

Allergie alimentaire et système nerveux central

A. Pelliccia, S. Lucarelli, T. Frediani
 Département de Pédiatrie
 Université de Rome "La Sapienza"
 Viale Regina Elena 324
 00161 ROME – Italie

L'idée que ce que l'on mange puisse influencer les sentiments et les comportements n'est pas une nouveauté. Il y a plus que deux mille ans, Titus Lucretius Carus (55 a. C.) formula le dicton: "Un homme mange ce que pour un autre est poison", et Hippocrate écrivit: "Le lait n'est pas un aliment recommandable pour celui qui souffre de migraine". Au dix-septième siècle, Richard Burton proclama dans "Anatomy of Melancholy" que le lait, aussi bien que tous les aliments qui dérivent du lait, augmente la mélancolie, mais la nature anaphylactique de certaines réponses aux aliments a été reconnue seulement au début du dernier siècle, et une ample monographie sur l'association entre l'allergie aux aliments et certains symptômes du système nerveux central fût publiée 30 ans plus tard.

La plupart des immunologistes cliniques préfèrent limiter le terme "allergie" aux intolérances à médiation immunologique, et certains préfèrent le limiter aux réactions IgE-médiées. L'allergie alimentaire qui provoque des symptômes du système nerveux central n'est pas IgE-médiée, et on ne connaît pas encore les mécanismes immunologiques qui peuvent expliquer cette association.

Avant d'approfondir les rapports entre l'allergie alimentaire et la pathologie du système nerveux central, il peut être utile de rappeler que plusieurs manipulations du régime alimentaire ont été, dans l'histoire de la médecine, utilisées pour soigner de telles pathologies: un exemple éclatant est celui représenté par le "régime cétogène (RC)"(10).

Wilder, en 1921, a démontré qu'un régime, avec un pourcentage élevé de graisse et faible en protéines et hydrates de carbone, pouvait contrôler les crises des enfants atteints d'épilepsie réfractaire. A présent, on ne connaît pas les mécanismes d'action du RC: Lennox a souligné le rôle critique de l'acidose, provoquée par le RC, en observant que l'hyperpnée induit de l'alcalose et des crises d'absence. Ensuite on a démontré que le contrôle des crises, chez les enfants sous RC, est corrélé à des niveaux sanguins élevés d'acide β -hydroxybutyrique (BHB) et d'acide acétoacétique. On a démontré que, en diminuant les taux de BHB et d'acide acétoacétique avec des infusions de glucose, on annule rapidement les effets anticonvulsifs du RC. D'abord on obtient l'accumulation de céto-acides dans le sang à cause du jeûne, en modifiant le métabolisme basal qui, en absence de glucose, augmente surtout la production des corps cétoniques. L'état d'acidocétose ainsi obtenu est conservé ensuite avec un régime riche en gras, et pauvre en protéines et en hydrates de carbone.

On a utilisé 3 régimes cétogènes principaux:

- a) la forme classique avec un rapport lipides: protéines/glucides de 3:1 ou 4:1
- b) le régime avec triglycérides à chaîne moyenne (TMC)
- c) le régime avec TMC modifiée (triglycérides à chaîne moyenne et longue).

L'efficacité des trois régimes est presque superposable: tous les trois produisent une augmentation des niveaux de BHB et d'acide acétoacétique, tandis qu'ils diffèrent, à

part la qualité des aliments proposés, pour les effets différents sur les taux de cholestérol et des acides gras hématiques.

Les résultats cliniques peuvent être extraordinaires, si on a la perspicacité d'appliquer le RC seulement aux cas d'épilepsies généralisées symptomatiques graves (surtout épilepsies myocloniques graves, et syndrome de Lennox-Gastaut) et aux enfants de moins de 5-6 ans. Les données de la littérature suggèrent que les enfants de moins de 12 mois sont un groupe à risque, soit pour la croissance physique, soit pour le développement cognitif. Pour évaluer l'efficacité du RC, il est nécessaire d'attendre au moins 6-8 semaines après le début, et, si on obtient de bons résultats, la durée du traitement doit être de 18 mois minimum jusqu'à un maximum de 4 ans. Les effets secondaires plus importants du RC (nausées, vomissements, et troubles abdominaux) ont été relevés dans le régime avec TMC. Surtout au début du régime on peut observer de la somnolence, et ont été signalés des cas d'urolithiase et d'hématurie. Quant au traitement pharmacologique concomitant, il faut rappeler que le RC joue un rôle alternatif, et donc, après les deux premiers mois de régime, on devrait commencer à supprimer les médicaments antiépileptiques, en commençant par ceux que la littérature a démontré comme étant le moins compatibles avec le régime (VPA, AZM, TPM).

En restant dans le domaine du traitement de l'épilepsie, le premier syndrome pour lequel on a sans doute démontré la responsabilité d'un aliment, est l'épilepsie occipitale par intolérance au gluten. Dans ce cas, on a démontré que, à cause des défauts structurels de la muqueuse intestinale consécutifs à une altération congénitale du métabolisme du gluten, la capacité de l'organisme d'absorber l'acide folique présent dans l'alimentation se réduit beaucoup. Les conséquences sont évidentes au niveau sanguin (anémie), mais ce qu'il arrive au niveau cérébral, n'est pas tellement clair: des altérations fonctionnelles et/ou structurales occipitales, qui peuvent assumer les caractéristiques de calcifications polymorphes, avec un tableau électro-clinique tout-à-fait typique d'une épilepsie à paroxysmes occipitaux, difficilement différentiable de celui de l'épilepsie idiopathique décrite par Henri Gastaut.

Gluten à part, dans le dernier siècle, plusieurs fois en littérature, on a émis l'hypothèse que certains aliments, ou allergènes, peuvent provoquer des convulsions (2,3,4). Des études cliniques ont souligné la prévalence inhabituelle des désordres allergiques chez des patients avec épilepsie (5, 8,9). Récemment nous avons publié une expérience qui nous a permis d'affirmer qu'il est possible d'établir un lien entre les allergies alimentaires, et les épilepsies partielles cryptogéniques (13).

En proposant aux enfants avec épilepsie partielle cryptogénique, un régime privé de lait de vache et de ses dérivés pendant au moins deux mois, nous avons obtenu non seulement les rémissions des crises, mais aussi des paroxysmes EEG: la réintroduction de tels aliments a produit la réapparition des paroxysmes EEG, et, parfois, même la rechute clinique, mais la reprise du régime pendant au moins six mois, a permis d'obtenir une rémission électro-clinique définitive. On peut souligner que ceux qui ont obtenu des avantages par le régime, n'avaient pas nécessité de se soumettre à des sacrifices particuliers, car déjà auparavant, ils mangeaient les dérivés du lait avec peu de confiance, et une fois que le régime avait été établi, ils montraient une régularisation du rythme sommeil/veille, une amélioration de la conduite et, parfois, même de l'écriture.

L'épilepsie rolandique, ou épilepsie à paroxysmes rolandiques (EPR), est la plus connue et la mieux décrite des épilepsies partielles idiopathiques, et c'est certainement l'épilepsie dont le pronostic est le meilleur. La plupart des Auteurs,

compte tenu de la partialité des crises, de leur faible fréquence et dangerosité, ajoutés à la grande probabilité de guérison spontanée, préfèrent ne pas traiter avec des médicaments anticonvulsivants les enfants atteints, à cause de tous les possibles effets secondaires de chaque médicament qu'on doit prendre de façon chronique (1).

Quand, cependant, les spécialistes et les parents tombent d'accord sur la nécessité de donner une protection anticonvulsivante, la plupart des Auteurs estiment qu'on doit choisir parmi une monothérapie avec Valproate de Sodium (VPA), et une avec Carbamazépine (CBZ). Surtout dans les dernières années, malgré la venue des nouveaux médicaments anticonvulsivants, l'utilisation du Valproate de Sodium s'est graduellement étendue à plusieurs syndromes épileptiques, soit idiopathiques, soit symptomatiques, soit généralisés, soit partiels, à tel point que le VPA est devenu le médicament de premier choix dans la plupart des épilepsies, au lieu du Phénobarbital (PB). D'un autre côté, la CBZ, dès son admission dans l'outillage antiépileptique, a représenté une vraie révolution pour le traitement des épilepsies partielles, pour son efficacité élevée, même dans la régularisation de l'humeur, aussi bien qu'elle est de plus en plus utilisée en psychiatrie, et pour sa haute tolérabilité, surtout chez les enfants qui ont besoin de compter sur toutes les potentialités attentives et cognitives dans l'effort d'apprentissage qu'ils font dans cette période. Dans la pratique, il semble que l'efficacité clinique des deux médicaments soit équivalente, même s'il y a des différences en ce qui concerne la tolérabilité, et, parfois, l'efficacité sur les paroxysmes EEG (11). Etant donné que notre expérience sur l'utilité d'un régime privé de lait a démontré la majeure efficacité dans les cas d'épilepsie partielle idiopathique ou bien cryptogénétique, nous avons décidé de comparer le traitement pharmacologique, et celui alimentaire. Nous avons donc administré, de façon randomisée, à des enfants atteints d'épilepsie rolandique, du VPA, ou de la CBZ, ou bien un régime privé du lait de vache (et de ses dérivés), afin d'évaluer le traitement le plus tolérable, et le plus efficace au niveau électro-clinique.

La casuistique se compose de 54 enfants consécutifs sur lesquels avait été diagnostiquée une épilepsie rolandique, avec les caractéristique électro-cliniques habituelles (normalité neurologique et neuro-radiologique, type de crises, foyer EEG centro-temporal mono- ou bi-latéral qui augmentait pendant le sommeil). On a administré de façon randomisée:

- a) VPA, à 15 mg/kg, et avec une augmentation graduelle jusqu'au maximum de 25 mg/kg, ou:
- b) CBZ, à 10 mg/kg, et avec une augmentation graduelle jusqu'au maximum de 20 mg/kg, ou:
- c) Un régime de privation complète de lait de vache, et de tous ses dérivés.

Pendant toute la durée du traitement, outre le monitoring électro-clinique, on a évalué la présence d'effets secondaires, en essayant d'en établir le lien avec le médicament administré, ou avec ses doses, et on a pratiqué des examens sanguins afin d'évaluer le taux sanguin des médicaments, et les modifications des paramètres sanguins.

Le VPA a été administré à 17 enfants (9 filles et 8 garçons), âgés de 4 à 12 ans, qui n'avaient pris auparavant aucun médicament, même si le début des crises remontait à 2 ans auparavant (pour 2 cas, tandis que pour la plupart des cas, le début était en moyenne 3 mois auparavant). La CBZ a été administrée à 17 enfants (10 filles et 7 garçons), âgés de 6 à 14 ans, sans traitement anticonvulsivant, malgré

des convulsions ayant débuté au moins 4 mois auparavant. Le régime sans lait a été proposé à 20 enfants (8 filles et 12 garçons) , âgés de 6 à 11 ans, avec des convulsions ayant débuté au moins 3 mois auparavant.

Tableau 1 – Casuistique des enfants traités par VPA, CBZ, ou régime

Traitement	N. sujets	Age moyen début crises	Age moyen début du traitement	EEG avant le traitement	EEG avec le traitement	Crises avant le traitement	Crises avec le traitement
VPA	17	6 ans, 10 mois	7 ans, 3 mois	7+++ 10++	14 nég. 3++	10 rares 7 fréqu.	Pas du tout, chez tous
CBZ	17	8 ans, 7 mois	9 ans, 4 mois	9+++ 8++	6 nég. 11++	11 rares, 6 fréqu.	1 rare, rémission pour les autres
Régime	20	7 ans, 9 mois	8 ans, 4 mois	13+++ 7++	Nég. pour tous	13 rares, 7 fréq.	Pas du tout chez tous

Note: += foyers peu actifs, ++assez actifs, +++très actifs.

Tous les enfants traités par VPA ont obtenu la rémission complète des crises, avec une disparition des paroxysmes EEG chez 14/17 (82,3%), ou leur réduction, supérieure à 50% chez 3/17 (7,7%), avec des doses orales (mg/kg) comprises entre 16 et 26 (moyenne 21,4), qui ont permis de rejoindre un taux sanguin de 61-114 µg/ml (moyenne 86). Parmi les enfants traités par CBZ, 16 ont obtenu la rémission complète des crises, associée à la disparition des paroxysmes EEG seulement dans 6 cas, tandis que 11 ont continué à montrer des paroxysmes fréquents, malgré des niveaux oraux/sanguins optimaux de CBZ (moyenne 18 mg/kg, et 8,7 µg/ml). On doit souligner que jamais, soit avec CBZ, soit avec VPA, on n'a enregistré d'effets secondaires nécessitant l'arrêt du médicament: chez 8 enfants traités par VPA, on a relevé une augmentation de l'appétit et du poids, tandis que seulement 2 enfants ont montré une augmentation des transaminases, et un enfant une hyperammoniémie, 3 enfants traités par CBZ ont montré une légère leucopénie.

Les résultats obtenus nous ont permis de confirmer, soit pour la CBZ, soit pour la VPA, une efficacité évidente au niveau clinique, en cas d'épilepsie rolandique, tandis qu'on s'est aperçu d'une certaine disparité en comparant l'efficacité au niveau EEG, car les paroxysmes disparaissent, même pendant le sommeil, avec le VPA: l'effet de la CBZ est moins favorable et compliqué par des effets secondaires plus importants. A la différence des résultats obtenus avec les deux médicaments, le régime sans lait a permis à tous les enfants ainsi traités d'obtenir une rémission électro-clinique complète sans aucun effet secondaire. Au contraire, l'amélioration électro-clinique, chez les patients sous régime, s'est associée à une amélioration comportementale et de la qualité du sommeil.

Ainsi comme pour l'épilepsie à paroxysmes occipitaux, même pour la schizophrénie a été rapporté une amélioration des symptômes psychiatriques avec un régime privé de gluten (6). Même si d'autres recherches n'ont pas supporté cette hypothèse, Dohan a proposé, pour les schizophrènes, un défaut génétique dans la barrière intestinale, qui permet le passage de certains peptides neuroactifs d'origine

alimentaire, capables d'interférer directement avec le SNC. Cette hypothèse, à propos du lait de vache, a été rapporté même par Reichelt pour des patients autistiques (14): l'Auteur n'a pas donné beaucoup d'importance aux taux élevés d'anticorps IgA spécifiques pour le gluten, gliadine, β -lactoglobuline et caséine repérés chez certains de ses patients, mais il les considère tout simplement une réaction au passage de peptides alimentaires dans la circulation.

Le but de l'étude que nous avons publiée en 1995 (9), a été celui de vérifier l'efficacité d'un régime privé de lait de vache (ou bien d'autres aliments résultant positifs au test cutané) chez 36 sujets avec autisme. On a trouvé des signes remarquables d'amélioration comportementale des patients après une période de 8 semaines de régime d'éviction, et des taux élevés d'anticorps IgA spécifiques pour la caséine, la lactalbumine, et la β -lactoglobuline, et d'anticorps IgG et IgM pour la caséine. Les taux de ces anticorps étaient plus élevés, de façon significative, que ceux enregistrés chez un groupe de contrôle de 20 enfants en bonne santé.

Les résultats obtenus confirment l'hypothèse que l'allergie alimentaire puisse jouer un rôle dans la pathogénie même de l'autisme infantile. Si l'augmentation des anticorps spécifiques d'antigènes IgA est considérée, par certains Auteurs, comme une réponse locale par la muqueuse intestinale au passage anormal de macromolécules à cause de leur digestion incomplète, les taux élevés d'anticorps IgG et IgM supportent l'hypothèse d'une stimulation plus globale et plus complexe du système immunitaire, à cause des taux élevés des antigènes.

A la lumière des connaissances acquises à propos du rôle de l'immunité dans l'étiopathogénie des affections traitées, nous croyons que la clé pour connaître les rapports entre le système nerveux central et les allergies et/ou intolérances alimentaires, réside dans les mécanismes immunitaires impliqués.

Bibliographie

1. Aicardi J, "Epilepsy in children", Raven Press, 1994.
2. Campbell MB, "Allergy and epilepsy", in Allergy of the Nervous System, Speer F (ed.), Springfield, Illinois; Charles C Thomas, 1970, 59-70.
3. Crayton JW, Stno T and Stein G, "Epilepsy precipitated by food sensitivity: report of a case with double-blind placebo-controlled assessment", Clin Electroencephalographol, 1981, 12, 192-198.
4. Davison HM, "Allergy of the nervous system", Q Rev Allergy Immunol, 1952, 6, 157-188.
5. Dess SC, "Neurologic allergy in childhood", Pediatr Clin North Am, 154,1, 1017-1027.
6. Dohan FC, "The possible pathogenetic effect of cereal grains in schizophrenia. Celiac disease as a model", Acta Neurol, 31, 195-205, 1976.
7. Egger J, Carter CM, Soothill JF and Wilson J, "Oligoantigenic diet treatment of children with epilepsy and migraine", J Pediatr, 1989, 114, 51-58.
8. Fowler WM, Heimlich EM, Waler RD, "Electroencephalographic patterns in children with allergic convulsive and behaviour disorders", Ann Allergy, 1967, 25, 673-677.
9. Frediani T, Lucarelli S, Pellicia A, Vagnucci B, Cerminara C, Barbato M, Cardi E, "Allergy and childhood epilepsy: a close relationship?", Acta Neurol Scand, 2001, 104, 349-352.

10. Livingston S, "Dietary treatment of epilepsy". In: Comprehensive management of epilepsy in infancy, childhood and adolescence. Springfield, Ill, 1972.
11. Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM, Ferruzi F, Giardini O, Quintieri F, Barbato M, D'Eufemia P, Cardi E, "Food allergy and infantile autism", *Panminerva Med*, 1995, 37, 137-141.
12. Niedermeyer E, "The epilepsies, diagnosis and management", U&S, 1990.
13. Pelliccia A, Lucarelli S, Frediani T, d'Ambrini G, Cerminara C, Barbato M, Vagnucci B, Cardi E, "Partial cryptogenetic allergy and food allergy/intolerance: a causal ou a chance relationship? Reflection on three cases", *Minerva Pediatr*, 1999, 51, 5, 153-158.
14. Reichelt KL, Scott H, Knivsberg AM et al, "Childhood autism: a group of hyperpeptidergic disorders. Possible etiology and tentative treatment. In: Nyberg E, Brantl V (eds), ?-casomorphins and related peptides. Uppsala, Sweden: Fyris-Trick AB, 163-172, 1990.