

La connexion intestins – cerveau dans l'autisme, ou des probiotiques pour soigner le cerveau

Actualités scientifiques concernant l'autisme

I. MULTIPLICATION DES CAS FAISANT PENSER A UNE EPIDEMIE

L'autisme constitue un trouble sévère du développement, caractérisé par des déficits profonds du langage, du développement, de la socialisation et de l'apprentissage [1]. En outre, cette affection s'accompagne d'un retard mental chez les trois quarts des patients [2]. De nombreux sujets atteints souffrent en outre d'épilepsie [3],[4]. Sans qu'on en connaisse la raison, l'autisme touche trois fois plus souvent les garçons que les filles [1]. Ceci reflète sans doute une influence génétique, d'ailleurs flagrante vu la multiplicité des cas dans certaines familles.

Alors qu'une majorité de ces enfants ne se développent pas normalement depuis la naissance, environ un tiers d'entre eux souffre d'une forme d'autisme dite régressive [5]. Ils deviennent autistes après une période de croissance apparemment normale, alors que certaines aptitudes se sont déjà mises en place, comme le langage ou le contact par le regard. On constate ensuite une régression de leurs capacités de parler, de jouer et de communiquer [1]. Ces cas nous intéressent particulièrement, car il est logique d'invoquer un trouble relevant de la médecine nutritionnelle et fonctionnelle.

Un autre argument existe, à l'appui d'une origine nutritionnelle et fonctionnelle de certaines formes d'autisme : c'est la multiplication récente des cas. Autrefois, l'autisme était considéré comme très rare [2], avec une prévalence de 4 cas pour 10.000 dans la population générale de l'Utah au cours des années 1980, mais une fréquence accrue dans certaines familles [6]. Une étude très récente, publiée en janvier dernier dans le *JAMA* et conduite dans la banlieue new-yorkaise, fait état de 34 cas pour 10.000, soit huit fois davantage [7]. Un autre travail, publié en 2001, relève jusqu'à 67 cas pour 10.000 dans le New Jersey [8]. Une méta-analyse suédoise indique même que la croissance annuelle de la prévalence de l'autisme atteint 3,8 % [9]. Tout ceci renforce l'urgence de trouver des solutions.

II. INCONTESTABLE SOUFFRANCE GASTRO-INTESTINALE

Une étude parue en 1998 dans la prestigieuse revue *Lancet* a fait grand bruit [10]. Elle concerne douze enfants atteints d'un autisme dit régressif, soit cette forme d'autisme en relation plausible avec notre environnement. Tandis que ces enfants se plaignent de diarrhée, de douleurs abdominales ou de ballonnements, les auteurs montrent l'existence d'une hyperplasie nodulaire lymphoïde et d'ulcérations aphtoïdes à l'endoscopie [10].

La même équipe londonienne publie une étude plus étendue en 2000, concernant 60 cas ; elle conclut à l'existence d'une « nouvelle forme de maladie inflammatoire intestinale présente chez ces enfants atteints d'un trouble du développement » [11]. Des lésions identiques ont été constatées chez des enfants hyperactifs (souffrant de *ADHD* ou *Attention Deficit Hyperactive Disorder*) [12]. Le terme de "entérocolite autistique" a même été proposé dans un article intitulé « Autisme et le tractus gastro-intestinal » [13].

Mais on relève bien d'autres anomalies de l'écosystème intestinal et de la digestion chez les enfants autistes :

- L'épithélium intestinal montre une **infiltration lymphocytaire** anormalement élevée, plus importante encore que dans la maladie de Crohn [14].
- On note une déficience en **immunoglobulines A** chez certains autistes, ce qui réduit la protection de la muqueuse intestinale [15].
- On rapporte une activité enzymatique insuffisante pour la digestion des hydrates de carbone, avec **malabsorption** des disaccharides [16].
- Certaines **peptidases** de la bordure en brosse (dont la dipeptidyl peptidase IV ou DPPIV) sembleraient dysfonctionner, voire manquer chez les autistes ; il en résulte une digestion insuffisante de certains peptides (voir infra) [17].
- Une augmentation de la **perméabilité intestinale**, avec absorption accrue du lactulose, existe chez un pourcentage significatif d'enfants autistes [18].
- Des taux d'anticorps IgA significativement plus élevés contre la caséine et d'autres **protéines du lait** ont été détectés chez des enfants autistes [19].
- Les autistes présentent une **sulfatation** hépatique (une des voies de la phase II de la détoxification dans le foie) affaiblie si on les compare à un groupe témoin, avec une très forte signification statistique ($P < 0,00002$) [20].

Devant une telle gamme de dysfonctionnements digestifs, nous pouvons envisager différentes pistes pathogéniques et en conséquence thérapeutiques.

L'inflammation de la muqueuse intestinale ne peut guère être contestée. Une protection immunitaire insuffisante de la muqueuse et les allergies alimentaires contribuent au développement d'infections intestinales occultes (dysbiose à *Candida albicans* et autres parasites) [21],[22]. Les levures et certaines bactéries anaérobies sécrètent des toxines pouvant expliquer des troubles neurologiques.

Des déficits enzymatiques d'origine mixte, touchant les enzymes pancréatiques [13, 23] et diverses peptidases intégrées dans la bordure en brosse [22], conduisent à une digestion insuffisante des aliments, en particulier vis-à-vis des peptides.

La persistance de macromolécules d'origine alimentaire exacerbe les allergies alimentaires, surtout en présence de l'hyperperméabilité intestinale. On doit dès lors s'attendre à un effet délétère de certaines protéines alimentaires [24].

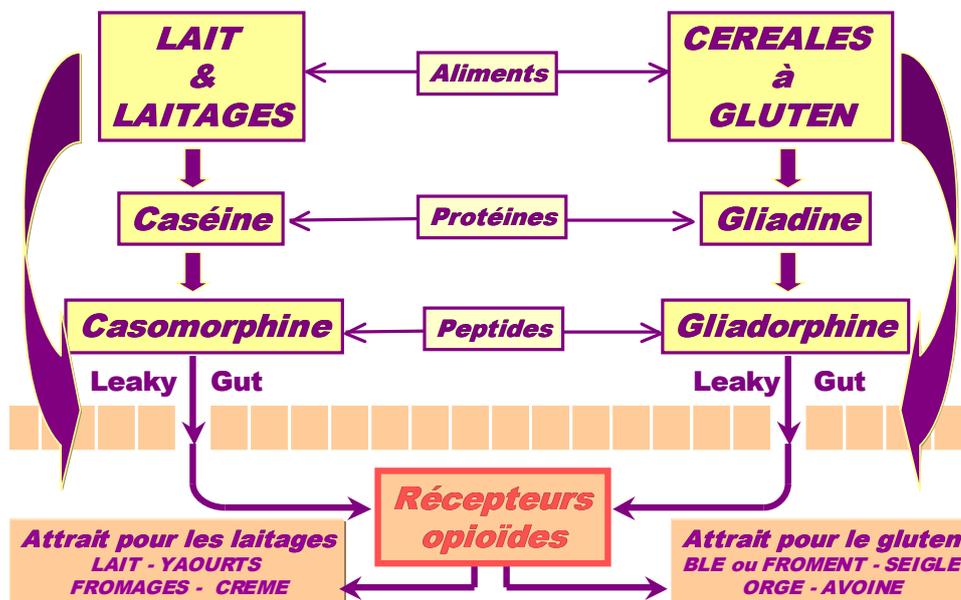
D'autre part, la lyse incomplète des peptides alimentaires fournit à l'organisme des peptides opioïdes pouvant expliquer de nombreux symptômes typiques de l'autisme. Ceci arrive d'autant plus vite que ces peptides opioïdes traversent la muqueuse intestinale à la faveur du relâchement des jonctions serrées.

III. INTERET D'EXCLURE CERTAINS ALIMENTS

Deux groupes d'aliments contiennent des protéines très souvent mises en cause dans les allergies alimentaires : le lait et ses dérivés (*caséine*, α -*lactalbumine*, β -*lactoglobuline*) ainsi que certaines céréales à *gluten* comme le blé (*gliadine*), l'orge (*hordéine*) et le seigle (*sécaline*).

L'exclusion de ces aliments entraîne les effets suivants : «réduction du comportement autistique, augmentation des aptitudes à la communication, réapparition des tendances autistiques si la diète est rompue » [23]. Une récente étude randomisée avec groupe témoin, portant sur une période d'un an, confirme ces résultats favorables : on relève un meilleur développement chez les enfants ne consommant pas de caséine ni de gluten [25]. Un régime de ce type ne semble pas affecter négativement les apports en protéines ni en micronutriments, ce qui contribue incontestablement à sa justification [26].

La caséine aboutit à la formation de peptides opioïdes appelés **casomorphines**. Le gluten fournit, quant à lui, d'autres peptides via la gliadine, logiquement appelés **gliadorphines**. Leur qualificatif d'opioïde signifie qu'ils se fixent aux récepteurs opioïdes. Ceux-ci se lient aux opiacés (morphine) dont ils tirent leur nom, mais aussi aux molécules endogènes exerçant ce type d'action ou **endorphines** (β -endorphine, enképhalines) [27]. Malheureusement, ils fixent en outre les **exorphines** que sont les casomorphines et les gliadorphines.



Il y a longtemps que de tels peptides opioïdes ont été mis en évidence dans les urines des enfants autistes [28]. On estime aujourd'hui qu'ils peuvent affecter la neurotransmission et modifier le comportement [29].

IV. CONNEXION INTESTINS - CERVEAU

La présence excessive de peptides opioïdes dans les urines des enfants atteints de troubles du développement pourrait provenir d'un ensemble de circonstances défavorables : allergies alimentaires et dysbiose intestinale conduisant à un *leaky gut syndrome*. Celui-ci ouvre la porte à des peptides incomplètement digérés suite au déficit génétique d'au moins deux peptidases dans la bordure en brosse [30], expliquant peut-être le caractère partiellement familial de l'affection.

A la toxicité des peptides opioïdes s'ajoute celle des mycotoxines produites par certaines levures proliférant dans les intestins de ces patients, voire d'autres toxines bactériennes également sécrétées en excès. La perméabilité intestinale augmentée favorise en outre la pénétration de multiples toxines liposolubles, surchargeant les deux phases de la détoxification hépatique. Le déficit de sulfatation constaté chez les autistes [20] n'arrange évidemment pas les choses.

Il paraît donc légitime de parler d'une véritable connexion intestins – cerveau dans l'autisme, d'où le titre d'une excellente revue récente à ce sujet : « L'axe intestins- cerveau dans les troubles du développement de l'enfance » [31].

Toutes les stratégies propres à la médecine fonctionnelle visant à restaurer l'équilibre de l'écosystème intestinal sont donc d'un intérêt fondamental chez ces patients, parmi lesquelles : antifongiques naturels, probiotiques, enzymes digestifs, facteurs de perméabilité intestinale et supports de la détoxification hépatique.

« Des probiotiques pour soigner le cerveau » : voilà un excellent slogan, qui s'applique non seulement aux autistes mais aussi à tous ces enfants, de plus en plus nombreux, qui souffrent d'un trouble cognitif (hyperactivité, déficit d'attention, dyslexie, dysgraphie, dyscalculie). Ceux-ci sont encore aggravés par les carences nutritionnelles en acides gras poly-insaturés $\Omega 3$, hélas omniprésentes.

Nous sommes d'autant plus confortés dans ces approches thérapeutiques naturelles que certaines pratiques destinées à soigner les enfants infectés et fiévreux, en vogue depuis quelques décennies, pourraient intervenir dans la multiplication des cas d'autisme. C'est ainsi que les antibiotiques à large spectre (aminoglycosides) sont de plus en plus mis sur la sellette [32], ce qui est plausible vu leur impact désastreux sur la microflore intestinale commensale.

Mais voici qu'un article publié sur le net (donc non encore paru !) le 2 septembre 2003, par *BMC Pediatrics* [33], met en cause l'utilisation systématique des antipyrétiques pour faire tomber la fièvre des enfants malades, « ce qui va contre un processus ayant évolué depuis des millions d'années pour nous protéger des attaques microbiennes » [33]. C'est une piste à suivre. Nous voilà d'autant plus motivés pour utiliser les immunostimulants naturels qu'offre la médecine fonctionnelle et dont nous avons parlé dans le numéro précédent de cette revue.

Dr Georges Mouton

1. White, J.F., *Intestinal pathophysiology in autism*. Exp Biol Med (Maywood), 2003. **228**(6): p. 639-49.
2. Rapin, I., *Autism*. N Engl J Med, 1997. **337**(2): p. 97-104.
3. Deykin, E.Y. and B. MacMahon, *The incidence of seizures among children with autistic symptoms*. Am J Psychiatry, 1979. **136**(10): p. 1310-2.
4. Volkmar, F.R. and D.S. Nelson, *Seizure disorders in autism*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1990. **29**(1): p. 127-9.
5. Tuchman, R.F. and I. Rapin, *Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates*. Pediatrics, 1997. **99**(4): p. 560-6.
6. Ritvo, E.R., et al., *The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: prevalence*. Am J Psychiatry, 1989. **146**(2): p. 194-9.
7. Yeargin-Allsopp, M., et al., *Prevalence of autism in a US metropolitan area*. Jama, 2003. **289**(1): p. 49-55.
8. Bertrand, J., et al., *Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation*. Pediatrics, 2001. **108**(5): p. 1155-61.
9. Gillberg, C. and L. Wing, *Autism: not an extremely rare disorder*. Acta Psychiatr Scand, 1999. **99**(6): p. 399-406.
10. Wakefield, A.J., et al., *Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children*. Lancet, 1998. **351**(9103): p. 637-41.
11. Wakefield, A.J., et al., *Enterocolitis in children with developmental disorders*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(9): p. 2285-95.
12. Sabra, A., J.A. Bellanti, and A.R. Colon, *Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children*. Lancet, 1998. **352**(9123): p. 234-5.
13. Quigley, E.M. and D. Hurley, *Autism and the gastrointestinal tract*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(9): p. 2154-6.
14. Furlano, R.I., et al., *Colonic CD8 and gamma delta T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism*. J Pediatr, 2001. **138**(3): p. 366-72.
15. Warren, R.P., et al., *Brief report: immunoglobulin A deficiency in a subset of autistic subjects*. J Autism Dev Disord, 1997. **27**(2): p. 187-92.
16. Horvath, K., et al., *Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder*. J Pediatr, 1999. **135**(5): p. 559-63.
17. Wakefield, A.J., et al., *Review article: the concept of entero-colonic encephalopathy, autism and opioid receptor ligands*. Aliment Pharmacol Ther, 2002. **16**(4): p. 663-74.
18. D'Eufemia, P., et al., *Abnormal intestinal permeability in children with autism*. Acta Paediatr, 1996. **85**(9): p. 1076-9.
19. Lucarelli, S., et al., *Food allergy and infantile autism*. Panminerva Med, 1995. **37**(3): p. 137-41.
20. Alberti, A., et al., *Sulphation deficit in "low-functioning" autistic children: a pilot study*. Biol Psychiatry, 1999. **46**(3): p. 420-4.
21. Kidd, P.M., *Autism, an extreme challenge to integrative medicine. Part: 1: The knowledge base*. Altern Med Rev, 2002. **7**(4): p. 292-316.
22. Kidd, P.M., *Autism, an extreme challenge to integrative medicine. Part 2: medical management*. Altern Med Rev, 2002. **7**(6): p. 472-99.
23. Knivsber, A.M., K.L. Reichelt, and M. Nodland, *Reports on dietary intervention in autistic disorders*. Nutr Neurosci, 2001. **4**(1): p. 25-37.
24. Jyonouchi, H., S. Sun, and N. Itokazu, *Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder*. Neuropsychobiology, 2002. **46**(2): p. 76-84.
25. Knivsberg, A.M., et al., *A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes*. Nutr Neurosci, 2002. **5**(4): p. 251-61.
26. 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**(4): p. 261-9.
27. Brownstein, M.J., *A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(12): p. 5391-3.
28. Israngkun, P.P., et al., *Potential biochemical markers for infantile autism*. Neurochem Pathol, 1986. **5**(1): p. 51-70.
29. Whiteley, P. and P. Shattock, *Biochemical aspects in autism spectrum disorders: updating the opioid-excess theory and presenting new opportunities for biomedical intervention*. Expert Opin Ther Targets, 2002. **6**(2): p. 175-83.
30. Reichelt, K.L. and A.M. Knivsberg, *Can the pathophysiology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides?* Nutr Neurosci, 2003. **6**(1): p. 19-28.
31. Wakefield, A.J., *The gut-brain axis in childhood developmental disorders*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002. **34** Suppl 1: p. S14-7.
32. Manev, R. and H. Manev, *Aminoglycoside antibiotics and autism: a speculative hypothesis*. BMC Psychiatry, 2001. **1**(1): p. 5.
33. Torres, A.R., *Is fever suppression involved in the etiology of autism and neurodevelopmental disorders?* BMC Pediatr, 2003. **3**(1): p. 9.