



AGENCE FRANÇAISE  
DE SÉCURITÉ SANITAIRE  
DES ALIMENTS

**Efficacité et innocuité des régimes sans gluten et sans caséine proposés à des enfants présentant des troubles envahissants du développement (autisme et syndromes apparentés)**

---

Avril 2009

**Présidence du groupe de travail**

Monsieur le Professeur Jean-Louis Bresson

**Coordination scientifique**

Madame Raphaëlle Ancellin et Mademoiselle Sabine Houdart, sous la direction de Madame le Professeur Irène Margaritis

## **SOMMAIRE**

Sommaire .....	3
Table des illustrations.....	5
Composition du groupe de travail.....	6
Liste des abréviations.....	7
1 Introduction .....	8
1.1 Contexte de la saisine.....	8
1.2 Autisme : définition, origine, implications pratiques .....	8
1.2.1 Définition de l'autisme et des troubles apparentés .....	8
1.2.2 Origines de l'autisme .....	8
1.1.2.1 Etudes neurobiologiques .....	9
1.1.2.2 Etudes génétiques.....	9
1.2.3 Implications pratiques .....	10
1.3 Outils pour le diagnostic et l'évaluation de l'évolution des enfants autistes.....	10
1.3.1 Les instruments diagnostiques .....	10
1.2.1.1 Autism Diagnostic Interview - R (ADI - R) (Lord et coll., 1994) .....	10
1.2.1.2 ADOS (échelle d'observation pour le diagnostic d'autisme, Lord et coll., 2000) .....	11
1.2.1.3 Children Autistic Rating Scale (CARS) (Schopler et coll., 1980).....	11
1.3.2 Les échelles mesurant les traits comportementaux.....	11
1.2.2.1 L'échelle ECA - échelle d'Evaluation du Comportement Autistique .....	11
1.2.2.2 L'échelle ABC ( <i>Aberrant Behavior Checklist</i> , Aman et coll., 1985) .....	11
1.3.3 Conclusions .....	12
1.4 Prises en charge conventionnelles et alternatives de l'autisme et point de vue des familles des malades .....	12
1.4.1 Prise en charge de l'autisme .....	12
1.4.2 Prises en charge alternatives .....	12
1.4.3 Point de vue des représentants de malades et de leur famille .....	13
1.3.3.1 Sur les régimes.....	13
1.3.3.2 Sur la perception des troubles dans l'autisme.....	14
2 Evaluation de l'efficacité des régimes d'exclusion dans l'autisme .....	15
2.1 Origine des régimes d'exclusion dans l'autisme .....	15
2.2 Publications scientifiques consacrées aux effets du régime sans gluten et sans caséine dans l'autisme .....	15
2.2.1 Recherche bibliographique .....	15
2.2.2 Identification des communications.....	16
2.2.3 Présélection des communications .....	16
2.2.4 Evaluation des communications .....	16
2.2.5 Sélection des communications .....	16
2.2.6 Description des essais portant sur les régimes d'exclusion (cf. tableau de synthèse Annexe 1) .....	17
2.2.6.1 Reichelt et coll., 1990 (a).....	17
2.2.6.2 Knivsberg et coll., 1990, 1995 (b et c) .....	17
2.2.6.3 Sponheim, 1991 (d).....	18
2.2.6.4 Lucarelli et coll., 1995 (e) .....	18
2.2.6.5 Whiteley et coll., 1999 (f) .....	19
2.2.6.6 Cade et coll., 2000 (g) .....	20
2.2.6.7 Knivsberg et coll., 2002 (h).....	20
2.2.6.7 Elder et coll., 2006 (i).....	21
2.2.7 Observations générales.....	21
2.2.8 Synthèse et conclusion.....	22
3 Evaluation de l'innocuité des régimes d'exclusion dans l'autisme .....	24
3.1 Consommation alimentaire spontanée et état nutritionnel des enfants autistes .....	24
3.1.1 Consommation alimentaire spontanée des enfants autistes .....	24

3.1.2	Etat nutritionnel des enfants autistes .....	25
3.2	Consommation alimentaire et état nutritionnel des enfants autistes sous régime sans gluten et sans caséine .....	25
3.2.1	Consommation alimentaire sous régime d'exclusion .....	26
3.2.2	Etat nutritionnel sous régime d'exclusion .....	26
3.2.3	Régime sans gluten et sans caséine : estimation théorique des apports nutritionnels.....	26
3.2.4	Autres conséquences possibles du régime d'exclusion .....	27
3.2.5	Conséquences nutritionnelles à long terme du régime sans gluten chez l'enfant non autiste : expérience de la maladie cœliaque.....	27
3.2.6	Conséquences nutritionnelles du régime sans protéines du lait chez l'enfant non autiste : expérience de l'intolérance aux protéines du lait.....	28
3.2.7	Conclusion .....	29
4	Arguments indirects avancés à l'appui du régime sans gluten et sans caséine .....	30
4.1	Peptides opioïdes : origines et effets biologiques.....	30
4.1.1	Les sources de peptides opioïdes dans l'alimentation .....	31
4.1.1.1	La caséine du lait.....	31
4.1.1.2	Le gluten des céréales .....	31
4.1.1.3	Autres protéines d'origine végétale et animale.....	31
4.1.1.4	Caractérisation des propriétés pharmacologiques de ces peptides .....	32
4.1.1.5	Conclusion.....	32
4.1.2	Production et absorption intestinales, excrétion urinaire des peptides opioïdes chez l'homme.....	34
4.1.2.1	Production de peptides opioïdes d'origine alimentaire dans la lumière intestinale chez l'animal et chez l'homme .....	34
4.1.2.2	Passage des peptides opioïdes à travers la muqueuse intestinale.....	34
4.1.2.3	Biodisponibilité et effets biologiques <i>in vivo</i> des peptides bioactifs d'origine alimentaire.....	35
4.1.2.4	Excrétion de peptides opioïdes dans les urines .....	36
4.1.3	Effets des antagonistes opiacés dans l'autisme .....	37
4.1.3.1	Les séries « ouvertes » .....	37
4.1.3.2	Les essais cliniques contrôlés .....	38
4.1.3.3	Conclusion.....	40
4.2	Autisme, troubles digestifs et modification de la perméabilité intestinale .....	40
4.2.1	Autisme et maladies digestives spécifiques .....	40
4.2.1.1	Autisme et maladie cœliaque .....	40
4.2.1.2	Autisme et maladies inflammatoires du tube digestif .....	41
4.2.2	Autisme et allergies alimentaires .....	44
4.2.3	Prévalence des troubles gastro-intestinaux chez les enfants autistes .....	46
4.2.3.1	Enquêtes de population.....	46
4.2.3.2	Enquêtes à partir des consultations de gastroentérologie.....	47
4.2.4	Autisme et perméabilité intestinale .....	48
4.2.5	Conclusion .....	49
5	Conclusions.....	50
5.1	Efficacité et innocuité du régime sans gluten et sans caséine au cours de l'autisme	50
5.1.1	Efficacité du régime sans gluten et sans caséine.....	50
5.1.2	Innocuité du régime sans gluten et sans caséine.....	50
5.2	Arguments indirects avancés à l'appui du régime sans gluten et sans caséine ....	50
5.2.1	Régime sans gluten et sans caséine et exorphines d'origine alimentaire .....	50
5.2.2	Autisme et troubles digestifs ou de la perméabilité intestinale .....	51
6	références bibliographiques .....	52

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

Tableau 1 : Origine et séquence des ligands et des principaux peptides d'origine alimentaire présentant une activité opioïde. L'activité opioïde est mesurée par la valeur des IC 50 au cours de tests sur des organes cibles riches en récepteur indiqué. (Paroli, 1988).....	33
Tableau 2 : Essais cliniques de la naltrexone dans l'autisme .....	39
Tableau 3 : Fréquence des troubles gastro-intestinaux chez les enfants autistes.....	48

## **COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL**

### **■ Experts membres du groupe de travail**

M. le Professeur Christian ANDRES - Hôpital Bretonneau, Tours

M. le Professeur Jean-Louis BRESSON, président du groupe de travail, membre du Comité d'experts spécialisé "Nutrition humaine" - Hôpital Necker Enfants Malades, Centre d'Investigation clinique mère-enfant, Paris - Université René Descartes, Paris

Mme le Docteur Isabelle DESGUERRE - Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

Mme Dominique DONNET-KAMEL - INSERM, Paris

Mme le Docteur Claire GAUDICHON - AgroParisTech, Paris

Mme le Docteur Joëlle LEONIL - INRA, Rennes

Mme Françoise MOSSER - Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

Mme le Docteur Pascale PLAISANCIER - INSERM, Lyon

Mme le Docteur Laurence ROBEL - Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

### **■ Autres experts**

Mme le Professeur Catherine BARTHELEMY - Hôpital Bretonneau, Tours

M. le Professeur Jacques SCHMITZ - Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

Mme le Docteur Nadia CHABANE - Hôpital Robert Debré, Paris

### **■ Agence Française de sécurité sanitaire des aliments**

Mme Raphaëlle ANCELLIN - UENRN

Mlle Sabine HOUDART - UENRN

Mme le Professeur Irène MARGARITIS – UENRN

Mme Odile BENDER (Secrétariat administratif - UENRN)

### **■ Autres contributions**

Cinq associations de malades atteints de troubles envahissants du développement ont été invitées à participer à un échange avec le groupe de travail le 13 juin 2006 :

- Autisme France ;
- ARAPI (Association pour la recherche sur l'autisme et la prévention des inadaptations) ;
- Pro Aid Autisme ;
- SATEDI (Spectre autistique - troubles envahissants du développement - international) ;
- Fédération Sésame Autisme
- UNAPEI (Union nationale des associations de parents et amis des personnes handicapées mentales) ;

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine  
ADI-R : autism diagnostic interview - R  
ADOS : échelle d'observation pour le diagnostic d'autisme  
ANC : apports nutritionnels conseillés  
ASD : autism spectrum disorders  
BSE : behavioural summarized evaluation  
CARS : children autistic rating scale  
CIM : classification internationale des maladies  
CMC : cellules mononuclées circulantes  
DIPAB : diagnosis of psychotic behaviour in children  
DSM : diagnostic and statistical manual of mental disorders  
ECA : évaluation du comportement autistique  
ECO : ecological communication orientation language sampling summary  
GI : gastro-intestinal  
HLN : hyperplasie lymphoïde nodulaire  
HPLC : chromatographie liquide sous haute pression  
IBSE : infant behavioural summarized evaluation  
IPA : intolérance aux protéines alimentaires  
IRMf : imagerie par résonance magnétique  
LC-MSMS : couplage chromatographie liquide – spectrométrie de masse en tandem  
LPS : lipopolysaccharide bactérien  
MALDI-TOF : spectrométrie de masse à temps de vol après désorption laser  
MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin  
PASS : échelles de satisfaction parentale  
PCA : prises en charge alternatives  
SNM : système de neurones miroirs  
TED : troubles envahissants du développement  
TEP : tomographie par émission de positons  
TOMI : test of motor impairment

# **1 INTRODUCTION**

## **1.1 Contexte de la saisine**

L'Afssa s'est saisie d'une mission d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité des régimes sans gluten et sans caséine proposés à des enfants présentant des troubles envahissants du développement (TED ou autisme et troubles apparentés), à la suite d'une requête des pédiatres du Groupe Francophone de Gastro-entérologie et de Nutrition Pédiatriques qui ont constaté une importante augmentation du nombre de familles d'enfants autistes envisageant de recourir ou utilisant ce régime.

## **1.2 Autisme : définition, origine, implications pratiques**

### *1.2.1 Définition de l'autisme et des troubles apparentés*

L'autisme infantile est un syndrome affectant le développement psychique et cognitif de l'enfant dont la prévalence est estimée à environ 2/1 000 et dont le sex-ratio est de 3 à 4 garçons pour une fille (Baghdadli, 2005).

Son début est très précoce, les signes apparaissant avant 2 ans dans près de 80 % des cas (Rogers & DiLalla, 1990). L'autisme aboutit à une désorganisation rapide et insidieuse des moyens de communication et d'interaction de l'enfant avec son entourage.

Il est caractérisé par :

- une altération des interactions sociales réciproques ;
- une altération de la communication verbale et non verbale ;
- un caractère restreint, répétitif, stéréotypé des comportements et des intérêts.

Ces anomalies constituent la base du diagnostic. Elles sont donc présentes lorsqu'il est porté, mais à des degrés très variables selon la sévérité des troubles. Cette triade est reprise par les principaux répertoires internationaux des maladies : *classification internationale des maladies 10* (CIM-10, Organisation Mondiale de la Santé, <http://www.who.int>) ou *diagnostic and statistical manual of mental disorders IV* (DSM-IV, American Psychiatric Association, <http://www.psych.org>).

En outre, des anomalies cognitives, sensorielles, du langage, de la motricité, des capacités adaptatives ou une épilepsie peuvent s'y associer. Le polymorphisme clinique de l'autisme est tel qu'il conduit à parler non plus d'autisme, mais des autismes (Geschwind & Levitt, 2007). L'autisme infantile est d'ailleurs classé, avec d'autres entités cliniques apparentées (syndrome d'Asperger, autisme atypique...), sous la rubrique des « troubles envahissants du développement » (TED).

Depuis quelques années, on parle aussi de « spectre autistique » (autism spectrum disorders, ASD) pour décrire l'ensemble des troubles s'apparentant à l'autisme selon une échelle continue de gravité. Cette dénomination n'est pas encore intégrée dans les systèmes de classification des maladies.

### *1.2.2 Origines de l'autisme*

L'origine de l'autisme demeure inconnue. Les théories psychodynamiques ont initialement vu dans l'environnement, notamment familial, la cause exclusive de la maladie. Les recherches développées au cours des deux dernières décennies dans les domaines de la neurobiologie et de la génétique ont fait progressivement émerger une conception plus organique en révélant la présence d'anomalies du développement cérébral (Polleux & Lauder, 2004 ; Baron-Cohen & Belmonte, 2005).



### 1.1.2.1 Etudes neurobiologiques

La neurobiologie tente de mettre en relation anomalies comportementales et dysfonctionnements neuronaux. Par exemple, l'imagerie fonctionnelle (imagerie par résonance magnétique ou IRMf ; tomographie par émission de positons ou TEP) et l'électrophysiologie donnent accès à l'analyse en temps réel du fonctionnement de territoires précis du système nerveux central en réponse à des tâches spécifiques. Ces techniques ont ainsi permis de mettre en évidence le fonctionnement défectueux d'un système neuronal particulier, impliqué dans des processus cognitifs complexes. Lorsqu'une personne observe un mouvement du corps humain, la zone de son propre cerveau correspondant au mouvement visualisé est activée. D'une certaine façon, le cerveau de l'observateur effectue un mouvement similaire à celui qui est observé. Cette « imitation motrice » cérébrale, consécutive à la perception du mouvement, est le fait des neurones miroirs. Il semble que le système de neurones miroirs (SNM) humain soit impliqué non seulement dans l'observation et l'exécution de mouvements, mais aussi dans des processus très élaborés, comme l'apprentissage par imitation et le développement des relations sociales, notamment à travers la compréhension des intentions et des émotions d'autrui.

La comparaison d'enfants atteints d'autisme à des enfants ayant un développement normal a montré une nette réduction de l'activité du SNM lors de l'observation ou de l'imitation d'expressions du visage chez les premiers. L'activité du SNM (mesurée par IRMf) était corrélée à la gravité des troubles : l'activité du SNM était d'autant plus faible que les manifestations de l'autisme étaient plus sévères (Iacoboni & Dapretto, 2006). L'analyse de la perception visuelle du mouvement humain (réalisée par électroencéphalogramme quantifié) indique aussi que le phénomène de « contagion motrice » est altéré chez les enfants autistes. L'imitation cérébrale motrice consécutive à la perception du mouvement est présente chez l'enfant normal, mais très réduite ou absente chez l'enfant atteint d'autisme. Les altérations fonctionnelles du SNM pourraient contribuer aux troubles de la communication et des relations sociales (Iacoboni & Dapretto, 2006).

Cet exemple n'est pas isolé : les données s'accumulent en faveur de l'existence d'anomalies neurophysiologiques touchant différentes régions du cerveau, entre autres, la latéralisation du langage (Kleinmans et coll., 2008), le traitement des images au niveau des aires visuelles (Vandenbroucke et coll., 2008) et des anomalies anatomiques et fonctionnelles impliquant des tâches sociales au niveau du sillon temporal supérieur (Zilbovicius et coll., 2006).

### 1.1.2.2 Etudes génétiques

L'association d'anomalies cytogénétiques ou de maladies monogéniques à certains syndromes autistiques a depuis longtemps attiré l'attention sur la possible intervention de facteurs génétiques.

Les études de jumeaux autistes ont mis en évidence une concordance très élevée (60 à 92 %) entre jumeaux monozygotes, alors qu'elle n'est que de 0 à 10 % entre jumeaux dizygotes de même sexe (Bailey et coll., 1995). L'héritabilité calculée à partir de ces résultats est supérieure à 90 %. L'autisme est donc la maladie psychiatrique de l'enfant qui présente la plus forte héritabilité, un résultat qui laisse penser que l'environnement jouerait, par contraste, un rôle assez limité dans son expression phénotypique initiale (Veenstra-VanderWeele & Cook, 2004 ; Freitag, 2007). Les études de jumeaux suggèrent aussi que les troubles de la communication et de l'interaction sociale, d'une part, et les comportements répétitifs et stéréotypés, d'autre part, dépendent de systèmes génétiques distincts.

Les études de famille indiquent un risque de récurrence élevé (environ 5 %). Comme les études de jumeaux, l'étude des familles suggère que troubles de la communication et de l'interaction sociale, d'une part, et comportements répétitifs, d'autre part, répondent à des influences génétiques différentes.

En dépit d'une héritabilité élevée, les différentes stratégies de génétique moléculaire n'ont encore identifié qu'un petit nombre de gènes candidats, potentiellement impliqués dans l'apparition de l'autisme infantile (Szatmari et coll., 2007). Ces résultats ébauchent un

modèle impliquant un nombre limité de gènes dont les différents variants pourraient interagir pour définir l'expression phénotypique de la maladie (Abrahams & Geschwind, 2008).

Ainsi, des données scientifiques de plus en plus nombreuses et concordantes indiquent la présence d'anomalies - complexes et précoces - du développement de fonctions neurophysiologiques fondamentales dans l'autisme. Il apparaît aussi que les facteurs génétiques joueraient un rôle très important dans la genèse des troubles.

### *1.2.3 Implications pratiques*

Le diagnostic de l'autisme reste un diagnostic clinique, basé sur l'observation du comportement (CIM-10 ; DSM-IV).

Il n'existe aucun marqueur spécifique, biologique ou génétique (Baghdadli, 2005).

La diversité des troubles du développement, la variabilité de leurs combinaisons, de leur intensité et de leur âge d'apparition soulignent la grande hétérogénéité de la population d'enfants rassemblée sous le terme générique d'autisme. Or, la recherche sur les mécanismes de la maladie ne peut progresser qu'en explorant des groupes homogènes de sujets dont le phénotype est parfaitement caractérisé.

La même exigence prévaut pour la prise en charge de l'autisme (cf. 1.3). En l'absence d'étiologie définie, le terme de traitement doit d'ailleurs être utilisé avec prudence : le travail des professionnels consiste à aider ceux qui sont atteints d'autisme à mieux s'adapter à leur environnement, à communiquer et à interagir avec autrui.

Dans tous les cas, deux préalables doivent être remplis pour juger l'efficacité d'une intervention au cours de l'autisme :

- réduire, dans toute la mesure du possible, la variance interindividuelle, donc s'appuyer sur des groupes dont les caractéristiques sont homogènes ;
- choisir des outils dont la sensibilité soit appropriée à la détection de l'effet recherché.

Des recommandations méthodologiques détaillées ont été formulées à ce sujet par un groupe d'experts, incluant l'évaluation de la qualité de vie et du rapport coût-bénéfice (Charman et coll., 2003).

## **1.3 Outils pour le diagnostic et l'évaluation de l'évolution des enfants autistes**

Il existe différentes méthodes (échelles, inventaires de comportements...) pour identifier ou apprécier l'évolution des TED, mais il convient de distinguer deux types principaux d'instruments : les outils diagnostiques et les instruments de mesures des traits comportementaux (échelles mesurant les signes spécifiques et non spécifiques du syndrome autistique).

### *1.3.1 Les instruments diagnostiques*

#### *1.2.1.1 Autism Diagnostic Interview - R (ADI - R) (Lord et coll., 1994)*

Cet instrument diagnostique standardisé permet de poser le diagnostic d'autisme selon les critères diagnostiques de la CIM-10 et du DSM-IV. L'entretien diagnostique est réalisé avec les parents et permet d'évaluer les capacités et le comportement de l'enfant. Il explore les trois dimensions principales du syndrome autistique (les troubles sociaux, les troubles de la communication et les comportements stéréotypés). Chaque dimension est cotée en sous-

scores à partir d'items spécifiques à la dimension explorée. Le diagnostic est porté lorsque le score obtenu dans chaque dimension atteint une valeur seuil.

#### 1.2.1.2 ADOS (échelle d'observation pour le diagnostic d'autisme, Lord et coll., 2000)

Il s'agit d'une échelle d'observation pour le diagnostic de l'autisme, dans des conditions codifiées. Il ne s'agit pas d'évaluer des capacités cognitives, mais plutôt de placer la personne dans une situation sociale où elle devra interagir. Les activités proposées permettent d'évaluer la communication, la réciprocité de l'interaction sociale, le jeu et/ou l'utilisation imaginative d'un matériel, le comportement stéréotypé, les intérêts restreints et d'autres comportements anormaux en fonction de l'âge (Annexe I).

L'ADOS permet le diagnostic de troubles du spectre autistique en référence au DSM-IV et à la CIM-10 avec un seuil. Comme pour l'ADI-R, il est nécessaire d'acquérir une formation spécifique et d'obtenir une validation préalable à l'usage de l'ADOS. L'ADI-R et l'ADOS constituent, à l'heure actuelle, les instruments de diagnostic de référence.

#### 1.2.1.3 Children Autistic Rating Scale (CARS) (Schopler et coll., 1980)

La CARS est une échelle d'évaluation de la symptomatologie autistique, basée sur l'observation de l'enfant dans son environnement habituel. Elle comprend 15 items cotés de 1 à 4 avec possibilité de cotation intermédiaire. En fonction du score obtenu, il est possible de classer l'enfant selon l'intensité des symptômes.

ADI-R, ADOS et CARS sont parfaitement validés pour le diagnostic de l'autisme, mais ne sont pas suffisamment sensibles pour révéler une variation lors d'un essai thérapeutique. Il apparaît préférable d'utiliser des échelles mesurant les traits comportementaux pour pouvoir mettre en évidence une modification précise dans le cadre d'une étude contrôlée.

### 1.3.2 Les échelles mesurant les traits comportementaux

Deux échelles comportementales sont principalement utilisées lors d'évaluation d'interventions dans l'autisme :

#### 1.2.2.1 L'échelle ECA - échelle d'Evaluation du Comportement Autistique

Cette échelle a pour objectif d'évaluer la symptomatologie des enfants ayant un TED (Lelord & Barthélémy, 1989 ; Barthélémy et coll., 1997).

Elle comporte 29 items présentés dans un tableau regroupant les principaux signes de l'autisme décrits à l'aide du DSM III (Annexe I).

Une adaptation de cette échelle a été réalisée pour les très jeunes enfants (0-3 ans) : l'ECA-N (N = Nourrissons).

L'utilisation d'une échelle quantitative permet d'évaluer l'intensité du syndrome de manière globale et surtout de définir l'intensité de chacun des items comportementaux. L'évolution de la cotation de chaque item sous l'influence d'une intervention donnée permet de mesurer l'impact de cette dernière sur le profil comportemental de l'enfant. L'ECA est aujourd'hui considéré comme un instrument de choix dans les essais thérapeutiques.

La *Behavioral Summarized Evaluation* (BSE ; Barthelemy et coll., 1992) est la version anglaise de l'ECA. La version révisée de la BSE (BSE-R) et l'*Infant Behavioral Summarized Evaluation* (IBSE) ont également été validés comme des instruments diagnostiques de l'autisme.

#### 1.2.2.2 L'échelle ABC (*Aberrant Behavior Checklist*, Aman et coll., 1985)

Cet outil, qui n'est pas spécifique de l'autisme, évalue les troubles du comportement. Il est le plus souvent administré aux parents. Il a l'avantage de reposer sur un nombre limité d'items,

dont le regroupement en 5 facteurs a été validé. Il est adapté à une population ayant un retard mental moyen à profond (ce retard étant présent chez 75 % des sujets autistes). L'échelle est construite à partir de 58 items dont la cotation va de 0 à 3 : 0 (pas de problème) > 3 (problème très important) (Annexe I).

L'examineur prend également en compte la fréquence avec laquelle le comportement se produit. Cette échelle est aussi une échelle de référence dans la mesure des troubles du comportement, notamment pour la réalisation d'essais thérapeutiques.

### 1.3.3 Conclusions

Il n'existe pas de consensus sur une combinaison optimale de ces échelles pour évaluer la réponse à une intervention. La grande variété des symptômes du spectre autistique peut rendre nécessaire l'utilisation de plusieurs outils. Inversement, il pourrait être judicieux de choisir un comportement cible, dont la mesure quantitative et/ou qualitative permettrait d'apprécier l'efficacité de l'essai thérapeutique.

Dans tous les cas, l'évaluation de la réponse à une stratégie thérapeutique donnée implique l'utilisation d'outils de mesure standardisés et, dans l'idéal, elle devrait être réalisée par des professionnels spécialement formés et extérieurs à la prise en charge de l'enfant.

## **1.4 Prises en charge conventionnelles et alternatives de l'autisme et point de vue des familles des malades**

### 1.4.1 *Prise en charge de l'autisme*

L'éducation ou la rééducation des enfants autistes - selon des modalités qui leur sont spécifiques - mais aussi des enseignants et des parents est très généralement considérée comme la principale, sinon la seule intervention efficace (Lord & McGee, 2001 ; Francis, 2005 ; Myers et coll., 2007). Un grand nombre de données indique que des bénéfices sensibles peuvent être obtenus grâce au recours à des techniques adaptées aux besoins de l'enfant - idéalement selon un programme individualisé (Lord & McGee, 2001).

En dépit de différences sensibles dans leur concept, leur stratégie et leur mise en pratique, la plupart des programmes de prise en charge (interventions comportementales, rééducation à la communication,...) reconnaissent certains principes de base, comme la nécessité d'une intervention aussi précoce et aussi intensive que possible, l'importance de l'implication des parents et la nécessité d'adapter la prise en charge selon l'évaluation précise et régulière de ses résultats. Cependant, l'évolution reste très variable d'un sujet à l'autre et il n'existe pas de relation évidente entre la nature des progrès effectués et le recours à une technique donnée (Lord & McGee, 2001 ; Levy & Hyman, 2005 ; Myers, 2007).

Une intervention psychopharmacologique complémentaire peut s'avérer nécessaire face à l'intensité de certains troubles du comportement (automutilation, agressivité...).

### 1.4.2 *Prises en charge alternatives*

En dépit de ces efforts, l'autisme de l'enfant reste un défi majeur pour les familles concernées (CCNE, 2007). Les interventions disponibles ne constituent pas un traitement curatif. Si des progrès importants sont possibles, la disparition complète des symptômes reste rare. D'autres troubles peuvent venir s'associer à l'autisme et aggraver la détresse de l'enfant et de ses parents.

Face aux limites de la prise en charge actuelle et aux frustrations qu'elles peuvent engendrer (Liptak et coll., 2006), de nombreux parents se tournent vers des prises en charge

alternatives (PCA), d'autant plus volontiers qu'ils les perçoivent généralement comme dépourvues de danger.

Le recours aux PCA dans l'autisme est un phénomène peu étudié (Levy et coll., 2003 ; Hanson et coll., 2007), mais qui semble toucher un nombre appréciable d'enfants : de 30 à 95 % selon les séries (Levy et coll., 2003 ; Harrington et coll., 2006 ; Hanson et coll., 2007). Parmi les PCA utilisées, les suppléments vitaminiques, l'administration de sécrétine, les antibiotiques, les régimes d'exclusion, l'interdiction des vaccinations et même l'administration de chélateurs sont régulièrement cités.

Les PCA doivent être soumises à un examen aussi rigoureux (Charman et coll., 2003 ; Francis, 2005) que les autres procédures de prise en charge, afin d'offrir aux parents, éducateurs et médecins un choix éclairé des options les plus appropriées à ces enfants.

#### *1.4.3 Point de vue des représentants de malades et de leur famille*

Le groupe de travail a souhaité entendre des personnes autistes, des parents et des associations représentant les malades et/ou leurs parents, afin de mieux appréhender l'expérience des personnes souffrant d'autisme et de leur famille, ainsi que les aspects pratiques de l'usage des régimes sans gluten et sans caséine dans ce cadre. Ces auditions ont apporté au groupe de travail des informations précieuses, touchant à la réalisation des régimes et à certains modes de perception dans l'autisme.

##### *1.3.3.1 Sur les régimes*

Bien qu'il n'existe pas d'enquête approfondie sur ce point, les associations consultées estiment que le recours au régime sans gluten et sans caséine est fréquent dans notre pays. Cette impression corrobore celle des médecins, pédiatres et pédopsychiatres, notamment. Il est utile de préciser à ce propos que le régime sans gluten et sans caséine est la PCA la plus utilisée dans l'autisme aux Etats-Unis (Levy & Hyman, 2005).

Les associations ont souligné que ces régimes représentent une importante contrainte pour les parents et les enfants et qu'ils compliquent sensiblement la vie sociale de ces derniers.

A ces difficultés s'ajoutent des considérations budgétaires liées aux coûts du régime, souvent majorés par l'introduction de compléments alimentaires, voire de chélateurs. A cette occasion, les associations signalent l'existence de circuits offrant, en l'échange de rétributions, un ensemble de prestations couvrant les différents aspects de ce type d'intervention : des examens biologiques (en particulier la chromatographie des peptides urinaires), des conseils pour les régimes d'exclusion, voire des produits de substitution et des compléments alimentaires.

En regard, les résultats obtenus par les régimes sans gluten et sans caséine apparaissent extrêmement variables d'un enfant à l'autre et d'autant plus difficiles à apprécier qu'ils ne s'appuient, le plus souvent, que sur des témoignages individuels.

De ce fait, les associations s'avouent gênées face aux fréquentes sollicitations dont elles sont l'objet et déplorent l'absence de repères objectifs pour guider les réponses aux questions qui leur sont posées.

Il apparaît clairement que les termes de la saisine correspondent à un besoin réel et le projet de réaliser une analyse critique des données scientifiques, dans la perspective d'identifier les bénéfiques et les risques de ce traitement, est accueilli avec intérêt.

### 1.3.3.2 Sur la perception des troubles dans l'autisme

Les témoignages de personnes atteintes d'autisme ont attiré l'attention du groupe de travail sur deux points :

- l'acuité de perception très particulière des sujets autistes peut induire, dans des situations d'apparence très banale, d'intenses sensations de mal-être, susceptibles de déclencher des réactions d'une ampleur incompréhensible pour un observateur candide ;
- en miroir, les modifications du comportement présentées par les sujets autistes sont volontiers attribuées à la maladie, décourageant ainsi la recherche d'un facteur déclenchant de nature somatique.

## **2 EVALUATION DE L'EFFICACITE DES REGIMES D'EXCLUSION DANS L'AUTISME**

### **2.1 Origine des régimes d'exclusion dans l'autisme**

Dohan (1966) semble avoir été le premier à établir une relation entre la fréquence et la gravité d'une affection mentale (schizophrénie) et la teneur en gluten ou en lait du régime. L'exclusion de ces protéines a semblé améliorer les symptômes et la réintroduction du gluten à l'insu des malades paraissait provoquer, au contraire, une dégradation de leur état (Dohan & Graberger, 1973). Le gluten a même été considéré comme un facteur primaire d'apparition de la schizophrénie (Singh & Kay, 1976), une hypothèse qui ne s'est pas confirmée (Anonymous, 1983).

Presque simultanément, l'attention a été attirée sur un rôle éventuel du gluten dans l'autisme par sa coexistence avec une maladie cœliaque chez un enfant de 6 ans. L'apparente amélioration du comportement sous un traitement incluant un régime sans gluten (Goodwin & Goodwin, 1969 ; Goodwin et coll., 1971) ouvrait la possibilité d'une relation directe entre manifestations autistiques et maladie cœliaque, d'autant que la maladie cœliaque peut elle-même s'accompagner de troubles neurologiques et psychiatriques (Asperger, 1961 ; Bushara, 2005). Cependant, cette éventualité a été exclue depuis (cf. chapitre. 4).

Puis, l'origine de l'autisme a été attribuée à un fonctionnement anormal du système opioïdérique. Ce concept semble né de spéculations sur les possibles similitudes entre autisme et addiction opioïde (Kalat, 1978). Peu après, les troubles du comportement induits par l'administration de faibles doses de morphine (1 mg/kg) à des rats (Panksepp et coll., 1979a) ont été rapprochés de certaines des caractéristiques de l'autisme de l'enfant, conduisant Panksepp (1979b) à postuler que les perturbations du comportement au cours de l'autisme puissent résulter d'une activation anormale du système opioïde, due à la présence d'agonistes en excès au niveau cérébral.

Le gluten des céréales et la caséine du lait ont alors été incriminés comme source de peptides à activité opioïde (exorphines) (Reichelt et coll., 1981 ; Knivsberg et coll., 1990 ; Reichelt et Knivsberg, 2003). Selon cette hypothèse, certains des troubles de l'autisme pourraient être liés à un excès d'exorphines d'origine alimentaire, une théorie qui n'a toujours pas reçu de confirmation (cf. 4), mais qui constitue encore la principale justification des régimes d'exclusion dans cette affection.

Le régime sans gluten et sans caséine est ainsi devenu l'une des PCA les plus utilisées dans l'autisme (cf. 1.3.2), au point d'avoir fait l'objet d'un article dans la presse de vulgarisation scientifique américaine sous le titre « the Autism Diet » (Alpert, 2007). L'utilisation d'un moteur de recherche confirme cette diffusion en révélant plusieurs dizaines de sites, de langues différentes, consacrés au sujet sur la toile.

### **2.2 Publications scientifiques consacrées aux effets du régime sans gluten et sans caséine dans l'autisme**

Au-delà de la popularité dont semblent jouir les régimes sans gluten et sans caséine, il est indispensable de rechercher et d'analyser les données scientifiques évaluant leur efficacité.

#### *2.2.1 Recherche bibliographique*

La recherche bibliographique a été conduite dans le but d'identifier les publications apportant des données originales concernant :

- l'effet d'un régime sans gluten et/ou sans caséine ;
- l'effet d'une charge de gluten et/ou de caséine ;
- sur l'expression et les fonctions verbales et/ou les fonctions cognitives et/ou les fonctions motrices et/ou le comportement,

concernant :

- des enfants et/ou des adolescents ;
- atteints d'autisme ou de troubles envahissants du développement.

### 2.2.2 Identification des communications

La recherche a été conduite en interrogeant trois bases de données bibliographiques internationales (MEDLINE, EMBASE et Web of Science). Les résultats de cette recherche ont été croisés avec les références citées dans les articles, les revues générales et les méta-analyses traitant du sujet.

Les interrogations ont été conduites en utilisant les mots clefs les plus appropriés à chaque base de données, parmi lesquels :

- autism, Asperger syndrome, autism spectrum disorders, pervasive development disorders, child development disorders;
- gluten, casein, free, diet, dietary intervention.

### 2.2.3 Présélection des communications

Seules les communications originales (articles exposant des données jusqu'alors non publiées, par opposition aux compilations des revues générales) publiées dans des revues à comité de lecture ont été retenues. Les informations contenues dans des mémoires ou des thèses, ainsi que celles présentées dans des chapitres de livre n'ont pas été prises en considération.

### 2.2.4 Evaluation des communications

Les articles présélectionnés ont été analysés pour évaluer le niveau de la preuve qu'ils apportent, notamment en tenant compte :

- des critères de définition et de l'homogénéité du groupe de sujets étudiés ;
- de l'existence d'un groupe contrôle et de la pertinence de son choix ;
- du mode d'attribution du régime expérimental (tirage au sort ou non) ;
- de la connaissance qu'ont du traitement les sujets, leur famille et les différents observateurs (ouvert, simple ou double insu) ;
- du caractère plus ou moins strict du régime ;
- de l'appréciation de son observance ;
- du choix des critères de jugement, notamment des outils utilisés pour apprécier l'évolution sous traitement ;
- de l'existence de facteurs de confusion, tels qu'un traitement médicamenteux associé ou le recours simultané à une ou plusieurs techniques susceptibles d'affecter les critères de jugement choisis.

### 2.2.5 Sélection des communications

Quatorze articles étudiant les effets d'un régime sans gluten et/ou caséine ou d'une charge en gluten et/ou en caséine ont été identifiés (Tableau 1) :

- 3 rapportent l'observation d'un seul enfant (Bird et coll., 1977 ; O'Bannion et coll., 1978 ; Knivsberg et coll., 1999) et aboutissent à des conclusions contradictoires
- 2 portent sur les effets d'une charge de gluten ;
  - o le premier essai l'administre en une dose unique après tirage au sort de l'ordre (15 sujets ; 1 g de gluten, puis 1 g de saccharose ou inversement, à 1 semaine d'intervalle ; Goodwin et coll., 1971) ; le groupe contrôle qui reçoit



- le même traitement (gluten, puis saccharose ou inversement) est constitué des frères et sœurs (14 sujets) des propositi ; les auteurs, estimant que l'évaluation du comportement est trop imprécise, ne concluent pas sur ce point ;
- la seconde étude (McCarthy & Coleman, 1979) inclut 8 sujets autistes auxquels un supplément de gluten est administré à la dose de 20 g/j en sus d'un régime normal, pendant 4 semaines ; cette étude ne comporte pas d'évaluation spécifique du comportement, car son but était de rechercher une altération de la muqueuse intestinale en réponse au gluten ;
  - 9 articles ont pour but d'évaluer l'effet d'un régime sans gluten et/ou sans caséine sur le comportement d'enfants, d'adolescents, voire d'adultes autistes ; les auteurs de 4 de ces articles proviennent du même groupe (Reichelt et coll., 1990 ; Knivsberg et coll., 1990, 1995, 2002).

## 2.2.6 Description des essais portant sur les régimes d'exclusion (cf. tableau de synthèse Annexe 1)

### 2.2.6.1 Reichelt et coll., 1990 (a)

Cette étude porte sur 15 sujets âgés de 3 à 17 ans, dont le diagnostic d'autisme est basé sur les critères du *diagnostic and statistical manual on mental disorders III* (DSM-III). Les sujets ont été classés en 3 groupes selon la peptidurie<sup>1</sup> (critère de jugement de l'étude) et traités en conséquence par un régime sans gluten et une réduction de l'apport de lait (exclusion du « lait liquide » ; n = 8) ou un régime sans lait et une réduction de l'apport de gluten (exclusion du lait et utilisation de pain sans gluten ; n = 3) ou un régime sans gluten ni lait (n = 4). Le régime a été poursuivi un an. L'évolution du comportement sous traitement a été appréciée par les parents et les enseignants qui s'occupaient des enfants à l'aide d'un « questionnaire clinique » avant le début et après un an de régime. Une détérioration du comportement apparue chez 9 sujets après la 5<sup>ème</sup> semaine de régime a conduit à prescrire de la thioridazine (50 mg/j) pendant 2 à 3 mois. En outre, 4 enfants suivaient un traitement antiépileptique. Les résultats de l'année sous régime ont été comparés à l'évolution spontanée de l'année précédente, jugée sur des données obtenues de façon rétrospective. Les résultats du questionnaire clinique suggèrent qu'au moins la moitié des enfants ont progressé sous régime, un effet que les auteurs estiment très positif par rapport aux données rétrospectives.

#### Observations

Le groupe de sujets inclus est très hétérogène (âge, utilisation du DSM-III). L'essai ne comporte pas de groupe contrôle permettant de différencier l'effet des régimes de l'évolution sans traitement. Le seul terme de comparaison est constitué par des données recueillies de façon rétrospective. Les parents et les éducateurs sont informés du traitement, voire directement impliqués dans sa mise en œuvre, et jouent en même temps le rôle d'évaluateur. Les auteurs reconnaissent d'ailleurs que seule une étude conduite en double aveugle autoriserait une conclusion fiable. La procédure d'évaluation du résultat n'est pas détaillée et le « questionnaire clinique » n'a pas fait l'objet d'une validation préalable. L'analyse des différentes caractéristiques comportementales n'est pas disponible chez tous les sujets (4, 10, 11, 13 ou 15 sujets, selon les items). Les conséquences des trois régimes ne sont pas différenciées et aucune analyse statistique n'a apparemment été effectuée. Enfin, l'effet des médicaments (anti-épileptiques [n = 4] et thioridazine [n = 9]) n'est pas évalué, alors qu'il peut constituer un important facteur de confusion.

### 2.2.6.2 Knivsberg et coll., 1990, 1995 (b et c)

Ces deux articles portent sur une cohorte de 15 enfants (âgés de 6 à 22 ans) dont le diagnostic d'autisme est basé sur les critères du DSM-III et qui ont été suivis pendant 4 ans.

---

1. Absorbance à 280 nm de l'éluat d'une colonne de Sephadex G25 ® ; cf. 4.1.5.

Les sujets ont été classés en 3 groupes (effectifs non précisés) selon la peptidurie<sup>2</sup> et traités par un régime sans gluten et une réduction de l'apport de lait ou un régime sans lait et à teneur réduite en gluten ou un régime sans lait ni gluten. La réduction de l'apport lacté correspondait à la suppression des fromages, mais pas du lait ; celle de l'apport en gluten était obtenue par l'utilisation de pain et de gâteaux sans gluten. Le régime d'exclusion n'a pas été uniformément suivi : un sujet l'a cessé après 9 mois et un autre une semaine avant l'évaluation à un an ; deux autres sujets l'ont complètement abandonné à l'issue de la première année; un autre consommait occasionnellement du gluten et un a cessé de suivre son régime peu avant la fin de la quatrième année de traitement. Le premier des deux articles précise que 4 enfants étaient sous anti-épileptiques.

L'évaluation de l'effet du régime est basée sur les observations des parents, celles des éducateurs et l'utilisation de grilles d'évaluation standardisées : *diagnosis of psychotic behaviour in children* adapté à la Norvège (DIPAB) ; *observation of skills needed for play and activity* (Tajford) ; Illinois test of psycholinguistic abilities (ITPA ; entre 4 et 10 ans) ; une version courte des matrices de Raven (C-Raven test). Le DIPAB a servi à l'entretien réalisé avec les parents à 0 et 1 an ; les enseignants ont utilisé le Tajford à 0 et 1 an ; l'ITPA a été administré à 10 enfants à 0, 1 an et 4 ans ; et le C-Raven a été utilisé chez 15 enfants à 0, 6 mois, 1 an et 4 ans. Les auteurs concluent qu'une amélioration intervient relativement tôt (6 premiers mois de régime) et que l'effet n'est plus aussi net (C-Raven non significatif) après un an.

#### Observations

Les auteurs précisent que les sujets inclus dans l'étude constituent un groupe très hétérogène et que la seule évolution spontanée pourrait apporter des progrès sensibles chez la plupart des enfants dans les domaines évalués par l'étude, en dehors de tout régime. Ce commentaire souligne toute l'importance d'un groupe contrôle pour distinguer l'effet d'un traitement de l'évolution en fonction du temps. Comme dans le précédent rapport, 3 régimes différents sont utilisés et leurs résultats regroupés. Il existe un nombre appréciable d'abandons du régime (6 sur 15), sans évaluation des conséquences sur le résultat final. Le mode de vérification de l'observance du régime n'est d'ailleurs pas indiqué. L'utilisation de questionnaires et de grilles d'évaluation standardisées constitue un progrès par rapport à la précédente publication. Cependant, parents et éducateurs sont informés du traitement et contribuent à son évaluation. Les auteurs concluent d'ailleurs que leurs résultats doivent être considérés comme préliminaires, du fait de l'absence de groupe contrôle.

#### 2.2.6.3 Sponheim, 1991 (d)

Cette étude porte sur 4 sujets (âgés de 17 à 33 ans) soumis à un régime sans gluten pendant 6 mois et sur 3 enfants (âgés de 8 à 12 ans) qui reçoivent des charges de gluten ou de placebo administrées en double insu, après avoir suivi un régime sans gluten pendant un an. L'évolution du comportement est jugée sur une échelle visuelle analogique ou à l'aide d'une *real life rating scale*. Les auteurs concluent à l'absence de lien entre régime et comportement et suggèrent que les régimes d'exclusion pourraient encore compliquer la socialisation de ces enfants.

#### Observation

L'effectif de cette étude n'offre pas la puissance nécessaire pour conclure de façon certaine à l'absence d'effet du régime d'exclusion.

#### 2.2.6.4 Lucarelli et coll., 1995 (e)

Trente-six enfants (âgés de 8 à 13 ans) ont été inclus dans cet essai. Le diagnostic d'autisme a été porté selon les critères du DSM-III-R. Ces enfants ont été soumis à un régime excluant les protéines du lait pendant 8 semaines. En outre, une susceptibilité à d'autres allergènes alimentaires a été recherchée par injections intradermiques, conduisant à leur élimination du régime en cas de réponse positive (13 sujets). A l'issue des 8 semaines

---

2. Idem note 1

d'exclusion, les enfants ayant répondu favorablement au régime ont été de nouveau exposés à/aux « allergènes » exclus (œuf, riz, soja, notamment), lors d'une épreuve de charge réalisée en double insu et contre un placebo. Leur comportement a été évalué à l'aide du *behaviour summarized evaluation* (BSE) avant et après 8 semaines de régime d'exclusion, puis dans les 2 semaines suivant l'épreuve de charge. Le régime d'exclusion aboutit à une amélioration significative des résultats du BSE (dans 5 catégories sur les 7 évaluées). Au contraire, l'épreuve de charge n'aboutit qu'à une dégradation modeste du BSE (3 catégories sur 7). Les auteurs concluent à un lien possible entre allergies alimentaires et autisme infantile.

#### Observations

Les critères de recrutement choisis (DSM-III) ne garantissent pas une meilleure homogénéité du groupe étudié que dans les travaux précédents. Ici encore, l'absence d'un groupe contrôle ne permet pas d'interpréter les résultats obtenus, d'autant que les observateurs étaient informés du régime. L'élimination simultanée d'autres constituants alimentaires chez un tiers des sujets complique encore l'analyse. Les auteurs insistent sur la difficulté d'évaluer l'évolution clinique en relation avec l'alimentation et invitent à faire preuve de prudence dans l'interprétation de leurs résultats.

#### 2.2.6.5 Whiteley et coll., 1999 (f)

Cette étude évalue les effets d'un régime sans gluten suivi pendant 5 mois par 22 des 31 enfants inclus. Les diagnostics à l'inclusion étaient : autisme (n=9), syndrome d'Asperger (n=4), syndrome autistique (n=5), « semantic pragmatic disorders » (n=2) et dyspraxie (n=2). Ces diagnostics répondent aux critères du DSM-IV et/ou de l'international classification of diseases 10<sup>ème</sup> édition (CIM-10). En outre, 5 enfants (4 autistes et 1 syndrome autistique ; sous régime sans gluten depuis plus de 6 mois) ont reçu une charge de gluten en quantité non précisée. Six autres enfants autistes ont constitué un groupe exempt de toute intervention diététique (groupe contrôle). L'évolution des enfants a été appréciée à l'aide de l'échelle BSE, de 6 des 16 sous-groupes d'évaluation de Kaufman (K-ABC) et des échelles de satisfaction parentale (PASS) administrées en fin d'intervention.

Les observations des parents suggèrent qu'un certain nombre d'enfants a présenté des améliorations notables sous régime. Celles-ci se manifestent surtout après le 3<sup>ème</sup> mois. Au contraire, le comportement des enfants soumis à une charge de gluten ne s'est que modestement altéré (variations de 5 à 7,5 %) ; des améliorations ont même été notées, par exemple avec le questionnaire PASS. Les auteurs indiquent que la majorité des parents (16 sur 22) a observé une régression initiale du comportement (durant 1 à 3 semaines) après la mise en place du régime d'exclusion.

Les observations des enseignants ne montrent pas de différence significative sous régime sans gluten et n'ont pu être exploitées lors de l'épreuve de charge, du fait d'un trop grand nombre de données manquantes. Quatre enfants soumis au régime sans gluten et quatre à l'épreuve de charge ont été évalués à l'aide du K-ABC avant et après modifications du régime. Ils ont été comparés à 4 enfants indemnes de toute intervention diététique. Les 4 enfants soumis au régime sans gluten ont présenté une amélioration significative de 3 des 6 domaines évalués entre les deux tests. Il n'y avait pas de différence significative entre les enfants soumis à l'épreuve de charge et les enfants sans traitement, lors des 2 évaluations réalisées. Sollicités pour donner une appréciation globale de l'étude, seulement 67 % des parents ont signalé une amélioration du comportement de leur enfant, pourtant 94 % d'entre eux ont manifesté l'intention de poursuivre le régime d'exclusion à l'issue de l'essai.

#### Observations

Les sujets étudiés constituent un ensemble clinique très hétérogène et les divers diagnostics proposés n'ont pas été vérifiés par les investigateurs. Le groupe de référence a un effectif très faible et n'a pas été constitué par tirage au sort lors de l'attribution du traitement. L'intervention diététique est conduite au su des parents et des enseignants qui contribuent directement à l'évaluation du résultat. Il existe de nombreuses données manquantes, notamment dans les observations des enseignants. Les procédures d'analyse statistique ne sont pas stables (par exemple, uni ou bidirectionnelles selon les moyennes comparées).

L'usage de tests paramétriques est discutable avec des effectifs faibles et hétérogènes. Enfin, la cohérence des résultats issus des différentes méthodes d'évaluation paraît faible. Par exemple, les observations des parents conduisent à estimer que l'effet de l'épreuve de charge est plutôt négatif, alors qu'il semble plutôt positif avec le questionnaire PASS.

#### 2.2.6.6 Cade et coll., 2000 (g)

Cette étude a inclus 149 enfants et adolescents atteints d'autisme ou de syndrome d'Asperger, âgés de 3,5 à 16 ans. Le diagnostic était basé sur les critères du DSM-III. Le suivi ne concerne que 70 enfants, maintenus sous régime sans gluten et sans caséine pendant 1 an ou plus. L'évaluation a porté sur la présence et l'intensité (cotée de 0 à 4) de 9 caractères autistiques, réalisée par les parents, par certains enseignants et, de façon indépendante, par des médecins. Une moyenne a ensuite été calculée à partir des scores des parents et des médecins. Ces évaluations ont été réalisées après un mois de régime, puis tous les 3 mois pendant un an. Le traitement aboutit à une amélioration sensible, dès le 3<sup>ème</sup> mois, chez 57 enfants, alors qu'aucun changement n'a été décelé chez 13 autres. Les auteurs indiquent que la mise au régime a provoqué des troubles chez de nombreux enfants.

##### Observations

Les sujets étudiés constituent un ensemble clinique hétérogène quant au diagnostic et à l'âge. Leur évolution au cours du temps n'est pas comparée à celle d'un groupe similaire sans intervention diététique. Le traitement n'est pas conduit à l'insu des observateurs et l'évaluation est réalisée à l'aide d'une grille dont la validité n'est pas établie. De plus, les auteurs indiquent qu'il ne leur a pas toujours été possible d'apprécier l'observance du régime, notamment chez les enfants restés au domicile.

#### 2.2.6.7 Knivsberg et coll., 2002 (h)

Cet article semble reprendre des données antérieurement présentées dans un chapitre de livre (Knivsberg et coll., 1998). Vingt enfants autistes (59 à 127 mois) et ayant une peptidurie anormale<sup>3</sup> ont été recrutés. Chacun a fait l'objet d'une évaluation des symptômes autistiques (DIPAB), du niveau de développement intellectuel à l'aide de l'échelle internationale de performance de Leiter, des aptitudes linguistiques grâce à l'IPTA ou au *Reynells språktest* selon l'âge, et des capacités motrices à l'aide d'une version révisée du *test of motor impairment* (TOMI). Les critères de diagnostics ne sont pas précisés. Les enfants ont ensuite été appariés sur la sévérité du syndrome autistique, l'âge et le niveau de développement mental, puis les membres de chaque paire ont été tirés au sort entre les groupes avec intervention diététique (régime sans gluten et sans caséine ; n = 10) ou sans intervention diététique (groupe contrôle ; n = 10). Une nouvelle évaluation a été réalisée après un an de régime. Le groupe sous régime a montré une amélioration sensible du syndrome autistique, mais pas de différence dans les aptitudes linguistiques ou les capacités motrices. Les auteurs indiquent une différence significative de développement mental en faveur du groupe traité.

##### Observations

Les critères d'inclusion n'étant pas détaillés, il est difficile de juger l'homogénéité clinique des deux groupes d'enfants. La réalité de la différence observée pour le niveau de développement mental n'est pas établie dans la mesure où les valeurs à un an sont très dispersées ( $86 \pm 38$  et  $74 \pm 31$ ) et l'intervalle de confiance de la différence est très étendu (-20 à 44 ;  $z = 0,75$ ,  $p = 0,45$  ; Millward et coll., 2004). Ce travail observe donc une amélioration du syndrome autistique. Cependant, les évaluations s'appuient sur l'interrogatoire des parents et sur des épreuves réalisées en présence des enseignants, tous informés de la nature du régime, et l'on ne peut exclure la possibilité que la connaissance du traitement ait affecté les résultats.

---

3. HPLC phase inverse et absorbance à 215 et 280 nm.

#### 2.2.6.7 Elder et coll., 2006 (i)

Quinze enfants (2 à 16 ans) ont été recrutés. L'inclusion était basée sur les critères du DSM-IV et sur un score minimum pour chacun des groupes de symptômes de l'autisme évalués à l'aide de l'*autism diagnostic interview revised* (ADI-R). Les enfants présentant des antécédents médicaux, notamment de maladie cœliaque, ou des déficits sensoriels n'ont pas été inclus. Une description plus précise des caractéristiques de cette cohorte a été obtenue en combinant le *childhood autism rating scale* (CARS ; syndrome autistique) et l'ADI-R (interactions sociales, communication et stéréotypes). L'évolution a été suivie à l'aide du CARS et de l'*ecological communication orientation language sampling summary* (ECO). En outre, des enregistrements vidéo ont été réalisés au domicile des enfants et l'interaction parent – enfant cotée par des évaluateurs ignorants du traitement. Tous les enfants ont reçu successivement un régime sans gluten et sans caséine et un régime normal selon un ordre tiré au sort, chaque période durant 6 semaines. Les repas et en-cas ont été fournis aux participants, de sorte que les enfants, les parents et l'équipe d'investigateurs demeurent dans l'ignorance de la nature du régime. CARS et ECO n'ont pas révélé de différence entre le régime d'exclusion et le placebo.

#### Observations

En dépit de critères d'inclusion et de non inclusion beaucoup plus précis que ceux des études précédentes, les caractéristiques des enfants restent très hétérogènes, notamment quant aux aptitudes intellectuelles et à la sévérité de l'autisme. Le faible effectif, la grande variabilité interindividuelle et le court délai d'observation pourraient expliquer l'absence apparente d'effet du régime. Les auteurs reconnaissent d'ailleurs que la puissance de l'essai est faible et qu'une erreur de type II (méconnaissance d'une différence réelle) ne peut être exclue. Enfin, la méthode statistique utilisée n'est pas la plus appropriée à ce type d'essai (Hills & Armitage, 1979).

#### 2.2.7 Observations générales

Bien que la question ait été posée il y a plus de 30 ans (Goodwin et coll., 1971 ; Bird et coll., 1977), le nombre d'études consacrées aux effets des régimes sans gluten et/ou sans caséine du lait de vache au cours de l'autisme demeure très petit. Il a été possible d'en identifier 8, correspondant à 9 publications. Malheureusement, la plupart d'entre elles souffre de faiblesses méthodologiques graves qui limitent considérablement l'interprétation de leurs résultats et obèrent leurs conclusions (Christison & Ivany, 2006 ; Millward et coll., 2004, 2008).

Six sur 8 ont été conduites sans groupe (ou période) témoin. Or, l'évolution spontanée peut aboutir à une amélioration sensible de certains des caractères mesurés au cours du temps, du simple fait du développement de l'enfant (Reichelt et coll., 1990 ; Knivsberg et coll., 1995). La durée des études (plusieurs mois, une année ou plus) augmente évidemment ce risque. Des progrès paraissent d'autant plus probables, indépendamment de tout régime, que les enfants autistes sont aussi engagés dans des programmes d'éducation ou de thérapies comportementales (Whiteley et coll., 1999) dont on attend un bénéfice indiscutable (Lord & McGee, 2001). La constitution d'un groupe contrôle est donc indispensable pour apprécier les effets de ces facteurs de confusion (temps, mesures associées,...) et les distinguer des conséquences du régime.

La comparaison suppose, pour être valide, que les caractéristiques des enfants placés sous traitement soient aussi proches que possible de celles du groupe contrôle. Ceci dépend directement du choix des critères d'inclusion et de non-inclusion. A cet égard, il est frappant que l'hétérogénéité du recrutement de ces études soit presque unanimement soulignée par les auteurs. Cette importante variabilité interindividuelle reflète probablement une définition insuffisante du phénotype et implique que les outils utilisés pour la sélection (DSM-III, DSM-IV ; cf. 1.2) ne sont pas les plus appropriés. La grande disparité d'âge des sujets inclus a probablement contribué à cette hétérogénéité.

La quasi-totalité des études (7 sur 8) a été réalisée sans que la nature du régime ait été masquée aux enfants, aux parents ou aux éducateurs, alors que ces adultes participaient directement à l'évaluation du traitement. La forte implication des parents peut altérer leur perception du comportement de l'enfant, ce qui peut affecter les évaluations basées sur leurs impressions. Ce risque touche aussi les divers personnels (médecins, éducateurs...) qui contribuent à l'estimation des résultats, s'ils sont impliqués en pleine connaissance de cause dans la conduite de l'étude. L'intervention de facteurs irrationnels dans l'appréciation de ces situations est illustrée par le fait que les trois-quarts des parents d'enfants autistes croyaient toujours à l'utilité d'un traitement par la sécrétine, en dépit du fait qu'ils aient tous été informés de son inefficacité (Sandler et coll., 1999). La situation semble comparable pour les régimes d'exclusion, puisque la quasi-totalité des parents souhaitaient les poursuivre, alors qu'ils ne semblaient bénéfiques qu'à deux tiers des enfants (Whiteley et coll., 1999).

Le choix d'un protocole « ouvert » ignore également l'important effet *placebo* induit par les essais cliniques, tout particulièrement dans ce contexte (Sandler & Bodfish, 2000). Par exemple, l'administration intraveineuse de sécrétine à des enfants autistes a entraîné une amélioration très sensible, qualitative et quantitative, de certains des symptômes caractéristiques de la maladie (contact oculaire, stéréotypes, communication...) et la régression des troubles associés (diarrhée, troubles du sommeil) chez 30 % des enfants du groupe témoin et du groupe traité (Sandler et coll., 1999). L'importance de cet effet placebo a été confirmée par au moins 10 études contrôlées, incluant plus de 500 enfants. Son amplitude est probablement encore plus grande dans les essais non contrôlés (Sandler, 2005).

L'effet *placebo* n'est pas spécifique des TED. La simple inclusion d'un sujet dans un protocole de recherche clinique « améliore » les résultats du traitement. Cela reste vrai même s'ils sont appréciés à l'aide d'éléments quantitatifs (Horwitz & Horwitz, 1993). L'effet placebo peut non seulement modifier la perception subjective de la maladie, mais aussi en affecter l'évolution. Cela est également possible au cours de la prise en charge de l'autisme, notamment à travers le comportement des proches. La grande motivation qui sous-tend la mise en place d'un traitement non conventionnel difficile, comme le régime sans gluten et sans caséine, peut s'accompagner de modifications de l'attitude et des interactions parentales, elles-mêmes susceptibles d'influencer le développement de l'enfant (Sandler, 2005).

### 2.2.8 Synthèse et conclusion

Six études (a à g) ne respectent pas le minimum de conditions unanimement reconnu comme indispensable à l'évaluation objective d'une intervention (en particulier : groupe contrôle et attribution du traitement par tirage au sort). Il est donc impossible de tenir compte de leurs résultats (Christison & Ivany, 2006 ; Millward et coll., 2004, 2008).

Une étude (h) ; comporte groupe témoin et tirage au sort, mais les parents et les éducateurs ont eu connaissance du régime. S'il existe une amélioration de certains traits autistiques, l'importance de la variance rend douteuses les autres différences (Millward et coll., 2004). D'autre part, un biais lié à l'information des parents et des enseignants ne peut être écarté (Sandler, 2005).

Seule une étude (i) associe les principales caractéristiques que l'on exige d'un essai contrôlé : groupe témoin, attribution du traitement par tirage au sort et double insu. Son résultat ne montre aucune amélioration à la suite du régime, mais l'effectif est faible et la variance élevée. Une erreur de type II ne peut donc être exclue.

Les données scientifiques actuelles ne permettent donc pas de conclure à un effet bénéfique du régime sans gluten et sans caséine sur l'évolution de l'autisme.

### **3 EVALUATION DE L'INNOCUITE DES REGIMES D'EXCLUSION DANS L'AUTISME**

Affirmer l'innocuité du régime sans gluten et sans caséine dans l'autisme implique de démontrer l'absence d'effet indésirable de cette intervention sur le plan nutritionnel. En théorie, le spectre des conséquences à rechercher est vaste, allant de la plus marquée (altération de la croissance) à la plus discrète (réduction des réserves d'un micronutriment).

La mise en évidence d'éventuelles conséquences fâcheuses nécessite de comparer la croissance et l'état nutritionnel des enfants autistes sous régime d'exclusion à ceux d'enfants ayant un développement normal et consommant une alimentation variée.

Cette étape est nécessaire, mais insuffisante. En effet, il faut exclure l'existence d'un retentissement de l'autisme sur l'alimentation spontanée et l'état nutritionnel des enfants, avant de pouvoir incriminer le régime d'exclusion dans l'apparition de tels troubles.

#### **3.1 Consommation alimentaire spontanée et état nutritionnel des enfants autistes**

##### *3.1.1 Consommation alimentaire spontanée des enfants autistes*

Les études consacrées au comportement alimentaire des enfants autistes sont peu nombreuses. Pourtant, Leo Kanner (1943) avait d'emblée signalé des troubles de l'alimentation, au moins dans les premiers mois de vie. Des relations anecdotiques rapportent régulièrement l'existence de difficultés dans ce domaine et diverses sources d'information destinées au public, dont les sites dédiés sur la toile, mentionnent aussi leur existence.

La première tentative d'analyse systématique du comportement alimentaire spontané des enfants autistes montre que plus de la moitié des enfants inclus est constituée de mangeurs sélectifs, acceptant ou refusant les aliments, notamment sur la base de leur texture ou de leur type (Ahearn et coll., 2001). Malheureusement, la portée de cette étude est très limitée car son effectif est faible et, surtout, elle ne comporte pas de groupe contrôle. Une étude plus récente confirme cette sélectivité, mais elle encourt la même critique (Field et coll., 2003)

L'absence d'un groupe contrôle est un handicap grave si l'on sait que les enfants ayant un développement psychomoteur normal peuvent aussi sélectionner leurs aliments et présenter des manies, sans que cela n'ait de conséquence apparente sur leur état nutritionnel (Davis, 1928).

La comparaison entre enfants autistes et population de référence (groupe contrôle) confirme que les choix alimentaires des premiers sont plus étroits que ceux des seconds, ce qui pourrait faire craindre que les autistes soient plus exposés au risque de troubles nutritionnels (Schreck et coll., 2004 ; Twachtman-Reilly et coll., 2008).

Cependant, l'évaluation des quantités de nutriments consommées par les enfants autistes d'après des semainiers suggère qu'elles se situent au moins au niveau de celles du groupe contrôle (Raiten & Massaro, 1986). Les apports d'énergie, de glucides et de lipides appréciés sur 3 jours ne semblent pas s'écarter des recommandations nutritionnelles et la consommation de protéines est supérieure à l'apport de sécurité, tout comme chez l'enfant de développement normal (Levy et coll., 2007). Ces informations limitées suggèrent que la sélectivité du comportement alimentaire n'affecte pas la couverture des besoins en macronutriments de façon flagrante.



### 3.1.2 Etat nutritionnel des enfants autistes

La croissance est très sensible à l'adéquation entre besoins et apports nutritionnels et ce d'autant que l'enfant est plus jeune. Les courbes de croissance staturale et pondérale constituent donc des moyens d'évaluation précieux, bien qu'indirects.

La croissance en taille d'une cohorte de 420 sujets (de 2 ans à l'âge adulte) atteints de troubles envahissants du développement (208 autistes) apparaît tout à fait superposable à celles d'une population de référence d'individus sains (*Centers for Disease Control*) (Lainhart et coll., 2006). La croissance en taille pourrait même être légèrement plus rapide pendant la première année de vie que dans la population de référence (van Daalen et coll., 2007).

Au Royaume-Uni, on note un décalage des courbes de croissance vers les valeurs élevées par rapport à la population de référence. Par exemple, la majorité d'un groupe de 50 garçons avec TED se situe au-delà du 50<sup>ème</sup> percentile pour la taille (70 %), le poids (74 %) et l'indice de masse corporelle ( $IMC=P/T^2$ ; 80 %) (Whiteley et coll., 2004). Aux Etats-Unis, la prévalence du surpoids chez les enfants autistes est la même que dans la population générale (Curtin et coll., 2005).

Inversement, dans d'autres pays, la distribution de l'IMC chez le garçon autiste paraît déplacée vers des valeurs plus faibles que la normale (Mouridsen et coll., 2002), une différence qui serait plus en rapport avec l'hyperactivité qu'avec des troubles de l'alimentation (Bölte et coll., 2002).

Force est de constater, avec un recul de près de 65 ans, qu'une altération importante de la croissance staturo-pondérale semble très rare (Keen, 2007), en dépit de l'inquiétante description princeps (Kanner, 1973) et de la mention récurrente de troubles du comportement alimentaire.

Des déplétions ou des carences nutritionnelles plus sélectives ont été signalées, mais elles ne concernaient que de petites séries pour le fer (Latif et coll., 2002), l'excrétion d'acide méthylmalonique (Wakefield et coll., 1998), voire des individus isolés pour d'autres nutriments (Clark et coll., 1993 ; Uyanik et coll., 2006). L'analyse de la teneur des cheveux en certains minéraux et métaux n'a d'ailleurs pas montré de différence avec les sujets contrôles (Shearer et coll., 1982). La possibilité de carences en acides aminés a aussi été évoquée sur la foi de leur concentration plasmatique (Arnold et coll., 2003), une mesure inappropriée à ce type de jugement. La seule anomalie objective décrite à partir d'une population conséquente (75 enfants) concerne un déficit du développement osseux qui se manifeste par une réduction de l'épaisseur des corticales (Hediger et coll., 2007). Ce constat suggère que les apports de calcium, de vitamine D, ou des deux soient insuffisants dans les maladies du spectre autistique (ASD).

Les études consacrées à l'évaluation de la croissance et de l'état nutritionnel des enfants autistes sont peu nombreuses, et leurs résultats paraissent concordants et ne mettent pas en évidence de différence sensible avec les populations prises pour référence.

## **3.2 Consommation alimentaire et état nutritionnel des enfants autistes sous régime sans gluten et sans caséine**

L'exclusion des produits contenant du gluten et des caséines du lait doit impérativement être compensée par l'introduction d'aliments de substitution pour assurer la couverture des besoins nutritionnels.

L'exclusion des produits contenant du gluten implique la suppression de tous les aliments à base de blé (froment, kalmut, épeautre), de seigle et d'orge, c'est-à-dire farines, pains, biscottes, biscuits, pâtes, pâtisserie, viennoiserie. L'exclusion des caséines entraîne celle

des laits (entier, écrémé...), préparations pour nourrissons, laits de croissance, laits fermentés et yaourts, fromages, crèmes desserts ou glacées.

Il faut aussi éviter les nombreux produits industriels qui contiennent du gluten ou des protéines de lait comme ingrédient ou auxiliaire technologique (cette double exclusion interdit la consommation de presque toutes les préparations cuisinées du commerce).

La mise en place d'un régime strict n'est donc possible qu'en éduquant les parents, d'une part, à éviter les aliments susceptibles de contenir du gluten ou de la caséine et, d'autre part, à acheter ou confectionner eux-mêmes les produits de substitution.

Il s'agit pour la famille d'un régime contraignant et coûteux (Annexe II), car faisant largement appel à des préparations diététiques spécifiques.

Il implique aussi pour l'enfant des modifications importantes de ses habitudes, susceptibles d'affecter son comportement alimentaire (Sponheim, 1991 ; Whiteley et coll., 1999 ; Cade et coll., 2000 ; Cornish, 2002).

### *3.2.1 Consommation alimentaire sous régime d'exclusion*

Une seule étude a tenté d'analyser la consommation alimentaire d'enfants autistes soumis ou non à un régime sans gluten et/ou sans caséine du lait (Cornish, 2002). L'enquête a été menée au moyen d'un questionnaire alimentaire portant sur 3 jours, auquel une minorité (26 %) des parents sollicités a répondu. Douze familles avaient déjà utilisé un régime sans gluten et ou sans caséine à un moment ou à un autre<sup>4</sup> et 25 autres n'y avaient jamais eu recours. Au moment de l'enquête, 8 enfants sur 29 suivaient un régime sans gluten et/ou sans caséine. Le degré d'observance des régimes d'exclusion n'est pas précisé. L'enquête ne révèle aucune différence entre les enfants sous régime et les autres en termes de consommation d'énergie et de protéines. Cependant, un certain nombre d'enfants consommeraient plusieurs micronutriments en quantité insuffisante dans les 2 groupes.

### *3.2.2 Etat nutritionnel sous régime d'exclusion*

Une seule étude (Knivsberg et coll., 1995 ; cf. 2.2.6) a suivi des enfants autistes sous régime sans gluten et sans caséine pendant une durée suffisante (4 ans) pour évaluer avec une certaine fiabilité la tolérance nutritionnelle de ce type de régime. Malheureusement, les auteurs ne fournissent aucune indication à ce sujet. L'information est également absente des études portant sur des régimes d'exclusion de durée plus courte (plusieurs mois à un an ; cf. 2.2.6).

L'anomalie de développement des corticales osseuses qui touche les enfants autistes (cf. 3.1.2) est plus prononcée chez ceux qui suivent un régime sans caséine (sans laitages) : l'écart par rapport aux normes des enfants sous régime d'exclusion est près de deux fois plus important que chez ceux qui n'en suivent pas, ce qui suggère une relation, au moins partielle, avec la consommation alimentaire (Hediger et coll., 2007).

### *3.2.3 Régime sans gluten et sans caséine : estimation théorique des apports nutritionnels*

L'insuffisance des données sur la consommation alimentaire et l'état nutritionnel des enfants autistes suivant un régime sans gluten et sans caséine a amené à simuler les conséquences du régime sur les apports nutritionnels en substituant aux aliments qui en contiennent des préparations sans gluten « maison » et des produits industriels sans gluten de type pâtes, pain et biscuits. Le lait et les produits laitiers sont remplacés par des préparations à base de soja (boissons, crèmes dessert et yaourts enrichis ou non en calcium) ou par des boissons à

---

4. Chez l'un de ces enfants, le régime d'exclusion a provoqué une telle réduction de la consommation alimentaire qu'il dût être abandonné.

base de châtaignes, d'amandes ou de noisettes, en estimant arbitrairement pour ces dernières une consommation d'environ 400 mL/j.

Le calcul a utilisé pour base la consommation alimentaire moyenne (énergie et macronutriments) d'un enfant de 6 ans, telle qu'elle ressort de l'enquête INCA 2 (Afssa, 2007). Cependant, le manque d'information sur la teneur des aliments sans gluten en nutriments (cf. 3.2.5) limite cette extrapolation aux protéines, au calcium et à certaines vitamines du groupe B.

L'apport protéique d'un régime sans gluten et sans caséine reste supérieur aux apports de sécurité pour l'âge (ANC, 2001), même si l'on utilise des boissons à base de châtaignes ou d'amandes, abusivement appelées « lait ». Par contre l'apport de calcium qui est de l'ordre de 780 mg/j (ANC de 700mg/j) hors régime d'exclusion, passe à 550-650 mg/j sous un régime d'exclusion utilisant des préparations à base de soja enrichies en calcium et diminue jusqu'à 170-200 mg/j avec des substituts non enrichis en calcium (Annexe III). L'apport en thiamine et en riboflavine reste proche des ANC (Annexe IV).

Le régime sans gluten et sans caséine ne paraît pas compromettre les apports de protéines, vitamines B1 et B2 et calcium, pour autant qu'il comporte des substituts du lait riches en calcium.

Il faut souligner que cette conclusion est très fragile, puisqu'elle repose exclusivement sur un calcul théorique. Une réduction de la consommation alimentaire des enfants en réponse à l'introduction du régime (Ahearn et coll., 2001 ; Cornish, 2002 ; Francis, 2005) la rendrait complètement caduque.

Il est impossible de se prononcer sur les autres nutriments.

#### *3.2.4 Autres conséquences possibles du régime d'exclusion*

Le régime sans gluten et sans caséine est susceptible d'avoir deux autres conséquences auxquelles les études publiées jusqu'à présent (cf. 2.2.6) n'ont accordé que peu d'intérêt.

La première conséquence possible découle de l'apparente contradiction qui existe entre les efforts déployés pour favoriser une meilleure insertion sociale des enfants autistes et la mise en place d'un régime contraignant, susceptible de renforcer au contraire leur isolement (Sponheim, 1991). Certaines études signalent d'ailleurs une aggravation des troubles du comportement dans les semaines suivant l'instauration du régime (Reichelt et coll., 1990 ; Cade et coll., 2000).

La seconde est liée au comportement alimentaire spontané des enfants autistes, très influencé par la couleur, l'odeur ou la texture des aliments (cf. 3.1.1). L'exclusion simultanée du gluten et de la caséine du lait représente un bouleversement des habitudes dont le risque est d'exacerber les difficultés alimentaires (Ahearn et coll., 2001 ; Francis, 2005). Bien que ce risque soit parfaitement identifié (Cornish, 2002), la fréquence et l'intensité des troubles induits n'ont pas été évaluées.

#### *3.2.5 Conséquences nutritionnelles à long terme du régime sans gluten chez l'enfant non autiste : expérience de la maladie cœliaque*

Dans la maladie cœliaque, certains peptides du gluten du blé, mais aussi des prolamines de l'orge et du seigle, entraînent une activation inappropriée de l'immunité intestinale chez des sujets génétiquement prédisposés. Cela a pour conséquence l'apparition de lésions intestinales - critère diagnostique de la maladie - de diarrhée et d'une malnutrition dont témoigne un retard de croissance.

La suppression du gluten de l'alimentation éteint la réaction immunitaire anormale et, en quelques semaines ou mois, les signes cliniques s'amendent. Cette amélioration, souvent spectaculaire, correspond au rétablissement de la structure normale de la muqueuse intestinale.

Les bénéfices du régime sont donc majeurs (correction des carences, reprise de la croissance) et évidents à court et moyen termes, au point que peu de médecins se soient demandés s'il pouvait être nocif à long terme, notamment en supprimant les nutriments apportés par les céréales, tels que les vitamines, les oligoéléments et les fibres.

La question est pourtant pertinente, puisque la teneur des aliments sans gluten en vitamines du groupe B (thiamine, riboflavine, niacine), en fer, en fibres peut notablement différer de celle des aliments naturels qu'ils sont censés remplacer.

Les études prospectives de suivi longitudinal évaluant les conséquences à long terme du régime sans gluten sont très peu nombreuses. Chez l'adolescent, le régime sans gluten a tendance à accentuer les déséquilibres nutritionnels habituels à cet âge (trop de protéines et de graisses, pas assez de glucides et de fibres), mais ne semble pas altérer sensiblement les quantités d'énergie, de macronutriments, de fer, de calcium et de fibres ingérées par rapport à la population générale (Hopman et coll., 2006).

Chez l'adulte au régime depuis plus de 10 ans, la concentration plasmatique moyenne d'homocystéine est plus élevée que dans la population générale, ce qui reflète une déficience en folates et en vitamine B6, présente chez respectivement 37 et 20 % des malades au régime sans gluten (Hallert et coll., 2002). Il semble également que leur composition corporelle puisse différer de celle de sujets sains (masses maigre et grasse réduites ; Bardella et coll., 2000).

Ces informations limitées indiquent l'existence d'un risque nutritionnel, mais ne permettent pas d'en évaluer l'importance.

Cette conclusion doit inciter à la prudence chez les enfants autistes, d'autant que s'ajoute au régime sans gluten l'éviction de tous les aliments contenant de la caséine.

### *3.2.6 Conséquences nutritionnelles du régime sans protéines du lait chez l'enfant non autiste : expérience de l'intolérance aux protéines du lait*

L'expérience acquise avec le régime excluant le lait, les laitages, fromages, beurre, crème fraîche et tous les produits industriels contenant du lait diffère sensiblement de celle du régime sans gluten, dans la mesure où les manifestations d'allergie aux protéines du lait disparaissent souvent avant l'âge de 3 ans, alors que la maladie cœliaque se prolonge toute une vie.

Cependant, le régime peut se révéler insuffisant en certains nutriments, notamment en calcium (Monti et coll., 2007 ; Konstantynowicz et coll., 2007 ; Aldámiz-Echevarria et coll., 2008) et peut même aboutir à une malnutrition sévère s'il n'est pas réalisé sous contrôle médical (Noimark et coll., 2008).

L'analyse de la consommation alimentaire d'enfants plus âgés, suivant un régime d'exclusion pour prévenir le développement d'une allergie alimentaire, apporte une précision importante sur le plan pratique : l'élimination complète des allergènes alimentaires du régime est difficile, souvent incomplète, voire tout simplement impossible à réaliser dans de nombreux cas (Vlieg-Boerstra et coll., 2006).

### 3.2.7 Conclusion

En dépit du caractère sélectif de leur consommation alimentaire spontanée, les quelques études évaluant la croissance des enfants autistes ne montrent pas de différence évidente avec les populations d'enfants prises pour référence.

Par contre, il n'existe aucune donnée sur la croissance ou l'état nutritionnel des enfants autistes soumis à un régime sans gluten et sans caséine. Il n'est donc pas possible d'affirmer qu'un tel régime soit dépourvu de conséquence néfaste à court, moyen ou long terme, ce d'autant qu'il pourrait avoir une influence défavorable sur la consommation alimentaire.

La mise en place d'un régime d'exclusion (par exemple, sans gluten ou sans protéines du lait de vache) comporte toujours un risque pour l'état nutritionnel et la croissance d'un enfant. L'exclusion simultanée de deux importants groupes d'aliments ne peut qu'accroître sensiblement la probabilité de cet aléa. La réalisation d'un tel régime ne devrait donc s'effectuer que sous une surveillance stricte, exercée par des nutritionnistes qualifiés, seuls à même d'en apprécier la tolérance. Enfin, il ne faut pas négliger le fait que la pratique de ce régime, très éloignée des consommations alimentaires habituelles aux autres enfants et aux adultes, puisse renforcer leur isolement.

## **4 ARGUMENTS INDIRECTS AVANCÉS A L'APPUI DU RÉGIME SANS GLUTEN ET SANS CASEINE**

Il peut paraître surprenant que l'usage d'un régime d'exclusion très contraignant, qui n'a pas apporté la preuve de son efficacité (cf. 2), ni démontré son innocuité (cf. 3), soit aussi répandu. Ceci est peut-être lié aux nombreux arguments avancés en sa faveur<sup>5</sup>, qui peuvent passer pour de véritables justifications de l'emploi de ce type de régime auprès d'une personne non avertie.

La théorie la plus communément citée à l'appui du régime sans gluten et sans caséine implique l'action de neuromédiateurs (cf. 2.1.). Elle postule que des peptides à activité opioïde sont libérés dans l'intestin lors de la digestion de certaines protéines, franchissent intacts la muqueuse intestinale, sont transportés par voie sanguine, traversent la barrière hémato-encéphalique et parviennent jusqu'au système nerveux central où leur présence en excès perturbe le fonctionnement cérébral.

La « théorie opioïde » s'appuie sur des hypothèses complémentaires, par exemple :

- l'élimination en quantité anormale des agonistes opioïdes d'origine alimentaire par voie urinaire serait à la fois le témoin de leur présence dans la circulation sanguine et une caractéristique de la maladie : la présence de ces peptides dans les urines serait même un élément du diagnostic ;
- l'autisme serait associé à des troubles digestifs et/ou de la perméabilité intestinale favorisant le passage des agonistes opioïdes exogènes à travers la muqueuse intestinale.

La portée de chacune des allégations regroupées dans la théorie opioïde justifie l'examen des bases sur lesquelles elles reposent.

### **4.1 Peptides opioïdes : origines et effets biologiques**

Le système nerveux central produit physiologiquement des agonistes opioïdes (opioïdes endogènes). Ils comprennent une vingtaine de neuropeptides, répartis en trois classes (endorphines, enképhalines et dynorphines), chacune dérivant de la protéolyse partielle d'un précurseur distinct. Les opioïdes endogènes peuvent interagir avec trois familles de récepteurs ( $\delta$ ,  $\kappa$  et  $\mu$ ). Tous ont en commun un effet analgésique central et, selon le type d'opioïde endogène et de récepteur impliqués, on peut aussi observer des effets euphorisants ou une action sur les fonctions cognitives, le comportement alimentaire ou l'activité locomotrice, sur l'olfaction et la respiration, les sécrétions neuroendocrines, la motricité intestinale ou la diurèse. Les opioïdes endogènes comportent 4 acides aminés ou plus (revues in Gutstein & Akil, 2005 ; Bodnar, 2007).

Les agonistes opioïdes peuvent aussi avoir une origine exogène (exorphines). Ce sont ces exorphines, donc leurs sources alimentaires, que la théorie opioïde implique depuis plus de 20 ans dans l'autisme (Reichelt et coll., 1981 ; Reichelt et coll., 1991 ; Reichelt et Knivsberg, 2003). L'exclusion du gluten et de la caséine du régime découle directement du rôle qu'attribue la théorie opioïde aux exorphines dans les manifestations de la maladie.

---

5. Une recherche utilisant les mots *gluten and casein free diet* identifie plus de 130 000 items sur la toile. La même recherche réalisée en français en recense plus de 15 000.

#### 4.1.1 Les sources de peptides opioïdes dans l'alimentation

Les protéines du lait et des céréales ont été particulièrement mises en cause en raison de la présence de séquences peptidiques à activité opioïde potentielle, encryptées dans leur structure primaire, et susceptibles d'être libérées au cours de leur digestion.

##### 4.1.1.1 La caséine du lait

Un des exemples les mieux connus est constitué par la famille des  $\beta$ -casomorphines, dérivée de l'hydrolyse enzymatique de la caséine bovine. Ces peptides sont issus des résidus 60 à 70 (tyr-pro-phe-pro-gly-pro-ile-pro-asn-ser-leu) de la séquence de la caséine  $\beta$ . La  $\beta$ -casomorphine 7, couvrant les résidus 60 à 66 (tyr-pro-phe-pro-gly-pro-ile), est la plus étudiée.

Cependant, des séquences peptidiques à activité opioïde potentielle existent aussi dans d'autres protéines du lait de vache, comme la  $\beta$ -lactoglobuline ou l' $\alpha$ -lactalbumine. Il s'agit des séquences tyr-gly-leu-phe ou  $\alpha$ -lactorphine et tyr-leu-leu-phe ou  $\beta$ -lactorphine.

Des séquences identiques ou homologues sont également présentes dans les protéines du lait d'autres mammifères domestiques (ovins, caprins...), tout comme dans celles de l'espèce humaine.

D'ailleurs, le lait de femme, en particulier colostral, contient des quantités assez élevées de  $\beta$ -casomorphines 5 et 7 à l'état libre (Jarmolowska et coll., 2007).

##### 4.1.1.2 Le gluten des céréales

Dans les céréales (blé, orge, seigle, avoine,...), le gluten constitue un mélange de protéines très abondantes qui peut générer, lors de la digestion, des glutéomorphines (Fukudome & Yoshikawa, 1993) capables de se fixer sur les récepteurs  $\mu$ .

##### 4.1.1.3 Autres protéines d'origine végétale et animale

En réalité, les sources de peptides opioïdes ne se limitent pas au gluten des céréales, ni aux protéines du lait. Nombre d'autres protéines en contiennent aussi (Tableau 2) :

- les chaînes  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  et  $\epsilon$  de l'hémoglobine, peuvent être dégradées en diverses hémorphines ressemblant aux casomorphines (par exemple hémorphine 4 : tyr-pro-trp-thr) (Nyberg et coll., 1997) ;
- l'albumine bovine comporte aussi un peptide à activité opioïde (serorphine) ;
- le cytochrome b, présent dans les mitochondries de toutes les cellules nucléées, possède une séquence tyr-pro-phe-thr (cytochromine ; présente dans les viandes, poissons et légumes) ;
- le riz et le maïs, très utilisés dans les régimes sans gluten, comportent aussi des séquences opioïdes (Zioudrou et coll., 1979) ;
- de même, le soja, largement employé dans les régimes excluant les protéines du lait de vache, possède une  $\beta$ -conglycinine dont l'hydrolyse peut produire des soymorphines, les plus courtes séquences étant identiques à la casomorphine 4 (Ohinata et coll., 2007) ;
- enfin, la rubisco, enzyme foliaire et l'une des molécules les plus abondantes de la biosphère, contient également deux séquences peptidiques (rubiscoline 5 et 6) à activité opioïde.

Les sources alimentaires de peptides agonistes sont donc très variées, puisque les protéines de nombreux aliments d'origine animale et végétale en contiennent. L'ensemble des aliments disponibles n'a évidemment pas fait l'objet d'analyses aussi poussées. L'interrogation de banques de données (par exemple, <http://expasy.org/>) permet de les scruter en recherchant la présence de peptides à activité opioïde potentielle dans la structure primaire des protéines séquencées à ce jour. Cette enquête suggère que leur distribution pourrait être encore plus étendue qu'on ne le croit aujourd'hui.

#### 4.1.1.4 Caractérisation des propriétés pharmacologiques de ces peptides

L'activité d'agoniste des récepteurs opioïdes de ces peptides a été établie par l'analyse des propriétés pharmacologiques d'hydrolysats et/ou de peptides issus de la digestion enzymatique de leur précurseur protéique (Teschemacher, 2003). Il faut souligner que les exorphines présentent une faible affinité pour les récepteurs opioïdes (Tableau 2)

Il existe aussi dans les protéines alimentaires des séquences ayant des activités antagonistes des récepteurs opioïdes, comme dans les caséines kappa bovine (tyr-ile-pro-ile-gln-tyr-val-leu-ser-arg) et humaine. Des activités du même type se retrouvent dans la lactoferrine au niveau des résidus 339-344, 544-548 et 681-687. Paradoxalement, la théorie opioïde ne tient pas compte de ces activités antagonistes, bien que leur existence soit connue depuis longtemps (Zioudrou et coll., 1979).

#### 4.1.1.5 Conclusion

Contrairement aux propriétés qui lui sont prêtées, le régime sans gluten et sans caséine ne permet pas d'éliminer toutes les sources potentielles de peptides à activité opioïde de l'alimentation.

Selon les connaissances actuelles, l'exclusion effective des protéines comportant des séquences peptidiques à activité opioïde impliquerait l'exclusion de la quasi-totalité des aliments, y compris le lait de femme.



**Tableau 1 : Origine et séquence des ligands et des principaux peptides d'origine alimentaire présentant une activité opioïde. L'activité opioïde est mesurée par la valeur des IC 50 au cours de tests sur des organes cibles riches en récepteur indiqué. (Paroli, 1988)**

Source	Nom de l'opioïde	Séquence	IC 50 (µM) GPI riche en R mu	IC 50 (µM) MVD riche en R delta
Agonistes				
Endomorphine1		tyr-pro-trp-phe	0,015	0,029
Endomorphine2		tyr-pro-phe-phe	0,011	0,022
Médicaments				
Morphine			0,1	0,9
Opioïdes d'autres origines				
β caséine	β casomorphine 4	tyr-pro-phe-pro	21,9 (27,6)	84,3
β caséine	β casomorphine 5	tyr-pro-phe-pro-gly	5,0 6,5 (13,5)	35 42,1
β caséine	β casomorphine 7	tyr-pro-phe-pro-gly-pro-ile	55 6,5 (29,0)	> 500 42,1
βcaséine	β casomorphine 8	tyr-pro-phe-pro-gly-pro-ile-pro		
Serumalbumine	serorphin	tyr-gly-phe-gln-asn-ala	230	8,5
α caséine	α casomorphine	arg-tyr-leu-gly-tyr-leu-glu		30
α lactalbumine	α lactorphine humaine	tyr-gly-leu-phe	300	>1000
β lactoglobuline	β lactorphine bovine	tyr-leu-leu-phe-	160	>1000
Immunoglobuline chaîne kappa	kappa aporphin	tyr-ser-phe-gly-gly		
Gluten	Gluten-exorphines	gly-tyr-tyr-pro-thr	1000	60
		gly-tyr-tyr-pro	>1000	70
		tyr-gly-gly-trp-leu	0,05	0,017
		Tyr-gly-gly-trp	1,5	3,4
Hémoglobine	Hémorphine 4	tyr-pro-trp-thr	45,2	
Cytochrome b	Cytochrophine 4	tyr-pro-phe-thr		
Antagonistes				
κ caséine	Casoxin A	tyr-pro-ser-tyr-gly-leu-asn-tyr		
	Casoxin C	tyr-ile-pro-ile-gln-tyr-val-leu-ser-arg		

GPI : plexus myentérique riche en récepteur μ

MVD : *vas deferens* de souris riche en récepteurs delta.

\* concentration qui inhibe à 50 % la fixation d'un ligand marqué (<sup>3</sup>H)

Sans parenthèse origine bovine, avec parenthèses origine humaine.

#### 4.1.2 Production et absorption intestinales, excrétion urinaire des peptides opioïdes chez l'homme

##### 4.1.2.1 Production de peptides opioïdes d'origine alimentaire dans la lumière intestinale chez l'animal et chez l'homme

La présence d'une séquence à activité opioïde potentielle dans la structure primaire d'une protéine ingérée n'implique pas qu'elle soit libérée dans son intégralité au cours de la digestion, c'est-à-dire sous la forme d'un peptide biologiquement actif (Schmelzer et coll., 2007), ni qu'elle le soit en quantité suffisante pour produire un effet physiologique.

Plusieurs études conduites *in vivo* ont démontré la présence de  $\beta$ -casomorphines dans la lumière intestinale après ingestion de lait ou de produits laitiers, à la fois chez l'animal (mini-porc) (Meisel, 1986) et chez l'homme (Svedberg et coll., 1985).

Des peptides opioïdes ont également été révélés par immunochimie dans les échantillons de contenu intestinal collectés chez des volontaires sains après consommation d'un litre de lait (Svedberg et coll., 1985).

Il existe donc une libération de peptides opioïdes dans la lumière intestinale, à l'occasion de la digestion de leurs précurseurs protéiques.

##### 4.1.2.2 Passage des peptides opioïdes à travers la muqueuse intestinale

La muqueuse intestinale normale se comporte comme une barrière qui s'oppose à l'entrée dans l'organisme des molécules contenues dans la lumière du tube digestif, notamment des protéines et des peptides.

Les cellules de la muqueuse sont étroitement jointives et ne laissent passer entre elles que des molécules de petite taille. Ainsi, le passage par voie paracellulaire d'un tétrapeptide est-il beaucoup plus faible que celui d'un dipeptide (Adson et coll., 1994). L'administration de molécules de polyéthylène-glycol de longueur croissante démontre, chez l'homme comme chez l'animal, que leur absorption se réduit considérablement à mesure que le poids moléculaire augmente (Amidon & Lee, 1994). Les molécules d'un poids supérieur à 200 seraient donc faiblement absorbées par voie paracellulaire (Lennernäs, 2007).

Au niveau de la membrane apicale de l'entérocyte, les peptides opioïdes (4 acides aminés et plus) ne sont pas pris en charge par les transporteurs qui assurent le transfert rapide à travers la muqueuse des di et tripeptides (Daniel, 2004 ; Ganapathy & Miyauchi, 2005). D'une façon générale, l'efficacité du transport des peptides à travers la muqueuse intestinale est inversement proportionnelle à leur taille (Roberts et coll., 1999).

De nombreuses activités peptidasiques existent au sein de l'épithélium intestinal, capables de dégrader les peptides à activité opioïde, par exemple les  $\beta$ -casomorphines (Kreil et coll. 1983). Des expériences conduites *in vitro* avec des oligopeptides (> 4 acides aminés) sur un modèle d'épithélium intestinal (cellules Caco-2 en culture) ou en chambre de Ussing confirment que la sensibilité des peptides aux peptidases de la muqueuse influence de façon déterminante leur vitesse de transfert (Tomé et coll., 1987 ; Shimizu et coll., 1997 ; Iwan et coll., 2008).

Le passage de faibles quantités de peptides, voire de protéines entières, peut toutefois s'effectuer par endocytose des cellules présentatrices d'antigènes (ou cellules M des plaques de Peyer) ou par transcytose, à travers les entérocytes. Une étude réalisée chez l'homme confirme que l'absorption de peptides de grande taille (24 acides aminés) est possible (Chabance et coll., 1998). Cependant, l'incubation de peptides bioactifs de 7 acides aminés en présence de cellules Caco-2 en culture suggère que le passage à travers la

couche de cellules épithéliales des peptides de cette taille s'effectuerait en quantité insuffisante pour déclencher un effet physiologique (Vermeirssen et coll., 2002).

#### 4.1.2.3 Biodisponibilité et effets biologiques *in vivo* des peptides bioactifs d'origine alimentaire

Pour instructives qu'elles soient, les études *in vitro* ne permettent pas d'évaluer la réelle biodisponibilité des peptides bioactifs d'origine alimentaire, ni leur activité biologique *in vivo*, chez l'homme.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) ont été pris comme modèle, car ils ont été beaucoup mieux étudiés que les exorphines du fait de leur intérêt potentiel pour les millions de personnes souffrant d'hypertension artérielle à travers le monde. Il s'agit de petits peptides (lacto-di et -tripeptides) qui peuvent être produits lors de la digestion de précurseurs protéiques, issus notamment du lait de vache. La taille de ces peptides leur permet d'être rapidement transportés par les systèmes actifs présents à la surface de l'intestin, à la différence des peptides opioïdes (Daniel, 2004). Une récente étude croisée, réalisée en double aveugle contre placebo chez des sujets sains, a montré que l'ingestion d'aliments enrichis en lactotriptides aboutit à une variation significative de leur concentration plasmatique (Foltz et coll., 2007). Cependant, l'augmentation de la concentration plasmatique du tripeptide bioactif en réponse à la consommation du produit enrichi est restée inférieure de plusieurs ordres de grandeur à celle requise pour inhiber l'ACE de 50 % (Foltz et coll., 2007). La biodisponibilité des lactotriptides et leur stabilité dans le compartiment plasmatique paraissent insuffisantes pour obtenir un effet pharmacologique appréciable *in vivo* (Vermeirssen et coll., 2004 ; Engberink et coll., 2008).

Les données concernant les exorphines sont beaucoup plus limitées. Du matériel de structure antigénique apparentée aux  $\beta$ -casomorphines est détectable dans le sang de jeunes animaux, veaux (Umbach et coll. 1985) et chiots (Singh et coll. 1989), après ingestion de lait. Cependant, ces composés n'ont pu être retrouvés dans le plasma des animaux adultes avant, ni même après ingestion de lait.

Chez l'homme, Teschemacher et coll. (1986) n'ont pu mettre en évidence aucun matériel antigéniquement apparenté aux  $\beta$ -casomorphines dans le plasma d'individus normaux, après ingestion de lait. De la même façon, Koch et coll. (1986, 1988) ne détectent aucun épitope de la  $\beta$ -casomorphine chez des adultes, hommes ou femmes en dehors de la grossesse.

La mesure de la concentration plasmatique des  $\beta$ -endorphines réalisées chez les patients autistes n'a pas abouti à des résultats concluants : elle était soit diminuée (Weizman et coll., 1988), soit augmentée (Sandman, 1988 ; Leboyer et coll., 1994). Les résultats des mesures effectuées dans le liquide céphalo-rachidien ne sont pas plus concordantes : une étude a montré une diminution des concentrations de  $\beta$ -endorphines (Gillberg et coll., 1990), alors qu'une autre n'a pas mis en évidence d'anomalie (Nagamitsu et coll., 1997). Les données expérimentales ne confirment pas la présence de peptides opioïdes en concentration anormale dans le plasma ou le système nerveux des patients autistes.

Chez le nouveau-né, les pleurs induits par un prélèvement à la lancette peuvent être atténués par l'ingestion de lait (Blass, 1997), mais le rôle des peptides opioïdes n'a jamais été confirmé par l'usage d'un antagoniste.

Chez l'adulte, il n'existe pas de donnée démontrant un quelconque effet opioïde systémique de la consommation de lait, de caséine ou de son hydrolysate (Teschemacher, 2003). L'utilisation de peptides opioïdes en pharmacologie humaine a d'ailleurs abouti à un échec, notamment du fait de leur absence d'activité après administration orale (*in* Janecka et coll.,

2008). Il reste donc à apporter la preuve que l'ingestion d'exorphines ou de leurs précurseurs alimentaires puisse avoir un effet systémique dans l'espèce humaine (Teschemacher, 2003). En dépit de leur grande abondance dans l'alimentation, il n'existe aucune preuve que des exorphines (ou leurs précurseurs) administrées par voie orale soient capables d'exercer un effet biologique systémique dans l'espèce humaine.

#### 4.1.2.4 Excrétion de peptides opioïdes dans les urines

Les sujets autistes se distingueraient des sujets de développement normal par la présence en quantité anormale de peptides dans les urines (peptidurie anormale). Cette peptidurie permettrait de porter le diagnostic de la maladie (Reichelt et coll., 1986), voire d'en distinguer des sous-groupes évolutifs. Présentée à la fois comme la conséquence et le témoin d'une absorption intestinale excessive des peptides libérés dans la lumière intestinale par la digestion des protéines alimentaires, cette peptidurie pourrait aussi être utilisée pour juger l'efficacité du régime sans gluten et sans caséine (Reichelt et coll., 1986, 1990),

Anormale en termes quantitatifs, la peptidurie le serait également en termes qualitatifs : elle serait constituée de peptides à activité opioïde qui témoigneraient de leur accumulation dans le compartiment circulant, donc probablement dans le système nerveux central (Reichelt et coll., 1986, 2003).

L'existence d'une peptidurie anormale a été initialement mise en évidence par chromatographie d'exclusion (Sephadex G25, séparation des molécules selon leur taille) (Trygstad et coll., 1980) et absorbance à 280 nm (détection des produits d'élution). L'absorption à cette longueur d'onde est essentiellement le fait des acides aminés aromatiques, mais ne préjuge pas de la structure dans laquelle ils s'intègrent (libres ou liés à des macromolécules, peptides, protéines). La présence d'une peptidurie anormale a d'ailleurs été évoquée par la même équipe dans la schizophrénie (Reichelt et coll., 1981). Par la suite, cette technique a conduit à distinguer différents profils de peptides urinaires dans l'autisme (Reichelt et coll., 1986) et à suggérer que cette peptidurie pouvait disparaître sous régime sans gluten et sans lait (Reichelt et coll., 1990).

Ce travail analytique a été poursuivi en utilisant la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC) avec mesure de l'absorbance à 215 nm (correspondant aux liaisons peptidiques) et a conduit à identifier un profil urinaire caractéristique de l'autisme (Reichelt et coll., 1997), dont la sensibilité et la spécificité diagnostique semblaient exceptionnelles (100 % dans les deux cas) (Reichelt et coll., 2003).

Malheureusement, la nature exacte des pics urinaires n'a pas été caractérisée et si Reichelt et coll. (1997) indiquent bien avoir identifié de la casomorphine 1-7, l'article cité en référence ne comporte pas cette information.

Une autre équipe, utilisant une méthodologie similaire, a également rapporté des anomalies de l'excrétion des peptides urinaires chez des sujets autistes comparés à des contrôles, ainsi que la présence probable de méthionine-enképhaline dans l'un des pics anormaux (Israngkun et coll., 1986). Combinant chromatographie d'exclusion et HPLC avec absorbance à 215 nm, Cade et coll. (2000) observent aussi des pics urinaires anormaux chez des patients autistes et schizophrènes.

L'équipe de Shattock (Alcorn et coll., 2004) a publié des résultats similaires à ceux de Reichelt, la sensibilité et la spécificité n'atteignant cependant que 53 et 75 %, respectivement (calculées d'après Alcorn et coll., 2004). Ultérieurement, un dérivé du tryptophane sans effet opioïde, l'indolyl-3-acryloylglycine, a semblé caractéristique des urines des sujets autistes (Anderson et coll., 2002 ; Bull et coll., 2003). Cependant, ce marqueur a été abandonné, car dépourvu de spécificité (Whiteley et coll., 2003 ; Wright et coll., 2005).

Après avoir publié des résultats comparables à ceux de l'équipe de Reichelt, l'équipe de Gillberg et coll. (1982) est revenue sur sa première conclusion et a indiqué que les nouvelles procédures d'analyses mises en œuvre ne lui permettaient pas de reproduire les résultats

initiaux, ni d'identifier de profil peptidique reproductible à partir des urines de sujets autistes (Le Couteur et coll., 1988). Ce résultat concorde avec ceux obtenus par Gilroy et coll. (1991), comme avec ceux d'études plus récentes (Hunter et coll., 2003) qui ne trouvent pas de différence significative entre les profils HPLC d'urines provenant de patients autistes et de témoins, une conclusion à laquelle KL Reichelt semble s'être rallié, au moins pour certaines formes d'autisme (Sponheim et coll., 2006).

En réalité, le mélange de peptides de faible masse moléculaire dans les urines est trop complexe pour être caractérisé par des techniques chromatographiques à une seule dimension. Ainsi, mettant en œuvre des méthodes beaucoup plus sensibles et spécifiques que celles utilisées jusque là (spectrométrie de masse en tandem couplée à l'HPLC ; LC-MSMS), Hunter et coll. (2003) n'ont pu révéler la présence de peptides opioïdes dans les urines de sujets autistes. Ils illustrent aussi les limites de l'HPLC dans cette application : le profil chromatographique demeure inchangé en dépit de l'addition délibérée de peptides opioïdes (surcharge) aux urines analysées. Inversement, cette surcharge est parfaitement détectée par la LC-MSMS.

Dettmer et coll. (2007) ont également recherché dans les urines de 69 patients autistes et de témoins de la gliadinomorphine, de la  $\beta$ -casomorphine et de la deltorphine 1 et 2 en utilisant la LC-MSMS. Cette méthode sensible (valeurs limites de détection : 0,25 ng/mL) n'a pas permis de détecter de peptides opioïdes chez les sujets autistes, ni chez les témoins. Récemment, une étude a comparé les échantillons urinaires de 65 garçons avec autisme à 158 contrôles appariés et n'a pu mettre en évidence aucune différence entre les profils HPLC des deux groupes (Cass et coll., 2008). De plus, les pics urinaires ont été analysés par spectrométrie de masse à temps de vol après désorption laser (MALDI-TOF) et aucun peptide opioïde n'a pu être identifié.

Les méthodes de référence actuellement utilisées pour l'analyse des peptides et des protéines n'ont pas mis en évidence de différence significative entre sujets autistes et contrôles en termes de peptidurie. En conséquence, l'analyse des peptides urinaires ne peut être considérée comme un élément du diagnostic de l'autisme, ni comme un examen utile à sa surveillance ou à l'appréciation de sa prise en charge diététique.

De plus, la caractérisation des peptides urinaires par ces méthodes n'a pas permis d'identifier de peptides opioïdes dans les urines des sujets autistes.

#### *4.1.3 Effets des antagonistes opiacés dans l'autisme*

L'hypothèse « opioïdurgique » (cf. 2.1.1 et 4) a conduit à utiliser les antagonistes opiacés pour le traitement des enfants atteints d'autisme, et notamment la naloxone et la naltrexone, capables de se fixer sur les récepteurs  $\delta$  et  $\kappa$  et surtout sur les récepteurs  $\mu$ .

Une récente revue de la littérature (Elchaar et coll., 2006) recense les données pertinentes concernant l'usage de la naltrexone chez l'enfant atteint d'autisme, colligées dans 8 séries de cas et 14 études cliniques.

##### *4.1.3.1 Les séries « ouvertes »*

Les séries de cas totalisent 33 sujets, âgés de 2 ans 10 mois à 17 ans. La naltrexone a été administrée à des doses allant de 0,4 à 2 mg/kg, en une prise unique ou en plusieurs prises administrées de façon intermittente ou quotidienne, pendant une durée pouvant atteindre plusieurs semaines.

Le bénéfice le plus fréquemment observé est une réduction des comportements d'automutilation, ce qui était d'ailleurs l'effet recherché. Sont également mentionnées, mais de façon plus inconstante, la diminution de l'hyperactivité, des stéréotypies, des épisodes de

panique, et de l'agressivité, une amélioration du comportement social, une augmentation des initiatives sociales et de la production verbale.

#### 4.1.3.2 Les essais cliniques contrôlés

Quatorze essais cliniques sont disponibles et les résultats sont résumés dans le tableau 3. Il apparaît que la naltrexone peut être utilisée chez certains enfants atteints d'autisme dès l'âge de 3 ans. Les posologies varient largement, de 0,5 mg/kg une fois par semaine, à 2,35 mg/kg en dose unique. La plupart des études emploient des doses comprises entre 0,5 et 2 mg/kg.j en une prise quotidienne. Certains résultats suggèrent l'existence d'une relation dose-effet, alors que dans d'autres cas l'efficacité du traitement semble atteindre un plateau vers 1,5 mg/kg.j. Dans l'ensemble, les données cliniques suggèrent que la naltrexone diminue les automutilations chez les enfants atteints d'autisme. D'autres améliorations sont rapportées, mais de façon inconstante, concernant l'hyperactivité, l'agitation, l'agressivité, l'irritabilité, les accès de rage, le retrait social, l'attention, le contact visuel et les comportements stéréotypés (Malone et coll., 2005).

Il est possible que le bénéfice d'un traitement par la naltrexone soit limité à des sous-groupes de patients autistes, en particulier ceux qui ont des comportements auto-agressifs (Parikh et coll., 2008). Malheureusement, aucun facteur ne permet actuellement de prédire la réponse thérapeutique et il n'existe pas de corrélats biologiques mesurables de celle-ci.

**Tableau 2 : Essais cliniques de la naltrexone dans l'autisme**

Référence	Type d'étude	Age (ans)	Diagnostic, symptômes	Dose de naltrexone	Résultat	Remarques
Campbell et coll., 1990	DA, CP, N=18	3-8	Autisme, RM	0,5-1mg/kg.j pendant 21 j	CGCR : amélioration CPRS : ↓ hyperactivité CGI : pas de changement	Pas d'amélioration de l'apprentissage
Leboyer et coll., 1992	R, DA, CP, CO N=4	4,12, 12, 19	Autisme, CAA, RM	0,5, 1 ou 2 mg/kg/j divisé 2 fois par jour durant 7 jours	Socialisation améliorée, ↓ des CAA et de l'agitation	Réponse dose-dépendante
Campbell et coll., 1993	R,CP, N=41	2,9 – 7,8	Autisme	0,5 à 1 mg/kg.j après 7 j durant 21 j	↓ hyperactivité et ↓ CAA (rebond à l'arrêt)	Pas d'amélioration des symptômes centraux de l'autisme
Ernst et coll., 1993	N=5 Voir Campbell et coll., 1993				Corrélation positive entre BEP, hétéroagressivité et stéréotypies	
Gonzalez et coll., 1994	Voir Campbell et coll., 1993				Pas de corrélation entre concentration sérique de naltrexone et réponse	
Willemsen et coll., 1995	R, DA, CP, CO, N=20	2,8- 7,4	Autisme	40 mg (1,48-2,35 mg/kg) dose unique	Pas d'amélioration des stéréotypies ni du comportement social ; ↓ hyperactivité, accès de rage, amélioration attention, activité, irritabilité	
Bouvard et coll., 1995	R, CP, DA, CO N=10	5 - 14	Autisme (6 CAA)	0,5 mg/kg.j, 30 j	CPRS : amélioration hyperactivité, hostilité BSE : amélioration sociabilité, communication, attention	
Kolmen et coll., 1995	DA, CP, CO N=13	3,4 – 8,3	Autisme	1 mg/kg.j, 14 j	CGI (parent et enseignant) : amélioration ; hyperactivité : amélioration	Variabilité de la réponse
Willemsen et coll., 1996	R, CP, DA, CO N=20	2,8- 7,4	Autisme	20 mg, 40 mg (0,74-1,18 mg/kg.j) pendant 28 j	Comportement : amélioration ; ↓ hyperactivité ; ↓ irritabilité	
Scifo et coll., 1996	R, CP, CO, N=12	7-15	Autisme	0,5-1,5 mg/kg.48 h pendant 15 semaines	↓ stéréotypies, retrait social ; amélioration de l'attention et du contact visuel	Effets dose-dépendants
Kolmen et coll., 1997	voir Kolmen et coll., 1995				Hyperactivité, attention : amélioration	Pas d'amélioration de l'apprentissage
Cazzullo et coll., 1999	Ouvert N=11	3,2- 8,11	Autisme	2 mg/kg.j pendant 3 mois	↓ CAA associée à l'amélioration du fonctionnement social et des problèmes de comportement ; ↓ BSE/IBSE	
Feldman et coll., 1999	Voir Kolmen et coll., 1997 N=24				Pas d'amélioration de la communication entre parents et enfant	
Willemsen et coll., 1999	Voir Willemsen et coll., 1996 N=6 (répondeurs de l'étude)			20 mg pendant 6 mois	Pas de maintien de l'amélioration de l'hyperactivité	

BEP :  $\beta$ -endorphine ; DA : Double Aveugle ; CP : Contre Placebo ; RM : Retard mental ; R : tirage au sort et contrôlée, CO : croisée, CAA : Comportements auto-agressifs

Il faut souligner la fragilité de ces résultats, notamment du fait de l'absence de méthodes homogènes de mesure de l'efficacité de la naltrexone, et de l'importance du risque de rémanence (carry over) dans les études croisées qui fournissent l'essentiel des données. De plus, ces traitements ont été évalués sur des périodes courtes, de sorte que leurs effets à long terme sont inconnus.

#### 4.1.3.3 Conclusion

La plupart des études réalisées à ce jour n'a pas démontré de modification des symptômes de la triade autistique en réponse aux antagonistes opiacés. Il est possible que le bénéfice d'un traitement par la naltrexone soit limité à des sous-groupes de patients autistes, en particulier ceux qui ont des comportements auto-agressifs

L'hypothèse du rôle primordial des peptides opioïdes dans l'apparition et/ou l'évolution des troubles autistiques paraît peu conciliable avec l'absence d'effet des antagonistes opiacés sur la triade clinique caractéristique de l'autisme.

## **4.2 Autisme, troubles digestifs et modification de la perméabilité intestinale**

L'association entre autisme et maladies digestives a été très tôt évoquée, notamment au sujet de la maladie cœliaque (cf. 2.1.1). L'existence d'anomalies du tube digestif demeure une hypothèse d'appoint de la théorie opioïde. Elle postule que des lésions digestives ou, plus simplement, une augmentation de la perméabilité intestinale contribue au passage d'exorphines d'origine alimentaire en quantités excessives dans le sang et dans le système nerveux central (Reichelt et coll., 1986).

La question se pose donc de savoir si l'autisme est associé à des maladies digestives spécifiques (maladie cœliaque, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin,...) ou si les enfants autistes souffrent de troubles digestifs avec une particulière fréquence.

### *4.2.1 Autisme et maladies digestives spécifiques*

#### 4.2.1.1 Autisme et maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une entéropathie chronique, conséquence d'une hypersensibilité digestive au gluten, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. Elle est caractérisée par un syndrome de malabsorption, secondaire à l'atrophie de la muqueuse duodéno-jéjunale. Les principaux symptômes en sont la diarrhée, l'amaigrissement et le retard de croissance staturale. Son diagnostic repose sur la présence de lésions histologiques de la muqueuse et sur leur disparition sous régime sans gluten.

La découverte fortuite d'une maladie cœliaque chez un garçon de 6 ans atteint d'autisme (Goodwin & Goodwin, 1969) et l'apparente amélioration de ses troubles du comportement après la mise en place d'un régime sans gluten ont soulevé la possibilité d'une relation entre les deux maladies (Goodwin et coll., 1971) (cf. 2.1.1).

Cette éventualité pouvait sembler d'autant plus plausible que la maladie cœliaque peut elle-même induire des troubles neurologiques et psychiatriques (Asperger, 1961 ; Bushara, 2005).

Pour démontrer une telle association, il est nécessaire de prouver la coexistence des signes des deux maladies chez un même sujet. A ce propos, il faut rappeler que le retard staturo-pondéral qui accompagne les maladies cœliaques symptomatiques, notamment au cours des premières années de la vie, paraît exceptionnel au cours de l'autisme (cf. 3.1.2).



McCarthy & Coleman (1979) ont étudié 8 enfants autistes dont les parents avaient noté une amélioration comportementale sous régime sans gluten. Chaque enfant a reçu une charge de gluten (20 g/jour) pendant 4 semaines. Cette charge n'a pas provoqué de modification notable du poids corporel, ni de troubles intestinaux. Surtout, aucune anomalie histologique n'a été détectée sur la biopsie jéjunale, ce qui a conduit à éliminer le diagnostic de maladie cœliaque. De plus, aucune modification majeure du comportement n'a été notée au cours de cette épreuve de charge. De la même façon, l'étude d'une cohorte de 148 enfants présentant des TED n'a révélé aucun des signes sérologiques et histologiques de la maladie cœliaque (Wakefield et coll., 2005).

Inversement, Pavone et coll. (1997) ont recherché des symptômes autistiques chez 120 enfants présentant une maladie cœliaque (62 garçons et 58 filles de 2,6 à 16 ans, âge moyen de 9,6 ans). Trois groupes ont été réalisés : patients avant régime alimentaire, patients avec un régime sans gluten strict et patients avec un régime peu suivi. Aucun de ces 120 enfants ne présentait de symptômes autistiques.

Les auteurs ont simultanément recherché des marqueurs de la maladie cœliaque (anticorps anti-gliadine et anti-endomysium) chez 11 enfants autistes (9 garçons, 2 filles, âgés de 3 à 12 ans, âge moyen de 7 ans). Aucun cas de maladie cœliaque n'a été mis en évidence : les biopsies jéjunales étaient normales.

La présence de désordres neurologiques chez des enfants ou de jeunes adultes atteints de maladie cœliaque a également été recherchée par Zelnik et coll. (2004). Ce travail portait sur 111 patients (âge moyen : 20,1 ans) et sur 211 contrôles appariés pour l'âge et le sexe. Bien que les troubles neurologiques (hypotonie, ataxie cérébelleuse, épilepsie ou encore des maux de tête) aient été plus fréquents chez les patients avec maladie cœliaque (51,4 %) que chez les sujets témoins (19,9 %), cette étude n'a pas montré d'association entre maladie cœliaque et autisme.

L'analyse des descriptions cliniques permet aussi d'aborder cette question. En 2000, Gillberg et Billstedt ont examiné les différentes comorbidités rapportées chez les sujets autistes. Il ressort de cette analyse que la maladie cœliaque n'apparaît pas parmi les pathologies associées à l'autisme ou au syndrome d'Asperger sur l'ensemble des malades recensés.

Enfin, une revue récente des syndromes neurologiques et psychiatriques associés à la maladie cœliaque n'a pas retenu de lien entre cette pathologie et l'autisme (Bushara, 2005).

Les études cliniques, comme l'analyse des présentations symptomatiques de l'autisme et de la maladie cœliaque indiquent qu'il n'y a pas de lien entre autisme et maladie cœliaque et que leur coexistence est que fortuite.

#### 4.2.1.2 Autisme et maladies inflammatoires du tube digestif

##### MICI

La possibilité d'une association entre autisme et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) a été évoquée par Wakefield et coll. (1998). Une enquête, conduite dans 3 départements français pour évaluer la nature des handicaps mentaux et médicaux dans une population d'écoliers âgés de 6 à 16 ans, a identifié un cas de maladie de Crohn et un de colite ulcéreuse, mais aucun ne concernait d'enfant autiste (Fombonne et coll., 1997). Une étude comparable, réalisée dans la région de Londres sur un effectif plus important, a confirmé que les cas de MICI identifiés ne touchaient pas les sujets autistes (Fombonne, 1998). Ces enquêtes épidémiologiques ne montrent pas l'existence d'une association entre autisme et MICI.

##### Entérocolite de l'autisme

Wakefield et coll. (1998) ont rapporté les caractéristiques cliniques de 12 enfants, souffrant de TED et adressés à un service de gastroentérologie pédiatrique pour la prise en charge de troubles digestifs (douleur, diarrhée,...). En réalité, le principal trouble, présent chez presque tous ces enfants, était une constipation sévère avec importante dilatation du recto-sigmoïde

(megarectum) (Murch et coll., 1998). L'endoscopie iléo-colique était normale chez 3 d'entre eux et montrait une hyperplasie lymphoïde nodulaire (HLN) iléale et/ou colique chez les 9 autres. L'étude histologique a confirmé la présence d'une hyperplasie lymphoïde iléale chez 7 enfants et révélé une infiltration plus ou moins intense de la muqueuse colique par des monocytes et des lymphocytes.

Ce premier rapport a été complété par un nouvel article (Wakefield et coll., 2000) portant sur 60 enfants (âgés de 3 à 16 ans), incluant ceux qui figuraient dans la description initiale. Une endoscopie iléo-colique a été réalisée chez chacun d'eux. Contrairement à la première étude qui ne comportait pas de groupe contrôle, les données endoscopiques ont été comparées à celles de 37 enfants de développement normal et suspects de MICI. Les résultats histologiques ont été comparés à ceux de 22 enfants (parmi les 37 cités) sans MICI et à ceux de 20 enfants atteints de colite ulcéreuse. L'endoscopie a révélé une augmentation significative de l'hyperplasie lymphoïde nodulaire dans l'iléon (93 % des enfants avec TED contre 14 % pour les témoins) et le côlon (30 % contre 5 % des contrôles sans MICI). Microscopiquement, une hyperplasie folliculaire était présente dans près de 90 % des biopsies iléales réalisées chez les enfants avec TED et dans près de 30 % des biopsies d'enfants avec colite ulcéreuse. Aucune hyperplasie folliculaire n'a été observée chez les contrôles indemnes de colite ulcéreuse. Il a également été observé un infiltrat inflammatoire chez 88 % des 60 enfants avec TED, chez moins de 5 % des enfants indemnes de MICI (1/22) et chez tous les enfants ayant une colite ulcéreuse. Les auteurs concluent, comme dans le premier article, à l'existence d'une entérocolite inflammatoire chronique associée à l'autisme. De plus, ils suggèrent qu'il pourrait s'agir d'un groupe d'enfants particulier par sa symptomatologie et par l'origine des troubles. En effet, l'une des hypothèses envisagées mettait en cause la vaccination contre les oreillons, la rougeole et la rubéole. Cette suggestion a fait l'objet d'une rétractation (Murch et coll., 2004).

Ces deux publications ont reçu une suite portant sur 148 enfants avec TED (y compris les enfants inclus dans les deux premières études) et 30 contrôles (Wakefield et coll., 2005). Chez les enfants avec TED, les symptômes les plus fréquents étaient la constipation (51 %), la diarrhée et l'alternance diarrhée-constipation. Dans les cas de diarrhée, les radiographies de l'abdomen ont révélé une stase stercorale majeure et les symptômes se sont amendés avec l'usage de lavements et de laxatifs. Cette équipe avait déjà signalé que la plupart des parents observent une amélioration comportementale spectaculaire à la suite de la préparation intestinale pour la coloscopie, sorte de lune de miel qui semble se maintenir si l'on évite le retour de la constipation (Murch et coll., 1998). L'endoscopie et l'histologie ont confirmé l'existence d'une HLN iléale et ou colique. L'infiltrat inflammatoire touchait 22 % des enfants avec TED au niveau de l'iléon, mais était beaucoup plus fréquent au niveau du côlon.

Près de la moitié des enfants inclus (69) suivait un régime sans gluten et/ou sans caséine, l'observance des régimes étant très bonne. Chez ces enfants, la HLN iléale était aussi fréquente que chez ceux qui suivaient un régime normal. La HLN colique était même plus fréquente sous régime d'exclusion que sous régime normal, mais sans différence selon le type d'exclusion.

Toutes ces études aboutissent à la conclusion que les enfants autistes souffrant de troubles digestifs (principalement d'une constipation sévère) présentent une hyperplasie lymphoïde nodulaire iléale et/ou colique. Il n'est pas possible d'extrapoler ces résultats à l'ensemble des sujets atteints d'autisme, car l'inclusion de ces enfants correspondait à leur transfert dans un service de gastroentérologie pédiatrique pour la prise en charge de troubles digestifs, ce qui constitue un biais de sélection majeur. Ces lésions ne sont d'ailleurs pas présentes chez tous les enfants autistes souffrant de troubles digestifs. Par exemple, la comparaison des données endoscopiques et histologiques d'une autre cohorte (6 enfants avec TED) avec celles de 9 contrôles appariés pour l'âge n'a pas révélé d'anomalie histologique du côlon (DeFelice et coll., 2003). L'importance des troubles a d'ailleurs été nuancée lors d'une nouvelle analyse endoscopique et histologique, réalisée chez 21 enfants souffrant de TED (Furlano et coll., 2001). Les auteurs reconnaissent que les lésions endoscopiques de la

muqueuse et les altérations histologiques du côlon sont subtiles, au point que cela soulève une réelle difficulté pour en établir le diagnostic.

Enfin, il faut noter que la HLN est d'observation courante, particulièrement chez le jeune enfant, et qu'elle n'est pas toujours associée à une symptomatologie clinique (Riddlesberger & Lebenthal, 1980). Walker-Smith et coll. (1983) ont d'ailleurs indiqué que cette manifestation peut être considérée comme bénigne, compte tenu de sa fréquence chez l'enfant asymptomatique. Son association à des troubles digestifs, tels que douleurs abdominales ou diarrhée, a souvent semblé relever de la coïncidence, certains considérant que la HLN ne relève pas de la pathologie (Williams & Nicholls, 1994). Le suivi à long terme des enfants présentant une HLN n'a d'ailleurs pas révélé de séquelle (Colón et coll., 1991).

La présence de HLN chez l'enfant en dehors de toute pathologie suggère que cette manifestation n'est pas spécifique de l'autisme. L'analyse rétrospective des données endoscopiques et histologiques accumulées dans une série continue de 140 enfants de développement normal a montré que 67 % d'entre eux ne présentaient aucun signe d'inflammation colique (Kokkonen & Karttunen, 2002). Parmi ceux-ci, près de 40 % avaient pourtant une HLN colique et 85 % de ceux dont l'iléon a pu être atteint présentaient une HLN iléale. Certains de ces enfants ont également subi une endoscopie oeso-gastro-duodénale. Douze des 22 sujets présentant une HLN colique avaient aussi une HLN duodénale. Ce travail rétrospectif confirme que la HLN est une manifestation endoscopique et histologique fréquente au cours de l'enfance, notamment au niveau de l'iléon.

Les équipes travaillant sur l'entéropathie inflammatoire chronique de l'autisme ont également cherché à caractériser la nature des cellules immunitaires présentes aux différents étages du tube digestif. Les aspects histologiques de départ sont assez contradictoires ; tantôt normaux au niveau du duodénum (Torrente et coll., 2002), au contraire montrant une gastrite (Torrente et coll., 2004) ou un infiltrat inflammatoire au niveau de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum de l'iléon et du côlon (Ashwood et coll., 2003). L'inflammation muqueuse, présentée comme diffusant à l'ensemble du tube digestif, est de nouveau qualifiée de subtile (Torrente et coll., 2004). Une publication du même groupe rapportant les résultats d'endoscopies oeso-gastro-duodénales réalisées chez 74 enfants avec TED nuance également les résultats antérieurs : les anomalies endoscopiques et histologiques y apparaissent modestes et leur fréquence est comparable chez les enfants avec TED et les contrôles (Wakefield et coll., 2005).

Enfin, Horvath et coll. (1999) ont rapporté la coexistence, chez 36 enfants avec TED, d'une réponse accrue à la sécrétine (27 fois), d'une œsophagite de reflux (25 fois), d'une duodénite (24 fois), d'une réduction de l'activité des disaccharidases intestinales (21 fois) et d'une gastrite chronique (15 fois). Cependant, il est difficile de juger la signification clinique de l'infiltrat inflammatoire observé chez ces enfants du fait de l'absence de groupe contrôle. D'autre part, l'activité des disaccharidases a été considérée comme anormale lorsqu'elle était inférieure d'un écart-type à la moyenne des valeurs normales, un seuil qui n'a pas de pertinence fonctionnelle.

L'ensemble de ces études attire l'attention sur l'existence de troubles digestifs chez les enfants avec TED. Le biais de recrutement ne permet malheureusement pas d'en extrapoler la nature, ni la prévalence à l'ensemble de cette population. Cependant la plupart des articles placent la constipation sévère au premier rang des symptômes et plusieurs signalent le bénéfice que l'on pourrait apparemment tirer de son traitement sur le plan du comportement.

### Observations

La réalité de l'entérocologie inflammatoire chronique, qui constituerait une nouvelle maladie inflammatoire intestinale touchant une sous-population d'enfants autistes (avec régression) (Ashwood et coll., 2003), n'est pas démontrée sur le plan endoscopique et histologique. L'analyse des données publiées sur ce sujet entre 1965 et 2005 ne permet pas de défendre l'existence d'une pathologie inflammatoire chronique de l'intestin spécifique de l'autisme (MacDonald & Domizio, 2007). Enfin, la survenue d'une régression ne paraît pas associée à une pathologie médicale particulière (Ming et coll., 2008).

#### 4.2.2 Autisme et allergies alimentaires

Bidet et coll. (1993) ont apparemment été les premiers à rapporter les résultats de tests de dégranulation des basophiles *in vitro* chez des enfants autistes (DSM III). Cinq antigènes environnementaux ou alimentaires ont été évalués chez 10 patients autistes et 10 contrôles, dont 6 patients avec des désordres psychiatriques. Mis en présence de ces antigènes, les basophiles de 7 autistes sur 10 ont réagi et pour 5 d'entre eux contre au moins un antigène alimentaire (lait et/ou œuf). Au contraire, seul un sujet contrôle a présenté une réaction positive contre un antigène de l'environnement. Ces données suggèrent que les autistes pourraient être sensibilisés à des antigènes alimentaires. Cependant, ces résultats ont été obtenus *in vitro*, sur un très petit nombre de sujets dont les critères de sélection sont inconnus.

Dans le cadre d'un essai d'exclusion des protéines du lait (cf. 2.2.6), Lucarelli et coll. (1995) ont étudié la susceptibilité à des allergènes alimentaires (caséine, lactalbumine,  $\beta$ -lactoglobuline, œuf, riz, soja) par injections intradermiques chez 36 enfants autistes (âgés de 8 à 13 ans) et 20 enfants contrôles (âgés de 5 à 14 ans). Treize enfants autistes sur 36 ont développé une réponse cutanée positive, contre 1 enfant sur 20 dans le groupe contrôle. Les concentrations plasmatiques des IgE spécifiques des antigènes testés étaient comparables dans les deux groupes, mais les IgE totales étaient plus élevées chez les enfants autistes. Les tests cutanés suggèrent qu'un petit groupe d'enfants autistes pourrait présenter une hypersensibilité à des protéines alimentaires. Cependant, il n'existe aucune information sur l'existence de manifestations allergiques, ni même de troubles digestifs chez les enfants étudiés à l'appui de cette hypothèse.

Trente enfants autistes (DSM-IV ; âgés de 2 à 4 ans) ont été comparés à un groupe contrôle de 39 enfants, appariés selon l'âge et le sexe et recrutés dans le service de neurologie du même hôpital turc pour des problèmes de convulsion, d'épilepsie ou de retard du développement (Bakkaloglu et coll., 2008).

Un questionnaire validé a été utilisé pour dépister des réactions d'hypersensibilité immédiate chez les sujets autistes et contrôles, et des injections intradermiques ont été réalisées avec 12 antigènes alimentaires et environnementaux, uniquement chez les enfants autistes. Trente pour cent des enfants autistes et 2,5 % des sujets contrôles avaient une histoire familiale d'atopie. La fréquence des antécédents d'allergie chez les enfants autistes semble correspondre à celle qui est observée dans la population turque. Les tests cutanés se sont révélés positifs (au moins une réaction) chez 48 % des enfants autistes. Ces réactions ont été déclenchées par des antigènes environnementaux et non par des antigènes d'origine alimentaire. La fréquence des réponses et les antigènes impliqués étaient comparables à ce qui a été rapporté chez les enfants turcs âgés de 2-3 ans. Les concentrations plasmatiques des IgA, IgG et IgM se trouvaient dans les limites normales, alors que les concentrations d'IgE étaient élevées chez 13,3 % des enfants (4/30 enfants). Cependant, ces 4 enfants n'avaient pas d'IgE spécifiques des antigènes provoquant une réponse cutanée. Cette étude indique que des réactions d'hypersensibilité immédiate pourraient être présentes chez un certain nombre d'enfants autistes, mais que leur fréquence n'est pas plus élevée que dans la population générale. Au contraire, la fréquence des réactions allergiques dans cette population d'enfants autistes était inférieure à ce que laissaient attendre leurs antécédents d'atopie. Enfin, seuls les antigènes environnementaux et non les antigènes alimentaires ont provoqué une réaction cutanée d'hypersensibilité.

Certaines études ont caractérisé *in vitro* la réponse des cellules de l'immunité innée et acquise aux antigènes alimentaires, en particulier aux protéines du lait et au gluten. Une première étude portant sur 71 enfants avec TED, 23 frères et sœurs et 17 contrôles non apparentés a mis en évidence *in vitro* une production de cytokines proinflammatoires par les cellules mononuclées circulantes (CMC) plus élevée chez les enfants avec TED que chez

les contrôles, en l'absence de toute stimulation antigénique (Jyonouchi et coll., 2001). Ce travail a été suivi d'une deuxième étude portant sur 72 enfants avec TED, 26 frères et sœurs, 15 contrôles non apparentés et 24 enfants souffrant d'une intolérance aux protéines alimentaires (IPA) (Jyonouchi et coll., 2002). La fréquence de l'atopie parmi les enfants avec TED était de 23 %, c'est-à-dire du même ordre que celle observée chez les frères et sœurs et les contrôles. Dans le groupe des enfants autistes, la production de cytokines par les CMC exposées *in vitro* à des protéines alimentaires (gliadine, protéines de lait de vache et soja) était plus élevée pour IFN $\gamma$  et TNF $\alpha$  (cytokines de type Th1 impliquées dans la réponse à médiation cellulaire), ce qui n'était pas le cas de l'interleukine-5 (cytokine de type Th2 impliquée dans la réponse à médiation humorale). Cette réponse était comparable à celle observée dans le groupe des enfants présentant une IPA. Il est à noter que les parents, les enseignants ou le personnel soignant avaient précédemment rapporté une amélioration du comportement à la suite de l'adoption d'un régime sans caséine, gluten ou soja chez 56 enfants TED sur 60. Cependant, cet article ne donne aucune information sur la présence de troubles digestifs chez les enfants autistes.

Une nouvelle étude a été réalisée chez 90 enfants avec TED, séparés selon la présence (n=71) ou l'absence (n=29) de troubles digestifs, 13 contrôles non apparentés et 14 enfants souffrant d'une IPA ; tous ces enfants étant sous régime normal (Jyonouchi et coll., 2005a). Parallèlement, 77 enfants avec TED ayant (n=68) ou non (n=9) des troubles digestifs et 16 enfants souffrant d'IPA ont été inclus ; tous ces enfants suivaient un régime de restriction. Ici encore, la prévalence des signes d'atopie parmi les enfants avec TED était comparable à celle de la population normale. Les CMC ont été incubées *in vitro* avec un lipopolysaccharide bactérien (LPS) (immunité innée) et la production de diverses cytokines mesurée. Les auteurs indiquent que la stimulation des CMC par le LPS conduit à une production de cytokines accrue chez les enfants avec TED ou IPA, une affirmation difficile à croire, au moins en ce qui concerne IL-10. Il n'existe pas de différence évidente de réponses entre les enfants ayant un régime normal et ceux qui suivent un régime de restriction. Parmi les enfants avec TED, les réponses ne semblent pas très différentes selon qu'existent ou non des troubles digestifs. L'usage d'antigènes d'origine alimentaire est signalé, mais les résultats ne sont pas fournis.

Ce travail a été suivi d'une nouvelle publication portant sur 109 enfants avec TED (75 avec troubles digestifs et 34 sans), 19 contrôles non apparentés et 15 enfants souffrant d'une IPA (Jyonouchi et coll., 2005b). La prévalence de l'atopie parmi les enfants avec TED était comparable à celle de la population générale. Les CMC ont été incubées *in vitro* en présence de protéines alimentaires (ensemble des protéines du lait de vache,  $\beta$ -lactoglobuline,  $\alpha$ -lactalbumine, gliadine) et la production de diverses cytokines mesurée. Les CMC des enfants avec TED ont produit plus de TNF- $\alpha$  et d'IL-12 que les contrôles. Les CMC d'enfants avec IPA ont produit plus d'IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 et IL-12 que les contrôles. Les auteurs suggèrent que les symptômes digestifs chez les enfants TED pourraient être liés, en partie, à une hypersensibilité alimentaire non allergique vis-à-vis des protéines de lait et plus particulièrement de la  $\beta$ -lactoglobuline et l' $\alpha$ -lactalbumine. La production de TNF $\alpha$  et d'IL-12 sous stimulation par la gliadine était moins fréquente et moins intense qu'avec les antigènes précédents. Enfin, la caséine n'a induit qu'une faible réponse, sans différence entre les groupes d'enfants avec TED, IPA ou contrôles.

### Observations

Les données cliniques de ces études indiquent que la prévalence des maladies atopiques n'est pas différente chez les enfants avec TED de ce qu'elle est dans la population générale. Les études réalisées sur CMC *in vitro* suggèrent que certains des enfants avec TED présentent une hypersensibilité non allergique à certains antigènes alimentaires.  $\beta$ -lactoglobuline et  $\alpha$ -lactalbumine seraient d'ailleurs beaucoup plus souvent impliquées que la caséine et surtout le gluten.

Cependant, ce type d'étude appelle certaines réserves. D'une part, la stimulation de CMC *in vitro* et la détection des cytokines dans le surnageant de culture n'est pas considérée comme

une technique de référence pour l'étude des allergies alimentaires (Murch 2005). D'autre part, il est difficile d'extrapoler les résultats obtenus *in vitro* aux manifestations cliniques. Le fait que la différence de sécrétion de certaines cytokines en présence ou en l'absence de troubles digestifs soit faible, voire inexistante, confirme que la signification clinique de ce travail n'est pas claire.

Il convient de rappeler à ce propos que seule la réponse clinique à une épreuve de charge, conduite en double insu, avec l'usage d'un placebo, permet de caractériser l'intolérance ou l'allergie alimentaire (Niggeman & Beyer, 2007).

#### 4.2.3 Prévalence des troubles gastro-intestinaux chez les enfants autistes

Les données disponibles ont été acquises, soit à l'occasion d'enquêtes de population, soit lors du recensement des symptômes à l'occasion de consultations de gastroentérologie.

##### 4.2.3.1 Enquêtes de population

Black et coll. (2002) ont cherché à déterminer la prévalence des troubles gastro-intestinaux (inflammation chronique, maladie cœliaque, intolérance alimentaire, mais aussi diarrhée, vomissements, etc.) chez les enfants autistes, avant le diagnostic de leur maladie, et à comparer cette fréquence à celle observée dans la population générale des enfants du même âge et de développement normal. Ce travail, réalisé à partir de la base de données du « UK General Practice database », portait sur tous les enfants nés après le 1<sup>er</sup> janvier 1988 et enregistrés dans cette base dans les 6 mois de leur naissance (n = 211 480). Les enfants autistes ont été identifiés *a posteriori*. Les données ont été colligées à partir des dossiers conservés par les médecins généralistes et complétés, si besoin, grâce aux archives des consultations spécialisées ou des hôpitaux. Cette procédure ne faisait donc pas appel au souvenir des parents.

Neuf pour cent (9/96) des enfants autistes avaient présenté des troubles digestifs avant la date du diagnostic de l'autisme. La population des enfants de développement normal (contrôles appariés par l'âge et le sexe) présentait une prévalence identique de troubles digestifs (41/449). Selon ces résultats, l'autisme n'apparaît pas comme un facteur de risque de troubles digestifs.

Fombonne et Chakrabarti (2001) ont cherché à préciser les liens existant entre autisme, vaccination ROR et symptômes gastro-intestinaux. Leur enquête a porté sur une population géographiquement définie de 15 500 enfants, nés entre 1992 et 1995. Parmi ces enfants, 96 présentaient un TED (dont 26 autistes typiques, 56 autistes atypiques, 13 enfants avec syndrome d'Asperger et un avec syndrome désintégratif). Les données médicales et notamment les informations sur les troubles gastro-intestinaux ont été obtenues à partir de questionnaires adressés aux pédiatres, ainsi qu'aux parents. Ce travail indique que des symptômes digestifs étaient présents chez 18,8 % des enfants présentant un TED. La constipation était le problème le plus communément identifié, puisqu'elle était présente dans 9,4 % des cas.

Taylor et coll. (2002) ont utilisé les données informatisées concernant les enfants nés entre 1979 et 1998 et rattachés à 5 zones de services de santé du nord-est de Londres. Seuls les troubles gastro-intestinaux d'une durée de plus de 3 mois ont été notés. Sur les 473 enfants présentant un trouble autistique typique (n=278) ou atypique (n=195), 8,8 % avait une constipation chronique, 4 % de la diarrhée et 1,5 % avaient les deux. Certains enfants souffraient également d'allergies alimentaires (7/473) ou encore de colite non spécifique avec hyperplasie lymphoïde nodulaire (2/473). Au total, 17 % des enfants présentaient des troubles intestinaux.

Enfin, l'étude publiée en 2003 par Molloy et coll. a pris en compte des enfants âgés de 24 à 96 mois, recrutés dans une clinique américaine spécialisée dans l'autisme et les troubles apparentés. Le suivi et l'enregistrement des troubles digestifs avaient été réalisés par

l'équipe médicale, selon des définitions strictes. Parmi les 137 enfants autistes évalués, 24 % avaient des antécédents d'au moins un symptôme gastro-intestinal chronique. Comme dans les deux études précédentes, les symptômes les plus fréquemment observés étaient la diarrhée (17 %) et la constipation (17 %). Cette étude ne montrait pas d'association entre symptômes gastro-intestinaux chroniques et une régression du développement.

Les 3 dernières études donnent des estimations de la fréquence des troubles digestifs chez les enfants autistes assez voisines (17, 18,8 et 24 %, respectivement). Cependant, elles ne comprennent pas de groupe témoin et ne permettent donc pas de conclure sur la signification de ces chiffres.

Les résultats de Fombonne et Chakrabarti (2001) et Taylor et coll. (2002) aboutissent à une estimation de la fréquence de la constipation, le symptôme le plus commun dans leur étude, à peu près équivalente à celle que l'on trouve dans une population d'enfants de développement normal (Loening-Baucke, 1998).

Dans un travail publié en 2006, Valicenti-McDermott et coll se sont intéressés à la fréquence des symptômes gastro-intestinaux chez 50 enfants autistes, 50 enfants de développement normal et 50 enfants avec un « handicap mental ». Les 3 groupes étaient appariés pour l'âge, le sexe et l'ethnie. Les enfants autistes étaient suivis dans le cadre du programme de neurologie et de développement pédiatrique de la faculté de médecine Albert Einstein (New York) et étaient diagnostiqués selon les critères du DSM-IV-TR. Les données sur les troubles gastro-intestinaux (GI) ont été obtenues à partir de questionnaires destinés aux patients. Les résultats obtenus montrent une plus grande fréquence de symptômes GI chez les enfants autistes (70 %) que dans le groupe des enfants à développement normal (28 %) ou avec un handicap mental (42 %). La constipation est le trouble GI le plus fréquemment signalé (44 % des enfants autistes). Une forte sélectivité des aliments était également notée chez 60% des enfants autistes. Il est à noter cependant que - à la différence des publications précédentes - il s'agit d'une étude transversale, portant sur une population limitée et présélectionnée d'enfants autistes, et que la réalité des symptômes signalés dans le questionnaire n'a pas été vérifiée. Ces résultats sont donc à considérer avec prudence.

#### Observations

Dans l'ensemble, les études de population suggèrent que la fréquence des troubles digestifs chez les enfants autistes ne s'écarte pas sensiblement de celle de la population normale (Kuddo & Nelson, 2003), C'est d'ailleurs la conclusion de la seule étude contrôlée disponible à ce jour (Black et coll., 2002).

#### 4.2.3.2 Enquêtes à partir des consultations de gastroentérologie

Il n'est pas possible d'intégrer dans cette évaluation les travaux menés par les services de gastro-entérologie pédiatrique. En effet, ils aboutissent à des fréquences de troubles digestifs très élevées [46 % à 84 %] (tableau 1) qui pourraient simplement traduire un biais majeur de recrutement.

**Tableau 3 : Fréquence des troubles gastro-intestinaux chez les enfants autistes.**

Auteurs	Source de la population étudiée	TED/ Contrôles	Groupe contrôle de sexe et d'âge comparable	Prévalence des symptômes gastro- intestinaux TED Contrôles
Etudes de populations				
Black et coll., 2002* Avant diagnostic	Base de données du General Practice Research n=21 480	96/449	Oui	9 % * 9 %
Fombonne et Chakrabarti et coll. 2001	Zone géographique n=15 000	96/0	Non	18,8 % ND
Taylor et coll., 2002	5 « zones de santé »	473/0	Non	17 % ND
Molloy et coll. 2003	n=151 000	137 (24 à 96 mois)	Non	24 % ND
Recrutement de gastro-entérologie				
Horvath et Perman, 2002 (Revue)	?	112 /44	Fratie	76 % 30 %
Afzal et coll., 2003	Service de gastroentérologie pédiatrique	103/29	Non	36 % 10 % constipation sévère

\* avant diagnostic d'autisme

#### 4.2.4 Autisme et perméabilité intestinale

L'augmentation de la perméabilité intestinale, seule ou associée à une maladie digestive, constitue l'une des hypothèses complémentaires de la théorie opioïde.

La perméabilité intestinale traduit la capacité des composants de la lumière intestinale à traverser de façon anormale la muqueuse au travers des jonctions serrées (cf. 4.1.3). Elle peut être évaluée à l'aide d'un test au lactulose-mannitol. Au cours de ce test, 2 sucres sont administrés en solution par voie orale et de façon simultanée : le D-mannitol (182,2 g/mole) permet d'explorer la perméabilité aux molécules de petite taille et le lactulose (342,3 g/mole) celle des molécules de plus grande taille. Ces substances ne sont pas métabolisées et sont donc excrétées dans les urines. Leur concentration peut ensuite être mesurée par chromatographie en phase gazeuse. Les résultats sont exprimés en pourcentages des doses administrées et en rapport de ces 2 pourcentages.

Il y a peu de données concernant la perméabilité intestinale chez les autistes. La première étude portant sur ce sujet a été publiée par d'Eufémia et coll. (1996). Dans cet article, les auteurs ont montré une augmentation du rapport lactulose/mannitol après un test de perméabilité aux sucres chez 9 autistes sur 21, alors que ce ratio n'était augmenté chez aucun des 40 enfants du groupe contrôle. Les autistes ayant subi ce test n'avaient pas de désordres intestinaux connus et étaient âgés de 4 à 16 ans. Les sujets contrôles étaient d'âge comparable et sans pathologie digestive connue. La modification du rapport était liée à une augmentation de la perméabilité au lactulose.

Horvath et coll. ont également mis en évidence un rapport lactulose/mannitol augmenté chez 76 % des 25 enfants autistes testés (2002). Ce travail n'incluait pas de groupe contrôle et les



enfants autistes présentaient des troubles gastro-intestinaux dont la nature n'est pas précisée.

Cette étude a été reproduite chez 14 enfants autistes, souffrant ou ayant des antécédents de troubles digestifs. Sept frères et sœurs et 8 enfants non apparentés, tous de développement normal et en bonne santé, ont été enrôlés comme groupe contrôle. Au contraire des études précédentes, la charge orale de lactulose-mannitol n'a pas permis de mettre en évidence de différence entre enfants autistes et groupe contrôle (Robertson et coll., 2008), un résultat confirmé par une autre épreuve de charge au lactulose-mannitol réalisée chez 23 enfants (âge moyen environ 10 ans) (Kemperman et coll., 2008).

Il n'existe pas d'éléments concordants en faveur d'une augmentation de la perméabilité intestinale au cours de l'autisme.

#### *4.2.5 Conclusion*

Il n'existe aucun élément indiquant que l'autisme soit associé aux maladies chroniques inflammatoires du tube digestif et sa coexistence avec la maladie cœliaque n'est que fortuite (cf. 4.2.1).

Il est également très difficile de défendre la réalité d'une pathologie inflammatoire chronique qui serait spécifiquement associée à l'autisme ou même à un de ses sous groupes (cf. 4.2.1.2.2).

La prévalence de l'allergie aux antigènes alimentaires semble comparable à celle de la population générale (cf. 4.2.2).

Les résultats les plus récents ne montrent pas d'altération manifeste de la perméabilité intestinale (cf. 4.2.4).

Finalement, les données disponibles ne permettent pas d'affirmer que la prévalence des troubles digestifs chez les enfants autistes soit supérieure à celle qui est observée dans la population d'enfants de développement normal (cf. 4.2.3 ; Kuddo & Nelson, 2003 ; Erickson et coll., 2005).

Le principal mérite de toutes ces études est d'avoir attiré l'attention sur les troubles digestifs simples dont peuvent souffrir les enfants avec TED. Il est frappant que de nombreux articles placent la constipation sévère au premier rang et que plusieurs signalent le bénéfice que l'on peut apparemment tirer de son traitement sur le plan du comportement.

La difficulté à appréhender les troubles digestifs chez le patient autiste et leurs conséquences possibles sur le comportement impliquent d'envisager une évaluation des fonctions digestives lorsque ces enfants présentent d'importantes modifications du comportement.

## **5 CONCLUSIONS**

### **5.1 Efficacité et innocuité du régime sans gluten et sans caséine au cours de l'autisme**

#### *5.1.1 Efficacité du régime sans gluten et sans caséine*

Il a été possible d'identifier 9 articles, relatifs à 8 études, ayant pour objectifs d'évaluer les effets d'un régime sans gluten et/ou sans caséine chez des enfants autistes. Quatre articles proviennent d'un même groupe.

Six des 8 études présentent des défauts méthodologiques tels que leurs résultats ne peuvent être pris en considération. Une septième étude applique une méthodologie qui fait défaut dans les précédentes : groupe contrôle (enfants autistes sans régime) et attribution du traitement par tirage au sort. Cependant, le traitement est conduit à la connaissance et avec la participation des parents et des éducateurs qui sont aussi directement impliqués dans l'évaluation des résultats.

Une seule étude répond aux critères minimums requis pour aboutir à un essai clinique de qualité : groupe contrôle (enfants autistes sans régime), attribution du traitement par tirage au sort et double insu. Cette étude ne montre aucune influence du régime sur la symptomatologie autistique.

Les données scientifiques actuelles ne permettent donc pas de conclure à un effet bénéfique du régime sans gluten et sans caséine sur l'évolution de l'autisme.

#### *5.1.2 Innocuité du régime sans gluten et sans caséine*

Il n'existe pas de donnée sur la croissance ou l'état nutritionnel des enfants autistes soumis à un régime sans gluten et sans caséine. Il est donc impossible d'affirmer qu'un tel régime soit dépourvu de conséquence néfaste à court, moyen ou long terme.

La mise en place d'un régime d'exclusion (par exemple, exclusion du gluten dans la maladie cœliaque) comporte toujours un risque pour l'état nutritionnel et la croissance d'un enfant.

L'exclusion simultanée de deux importants groupes d'aliments (ceux qui contiennent du gluten et ceux qui comportent des protéines du lait de vache) ne peut qu'accroître sensiblement cet aléa, d'autant que ce régime pourrait avoir une influence défavorable sur la consommation alimentaire des enfants autistes.

Il faut insister sur le fait qu'il n'y a aucune raison d'encourager ce type de régime. Cependant, si un tel régime est mis en place, les conséquences nutritionnelles potentielles imposent une surveillance attentive par des médecins qualifiés. L'apparition de conséquences nutritionnelles indésirables devrait conduire à abandonner un régime dont on ne peut attendre de bénéfice.

### **5.2 Arguments indirects avancés à l'appui du régime sans gluten et sans caséine**

#### *5.2.1 Régime sans gluten et sans caséine et exorphines d'origine alimentaire*

Le régime sans gluten et sans caséine a théoriquement pour but d'éliminer de l'alimentation les précurseurs (gluten et caséine) de peptides opioïdes (exorphines), dont la présence en excès au niveau cérébral serait responsable des symptômes de la maladie. En réalité, le régime sans gluten et sans caséine est loin d'éliminer toutes les sources d'exorphines. Selon les connaissances actuelles, l'exclusion effective des protéines comportant des séquences

peptidiques à activité opioïde impliquerait l'exclusion de la quasi totalité des aliments, y compris le lait de femme dans lequel coexistent précurseurs et formes libres.

La présence de peptides dans les urines, notamment de peptides opioïdes, serait le témoin de leur passage en quantité anormale dans le sang des sujets autistes et constituerait une caractéristique de la maladie. Les méthodes de référence actuellement utilisées pour l'analyse des peptides et des protéines n'ont pas mis évidence de différence significative entre sujets autistes et sujets contrôles en termes de peptidurie. De plus, la caractérisation des peptides urinaires par les mêmes méthodes n'a pas permis d'identifier de peptides opioïdes dans les urines des sujets autistes. En conséquence, l'analyse des peptides urinaires ne saurait être considérée comme un élément du diagnostic de l'autisme, ni comme un examen utile à sa surveillance ou à l'évaluation de sa prise en charge.

Enfin, la plupart des études réalisées à ce jour n'a pas démontré de modification sensible des symptômes de la triade autistique en réponse aux antagonistes opiacés. L'hypothèse d'un rôle central des peptides opioïdes dans l'apparition et/ou l'évolution des troubles autistiques paraît difficilement conciliable avec l'absence d'effet des antagonistes opiacés sur la triade clinique caractéristique de l'autisme.

### *5.2.2 Autisme et troubles digestifs ou de la perméabilité intestinale*

Certaines publications suggèrent que les troubles digestifs et/ou de la perméabilité intestinale sont particulièrement fréquents au cours de l'autisme. Cela favoriserait le passage dans le sang des exorphines.

Il n'existe aucun élément indiquant que l'autisme soit associé aux maladies inflammatoires chroniques du tube digestif et sa coexistence avec la maladie cœliaque n'est que fortuite. Il est également très difficile de défendre la réalité d'une pathologie inflammatoire qui serait spécifiquement associée à l'autisme ou même à un de ses sous-groupes. D'autre part, la prévalence de l'allergie aux antigènes alimentaires semble comparable à celle de la population générale et les résultats les plus récents ne montrent pas d'altération manifeste de la perméabilité intestinale.

Finalement, les données disponibles ne permettent pas d'affirmer que la prévalence des troubles digestifs chez les enfants autistes soit supérieure à celle qui est observée dans la population d'enfants de développement normal.

**En conclusion, les données scientifiques actuelles ne permettent pas de conclure à un effet bénéfique du régime sans gluten et sans caséine sur l'évolution de l'autisme.**

**Il est impossible d'affirmer que ce régime soit dépourvu de conséquence néfaste à court, moyen ou long terme.**

**Les arguments indirects (excès d'exorphines, peptidurie anormale, troubles digestifs associés, notamment) avancés à l'appui de ce type de régime ne sont pas étayés par des faits validés.**

**Il n'existe donc aucune raison d'encourager le recours à ce type de régime.**

**Le corps médical devrait être mieux informé de la nature des PCA utilisées dans l'autisme, afin de pouvoir aborder librement ce sujet avec les familles des enfants malades. Cela permettrait de répondre en partie à leur besoin d'information et, en cas de recours à une PCA, d'éviter qu'il ne s'effectue en dehors de toute assistance médicale (American Academy of Pediatrics, 2001).**

## 6 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 2008 ; 9 : 341-55.

Adson A, Raub TJ, Burton PS, Barsuhn CL, Higers AR, Audus KL, HO HFN. Quantitative approaches to delineate paracellular diffusion in cultured epithelial monolayers. *J Pharm Sci* 1994 ; 83 : 1529-36.

Afssa. Objectifs et méthodes de l'étude INCA 2. Colloque PNNS (Programme National Nutrition Santé), 12 décembre 2007, Paris.

Afzal N, Murch S, Thirrupathy K, Berger L, Fagbemi A, Heuschkel R. Constipation with acquired megarectum in children with autism. *Pediatrics* 2003 ; 112 : 939-42.

Ahearn WH, Castine T, Nault K, Green G. An assessment of food acceptance in children with autism or pervasive developmental disorder-not otherwise specified. *J Autism Dev Disord* 2001 ; 31 : 505-11.

Alcorn A, Berney T, Bretherton K, Mills M, Savery D, Shattock P. Urinary compounds in autism. *J Intellect Disabil Res* 2004; 48: 274-8.

Aldámiz-Echevarria L, Bilbao A, Andrade F, Elorz J, Prieto JA, Rodriguez-Soriano J. Fatty acide deficiency profile in children with food allergy managed by elimination diet. *Acta Paediatr* 2008 [Epub ahead of print].

Alpert M. The autism diet. *Sci Am* 2007 ; 296 : 19-20.

Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. Psychometric characteristics of the aberrant behavior checklist. *Am J Ment Defic* 1985; 89: 492-502.

American Academy of Pediatrics. Committee on children with disabilities. Counseling families who choose complementary and alternative medicine for their child with chronic illness or disability. *Pediatrics* 2001 ; 107 : 598-601.

Amidon GL, Lee HJ. Absorption of peptide and peptidomimetic drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1994 ; 34 : 321-41.

ANC. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. In : Martin A. (ed). Paris : CNERNA-CNRS, 2001.

Anderson RJ, Bendell DJ, Garnett I, Groundwater PW, Lough WJ, Mills MJ, et al. Identification of indolyl-3-acryloylglycine in the urine of people with autism. *J Pharm Pharmacol* 2002 ; 54 : 295-8.

Anonymus. Gluten in schizophrenia. *Lancet* 1983 ; 321 : 744-5.

Arnold GL, Hyman SL, Mooney RA, Kirby RS. Plasma amino acid profiles in children with autism: potential risk of nutritional deficiencies. *J Autism Dev Disord* 2003 ; 33 : 449-54.

Ashwood P, Anthony A, Pellicier 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 : 504-17.

Asperger H. Psychopathology of children with coeliac disease. *Ann Paediatr* 1961 ; 197 : 346-51.

Baghdadli A. Recommandations pour la pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme. Fédération française de psychiatrie et haute autorité de santé. 2005.  
[http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c\\_468812](http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_468812)

- Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, et al : Autism as a strongly genetic disorder : evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995 ; 25 : 63-78.
- Bakkaloglu B, Anlar B, Anlar FY, Öktem F, Pehlivan Türk B, Ünal F, Ozbesler Cn Gökler B. Atopic features in early childhood autism. *Eur J Paediatr Neurol* 2008 (doi :10.1016/j.ejpn.2007.12.008).
- Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Molteni N, Guinta AM, Bianchi PA. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 72 : 937-9.
- Baron-Cohen S, Belmonte MK. Autism : a window onto the development of the social and the analytic brain. *Annu Rev Neurosci* 2005 ; 28 : 109-26.
- Barthélémy C, Adrien JL, Roux S, Garreau B, Perrot A, Lelord G. Sensitivity and specificity of the Behavioral Summarized Evaluation (BSE) for the assessment of autistic behaviors. *J Autism Dev Disord* 1992 ; 22 : 23-31.
- Barthélémy C., Roux S., Adrien J.L., Hameury L., Guérin P., Garreau B., Fermanian J. & Lelord G. (1997). Validation of the Revised Behavior Summarized Evaluation Scale (BSE-R). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 27(2), 139-153.
- Bidet B, Leboyer M, Descours B, Bouvard MP, Benveniste J. Allergic sensitization in infantile autism. *J Autism Dev Disord* 1993 ; 23 : 419-20.
- Bird BL, Russo DC, Cataldo MF. Considerations in the analysis and treatment of dietary effects on behaviour: a case study. *J Autism Child Schizophr* 1977 ; 7 : 373-81.
- Black C, Kaye JA, Jic H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *Br Med J* 2002 ; 325 : 419-21.
- Blass EM. Milk-induced hypoalgesia in human newborns. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 825-9.
- Bodnar RJ. Endogenous opiates and behavior : 2006. *Peptides* 2007 ; 28 : 2435-2513.
- Bölte S, Özkara N, Poutska F. Autism spectrum disorders and low body weight: is there really a systematic association? *Int J Eat Disord* 2002 ; 31 : 349-51.
- Bouvard MP, Leboyer M, Launay JM, Recasens C, Plumet MH, Waller-Perotte D, Tabuteau F, Bondoux D, Dugas M, Lensing P. Low-dose naltrexone effects on plasma chemistries and clinical symptoms in autism: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res*, 1995 ; 58(3) : 191-201.
- Bull G, Shattock P, Whiteley P, Anderson R, Groundwater PW, Lough JW, et al. Indolyl-3-acryloylglycine (IAG) is a putative diagnostic urinary marker for autism spectrum disorders. *Med Sci Monit* 2003 ; 9 : CR422-5.
- Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : S92-7.
- Cade R, Privette M, Fregly M et al. Autism and schizophrenia: intestinal disorders. *Nutr Neurosci* 2000 ; 3 : 57-72.
- Campbell M, Anderson LT, Small AM, Locascio JJ, Lynch NS, Choroco MC. Naltrexone in autistic children: a double-blind and placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull*, 1990 ; 26(1) : 130-5.
- Campbell M, Anderson LT, Small AM, Adams P, Gonzalez NM, Ernst M.J Naltrexone in autistic children: behavioral symptoms and attentional learning. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1993 ; 32(6) : 1283-91.
- Cass H, Gringras P, March J, McKendrick I, O'Hare AE, Owen L, Pollin C. Absence of urinary opioid peptides in children with autism. *Arch Dis Child* 2008 ; 93 : 745-50.

Cazzullo AG, Musetti MC, Musetti L, Bajo S, Sacerdote P, Panerai A. Beta-endorphin levels in peripheral blood mononuclear cells and long-term naltrexone treatment in autistic children. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1999 ; 9(4) : 361-6.

CCNE. Comité consultatif national d'éthique. Sur la situation en France des personnes, enfants et adultes, atteintes d'autisme. Avis N°102. 2007  
<http://www.ccne-ethique.fr/avis.php>

Chabance B, Marteau P, Rambaud JC, Migliore-Samour D, Boynard B, Perrotin P, Guillet R, Jollès P, Fiat AM. Casein peptide release and passage to the blood in humans during digestion of milk or yogurt. *Biochimie* 1998 ; 80 : 155-65.

Charman T, Howlin P, Aldred C et al. Research into early intervention for children with autism and related disorders: methodological and design issues. Report on a workshop funded by the Wellcome trust, Institute of Child health. *Autism* 2003 ; 7 : 217-25.

Christison GW, Ivany K. Elimination diets in autism spectrum disorders: any wheat amidst the chaff? *J Dev Behav Pediatr* 2006 ; 27 : S162-71.

Clark JH, Rhoden DK, Turner DS. Symptomatic vitamin A and D deficiencies in an eight-year-old with autism. *J Parent Enteral Nutr* 1993 ; 17 : 284-6.

Colón AR, DiPalma JS, Leftridge CA. Intestinal lymphonodular hyperplasia of childhood: patterns of presentation. *J Clin Gastroenterol* 1991 ; 13 : 163-2.

Cornish E. Gluten and casein free diets in autism : a study of the effects on food choice and nutrition. *J Hum Nutr Diet* 2002 ; 15 : 261-9.

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 Pediatr* 2005 ; 5 : 48-55.

Davis CM. Self selection of diet by newly weaned infants. An experimental study. *Am J Dis Child* 1928 ; 36 : 651-79.

Daniel H. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annu Rev Physiol* 2004 ; 66 : 361-84.

DeFelice ML, Ruchelli ED, Markovitz JE, Strogatz M, Reddy KP, Kadivar K, Mulberg AE, Brown KA. Intestinal cytokines in children with pervasive developmental disorders. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 1777-82.

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 : 1076-9.

Dettmer K, Hanna D, Whestone P, Hansen R, Hammock BD. Autism and urinary exogenous neuropeptides: development of an on-line SPE-HPLC-tandem mass spectrometry method to test the opioid excess theory. *Anal Bioanal Chem* 2007 ; 388 : 1643-51.

Dohan FC. Cereals and schizophrenia. Data and hypothesis. *Acta Psychiatr Scand* 1966 ; 42 : 125-52.

Dohan FC, Graberger JC. Relapsed schizophrenics: earlier discharge from the hospital after cereal-free, milk-free diet. *Am J Psychiatry* 1973 ; 130 : 685-6.

Elchaar GM, Maisch NM, Augusto LM, Wehring HJ. Efficacy and safety of naltrexone use in pediatric patients with autistic disorder. *Ann Pharmacother* 2006 ; 40 : 1086-95.

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 : 413-20.

- Engberink MF, Schouten EG, Kok FJ, van Mierlo LAJ, Brouwer IA, Geleijnse JM. Lactotriptides show no effect on human blood pressure. Results from a double-blind randomized controlled trial. *Hypertension* 2008 ; 51 : 399-405.
- Erickson CA, Stigler KA, Corkins MR, Posey DJ, Fitzgerald JF, McDougle CJ. Gastrointestinal factors in autistic disorders: a critical review. *J Autism Dev Disord* 2005 ; 35 : 713-27.
- Ernst M, Devi L, Silva RR, Gonzalez NM, Small AM, Malone RP, Campbell M. Plasma beta-endorphin levels, naltrexone, and haloperidol in autistic children. *Psychopharmacol Bull*, 1993. 29(2) : 221-7.
- Feldman HM, Kolmen BK, Gonzaga AM. Naltrexone and communication skills in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1999 ; 38(5) : 587-93.
- Field D, Garland M, Williams K. Correlates of specific childhood feeding problems. *J Paediatr Child Health* 2003 ; 39 : 299-304.
- Fombonne E, du Mazaubrun C, Cans H, Granjean H . Autism and associated medical disorders in a large French epidemiological sample. *Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1997 ; 36 : 1561-89.
- Fombonne E. Inflammatory bowel disease and autism. *Lancet* 1998 ; 351 : 955.
- Fombonne E and Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics* 2001 ; 108 : E58
- Francis K. Autism interventions: a critical update. *Dev Med Child Neurol* 2005 ; 47 : 493-9.
- Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Mol Psychiatr* 2007 ; 12 : 2-22.
- Foltz M, Meynen EE, Bianco V, van Platerink C, Koning TMMG, Kloek J. Angiotensin converting enzyme inhibitory peptides from lactotriptide-enriched milk beverage are absorbed intact into the circulation. *J Nutr* 2007 ; 137 : 953-8.
- Fukudome S, Yoshikawa M. Gluten exorphin C. A novel opioid peptide derived from wheat gluten. *FEBS Lett* 1993 ; 316 : 17-9.
- 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 : 366-72.
- Ganapathy V, Miyauchi S. Transport systems for opioid peptides in mammalian tissues. *Am Assoc Pharm Sci J* 2005 ; 7 : 852-5.
- Geschwind DH, Levitt P. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Curr Opin Neurobiol* 2007 ; 17 : 103-11.
- Gilberg C, Trygstad O, Foss I. Childhood psychosis and urinary excretion of peptides and protein-associated peptide complexes. *J Autism Dev Disord* 1982 ; 12 : 229-41.
- Gillberg C, Terenius L, Hagberg B, Witt-Engerstrom I, Eriksson I. CSF beta-endorphins in childhood neuropsychiatric disorders. *Brain Dev* 1990;12 : 88-92.
- Gillberg C and Billstedt E. Autism and Asperger syndrome: coexistence with other clinical disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2000 ; 102 : 321-30.
- Gilroy JJ, Ferrier IN, Crow TJ. Urinary chromatographic profiles in psychiatric diseases. *Br J Psychiatry* 1991 ; 158 : 288-9.

Gonzalez NM, Campbell M, Small AM, Shay J, Bluhm LD, Adams PB, Foltz RL. Naltrexone plasma levels, clinical response and effect on weight in autistic children. *Psychopharmacol Bull*, 1994. 30(2) : 203-8.

Goodwin MS, Goodwin TC. In a dark mirror. *Mental Hygiene* 1969 ; 53 : 550-63.

Goodwin MS, Cowen MA, Goodwin TC. Malabsorption and cerebral dysfunction: a multivariate and comparative study of autistic children. *J Autism Child Schizophr* 1971 ; 1 : 48-62.

Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In : Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). *Pharmacological basis of therapeutics*. New York : McGraw-Hill, 2005.

Hallert C, Grant C, Grehn S et al. Evidence of poor vitamin status in celiac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; 16 : 1333-9.

Hanson E, Kalish LA, Bunce E, Curtis C, McDaniel S, Ware J, Petry J. Use of complementary and alternative medicine among children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2007 ; 37 : 628-36.

Harrington JW, Rosen L, Garnecho A, Patrick PA. Parental perceptions and use of complementary and alternative medicine practices for children with autistic spectrum disorders in private practice. *J Dev Behav Pediatr* 2006 ; 27 : S156-61.

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* 2007 [Epub ahead of print].

Hills M, Armitage P. The two-period cross-over trial. *Br J Clin Pharmacol* 1979 ; 8 : 7-20.

Hopman EG, le Cessie S, von Blomberg BM, Mearin ML. Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in the Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006 ; 43 : 102-8.

Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyl A, Drachenberg C, Tildon JT. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr* 1999 ; 135 : 559-63.

Horvath K, Perman JA. Autistic disorder and gastrointestinal disease. *Curr Opin Pediatr*. 2002 ; 14 : 583-7.

Horwitz RI, Horwitz SM. Adherence to treatment and health outcomes. *Arch Int Med* 1993 ; 153 : 1863-8.

Hunter LC, O'Hare A, Herron WJ, Fisher LA, Jones GE. Opioid peptides and dipeptidyl peptidase in autism. *Dev Med Child Neurol* 2003 ; 45 : 121-8.

Iacoboni M, Dapretto M. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2006 ; 7 : 942-51.

Israngkun PP, Newman HA, Patel ST, Duruibe VA, Abou-Issa H. Potential markers for infantile autism. *Neurochem Pathol* 1986 ; 5 : 51-70.

Iwan M, Jarmolowska B, Bielikowicz K, Kostyra E, Kostyra H, Kaczmarek M. Transport of  $\mu$ -opioid receptor agonists and antagonist peptides across Caco-2 monolayer. *Peptides* 2008 ; 29 : 1042-47.

Janecka A, Staniszewska R, Gach K, Fichna J. Enzymatic degradation of endomorphins. *Peptides* 2008 ; 29 : 2066-73.

Jarmolowska B, Sidor K, Iwan M, Bielikowicz K, Kaczmarek M, Kostyra E, Kostyra H. Changes of  $\beta$ -casomorphin content in human milk during lactation. *Peptides* 2007 ; 28 : 1982-6.



Jyonouchi H, Sun S, Le H. Proinflammatory and regulatory cytokine production associated with innate and adaptative immune responses in children with autism spectrum disorders and developmental regression. *J Neuroimmunol* 2001 ; 120 : 170-9.

Jyonouchi H, Sun S, Itokazu N. Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorders. *Neuropsychobiology* 2002 ; 46 : 76-84.

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* 2005a ; 51 : 77-85.

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* 2005b ; 146 : 605-10.

Kalat JW. Speculations on similarities between autism and opiate addiction. *J Autism Child Schizophr* 1978 ; 8 : 477-9.

Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 1943 ; 2 : 217-50.

Keen DV. Childhood autism, feeding problems and failure to thrive in early infancy. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007 [Epub ahead of print].

Kemperman RF, Muskiet FD, Boutier AI, Kema IP, Muskiet FA. Brief report: normal intestinal permeability at elevated platelet serotonin levels in a subgroup of children with pervasive developmental disorders in Curaçao (the Netherlands Antilles). *J Autism Dev Disord* 2008 ; 38 : 401-6.

Kleinhans NM, Müller RA, Cohen DN, Courchesne E. Atypical functional lateralization of language in autism spectrum disorders. *Brain Res* 2008 ; 1221 : 115-25.

Knivsberg AM, Wiig K, Lind G, Nødland M Reichelt KL. Dietary intervention in autistic syndromes. *Brain dysfunct* 1990 ; 3 : 315-27.

Knivsberg AM, Reichelt KL, Nødland M, Høien T. Autistic syndromes and diet: a follow-up study. *Scand J Educ Res* 1995 ; 39 : 223-36.

Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nødland M. Parents' observations after one year of dietary intervention for children with autistic syndromes. In : *Psychobiology of Autism: Current Research & Practic.* Sunderland: University of Sunderland and Autism North Ltd., 1998 : 13-24.

Knivsberg AM, Reichelt KL, Nødland M. Dietary intervention for a seven year old girl with autistic behaviour. *Nutr Neurosci* 1999; 2 : 435-39.

Knivsber AM, Reichelt KL, Nødland M. Reports on dietary intervention in autistic disorders. *Nutr Neurosci* 2001 ; 4 : 25-37.

Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nødland M. A randomized, controlled study of dietary interventions in autistic syndromes. *Nutr Neurosci* 2002 ; 5 : 251-61.

Koch G, Wiedemann H, Zimmermann W. Human  $\beta$ -casomorphin-8 immunoreactive materials in the plasma of nursing mothers. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1986 ; 332 : R85.

Koch G, Wiedemann H, Drebes E, Zimmermann W, Link G, Teschemacher H. Human  $\beta$ -casomorphin-8 immunoreactive in cerebrospinal fluid from pregnant and lactating women, correlation with plasma levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 ; 68 : 283-90.

Kokkonen J, Karttunen TJ. Lymphonodular hyperplasia on the mucosa of the lower gastrointestinal tract in children: an indication of enhanced immune response? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34 : 42-6.

Kolmen BK, Feldman HM, Handen BL, Janosky JE. Naltrexone in young autistic children: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995 ; 34(2) : 223-31.

Kolmen BK, Feldman HM, Handen BL, Janosky JE. Naltrexone in young autistic children: replication study and learning measures. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997 ; 36(11) : 1570-8.

Konstantynowicz J, Nguyen TV, Kaczmarek M, Jamiolkowski J, Piotrowska-Jastrzebska J, Seeman E. Fractures during growth : potential role of a milk-free diet. *Osteoporos Int* 2007 ; 18 : 1601-7.

Kreil GM, Umbach M, Brantl V, Teschemacher H. Studies on the enzymatic degradation of  $\beta$ -casomorphins. *Life Sci* 1983 ; 33 (Suppl 1) : 137-40.

Kuddo T, Nelson KB. How common are gastrointestinal disorders in children with autism? *Curr Opin Pediatr* 2003 ; 15 : 339-43.

Lainhart JE, Bigler ED, Bocian M et al. Head circumference and height in autism. A study by the collaborative program of excellence in autism. *Am J Med Genet*. 2006 ; 140A : 2257-74.

Latif A, Heinz P, Cook R. Iron deficiency in autism and Asperger syndrome. *Autism* 2002 ; 6 : 103-14.

Leboyer M, Bouvard MP, Launay JM, Tabuteau F, Waller D, Dugas M, et al. Brief report: a double-blind study of naltrexone in infantile autism. *J Autism Dev Disord* 1992 ; 22 : 309-19.

Leboyer M, Bouvard MP, Recasens C, Philippe A, Guilloud-Bataille M, Bondoux D, et al. Difference between plasma N- and C-terminally directed beta-endorphin immunoreactivity in infantile autism. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151 : 1797-1801.

Le Couteur A, Trygstad O, Evered C, Gillberg C, Rutter M. Infantile autism and urinary excretion of peptides and protein-associated peptide complexes. *J Autism Dev Disord* 1988 ; 18 : 181-90.

Lelord G, Barthélémy C. Echelle d'évaluation des comportements autistiques. Editions EAP, Issy-les-Moulineaux, 1989.

Lennernäs H. Intestinal permeability and its relevance for absorption and elimination. *Xenobiotica* 2007 ; 37 : 1015-51.

Levy SE, Mandell DS, Merhar S, Ittenbach RF, Pinto-Martin JA. Use of complementary and alternative medicine among children recently diagnosed with autistic spectrum disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2003 ; 24 : 418-23.

Levy SE, Hyman SL. Novel Treatments for autistic spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005 ; 11 : 131-42.

Levy SE, Souders MC, Ittenbach RF, Girelli E, Mulberg AE, Pinto-Martin JA. Relationship of dietary intake to gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2007 ; 61 : 492-7.

Liptak GS, Orlando M, Yingling JT, Theurer-Kaufman KL, Malay DP, Tompkins LA, Flynn JR. Satisfaction with primary health care received by families of children with developmental disabilities. *J Pediatr Health Care* 2006 ; 20 : 245-52.

Loening-Baucke V. Constipation in children. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1155-6.

Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism diagnostic interview revisited: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994 ; 24 : 659-85.

Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH, Leventhal BL, DiLavore P, Pickles A, Rutter M. The Autism Diagnostic Observation Schedule - Generic (ADOS-G): A standard measure of social and

communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord* 2000 ; 30 : 205-23.

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 : National Academy Press, 2001.

Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM et al. Food allergy and infantile autism. *Panminerva Med* 1995 ; 37 : 137-141.

MacDonald TT, Domizio P. Autistic enterocolitis : is it a histopathological entity ? *Histopathology* 2007 ; 50 : 371-9.

Malone RP, Gratz SS, Delaney MA, Hyman SB. Advances in drug treatments for children and adolescents with autism or pervasive developmental disorders. *CNS Dugs* 2005 ; 19 : 923-34.

McCarthy DM, Coleman M. Response of intestinal mucosa to gluten challenge in autistic subjects. *Lancet* 1979 ; 2 : 877-8.

Meisel H. Chemical characterization and opioid activity of an exorphin isolated from in vivo digests of casein. *FEBS Lett* 1986 ; 196 : 223-7.

Melmed RD, Schneider C, Fabes RA, Phillips J, Reichelt K. Metabolic markers and gastrointestinal symptoms in children with autism and related disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 ; 31 : S31-2.

Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; 2 : CD003498.

Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 2 : CD003498.

Ming X, Brimacombe M, Chaaban J, Zimmerman-Bier B, Wagner GC. Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J Child Neurol* 2008 ; 23 : 6-13.

Molloy CA, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism* 2003 ; 7 : 165-71.

Monti G, Libanore V, Marinaro L, Lala R, Miniero R, Savino F. Multiple bone fracture in an 8-year old child with cow's milk allergy and inappropriate calcium supplementation. *Ann Nutr Metab* 2007 ; 51 : 228-31.

Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Body mass index in male and female children with infantile autism. *Autism* 2002 ; 6 : 197-205.

Murch S, Thomson M, Walker-Smith J. Letter to the Editor. *Lancet* 1998 ; 351 : 908.

Murch SH, Anthony A, Casson DH, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Retraction of an interpretation. *Lancet* 2004 ; 363 : 750.

Murch S. Diet, immunity, and autistic spectrum disorders. *J Pediatr* 2005 ; 146 : 582-3.

Myers SM, Johnson CP, American Academy of Pediatrics. Council on children with disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007 ; 120 : 1162-82.

Nagamitsu S, Matsuishi T, Kisa T, Komori H, Miyazaki M, Hashimoto T, et al. CSF beta-endorphin levels in patients with infantile autism. *J Autism Dev Disord* 1997 ; 27 : 155-163.

Niggeman B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007 ; 45 : 399-404.

- Noimark L, Cox HE. Nutritional problems related to allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008 ; 19 : 188-95.
- Nyberg F, Sanderson K, Glämsta EL. The hemorphins : a new class of opioid peptides derived from the blood protein hemoglobin. *Biopolymers* 1997 ; 43 : 147-56.
- O'Bannion D, Armstrong B, Cummings RA, Stange J. Disruptive behaviour: a dietary approach. *J Autism Child Schizophr* 1978 ; 8 : 325-37.
- Ohinata K, Agui S, Yoshikawa M. Soymorphins, novel  $\mu$  opioid peptides derived from soy  $\beta$ -conglycinin  $\beta$ -subunit, have anxiolytic activities. *Biosci Biotechnol Biochem* 2007 ; 71 : 2618-21.
- Panksepp J, Najam N, Soares F. Morphine reduces social cohesion in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1979 ; 11 : 131-4.
- Panksepp JA. A neurochemical theory of autism. *Trends Neurosci* 1979 ; 2 : 174-7.
- Parikh MS, Kolevzon A, Hollander E. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with autism: a critical review of efficacy and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008 ; 18 : 157-78.
- Paroli E. Opioid peptides from food (exorphins). *World Rev Nutr Diet* 1988 ; 55 : 58-97.
- Pavone L, Fiumara A, Bottaro G, Mazzone D, Coleman M. Autism and celiac disease: failure to validate the hypothesis that a link might exist. *Biol Psychiatry* 1997 ; 42 : 72-75.
- Polleux F, Lauder JM. Toward a developmental neurobiology of autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004 ; 10 : 303-17.
- Raiten DJ, Massaro T. Perspectives on the nutritional ecology of autistic children. *J Autism Dev Disord* 1986 ; 16 : 235-7.
- Reichelt KL, Hoel K, Hamberger A et al., Biologically active peptide-containing fractions in schizophrenia and childhood autism. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1981 ; 28 : 627-43.
- Reichelt KL, Saelid G, Lindback T, Bøler JB. Childhood autism: a complex disorder. *Biol Psychiatry* 1986 ; 21 : 1279-90.
- Reichelt KL, Ekrem J, Scott H. Gluten, milk proteins and autism: dietary intervention effects on behaviour and peptide secretion. *J Appl Nutr* 1990 ; 42 : 1-11.
- Reichelt KL, Knivsberg AM, Lind G, Nødland M. Probable etiology and possible treatment of childhood autism. *Brain Dysfunct* 1991 ; 4 : 308-19.
- Reichelt WC, Knivsberg AM, Nødland M, Stensrud M, Reichelt KL, Urinary peptide levels and patterns in autistic children from seven countries, and the effect of dietary intervention after 4 years, *Dev Brain Dysfunct* 1997 ; 10 : 44-55.
- Reichelt KL, Knivsberg AM. Can the physiopathology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides ? *Nutr Neurosci* 2003 ; 6 : 19-28.
- Répertoire Général des aliments, table de composition. In Favier JC, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M (ed). Paris : Editions TEC et DOC, 1995.
- Riddlesberger MM, Lebenthal E. Nodular colonic mucosa of childhood : normal or pathologic ? *Gastroenterology* 1980 ; 79 : 265-70.
- Roberts PR, Burney JD, Black KW, Zaloga GP. Effect of chain length on absorption of biologically active peptides from the gastrointestinal tract. *Digestion* 1999 ; 60 : 332-7.

Robertson MA, Signalet DL, Holst JJ, Meddings JB, Wood J, Sharkey KA. Intestinal permeability and glucagon-like peptide-2 in children with autism : a controlled pilot study. *J Autism Dev Disord* 2008 (Epub ahead of print).

Rogers SJ, DiLalla DL. Age of symptom onset in young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990 ; 29 : 863-72.

Sandler AD, Sutton KA, DeWeese J, Girardi MA, Sheppard V, Bodfish JW. Lack of benefice of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1801-6.

Sandler AD, Bodfish JW. The placebo effect in autism. *J Dev Behav Pediatr* 2000 ; 21 : 347-50.

Sandler AD. Placebo effects in developmental disabilities: implications for research and practice. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005 ; 11 : 164-70.

Schmelzer CHE, Schöps R, Reynell L, Ulbrich-Hofman R, Neubert RHH, Raith K. Peptic digestion of  $\beta$ -casein: time course and fate of possible bioactive peptides. *J Chromatograph A* 2007 ; 1166 : 108-15.

Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K Toward objective classification of childhood autism: childhood autism rating scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 1980 ; 10 : 91-103.

Schreck KA, Williams K, Smith AF. A comparison of eating behaviours between children with and without autism. *J Autism Dev Disord* 2004 ; 34 : 433-8.

Scifo R, Calandra C, Parrinello MA, Marchetti B. Prognostic significance of depression occurrence in infantile autism. *Minerva Pediatr*, 1996 ; 48(11) : 495-8.

Shearer TR, Larson K, Neuschwander J, Gednev B. Minerals in the hair and nutrient intake of autistic children. *J Autism Dev Disord* 1982 ; 12 : 25-34.

Shimizu M, Tsunogai M, Arai S. Transepithelial transport of oligopeptides in the human intestinal cell, Caco-2. *Peptides* 1997 ; 18 : 681-7.

Singh MM, Kay SR. Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia. *Science* 1976 ; 191 : 401-2.

Singh MM, Rosen CL, Chang KJ, Haddad GG. Plams  $\beta$ -casomorphin-7 immunoreactive peptide increases after milk intake in newborn but not in adult dog. *Pediatr Res* 1989 ; 26 : 34-8.

Sponheim E. Glutenfri diet ved infantile autism. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1991 ; 111 : 704-7.

Sponheim E, Myrhe AM, Reichelt KL, Aalen OO. Urine peptide patterns in children with milder types of autism. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006 ; 25 : 1475-7.

Svedberg J, de Hass J, Leimenstoll G, Paul F, Teschenmacher H. Demonstration of beta-casomorphin immunoreactive materials in in vitro digests of bovine milk and in small intestine contents after bovine milk ingestion in adult humans. *Peptides* 1985 ; 6 : 825-30.

Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L et al. Autism Genome Project Consortium. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 319-28.

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 study. *Br Med J* 2002 ; 324 : 393-6.

Teschmacher H, Umbach M, Hamel U, Praetorius K, Ahnert-Hilger G, Brantl V, Lottspeich F, Henschen A. No evidence for the presence of  $\beta$ -casomorphins in human plasma after ingestion of cow's milk or milk products. *J Dairy Res* 1986 ; 53 : 135-8.

- Teschemacher H. Opioid receptor ligands derived from food proteins. *Curr Pharm Des* 2003 ; 9 : 1331-44.
- Tomé D, Dumontier AM, Hautefeuille M, Desjeux JF. Opiate activity and transepithelial passage of intact  $\beta$ -casomorphins in rabbit ileum. *Am J Physiol* 1987 ; 253 : G737-44.
- Torrente F, Ashwood P, Day R, Macahdo N, Furiano 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 : 375-82.
- Torrente F, Anthony A, Path MRC, 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 : 598-605.
- Trygstad OE, Reichelt KL, Foss I, Edminson PD, Saelid G, Bremer J, Hole K, Orbeck H, Johansen JH, Bøler JB, Titlestad K, Opstad PK. Patterns of peptides and protein-associated-peptide complexes in psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 1980 ; 136 : 59-72.
- Twachtman-Reilly J, Amaral SC, Zebrowski PP. Addressing feeding disorders in children on the autism spectrum in school-based settings: physiological and behavioural issues. *Lang Speech Hear Serv Sch* 2008 ; 39 : 261-72.
- Umbach M, Teschemacher H, Praetorius K, Hirschhäuser R, Bostedt H. Demonstration of beta-casomorphin immunoreactive material in the plasma of newborn calves after milk intake. *Regul Pept* 1985 ; 12 : 223-30.
- Uyanik O, Dogangun B, Kayaalp L, Korkmaz B, Derwent A. Food faddism causing vision loss in an autistic child. *Child Care Health Dev* 2006 ; 32 : 601-2.
- 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 : S128-36.
- Van Daalen E, Swinkels SHN, Dietz C, van Engeland H, Buitelard JK. Body length and head growth in the first year of life in autism. *Pediatr Neurol* 2007 ; 37 : 324-30.
- Vandenbroucke MW, Scholte HS, Van Engeland H, Lamme VA, Kemner C. A neural substrate for atypical low-level processing in autism spectrum disorder. *Brain* 2008 ; 131 : 1013-24.
- Veenstra-VanderWeele J, Cook EH Jr. Molecular genetics of autism spectrum disorder. *Mol Psychiatr* 2004; 9 : 819-32.
- Vermeirssen V, Deplancke B, Tappenden KA, van Camp J, Gaskins HR, Verstraete W. Intestinal transport of the lactokinin Ala-Leu-Pro-Met-His-Ile-Arg through a Caco-2 Bbe monolayer. *J Peptide Sci* 2002 ; 8 : 95-100.
- Vermeirssen V, van Camp J, Verstraete W. Bioavailability of angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides. *Br J Nutr* 2004 ; 92 : 357-66.
- Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CM, Kukler J, Duiverman EJ, Wolt-Plompen SA, Dubois AE. Dietary assessment in children adhering to a food allergen avoidance diet for allergy prevention. *Eur J Clin Nutr* 2006 ; 60 : 1384-90.
- 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 : 637-41.

Wakefield AJ, Anthony A, Murch SH, Thomson M, Montgomery SM, Davies S, O'Leary JJ, Berelowitz M, Walker-Smith JA. Enterocolitis in children with developmental disorders. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 2285-95.

Wakefield AJ, Ashwood P, Limb K, Anthony A. The significance of ileo-colonic lymphoid nodular hyperplasia in children with autistic spectrum disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 17 : 827-36.

Walker-Smith J, Hamilton JR, Walker WA. *Practical paediatric gastroenterology*. Norwich : Butterworth, 1983 : 245-55.

Whiteley P, Rodgers J, Savery D, Shattock P. A gluten-free diet as an intervention for autism and associated disorders: preliminary findings. *Autism* 1999 ; 3 : 45-65.

Whiteley P, What makes trans-indolyl-3-acryloylglycine identified by high-performance liquid chromatography relevant to pervasive developmental disorders? *J Nutr Environ Med* 2003 ; 13 :231-7.

Whiteley P, Dodou K, Todd L, Shattock P. Body mass index of children from the United Kingdom diagnosed with pervasive developmental disorders. *Pediatr Int* 2004 ; 46 : 531-3.

Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, Nijhof GJ, Van Engeland H. Failure of naltrexone hydrochloride to reduce self-injurious and autistic behavior in mentally retarded adults. Double-blind placebo-controlled studies. *Arch Gen Psychiatry*, 1995 ; 52(9) : 766-73.

Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, Van Engeland H. The effects of chronic naltrexone treatment in young autistic children: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Biol Psychiatry*, 1996 ; 39(12) : 1023-31.

Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, Van Berckelaer-Onnes IA, Van Engeland H. Brief report: six months continuation treatment in naltrexone-responsive children with autism: an open-label case-control design. *J Autism Dev Disord*, 1999 ; 29(2) : 167-9.

Williams CB, Nicolls S. Endoscopic features of chronic inflammatory bowel disease in childhood. *Baillières Clin Gastroenterol* 1994 ; 8 : 121-31.

Wright B, Brzozowski AM, Calvert E, Farnworth H, Goodall DM, Holbrook I, et al. Is the presence of urinary indolyl-3-acryloylglycine associated with autism spectrum disorder? *Dev Med Child Neurol* 2005 ; 47 : 190-2.

Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004 ; 113: 1672-6.

Zioudrou C, Streaty RA, Klee WA. Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins. *J Biol Chem* 1979 ; 254 : 2446-9.

Zilbovicius M, Meresse I, Chabane N, Brunelle F, Samson Y, and Boddaert N. Autism, the superior temporal sulcus and social perception. *Trends in Neurosciences* 2006 ; 29(7) : 359-366

Annexe 1 : Etudes d'intervention sélectionnées

	N	Age	Type	Gp Contrôle	Construction			Critères de jugement
Goodwin et coll., 1971	15	6 - 13 ans	Ouverte	14 frères et sœurs	Traitement croisé, ordre tiré au sort	Charge de gluten ou saccharose (1g/j)		électroencéphalographie ; comportement ; test à l'histamine ; cortisol plasmatique
Bird et coll., 1977	1	9 ans			Alternances régime avec et sans gluten			comportement
O'Bannon et coll., 1978	1	8 ans			4 phases	4 jours alimentation normale, 4 jours de jeûne, 18 jours de charge avec divers aliments		comportement
McCarthy & Coleman, 1979	8	Non précisé	Ouverte	Non	Charge de gluten	20 g gluten/j	4 semaines	Clinique Biopsie intestinale
Reichelt et coll., 1990	15 DMS III	3-17 ans 4 sous anti épileptiques	Ouverte	Non	Selon profil de peptidurie sans gluten/réduit en caséine sans caséine/réduit en gluten sans gluten et sans caséine	N 8 3 4	1 an de régime aggravation des troubles du comportement après 5 semaines : thioridazine (50mg/j) pendant 2 à 3 mois	Peptidurie Questionnaire aux parents et éducateurs avec comparaison rétrospective
Knivsberg et coll., 1990	15 DSM III	6-22 ans 4 sous anti épileptiques	Ouverte	Non	Selon profil de peptidurie sans gluten/réduit en caséine Sans lait et/ou réduit en gluten	N = ?	1 an de régime 2 arrêts de régime	DIPAB C-Raven-illinois test - Tajford
Sponheim E, 1991	4 3	17-33 ans 8-12 ans	4 en ouvert	Non	3 charges (gluten ou placebo à l'aveugle)	Régime sans gluten : 6 mois réalisées après 1 an de régime sans gluten		Comportement Echelle analogique visuelle ou RLRS
Knivsberg et coll., 1995	15 DSM III R	6-22 ans	Ouverte	Non	Selon profil de peptidurie cf. Knivsberg et coll., 1990	Suivi sur 4 ans 6 abandons de régime		Peptidurie DIPAB Tajford illinois ITPA (10) C-Raven (15) Parents et éducateurs
Lucarelli et coll., 1995	36 DSM III R	8-13 ans	Ouverte	Non 20 enfants non ASD seulement pour l'épreuve de charge	8 semaines sans caséine Exclusion d'autres allergènes alimentaires (?) après tests cutanés (n = 13)	Charge contre placebo Epreuve de charge avec les allergènes exclus chez ceux qui ont présenté une amélioration		BSE Anticorps
Knivsberg et coll., 1999	1	7 ans			Sans gluten pendant 2 ans			



	<b>N</b>	<b>Age</b>	<b>Type</b>	<b>Gp Contrôle</b>	<b>Construction</b>		<b>Critères de jugement</b>	
<i>Whiteley et coll., 1999</i>	<i>DSM-IV</i>	<i>68 mo</i>	<i>Ouverte</i>	<i>6 autistes (64 mois)</i>	<i>Sans gluten pendant 5 mois</i>		<i>Questionnaire aux parents</i>  <i>Notation par les parents et éducateurs</i>  <i>BSE, PASS</i> <i>K-ABC chez 6</i> <i>Peptidurie</i>	
	<i>9 autistes</i>	<i>80 mo</i>		<i>Recrutés sans tirage au sort</i>				
	<i>4 Asperger</i>	<i>40 mo</i>						
	<i>5 ASD</i>	<i>54 mo</i>						
	<i>2 semantic dis</i>	<i>102 mo</i>						
	<i>2 dyspraxia</i>							
	<i>22/31 inclus</i>	<i>73 mo</i>						
	<i>4 autistes</i>			<i>Charge de gluten après un régime sans gluten de 6 mois</i>				
	<i>1 ADHD</i>							
<i>Cade et coll., 2000</i>	<i>270</i>	<i>120 non ASD</i>	<i>Ouverte</i>	<i>Non</i>	<i>Sans gluten et sans caséine</i>	<i>149 autistes inclus</i>	<i>70 suivis sous régime pendant au moins 1 an</i>	<i>Comportement</i> <i>Peptidurie</i>
	<i>DSM-III</i>	<i>150 autistes</i>					<i>Likert scale</i> <i>parents et éducateurs</i>	
<i>Knivsberg et coll., 2002</i>	<i>20</i>	<i>59-127mois</i>	<i>Tirage au sort</i>	<i>Oui</i>	<i>Sans gluten et sans caséine pendant 1 an</i>		<i>Parents et éducateurs informés</i>	<i>DIPAB / Comportement</i> <i>Leiter IPS</i> <i>IPTA</i> <i>TOMI</i>
	<i>Critères d'inclusion non précisés</i>		<i>Placebo</i>					
<i>Elder, 2006</i>	<i>15</i>	<i>2-16 ans</i>	<i>Tirage au sort</i>	<i>cross-over</i>	<i>Sans gluten et sans caséine contre placebo</i>	<i>13 ont achevé l'étude</i>	<i>CARS ADI-R</i> <i>ECO</i>	
	<i>DSM-IV</i>		<i>Placebo</i>					
	<i>ADI-R</i>		<i>Double aveugle</i>		<i>2 périodes de 6 semaines</i>			

## Annexe 2 : Echelles d'évaluation des troubles comportementaux dans l'autisme

Les différentes études mesurant l'impact d'une stratégie de traitement dans les troubles envahissants du développement (TED) recourent à différentes méthodes d'évaluation : échelles d'évaluation, inventaires de comportements, mesures physiologiques. La grande variété des symptômes s'exprimant dans le spectre autistique rend parfois nécessaire l'utilisation de plusieurs outils. Il n'existe pas de consensus sur la batterie optimale pour déterminer la réponse thérapeutique dans l'autisme. Cette hétérogénéité et l'absence de spécificité des outils d'évaluation représentent une limitation significative pour tenter de déterminer l'efficacité d'une modalité thérapeutique dans ces troubles. Aussi apparaît-il essentiel dans un premier temps, face à l'hétérogénéité d'expression clinique des TED, de bien déterminer un comportement cible pour le traitement, dont la mesure quantitative et/ou qualitative sera évaluée au cours de l'essai thérapeutique.

Deux types d'instruments sont à distinguer : les instruments diagnostiques et les instruments de mesures des traits comportementaux (échelles mesurant les signes spécifiques et non spécifiques du syndrome autistique).

### Les instruments diagnostiques

#### Autism Diagnostic Interview - R (ADI - R)

Cet instrument diagnostique standardisé permet de poser le diagnostic d'autisme infantile selon les critères diagnostiques de la CIM 10 et du DSM-IV. Cet entretien diagnostique est réalisé avec les parents et permet d'évaluer les capacités et le comportement de l'enfant. L'exploration quantitative de 3 dimensions principales du syndrome autistique : les troubles sociaux, les troubles de la communication et les comportements stéréotypés est ainsi obtenue. Chaque dimension est cotée en sous-score à partir d'items spécifiques à la dimension explorée. La valeur moyenne attendue à l'inclusion pour chaque dimension dans l'échantillon de patients entrant dans l'étude est la valeur du seuil, soit 10 pour la dimension sociale, 7/8 pour la dimension communication et 3 pour les comportements répétitifs.

B- L'ADOS (échelle d'observation pour le diagnostic d'autisme) est une échelle d'observation pour le diagnostic de l'autisme, dans des conditions semi-structurées. L'échelle est organisée en quatre modules administrés. Chaque module possède son propre protocole avec des activités pour enfants ou pour adultes. Un seul module est administré à une période donnée et le choix se fait en fonction de l'âge chronologique et du niveau de langage expressif :

- le module 1 est destiné à des enfants non verbaux ou dont le niveau de langage ne dépasse pas celui de phrases rudimentaires ;
- le module 2 s'applique à des enfants accédant à un niveau de langage qui va des petites phrases de trois mots y compris des verbes, utilisées de manière régulière et spontanée, à des phrases dépassant le contexte immédiat et comportant des connexions logiques ;
- le module 3 est utilisé pour des enfants ou des adolescents qui utilisent un langage fluide ; il comporte une partie d'observation durant un jeu interactif et des questions destinées à recueillir de l'information sur la communication sociale ;
- le module 4 s'applique, quant à lui, à des adolescents et adultes dont le langage est le plus élaboré et est surtout fait à partir de questions et de conversation.

Des critères de notation précis permettent d'attribuer des notes qui vont de 0 à 3 pour chaque item.

#### C-Children Autistic Rating Scale (CARS)

La CARS est une échelle d'hétéro-évaluation de la symptomatologie autistique, basée sur l'observation directe de l'enfant. Elle comprend 15 items cotés de 1 à 4 avec possibilité de cotation intermédiaire. En fonction du score obtenu, il est possible de classer l'enfant selon l'intensité des symptômes :

- non autiste = 15 - 29,5

- autisme modéré = 30 - 36,5
- autisme sévère = 37 - 60.

## **2- Les échelles mesurant les traits comportementaux**

### **A- L'échelle ECA - échelle d'Evaluation du Comportement Autistique**

Cette échelle comporte 29 items présentés dans un tableau regroupant les principaux signes de l'autisme décrits à l'aide du DSM III. Les notateurs sont aidés par un glossaire donnant la signification de chaque item. Chaque item est coté de 0 à 4 (0 : le trouble n'est jamais observé, 1 : quelque fois, 2 : souvent, 3 : très souvent, 4 : toujours).

Items

1. Recherche l'isolement
2. Ignore les autres
3. Interaction sociale insuffisante
4. Regard inadéquat
5. Ne s'efforce pas de communiquer par la voix et la parole
6. Difficulté à communiquer par les gestes et la mimique
7. Emissions vocales ou verbales stéréotypées; écholies
8. Manque d'initiative. Activité spontanée réduite
9. Trouble des conduites vis-à-vis des objets, de la poupée
10. Utilise les objets de manière irrésistible et/ou ritualisée
11. Intolérance au changement, à la frustration
12. Activité sensori-motrice stéréotypée
13. Agitation, turbulence
14. Mimique, posture, démarche, bizarres
15. Auto-agressivité
16. Hétéro-agressivité
17. Petits signes d'angoisse
18. Troubles de l'humeur
19. Trouble des conduites alimentaires
20. N'essaie pas d'être propre (selles, urines). Jeux fécaux
21. Activités corporelles particulières
22. Troubles du sommeil
23. Attention difficile à fixer, détournée
24. Bizarreries de l'audition
25. Variabilité
26. N'imité pas les gestes, la voix d'autrui
27. Enfant trop mou, amorphe
28. Ne partage pas les émotions
29. Sensibilité paradoxale au toucher, aux contacts corporels

L'ECA-N (N = Nourrissons) comporte 33 items. Les modifications essentielles concernent les items définis comme les plus caractéristiques chez les très jeunes enfants : l'absence de sourire, de contact par le regard, d'imitation des gestes ou de la voix d'autrui; l'hypotonie, la non-différenciation des personnes, l'absence de manifestations des émotions...

La cotation est réalisée selon une technique d'observation directe mais un travail rétrospectif peut également être appliqué à partir de films familiaux. Cette dernière méthode permet l'analyse simultanée des documents par plusieurs cliniciens (5 à 8 en moyenne). Ces cotations réalisées et discutées en commun permettent l'harmonisation des jugements cliniques et l'homogénéité des résultats.

La Behavioral Summarized Evaluation (BSE) est une échelle permettant de mesurer des changements de comportement chez les patients autistes enfants et adolescents. L'échelle doit être remplie par une personne ayant un contact quotidien avec l'enfant. Dans son utilisation princeps, la passation était réalisée une à deux fois par semaine dans le cadre d'études d'intervention thérapeutiques auprès des enfants. De plus, la version originale de la

BSE, la version révisée de la BSE (BSE-R) (Barthelemy et coll., 1997) et l'Infant Behavioral Summarized Evaluation (IBSE) (Adrien et coll., 1992) ont également été analysés comme des instruments diagnostiques pour l'autisme.

#### B- L'échelle ABC (Aberrant Behavior Checklist)

Cet outil possède l'avantage de présenter un nombre limité d'items et une structure factorielle clairement établie et validée. Il est également adapté à une population ayant un retard mental moyen à profond (le retard cognitif étant présent chez 75% des sujets autistes).

L'échelle est construite à partir de 58 items dont la cotation va de 0 à 3: 0 (pas de problème) -> 3 (problème très important) .Elle est constituée de 5 facteurs:

Facteur 1 (F1): irritabilité, agitation, pleurs

Facteur 2 (F2): léthargie, retrait social

Facteur 3 (F3): comportements stéréotypés

Facteur 4 (F4): hyperactivité, non-compliance

Facteur 5 (F5): langage inapproprié

L'examineur prend également en compte la fréquence avec laquelle le comportement se produit.

Cette échelle est une échelle de référence dans la mesure des troubles du comportement notamment pour la réalisation d'essais thérapeutiques.

Annexe 3 : Apports comparatifs en protéines de 3 rations théoriques : normale, sans gluten ni caséine avec substituts du lait à base de soja, sans gluten ni caséine avec substituts du lait autre que soja

<b>Teneur en protéines alimentation théorique (g/j)</b>	<b>Apport de sécurité<sup>1</sup> (g/j)</b>	<b>Sans régime<sup>2</sup></b>	<b>Sans gluten, sans caséine avec soja</b>	<b>Sans gluten ni caséine avec d'autres substituts que soja<sup>3</sup></b>
6 ans	18	58	40-45	30-35

<sup>1</sup> Apports recommandés pour la population française CNERNA CNRS AFSSA 2001

<sup>2</sup> Résultats étude INCA 2 (Afssa, 2007)

<sup>3</sup> Il a été compté une ration avec 400 ml de « lait » végétal à 1 % de protides

ANNEXE 4 : Apports comparatifs en calcium de 3 rations théoriques : normale, sans gluten ni caséine avec substituts du lait à base de soja enrichis en calcium, sans gluten ni caséine avec substituts du lait autre que soja enrichi en calcium

<b>Teneur en calcium alimentation théorique (mg/j)</b>	<b>ANC<sup>1</sup> (mg/j)</b>	<b>Sans régime<sup>2</sup></b>	<b>Sans gluten, sans caséine, avec soja + enrichissement calcium</b>	<b>Sans gluten, sans caséine, avec d'autres substituts que soja enrichi en calcium</b>
6 ans	700	780	550-650	170-200

<sup>1</sup> Apports nutritionnels recommandés pour la population française CNERNA CNRS AFSSA 2001

<sup>2</sup> Résultats étude INCA 2 (Afssa, 2007)

Annexe 5 : Apports estimés de vitamines B1 et B2 dans un régime d'exclusion de caséine de gluten avec des produits à base de soja (sans compter la part des produits sans gluten)

	<b>Thiamine (mg/j)</b>		<b>Riboflavine (mg/j)</b>	
	<b>ANC<sup>1</sup> (mg/j)</b>	<b>Estimation de consommation (mg/j)</b>	<b>ANC<sup>1</sup> (mg/j)</b>	<b>Estimation de consommation (mg/j)</b>
6ans	0.6	0.8-1	1	0.5-0.7

<sup>1</sup> Apports nutritionnels recommandés pour la population française CNERNA CNRS AFSSA 2001