilité du système dopaminergique, malgré l'état d'hyperactivité à caractère dopaminergique à certains moments.

Les problèmes du langage

Les enfants autistes ont un déficit du langage allant du mutisme à un langage parfait, mais souvent manquant de rythme. Des anomalies grammaticales comme l'inversion du pronom est connue, et beaucoup d'entre eux utilisent un langage répétitif.

Pour comprendre une série de mots, il est nécessaire de les conserver dans la mémoire active, et l'appareil du langage responsable pour prononcer un seul mot doit être suffisamment inhibé pour préparer la place au mot suivant. Dans ce mode de fonctionnement caractérisé par le manque d'adaptation, on s'attend à ce que les mots se superposent, et soient conçus en groupes absurdes de mots et de sons. Les patients que nous avons soumis au changement alimentaire, nous rapportent que c'est exactement ce problème de la construction des phrases. Elles étaient conçues comme une série de sons se superposant, et en conséquence dépourvues de tout sens.

La venue précoce et tardive des sous-types

Nous prenons tous des peptides (Gardner, 1994) et des protéines (Husby et al., 1984) par l'intestin, et l'inhibition des enzymes peptidases augmente le passage de ces peptides (Mahe et al., 1989). Ces problèmes alimentaires peuvent être démontrés par le lait de la mère (Kilshaw et Cant, 1984 ; Troncone et al., 1987). Nourrir l'enfant par le sein fait passer la casomorphine humaine du lait de la mère chez l'enfant. Il est donc concevable que le manque de peptidases, ou l'inhibition des peptidases peut causer des problèmes neo-natal et, de façon certaine, post-natal dans le développement précoce de l'autisme.

Si plus tard l'intestin est rendu perméable dans le développement tardif de l'autisme ou CPDD, cet état pourra facilement causer cette pathologie en augmentant la surcharge post prandiale de peptides. Des travaux récents sur l'hyperplasie nodulaire lymphoïde iléale dans le syndrome CPDD (Venue Précoce des Désordres du Développement chez l'Enfant)

(Wakefield et al., 2000 ; Ferlano et al., 2001) peut indiquer la cause d'un tel mécanisme du développement de la pathologie. Les données médicales initialement publiées ont été largement étudiées avec essentiellement les mêmes résultats. Des lésions de l'intestin supérieur en relation avec l'autisme ont été aussi rapportées (Horvath et al., 1999 ; Torrente et al., 2002), et le passage des petits poids moléculaires de peptides par la paroi de l'intestin est connu (Deufemia et al., 1996). Il a été suggéré que ce dernier syndrome pourrait être du à une diminution de la sulfatation des aminoglycanes dans l'intestin (Waring et Ngong, 1993). Mais des déficiences dans les peptidases ou l'inhibition de celles-ci aussi augmentent la perméabilité de la paroi de l'intestin (Mahe et al., 1989). Le développement tardif de l'autisme peut aussi être du à l'introduction précoce de nourriture contenant du gluten chez l'enfant dès l'âge de 6 mois et plus.

Parce que la peptidurie est habituellement causée par une activité de peptidase décreue (Watanabe et al., 1993), nous proposons que la prédisposition génétique peut probablement se trouver dans les peptidases ou protéines qui contrôlent les peptidases (Persico et al., 2000), et que ce critère d'augmentation de perméabilité intestinale peut, en fait, être la déficience finale et commune à toutes les personnes atteintes de ce mal, pour différentes raisons. Un marqueur génétique probable pour l'autisme est l'enzyme reelin (Persico et al., 2001) qui est une sérine protéinase, et qui serait en relation avec un nombre limité d'activité de dégradation (d'une autre protéine).

Génétique

De solides évidences pour la prédisposition à l'autisme ont été présentées (Bailey et al., 1995), mais les gènes responsables pour ces désordres ont été difficiles à identifier. Comme nous et d'autres chercheurs, nous trouvons que différents enfants autistes ont des chaînes de peptides exorphines de longueurs différentes dans leurs urines (Reichelt et al., 1997), ceci peut indiquer que différents groupes de peptidases ne fonctionnent pas comme il faut dans différentes familles. Ainsi, au moyen de la spectrométrie de masse, nous trouvons la distribution suivante chez un sous-groupe de 34 enfants autistes pris au hasard.

Beta casomorphine 1-8 (ou Cm 1-8) dans 38,2 % ; Cm 1-7 dans 29,4 % ; Cm 1-5 dans 41,2 %, Cm 1-4 NH₂ in 94.1 % ; Glutenmorphine A5 (G-Y-Y-P-T) dans 32,4 % et Glutenmorphine B5 (Y-G-G-W-L) in 64,7 %. Aucun de ces 34 enfants n'avaient d'augmentation dans un ou plusieurs peptides opioïdes, après contrôle, mais pouvaient manquer de quelques uns des peptides opioïdes restants. La plupart des peptides opioïdes se remarquent à l'intérieur de « familles » différentes en termes de longueur de chaînes de carbones. Des peptides opioïdes de longueurs de chaînes de carbones différentes auraient des effets biologiques similaires.

Ainsi diamino peptidase IV pourrait être une de ces enzymes impliquées (démontre index aptitude communication W), parce que les casomorphines commencent avec les acides aminés Tyr-Pro (ou Y-P), et diamino peptidase IV est aussi connue comme une protéine de liaison à l'adénosine déaminase. L'enzyme déaminase peut être impliquée dans quelques cas d'autismes infantiles (Persico et al., 2000). De plus des déficiences en glycosylation affecteraient aussi cette enzyme aussi bien que d'autres peptidases et pourrait ainsi être une des causes génétiques. Une autre enzyme peut aussi être Tyr(osine) et Pro(line)-aminopeptidase. Pour ce qui concerne les peptides opioïdes isolés consultez la table III. Leurs isolations ont été beaucoup décrites (1,5).

Le désordre de Follings se trouve être en parallèle avec notre modèle. Quoique la phénylcétonurie est une maladie génétique, elle n'aurait jamais pu être évidente dans un environnement de protéine contenant très peu de phénylalanine. Nous pensons qu'une dégradation limitée (peptidases) deviendrait seulement manifeste si sujette à une surcharge anarchique de peptides et/ou de protéines causées par une augmentation de perméabilité (intestinale). Une aptitude limitée de dégradation de peptides pourrait de la même façon expliquer des données médicales récemment publiées sur l'augmentation de neuropeptides et neutrophines dans le sang neo-natal d'enfants autistes (Nelson et al., 2001), aussi bien qu'une augmentation des précurseurs peptides de l'oxitocine (Green et al., 2001). Parce que les peptides sont en général de bons inhibiteurs de peptidases La Bella et al., 1985) ce que nous disons a du sens.

Changements immunologiques

La régulation extensive du système immunitaire, par l'intermédiaire de neuropeptides, a été révisée par Singh (1995). Les exorphines pourraient facilement réagir avec les récepteurs opioïdes des cellules immuno-compétentes, et un effet de l'antagoniste naltrexone sur le récepteur CD4/CD8 des lymphocytes dans l'autisme a été trouvé (Scifo et al., 1996). Une série de peptides à action immuno-modulatoire sont formés à partir de la caséine (Migliore-Samour et Jollet, 1988). Ainsi la réponse immunologique décriée des lymphocytes chez les enfants autistes (Stubbs et al., 1977) pourrait facilement être expliquée par un mode alimentaire étiologique et ce pour les exorphines en particulier.

Une fréquence augmentée d'anticorps IgA sur la muqueuse, contre la gliadine, gluten et caséine a été mise en évidence (Reichelt et al., 1990 ; 1991 ; Lucarelli et al., 1995 ; Cade et al., 2000), régulièrement sans augmentation d'anticorps anti-endomycium. Ces changements immunologiques reflètent une augmentation de la perméabilité (intestinale) dans environ 1/3 des enfants autistes et de nouveau mettent en évidence une caractéristique alimentaire étiologique. Il est aussi intéressant de noter que les anticorps IgA anti gliadine ont une très forte affinité pour les structures des vaisseaux sanguins du cerveau (Pratesi et al., 1998) et peuvent altérer la perméabilité de ces vaisseaux. Les récentes découvertes médicales sur les anticorps contre une protéine des vaccins MMR (rougeole-oreillons-rubéole) (Singh et al., 2002) corroborent joliment avec les données médicales de Wakefields, et pourraient, bien sûr, par l'effet d'inflammation mucoale de l'intestin en augmenter la perméabilité, et possiblement expliquer le passage immunitaire de type Th1 à celui de Th2 et l'augmentation des cytokines telles que l'interleukin-2, 12 et l'interféron gamma (Singh et al., 2002)

Les problèmes du sommeil

Ceux-ci sont communs durant les premières années de vie chez l'enfant autiste. La colique, les cris et l'absence de fatigue après le dépassement de l'effet escompté des petites siestes sont régulièrement rapportés. Les enfants non-autistes qui démontrent un comportement similaire sont souvent améliorés par la suppression du lait de vache (par l'intermédiaire du lait maternel si la mère allaite son enfant) ou du lait de vache donné par biberons, si l'enfant reçoit directement du lait de vache dilué (Lucassen et al., 1998). Chez l'enfant normal ces problèmes d'anticorps contre les anticorps bêta-lactoglobuline ont été démontré (Kahn et al., 1987). Si les opioïdes sont impliqués dans un profil de courbe dose-réponses type « en cloche », on doit s'attendre à voir tous les symptômes de l'intestin et les problèmes du sommeil, du fait que l'encephaline est un transmetteur pour les cellules du ganglion mucoale. Notre hypothèse que les exorphines sont les éléments clef dans le développement de

l'autisme, est renforcé aussi par les observations sur les problèmes du sommeil chez les enfants normaux. Une activité du synapse sérotoninergique diminuée devrait renforcer cet état de fait, parce qu'une diminution de la fonction sérotoninergique cause l'insomnie dans la maladie du carcinome de l'intestin (cancer).

Augmentation des cas d'autisme chez les immigrés en provenance de certains pays

Les immigrés en provenance des pays en voie de développement qui se sont implantés dans l'Europe de l'est ont une moyenne supérieure d'incidence de l'autisme parmi leurs enfants (Gillberg et Gilberg, 1996). Généralement ces familles d'immigrés viennent d'un pays où l'on produit peu de grain, peu de lait, et viennent dans un pays où le mode alimentaire est extrêmement riche en grain et en lait, tenant compte du fait que ces denrées alimentaires sont les moins chères en Europe et aux USA. Donc, ces observations doivent être attendues dans notre étude, si notre modèle de recherche est correcte.

L'effet du changement alimentaire sans gluten et/ou sans caséine

Il a été difficile de faire des expériences en double aveugle sur la diète, parce que le groupe de contrôle généralement arrête son changement alimentaire après quelques semaines. Toutefois, nous avons testé les patients avant et après le changement, et en faisant aussi le test sans savoir qui est sur le changement alimentaire (Reichelt et al., 1990 ; 1991 ; Knivsberg et al., 1995 ; Lucarelli et al., 1995 ; Whiteley et al., 1999 ; Cade et al., 2000 ; Knivsberg et al., 2002). Il a été discuté le fait que le placebo puisse être la cause de quelques changements rapportés. On doit toutefois noter, que le changement alimentaire dans quelques uns de ces projets s'étalent sur une année, voire plus, et dans un projet sur quatre années (Knivsberg et al., 1995) (table IV). L'effet placebo n'a pas été mentionné comme durant à long terme. De plus, une enquête sur les familles au moyen d'un questionnaire (Rimland, 1988) et aussi une petite investigation à caractère sociologique (Shattock, 1995) aussi bien que nombre d'anecdotes identiques rapportées, tout converge dans la même direction : le changement alimentaire a un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. Comme nous le supposons, l'intervention par le changement alimentaire a une meilleure action sur les jeunes enfants qui, de plus, sont malades depuis peu de temps.

La connexion intestin-cerveau

Il a été démontré que l'arrivée tardive et la régression de l'autisme chez l'enfant est souvent associée à des colites et la présence de colites nodulaires de l'ileitis dans le colon supérieur (Wakefield et al., 2000 ; Furlano et al., 2001). D'autres évidences ont été trouvées en relation avec une altération de la muqueuse du tractus intestinal supérieur (Horvath et al., 1999 ; Torrente et al., 2002). Une altération de la muqueuse entraînerait sans aucun doute une augmentation de la perméabilité intestinale du fait que les enterocytes forment une couche monocellulaire ; ceci expliquerait l'augmentation du passage (perméabilité) en terme d'anticorps spécifiques IgA qui sont augmentés dans le serum (Reichelt et al., 1991 ; Lucarelli et al., 1995 ; Cade et al., 2000) et aussi l'augmentation du passage des petits poids moléculaires (D'Eufemia et al., 1996). Plusieurs publications scientifiques ont de plus établi que l'inflammation de l'intestin cause régulièrement des lésions de la matière grise dans le cerveau (Geissler et al., 1995 ; Hart, 1998). Les peptides peuvent facilement être suspectés de causer de telles actions, spécialement du fait du lien qui existe entre opioïdes et épilepsie

comme il vient de l'être expliqué. On trouve aussi l'augmentation des peptides dans la maladie cœliaque (Reichelt et al., 1998).

Le modèle animal

Les animaux qui ne se nourrissent pas de gluten devraient démontrer les effets de ceux-ci par l'apport d'un excès de gluten alimentaire ainsi que les changements psychophysiologiques. L'apport alimentaire de gluten chez le chat cause un changement profond dans les monoamines, le profil des acides aminés, et la dopamine bêta-hydroxylase dans le cerveau de ces chats (Thibaut et al., 1988). Ainsi, le gluten peut avoir un effet sur le système nerveux central. L'excès alimentaire de gluten chez le rat a pour effet chez l'animal de lui apprendre d'attendre un stimulus redondant habituellement ignoré dans le contexte d'un réflexe conditionné (Harper et al., 1997). Cette inaptitude à différencier les stimuli essentiels par comparaison à ceux non-essentiels est la caractéristique typique de l'état de l'autisme (Frith, 1998).

Conclusion

En se basant sur les informations décrites ci-dessus, nous sommes à même de présenter notre modèle simple (de l'autisme). Le défaut génétique est suspecté être trouvé premièrement dans au moins deux peptidases ou une protéine de régulation de peptidases. L'augmentation de la perméabilité intestinale et la prise de peptides conséquente, qui peut être aussi causée par un défaut de peptidase, donne toute l'ampleur de la limite de capacité de dégradation de ces peptides et fait passer les cas de faible expression de cette maladie aux cas d'expression les plus violentes. Nous pensons que les enzymes impliqués doivent être des paires différentes, voire plus, d'enzymes (peptidases) dans différentes familles, parce que les opioïdes mis en évidence, diffèrent en longueur de chaîne de carbones, d'un patient à un autre. Les exorphines et autres peptides isolés peuvent expliquer en grande partie la symptomatologie des syndromes autistiques ainsi que leurs manifestations. Si on expose très tôt dans leur développement des animaux aux peptides, ceux-ci peuvent avoir des effets de longues durées, et chez les rats être même détectables après une durée de trois mois (Gschanes and Windisch, 1999). Ceci pourrait probablement être dû à des effets trophiques sur le cerveau et donc tous les peptides doivent être considérés avec beaucoup de prudence. Ceci inclut aussi la sécrétine. Avec la variabilité dans la longueur des chaînes de carbones des opioïdes trouvés comme dans les casomorphines, ainsi que les degrés de concentration des opioïdes et les courbes de dose réponse en forme de « cloche » (Reichelt et Reichelt, 1997), il n'est pas surprenant de voir autant de variations dans les symptômes, morphologie et les courbes d'encéphalogrammes chez les enfants autistes.

Tous nos remerciements

La fondation Seim est chaleureusement remerciée pour son aide financière sans laquelle ce projet de recherche scientifique n'aurait pas pu être possible.

Bibliographie

Voir photocopie en annexe