

Nutrition et comportement alimentaire

Statut et enquête nutritionnelle des enfants autistes

Catherine Pienkowski, M. Tauber, Unité d'Endocrinologie,
Génétique et Gynécologie Médicale, Hôpital des Enfants, CHU Toulouse 31026
Bernadette Rogé, Centre d'évaluation de l'Autisme, CHU La Grave, Toulouse 31026

Le syndrome autistique se définit comme un ensemble d'anomalies comportementales caractérisé par un déficit des interactions sociales associant des troubles déficitaires du langage et des expressions de communication. Ces troubles du comportement peuvent se manifester très tôt, dès les premiers mois de vie et peuvent revêtir différentes expressions cliniques avec un déficit cognitif caractéristique et pose le problème des investigations métaboliques et génétiques à réaliser pour éliminer de nombreuses affections métaboliques et génétiques (1-2). Par ailleurs, nutrition et syndrome autistique sont étroitement liés dans bien des domaines et plusieurs hypothèses ont évoqué la possibilité d'un dysfonctionnement des neurotransmetteurs ou des neuropeptides comme un excès de sérotonine ou de norepinephrine (3).

Du fait des difficultés alimentaires parfois majeures rencontrées par certains parents dont les enfants sont atteints d'autisme, il nous est apparu intéressant d'approfondir notre recherche en effectuant une enquête nutritionnelle chez 26 enfants dont nous rapportons les données et les résultats.

Population et méthode d'exploration

Les patients ont été pris en charge durant ces 6 derniers mois dans le Centre d'évaluation de l'Autisme à raison d'une famille par semaine, 26 au total, 22 garçons et 4 filles. La consultation de pédiatrie est effectuée en début de semaine, un examen clinique complet permet de noter le poids, la taille, le périmètre crânien, de calculer l'indice de masse corporelle ou Body Mass Index (BMI) (4). Ces données ainsi que celles du carnet de santé permettent de tracer la courbe de croissance staturo-pondérale et de noter les mensurations de l'enfant en déviation standard ou DS, c'est à dire d'apprécier les données par rapport à la moyenne des tailles et des poids de la population générale à un âge donné. La stature est normale pour une taille comprise entre - 2 DS et + 2DS (Courbe de Sempé) (4). Le calcul du BMI s'effectue selon la formule Poids (kg)/ Taille au carré (m). Les variations par rapport à la courbe sont exprimées en centiles. L'obésité est définie pour un BMI supérieur au 90^{ème} percentile et la maigreur pour un BMI inférieur au 3^{ème} percentile. L'interrogatoire permet de préciser tous les antécédents personnels et familiaux et d'établir l'arbre généalogique. L'enquête nutritionnelle est effectuée au cours

de cette même consultation, elle permet de rassembler les données relatives à l'alimentation aussi bien sur un plan qualitatif que quantitatif et les différents items demandés sont reportés sur le tableau 1. Une prise de sang complète est programmée dans la semaine, avec l'accord de la famille, pour dépister une anomalie métabolique. Un dosage en biologie moléculaire permet d'éliminer un syndrome d'X fragile (1).

L'évaluation de l'intensité de l'autisme est effectuée grâce à une échelle d'évaluation, le Childhood Autism Rating Scale ou CARS (5) portant sur 15 items et permettant d'aboutir à un score chiffré (tableau 2). Les enfants qui ont un score inférieur à 30 sont considérés comme non autistes, et supérieur ou égal à 30 comme autistes. Les scores entre 30 et 36.5 correspondent à un autisme léger à moyen et ceux allant de 37 à 60 à un autisme sévère.



Analyses statistiques

En ce qui concerne l'analyse statistique descriptive, les résultats sont exprimés en moyenne plus ou moins une déviation standard. Les comparaisons entre les différents groupes utilisent des tests non paramétriques et notamment le test U de Mann et Whitney, qui est la version non paramétrique du test t sur série indépendante.

Résultats

Vingt six enfants, 22 garçons et 4 filles, ont été évalués dans le centre durant ces 6 derniers mois.

Leur âge chronologique moyen est de 7.7 ans $\pm$ 4 ans (extrêmes 2.2 à 20.5 ans).

Les données de l'anamnèse

L'interrogatoire n'a pas permis de noter d'anomalie dans la période néonatale : la taille moyenne de naissance est 50 cm $\pm$ 1.8 cm (extrême 46 à 52.5 cm), le poids moyen de naissance est normal à 3.1 $\pm$ 0.43 kg (extrême 2.26 à 4 kg), le terme moyen est de 39.8 semaines.

Deux enfants ont été adoptés à quelques mois de vie. Aucun enfant n'est né pré-terme et aucun ne présente à la naissance de retard de croissance intra-utérin ni d'hypotrophie. A noter que 2 enfants ont été pris en charge pour une comitialité précoce, un enfant présente une maladie de Reckling-Hausen. Pour un autre enfant, le diagnostic de leucomalacie a été porté après de graves problèmes néonataux de réanimation. Les tailles parentales se situent en moyenne à 163.9 cm pour les mères et 176.2 cm pour les pères, elles se situent donc dans la moyenne des tailles adultes de la population générale.

Les données cliniques

Le poids moyen est de 24.7 $\pm$ 8.3 Kg soit + 0.3 $\pm$ 1.8 DS pour une taille moyenne de 120.5 $\pm$ 0.18 cm soit - 0.1 $\pm$ 1.4 DS. Le BMI moyen est de 16.5 $\pm$ 2.1 kg/m². Le périmètre crânien est en moyenne de 52.3 $\pm$ 1.9 cm soit + 1.8 $\pm$ 1.6 DS. Ces éléments cliniques font apparaître que 5 enfants présentent une obésité, un seul enfant est maigre. En ce qui concerne la taille, 5 enfants présentent un retard de taille, un seul enfant est de grande taille avec une moyenne de taille parentale dans la normale. Un seul enfant cumule à la fois une petite taille et une obésité et pour lequel des investigations à visée endocrinienne et génétique ont été proposées car ses parents sont de taille normale.

Evaluation de l'autisme

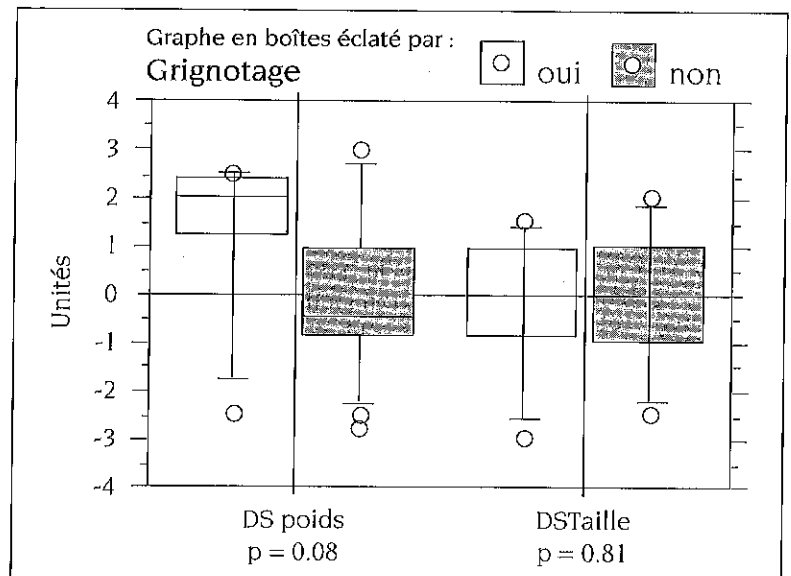
L'étude de la CARS réalisée dans 26 cas donne un score moyen de 36.1 $\pm$ 3.3, les extrêmes allant d'un minimum de 30 à un maximum de 43.5. Neuf enfants présentent un autisme sévère et 17 enfants un autisme léger à moyen. Le Groupe 1 représente les enfants ayant un autisme léger à moyen et le groupe 2 les enfants atteints d'un autisme sévère.

Enquête nutritionnelle

L'enquête nutritionnelle permet de noter que les enfants font en général 4 repas dans la journée : petit-déjeuner, déjeuner, goûter, dîner. L'âge de passage à une alimentation en morceaux est de 4.1 $\pm$ 2.1 ans (extrêmes 2 à 8 ans). Lors de l'étude, 20 enfants ont une alimentation diversifiée et avec des morceaux alors que 6 enfants âgés en moyenne de 5.0 $\pm$ 2.8 ans ont encore une alimentation liquide voire mixée. En ce qui concerne leur appétence, il faut noter que 4 enfants ont une appétence particulière pour les aliments salés et resalent volontiers leur mets, 9 enfants mangent très sucré et notamment des sucreries et des gâteaux.

• Grignotage

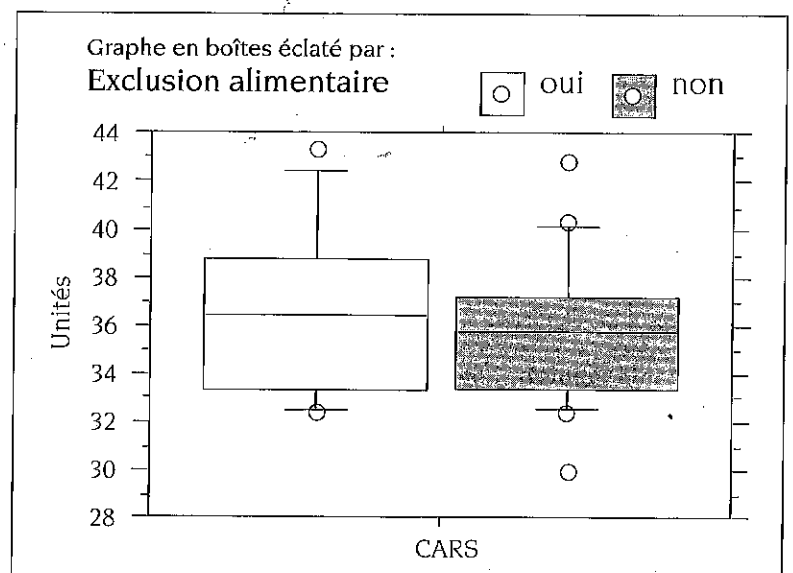
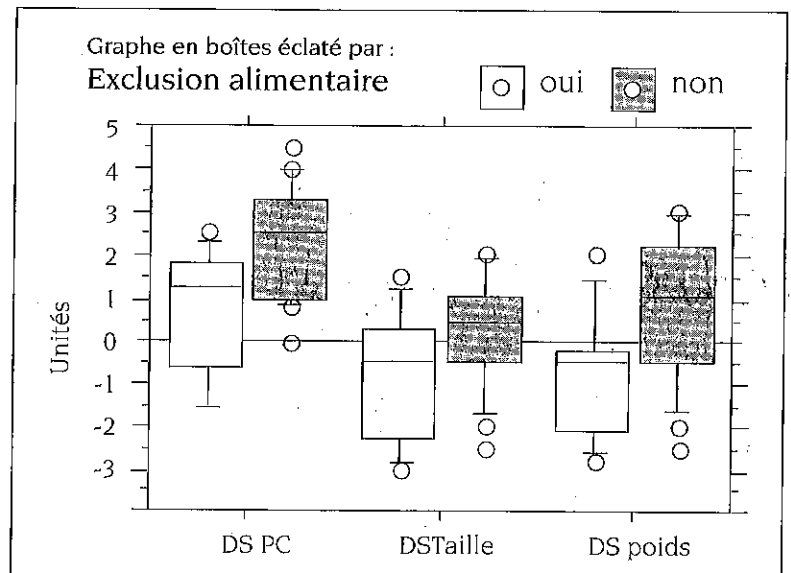
Sept enfants grignotent entre les repas et leur poids en DS est supérieur à celui des enfants qui ne grignotent pas (différence non significative $p = 0.08$) mais il n'existe pas de différence de taille ni de degré d'autisme.



• Exclusion alimentaire

Sur un plan qualitatif, 13 enfants présentent des carences alimentaires : en vitamines et en fibres pour 5 d'entre eux qui ne mangent aucun fruit et aucun légume vert, 5 enfants sont carencés en protéides avec exclusion quasi-complète de la viande et poisson, 3 enfants ne prennent aucun laitage et leur absorption de calcium est nettement inférieure à la normale. Ces restrictions alimentaires ont une influence négative significative sur la courbe pondérale ($p = 0.02$) et non sur la taille en DS ($p = 0.11$). Le périmètre crânien exprimé en DS est significativement plus bas ($p = 0.04$).

Toutefois on ne note pas de différence d'atteinte autistique dans le groupe avec exclusion alimentaire.



• Evaluation selon le degré d'autisme

Les différentes données cliniques ont été étudiées dans les deux sous-groupes définis selon la catégorie d'autisme. Il est à noter que dans le groupe d'autisme sévère ou groupe 2, les enfants présentent un retard de taille significativement plus important ($p = 0.006$) et leur taille est située dans la partie inférieure de la normale à -1.2 déviation standard, toutefois les autres paramètres ne sont pas différents. Les résultats sont les suivants :

Données	Groupe 1 Autisme Léger à Moyen N = 17	Groupe 2 Autisme Sévère N = 9	Valeur du p
Age Chronologique	6.9 $\pm$ 2.9 ans	9.7 $\pm$ 5.4 ans	0.17 (NS)
CARS	34.2 $\pm$ 1.9	39.5 $\pm$ 2.5	
Périmètre crânien (PC)	52.5 $\pm$ 1.8 cm	51.5 $\pm$ 1.7 cm	0.16 (NS)
DS PC	2.0 $\pm$ 1.6	1.2 $\pm$ 1.4	0.21 (NS)
Taille	119.2 $\pm$ 0.1 cm	123.9 $\pm$ 0.2 cm	0.53 (NS)
DS de Taille	0.3 $\pm$ 1.0	-1.2 $\pm$ 1.3	0.006 (S)++
Poids	23.6 $\pm$ 7.5 kg	26.8 $\pm$ 10.0 kg	0.55 (NS)
DS de Poids	0.5 $\pm$ 1.6	-0.4 $\pm$ 1.9	0.18 (NS)
BMI	16.3 $\pm$ 2.0 kg/m ²	17.0 $\pm$ 2.2 kg/m ²	0.50 (NS)

Données biologiques

Tous les enfants ont eu un bilan biologique. Le bilan phosphocalcique et vitaminique est normal dans tous les cas. Aucun enfant ne présente de rachitisme, mais des conseils diététiques ont été donnés pour les enfants excluant les laitages. La biologie moléculaire à la recherche de la mutation X fragile est négative dans tous les cas. Une attention particulière et les investigations ont été réalisées chez les filles pour éliminer un syndrome de Rett.

Discussion

Nutrition et autisme sont très intriqués dans différents domaines. L'un est marqué par la sélection de la nourriture dans l'autisme et l'autre est l'utilisation de régimes particuliers dans le cas de maladies métaboliques pour éviter le retentissement sur le développement de l'enfant avec parfois l'apparition de traits autistiques. Ceci amène à se poser deux questions : l'autisme a-t-il une influence sur l'alimentation et inversement l'alimentation et les restrictions alimentaires peuvent-elles avoir des conséquences sur la gravité de l'autisme ?

Certaines maladies métaboliques d'accumulation comme l'hyperphénylalaninémie crée des dommages cérébraux. C'est une maladie autosomique récessive marquée par un déficit enzymatique en phénylalanine hydroxylase ou plus rarement par déficience du Cofacteur Biotéine (6). Il existe dans ce cas une anomalie de conversion en un autre acide aminé, la tyrosine qui est un des précurseur de la voie des catécholamines et des neurotransmetteurs. Sur un plan clinique, l'enfant naît normal, mais après quelques semaines d'alimentation, les premiers signes apparaissent et vont jusqu'à une détérioration mentale assez caractéristique, marquée par des stéréotypies, une athétose, une hyperactivité, une comitialité dans 1/4 des cas. Si au contraire, l'apport alimentaire est contrôlé, l'enfant se développe normalement, moyennant des contrôles sanguins répétés. Le régime d'exclusion est progressivement arrêté vers l'âge de 6 ans. Actuellement tous les enfants sont dépistés à la naissance par la réalisation d'un test de Guthrie. Aucun enfant ne présente dans notre étude cette pathologie et l'interrogatoire familial ne note pas d'atteinte maternelle. D'autres états pathologiques peuvent influencer le développement cérébral de l'enfant par leur incidence sur certains neurotransmetteurs (récepteur cholinergique et monoaminergique) comme une hypothyroïdie maternelle non traitée pendant la grossesse, les états d'hyperamoniémie de l'enfant (7-8).

Chez certains enfants autistes, le refus de changement et leur conduite stéréotypée affectent leur alimentation (9). Les enfants peuvent refuser de manger certains aliments, ce qui nécessite de dépister certaines carences nutritionnelles. Dans notre étude, 12 enfants présentent des exclusions dans certaines catégories alimentaires notamment protidiques et calciques. Les bilans sanguins réalisés n'ont pas mis en évidence d'atteinte pathologique nutritionnelle ou vitaminique, mais néanmoins on peut noter une influence négative sur leur développement

pondéral sans qu'il y ait dans ce groupe de différence significative du CARS. Le grignotage, l'appétence particulière pour le sucre ou le sel, l'autonomisation par rapport à la nourriture ne sont pas un indice de sévérité d'autisme.

Plusieurs études font référence à un dysfonctionnement des neurotransmetteurs et notamment il est important de souligner le rôle majeur de l'acétyl choline et du système cholinergique qui est un des plus importants systèmes de neurotransmission et dont la connaissance en thérapeutique des agonistes et des antagonistes peut être une voie d'avenir en psychopharmacologie (10 - 11). Le rôle de la sérotonine prend toute son importance dans le mécanisme de la satiété, mais les résultats sont parfois non probants dans l'autisme. Il existe encore bien des hypothèses non vérifiées dans la pathogénie de l'autisme et probablement que d'autres molécules restent à découvrir. Des études récentes sur le Nerve Growth Factor semblent au moins encourageante en pratique clinique pour différencier l'autisme du syndrome de Rett (12).

D'autres approches comme l'imagerie fonctionnelle cérébrale seront également des techniques d'avenir en étudiant l'activité des neuro-récepteurs, et notamment la Positron Emission Tomographie ou PET Scan pourra certainement être informative dans les dysfonctionnements de l'autisme (13).

En conclusion, même si les mécanismes physiopathologiques de l'autisme sont encore mal connus, nous insistons sur le rôle du pédiatre dans la prise en charge nutritionnelle des enfants autistes car celle-ci est indispensable pour améliorer leur statut clinique et notamment pondéral lorsque les exclusions alimentaires sont manifestes.

TABLEAU 1 - ENQUETE ALIMENTAIRE

Date _____
Nom _____ Prénom _____ AC _____

Taille de Naissance	Poids de Naissance	Terme

Taille	Poids	BMI	PC	Taille Mère
				Taille Père
DS	DS	Percentile	DS	

Stature	Morphotype
Petit	Obèse
Normal	Maigre
Grand	Normal

ASPECT QUANTITATIF

	Absent	Normal	Copieux	Léger
• Déjeuner				
• Midi				
• Goûter				
• Dîner				

GRIGNOTAGE	OUI	NON
------------	-----	-----

APPETENCE PARTICULIERE

Salé	Sucré	Epicé	Autre
------	-------	-------	-------

EXCLUSION D'ALIMENTS

Laitages	Viande	Légumes	Fruits	Pain/céréales
----------	--------	---------	--------	---------------

RYTHME DES REPAS/NOMBRE DE REPAS/HORAIRES/CANTINE

• Petit Déjeuner			
• Déjeuner			
• Goûter			
• Dîner			

MODE ALIMENTAIRE	Comportement alimentaire
Morceaux	Autonome
Age de passage morceaux	Age d'autonomie
Mixé	Assisté

TABLEAU 2

ECHELLE D'EVALUATION DE L'AUTISME INFANTILE CARS

E. SCHOPLER, R. REICHLER, B. ROCHEN-RENNER

Rationnel de 15 items :

- 3 - Relations sociales :
- 5 - Imitations
- 6 - Réponses Emotionnelles
- 7 - Utilisation du Corps
- 8 - Utilisation des Objets
- 9 - Adaptation au Changement
- 10 - Réponses Visuelles
- 11 - Réponses Auditives
- 12 - Goût- Odorat- Toucher
- 13 - Peur- Anxiété
- 14 - Communication Verbale
- 15 - Communication Non Verbale
- 16 - Niveau d'Activité
- 17 - Niveau Intellectuel et Homogénéité du Fonctionnement intellectuel
- 18 - Impression Générale

Cotations :

Cotation de 1 (normal pour l'âge)
à 4 (sévérement anormal pour l'âge)

Interprétation des scores du CARS :

Score Total CARS	Catégorie de diagnostic	Degré d'Autisme
15 - 29.5	Non Autiste	Non Autiste
30 - 36.5	Autiste	Autisme Léger
37 - 60	Autiste	Autisme Sévère

Bibliographie

- 1 - Monet F, Simon-Bouy B. Biologie moléculaire du syndrome de l'X fragile : données récentes et applications diagnostiques. *Arch Pédiat*. 1996 ; 3 : 814-821
- 2 - Naidu S, Hyman S, Harris-Castora F. Rett-syndrome studies of natural history and search for genetic marker. *Neuropediatrics*, 1995 ; 2 : 63-66
- 3 - Anderson GM, Freedman DX, Cohen DJ, Volkmar, et al. Whole blood serotonin in autistic and normal subjects. *J Child Psychol Psychiatry* 1987 ; 26 : 885-900.
- 4 - Sempe M, Pedron G. *Courbes de la croissance somatique et des accroissements staturo-pondéraux des garçons et des filles. Etude semi-longitudinale 1953-1975*, Simep éditions. Lyon-Villeurbanne.
- 5 - Schopler E, Reichler RJ, De Vellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism : Childhood autism rating scale. *J Autism Dev Disord* 1980; 10 : 91-103.
- 6 - Holtzmann NA, Kronmal RA, Van Dorninck W et al. Effect of age at loss of dietary control on intellectual performance and behavior of children with phenylketonuria. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 593.
- 7 - Evans IM, Sinha AK, Pickard MR, Edwards PR et al. Maternal hypothyroxinemia disrupts neurotransmitter metabolic enzymes in developing brain. *J Endocrinol* 1999; 161: 273-279.
- 8 - Butterworth RF. Effect of hyperammonaemia on brain function. *J Inher Metab Dis* 1998 ; 21 Suppl 1: 6-20.
- 9 - Ferri R. Feeding behavior in a group of autistic mentally retarded children. 5th Congress Autism-Europe. Barcelona 3-5 May 1996.
- 10 - Perry E, Walker M, Grace J, Peny R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci* 1999 ; 22 : 273-80.
- 11 - Messahel S, Pheasant AF, Pall H et al. Urmay levels of neopterin and bioppterin in autism. *Neurosci Lett* 1998; 241:17-20.
- 12 - Riikönen R, Vanhala R. Levels of cerebrospinal fluid nerve-growth factor differ in infantile autism and Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1999 ; 41 148-152
- 13 - Morgan AF, Brodie JD, Dewey SL. What are we measuring with PET ? *Q J Nucl Med* 1998 ; 43 : 151-157

Dans le cadre général du comportement autistique, le comportement alimentaire peut être considéré comme une bizarrerie supplémentaire. Or, de la même façon qu'en étudiant le comportement des autistes on retrouve une logique qui n'est pas la nôtre, l'étude de leur comportement alimentaire montre qu'il semble obéir à des mécanismes qui ne sont pas aléatoires.

Enquête sur le comportement alimentaire d'un groupe d'enfants autistes de 6 à 8 ans : comparaison qualitative et quantitative avec un groupe d'enfants témoin du même âge

Gianfranco Valent

Une étude a été récemment réalisée par deux élèves ingénieurs agronomes de l'Institut National Agronomique de Paris-Grignon (INA PG) dans le cadre de leur spécialisation en nutrition humaine. Elle a permis de comparer le comportement et la consommation alimentaire d'enfants autistes et d'enfants témoins âgés de 6 à 8 ans, et a conduit à la mise en évidence de quelques points intéressants.

Il n'existe qu'un seul autre travail publié sur ce thème, il date déjà de 1986 (18).

Il comparait 40 autistes et 39 témoins et mettait en évidence la fréquence des «cravings» chez les autistes ainsi qu'une tendance chez les parents de ces enfants à établir un lien entre l'alimentation et les troubles comportementaux de leurs enfants : chez 8 enfants parmi 21 qui avaient un comportement d'addiction net, les parents décrivaient une association entre la perturbation du comportement et l'ingestion des aliments recherchés.

Autre élément intéressant : la fréquence anormalement élevée des arthrites rhumatoïdes et des colites chez les mères d'enfants autistes.

Il n'avait pas été mis en évidence de différence de consommation concernant tel ou tel groupe d'aliments entre autistes et témoins en moyenne. Les groupes d'enfants constitués étaient trop hétérogènes et la moyenne d'âge trop élevée : autistes 10,6 +/- 4,3 ans ; témoins 8,8 +/- 4,8 ans. En effet ces comportements d'addiction sont souvent beaucoup plus nets quand les enfants ont moins de 8 ans. C'est pourquoi la tranche d'âge retenue pour l'étude de l'INA PG est 6-8 ans de façon à avoir des enfants dont le diagnostic était bien établi mais qui avaient conservé un comportement alimentaire marqué.

La préoccupation majeure qui apparaît dans les quelques articles ayant trait au comportement alimentaire des personnes handicapées mentales est de savoir si la ration est bien équilibrée (22). Des comportements d'addiction sont

mentionnés dans le cas du syndrome de Rett (22) sans préciser s'il s'agit d'un type d'aliments particuliers. Il est rarement fait mention d'une influence de l'alimentation sur le fonctionnement cérébral.

En dehors de l'autisme, par contre, de nombreux travaux étudient ces relations complexes entre nutrition, comportement et fonctionnement cérébral : il s'agit de travaux expérimentaux (2, 5, 17, 26), d'essais cliniques (1, 16, 24), d'enquêtes épidémiologiques (4, 11) et aussi d'articles de synthèse (8, 9).

Enquête INA PG

L'étude réalisée par les étudiants de l'INA PG avait pour but de préciser et quantifier ces comportements d'addiction observés chez les enfants autistes.

L'hypothèse de travail est en grande partie inspirée de ce que l'on appelle «l'hypothèse opioïde» : elle fait le rapprochement entre, d'une part, la mise en évidence déjà bien documentée d'un dysfonctionnement du système opioïde endogène chez les enfants autistes (11, 12, 13), et, d'autre part, la présence démontrée de séquences à action opioïde dans les molécules de gliadine (présente dans les céréales panifiables) et dans la caséine (3, 7, 14, 27). Le passage de ces fragments biologiquement actifs à travers la BHM (6, 15) a, par ailleurs, été mis en évidence. Cette hypothèse est largement expliquée dans divers articles (19, 20, 21, 23, 25).

Recueil des informations

Le recrutement des enfants autistes s'est fait au sein d'une population ayant répondu à une enquête par mailing à l'initiative d'Autisme

France sur le thème de la prise en charge des personnes autistes : sur un envoi de

1200 questionnaires, le taux de réponse a été de 35%, et parmi ceux-ci, il y avait environ 80 familles ayant des enfants de moins de 8 ans. Celles-ci ont été contac-

tées par courrier : 50 ont répondu en donnant leur accord et ont donc reçu un questionnaire à remplir. 35 questionnaires ont été retournés dans les délais prévus pour traiter les données et 20 d'entre eux correspondaient aux critères prévus (6-8 ans, une semaine entière de notation, précision de la notation) ; les quinze autres ont été gardées seulement pour l'aspect qualitatif. La quantité d'exclus de l'analyse quantitative s'explique par le large recrutement de départ (enfants de moins de 8 ans) dans le but d'obtenir un maximum d'informations et ne pas exclure des familles qui avaient fait la

démarche de participer. Ceci a demandé à posteriori une sélection plus importante que pour le groupe de témoins.

Le recrutement des témoins (16 enfants de 6 à 8 ans) s'est fait dans les familles des deux étudiants agronomes (l'un dans la région parisienne, l'autre dans le sud-ouest). Le niveau socio-économique correspond à la catégorie cadre supérieurs. Celui des parents d'enfants autistes est plus largement distribué sur plusieurs catégories socio-économiques.

Le questionnaire permettait de collecter deux types de données :

- d'une part le relevé quantitatif des aliments consommés pendant une semaine de sept jours consécutifs (mesure par pesage ou estimation à partir d'un livret aidant à l'estimation des poids des rations de type SUVIMAX).
- d'autre part des renseignements d'ordre qualitatif sur le comportement alimentaire : préférences et dégoûts, troubles digestifs, historique du comportement alimentaire, comparaison avec la fratrie si elle existe...

Traitement des données

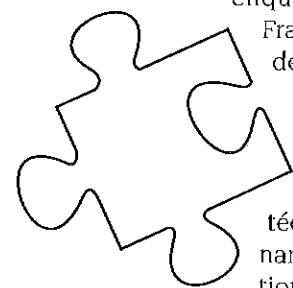
Pour chaque questionnaire qui a été traité, il a été tout d'abord établi, avec l'aide du logiciel «Régat», le profil de consommation de chaque enfant en catégories d'aliments.

Il a été choisi de considérer, en plus des catégories d'aliments classiques, des catégories d'aliments en fonction de la présence ou non de certaines protéines telles que gluten ou caséine. C'est ainsi que l'on a, par exemple, choisi de distinguer les aliments à base de blé, qui est une céréale qui contient énormément de gluten (80% des protéines du blé) de ceux à base de maïs ou de riz dont les protéines de réserve ont une séquence très différente.

Dans le cadre de l'hypothèse opioïde, les groupes les plus intéressants sont «blé, pain, pâtes», car ce sont les aliments qui en proportion contiennent le plus de gluten, et le groupe laitages car ce sont les aliments qui contiennent de la caséine.

Pour chaque individu, il a été élaboré, sous forme de «camembert», un profil de consommation en énergie et en protéines apportés par chaque type d'aliments.

Le logiciel «SAS» a été utilisé pour déterminer quelles étaient les catégories pour lesquelles les différences observées sur ces camemberts sont significatives.



Résultats

Plusieurs remarques ont été faites :

- les autistes consomment significativement plus de lait et de produits laitiers (fromage, yaourts...) que les enfants témoins (35% de leur apport hebdomadaire en protéines provient des produits laitiers contre 26% pour les témoins).
- il y a une différence significative si l'on additionne les catégories blé et gâteaux (boulangerie) : les enfants autistes en mangent plus (19% de leur apport en protéines) que les enfants témoins (14%).
- une troisième catégorie importante présente des différences significatives : la viande (y compris poisson et charcuterie). En effet, elle représente une plus grande part des apports de protéines chez les témoins (38%) que chez les autistes (31%).
- aucune différence significative à 5% n'est visible si l'on étudie les variables en fonction des autres facteurs, si ce n'est la quantité d'aliments ingérés (énergie et protéines) avec l'âge et la taille, ce qui n'est pas surprenant. On peut d'ailleurs noter qu'il n'y a aucune différence liée au sexe, ce qui peut surprendre, mais renforce l'idée qu'il y a bel et bien une différence de comportement alimentaire entre témoins et autistes ; le facteur qui explique des différences de consommation n'est pas ici le sexe, ni l'âge, ni le poids, mais l'autisme.

Après cette première analyse, les variations de consommation au sein des deux groupes ont été analysées. On remarque tout d'abord que les écarts type sont toujours plus élevés au sein du groupe autiste qu'au sein du groupe témoin, c'est à dire que globalement la consommation du groupe d'enfants témoins est beaucoup plus homogène que pour le groupe d'autistes. La viande est la catégorie pour laquelle l'écart type est le plus proche de celui des enfants témoins, et c'est principalement pour le blé et le lait que les distributions sont beaucoup plus larges que pour les témoins. On remarque par ailleurs que les forts consommateurs de lait sont de faibles consommateurs de blé et inversement.

Il semble tout de même important de rappeler ici que la précision des recueils alimentaires, et ce malgré tous les efforts faits par les familles, ne peut être absolue et d'autre part que la conversion réalisée par Régis est faite sur la base d'aliments standards et donc que l'on peut s'attendre au maximum à des précisions de l'ordre de 70 à 80 % par rapport à la consommation réelle. Le fait d'observer des différences significatives de consommation tend donc d'autant plus à faire croire qu'il y a effectivement en moyenne des différences de consommation entre enfants autistes et témoins. De plus les différences significatives observées portent sur les moyennes or on a constaté une hétérogénéité dans le groupe autiste. Si l'on compare les sous groupes autistes (forts consommateurs de blé et forts consommateurs de laitages) séparément avec le groupe témoins, les différences seraient encore plus nettes.

En ce qui concerne la partie qualitative de l'enquête, on a recueilli les témoignages de parents de 16 enfants témoins (âgés de 6 à 8 ans) et 31 enfants autistes (âgés de 6 à 10 ans environ). Les questionnaires destinés aux parents d'enfants autistes comportaient des questions supplémentaires, ainsi il leur était demandé de caractériser le comportement alimentaire de leur enfant par rapport à la fratrie ou à d'autres enfants normaux, et d'apporter toute sorte de renseignements liés à l'alimentation ou à leur maladie en général.

Les parents d'autistes ont trouvé que leur enfant avait un comportement alimentaire :

- pas du tout différent : 19,3%
- un peu différent : 19,3%
- nettement différent : 35,5%
- «c'est un cas à part» : 25,8%.

On constate ainsi que 61% des parents d'autistes trouvent que leur enfant a un comportement alimentaire nettement différent voire complètement différent.

Autre élément intéressant : la fréquence des troubles digestifs et/ou intolérances alimentaires : 51,6% chez les autistes contre 12,5% chez les témoins. Les troubles le plus souvent cités sont la constipation ou la diarrhée fréquente, prenant parfois des proportions vraiment hors normes. Certains vont à la selle jusqu'à sept fois par jour alors que d'autres sont parfois constipés pendant une semaine entière. Certains enfants autistes prenaient des

*...globalement
la consommation
du groupe d'enfants
témoins est beaucoup plus
homogène que pour
le groupe d'autistes.*

- (1) Carter CM, Uibanowicz M, Hemsley R, Mantilla L, Strobel S, Graham PJ, Taylor E. Effect of a few food diet in attention deficit disorder. *Archives of Disease in Childhood* 1993 ; 69 : 564-568.
- (2) Castany MA, Stepankova R, Tlaskalova H, Turner LF, Liu Z, Bures J. Study of behavior of rats with gluten-induced enteropathy *Int J Neurosci* 1995 Nov ; 83 (1-2) : 7-15.
- (3) Fukudome SI, Yoshikawa M. Opioid peptides derived from food wheat gluten : their isolation and characterisation. *FEBS* 1992 Jan ; 296 (1) : 107-111.
- (4) Gendall KA, Joyce PR, Sullivan PF, Bulik CM. Food cravers : characteristics of those who binge. *Int J Eat Disord* 1998 ; 23 : 353-360.
- (5) Harper DN, Nisbet Rh, Siegert RI. Dietary gluten and learning to attend to redundant stimuli in rats. *Biol Psychiatry* 1997 ; 42 : 1060-1066.
- (6) Hemmings WA. The entry into the brain of large molecules derived from dietary protein. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1978 Feb 23 ; 200 (1139) : 175-92.
- (7) Huebner FR, Lieberman KW, Rubino RP, Walls JS. Demonstration of high opioid-like activity in isolated peptides from wheat gluten hydrolysates. *Peptides* 1984 Nov 5 (6) : 1139-1147.
- (8) Johnson RD. Opioid involvement in feeding behaviour and the pathogenesis of certain eating disorders. *Medical hypothesis* (1995) 45, 491-497.
- (9) Kacew S, Dixit R, Ruben Z. Diet and rat strain as factors in nervous system function and influence of confounders. *Biomed Environ Sci* 1998 Sep ; 11 (3) : 203-217.
- (10) Laurent D, Tremblay R, Larivée S, Charlebois P, Gagnon C. Habitudes alimentaires et comportements agressifs de garçons canadiens-français d'âge scolaire. *Cah Nutr Diét*, XXIII, 6, 1988.
- (11) Leboyer M, Bouvard M, Lensing P, Launay JM, Tabuteau F, Arnaud P, Waller D, Plumet MH, Recasens C, Kerdelhue B, Dugas M, Panksepp J. Opioid excess hypothesis of autism : a double blind study of naltrexone. *Brain Dysfunct* 1990 ; 3 : 285-298.
- (12) Marchetti B, Scifo R, Batticane N, Scapagnini U. Immunological significance of opioid peptide dysfunction in infantile autism. *Brain Dysfunct* 1990 ; 3 : 346-354.
- (13) Panksepp J : A neurochemical theory of autism. *Trends Neurosci* 1979 ; 2 : 174-177.
- (14) Paroli E. Opioid peptides from food (the exorphins). *Wld Rev Nutr Diet* 1988 ; vol 55, pp.58-97.
- (15) Pasi A, Mahler H, Lansel N, Beinasconi C, Messiha FS. : Beta-Casomorphin-immunoreactivity in the brain stem of the human infant. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993 Jun ; 80 (3) : 305-22.
- (16) Paz A, Berry EM. Effect of meal composition on alertness and performance of hospital night-shift workers. Do mood and performance have different determinants ? *Ann Nutr Metab* 1997 ; 41 (5) : 291-298.
- (17) Peters JC, Harper AF. Adaptation of rats to diets containing different levels of protein : effects on food intake, plasma and brain amino acid concentrations and brain neurotransmitter metabolism. *J Nutr* 1985 Mar ; 115 (3) : 382-98.
- (18) Raiten DJ, Massaro T. Perspectives on the nutritional ecology of autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1986 ; 16 (2) : 133-143.
- (19) Reichelt KL, Knivsberg AM, Lind G, Nodland M. Probable etiology and possible treatment of childhood autism. *Brain Dysfunct* 1991 ; 4 : 308-319.
- (20) Reichelt KL, Knivsberg AM, Nodland M, Lind G. Nature and consequences of hyperpeptiduria and bovine casomorphins found in autistic syndromes. *Dev Brain Dysfunct* 1994 ; 7 : 71-85.
- (21) Reichelt WH, Reichelt KL. The possible role of peptides derived from food proteins in diseases of the nervous system. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease.* 1997 John Libbey & Company pp. 227-237.
- (22) Rice MA, Haas RH. The nutritional aspects of Rett Syndrome. *Journal of Child Neurology.* Vol 3/Supplement 1988.
- (23) Seim AR, Reichelt KL. An enzyme/brain barrier theory of psychiatric pathogenesis : unifying observations on phenylketonuria, autism, schizophrenia and postpartum psychosis. *Medical Hypothesis* 1995 ; 45 : 498-502.
- (24) Verger P, Lagarde D, Batejat D, Maitre JF. Influence of the composition of a meal taken after physical exercise on mood, vigilance, performance. *Physiol Behav* 1998 Jun 164 (3) : 317-22.
- (25) Williams K, Shattock P, Berney T. Proteins, peptides and autism : Part I. *Brain Dysfunct* 1991 ; 4 : 320-322.
- (26) Yokogoshi H, Hayase K, Yoshida A. The quality and quantity of dietary protein affect brain protein synthesis in rats. *J Nutr* 1992 Nov ; 122 (11) : 2210-7.
- (27) Zioudrou C, Streaty RA, Klee WA. Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins. *J Biol Chem* 1979 Apr 10 ; 254 (7) : 2446-2449.

neuroleptiques mais ce ne sont pas forcément ceux là qui ont des troubles digestifs. Les médicaments psychotropes sont souvent invoqués, en plus des troubles neurologiques eux-mêmes, pour expliquer les troubles digestifs très fréquents chez les enfants présentant des troubles neurologiques et/ou psychiatriques et de ce fait ces troubles ne font pas toujours l'objet d'investigations poussées.

Deux parents ont également noté que l'urine de leur enfant sentait particulièrement mauvais alors qu'il ou elle buvait beaucoup.

En ce qui concerne les préférences alimentaires c'est à dire les aliments qui sont réclamés préférentiellement, mais pas forcément ceux qu'il ont consommé effectivement le plus pendant cette semaine, il existe aussi des différences nettes qui recoupent assez bien les résultats quantitatifs : les enfants autistes sont moins attirés par les sucreries que les témoins, par

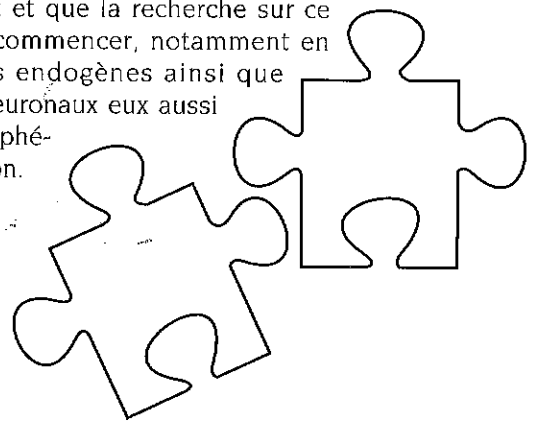
contre ils préfèrent les produits laitiers, le pain et les biscuits. Certains autistes aiment le chocolat mais pas les confiseries sucrées. Dans certains cas d'enfants autistes, l'attirance va plus loin qu'une simple préférence, ces enfants n'hésitent pas à «voler» du pain ou des yaourts qu'ils mangeraient à longueur de journée. La nécessité de rationner les enfants autistes est très fréquente (plus de 50%) et concerne presque à chaque fois les yaourts et/ou le pain. Les fruits sont les principaux aliments que les autistes n'aiment pas (45% des autistes contre 12,5% des témoins).

Ces différences de profils de consommation ne présentent naturellement pas la valeur de preuve d'une théorie ou d'une autre, mais elles vont en tout cas dans le sens d'une hypothèse nutritionnelle en liaison avec l'autisme.

Conclusion

Les comportements alimentaires excessifs de nombreux enfants autistes vis-à-vis du pain, des pâtes et des produits laitiers, sont tels qu'on pourrait parler d'addiction. Cela va dans le sens de l'hypothèse que des peptides opiacés issus du gluten et de la caséine pourraient, s'ils se trouvaient en quantité excessive dans le cerveau, participer à la pathogénie de l'autisme.

Ces différences de profils de consommation ne présentent naturellement pas la valeur de preuve d'une théorie ou d'une autre, mais elles vont en tout cas dans le sens d'une hypothèse nutritionnelle en liaison avec l'autisme. C'est en tout cas la preuve que cette hypothèse mérite d'être étudiée plus avant et que la recherche sur ce sujet ne fait que commencer, notamment en matière d'opiacés endogènes ainsi que d'autres réseaux neuronaux eux aussi impliqués dans les phénomènes d'addiction.



Comportements alimentaires particuliers et pica

Francesc Cuxart, psychologue, Université Autonome de Barcelone

Comportements alimentaires particuliers

Sisson et Van Hasselt (1989) ont classé les troubles de l'alimentation chez les populations de personnes handicapées physiques en quatre catégories :

1. Déficit d'autonomie personnelle ;
2. Comportements problématiques (se mettre en colère, prendre la nourriture des autres, etc.) ;
3. Troubles quantitatifs (ingestion trop importante ou trop peu importante de nourriture) ;
4. Sélectivité (de type ou de texture).

Le terme «pica» provient du latin et signifie dans cette langue «pie», l'oiseau omnivore par excellence, connu comme «voleur» d'objets non comestibles.

Il est cependant évident qu'à ces quatre catégories nous pourrions en ajouter une cinquième :

5. Comportements aberrants (pica, polydipsie, absence ou déficit de mastication, rumination).

Déficit d'autonomie personnelle

Il s'agit d'un problème associé à des déficits cognitifs et l'on peut difficilement penser que, à égalité de développement mental, il se produise plus fréquemment chez des sujets autistes.

Comportements problématiques

Ils sont très fréquents dans les populations souffrant d'autisme.

Troubles quantitatifs

Chez le sujet autiste, l'ingestion excessive d'aliments est plus fréquente bien que l'on observe aussi la conduite contraire (habituellement associée à des problèmes de sélectivité).

Sélectivité

Elle est très fréquente chez l'autiste, plus particulièrement pendant l'enfance.

Comportements aberrants

Si l'on met à part le pica, des cas de polydipsie ont été décrits dans des populations ayant une symptomatologie psychotique ou obsessionnelle-compulsive, très souvent associée à la conduite de pica (Rowland, 1999).

Dans ce paragraphe, le déficit ou l'absence de mastication fait référence à un comportement obsessionnel-compulsif (observable chez le sujet autiste) et non à une conséquence d'un retard du développement, étant donné que, dans ce dernier cas, ces aspects se trouveraient inclus dans le premier paragraphe.

La rumination est un trouble très peu fréquent ; il est plus habituel cependant dans des populations ayant une déficience mentale ou souffrant d'autisme.

Traitement

Les traitements les plus habituels pour ces problèmes d'alimentation sont de type éducativo-comportemental.

Pica

Définition

Le terme «pica» provient du latin et signifie dans cette langue «pie», l'oiseau omnivore par excellence, connu comme «voleur» d'objets non comestibles.

La définition la plus acceptable du terme est celle qui considère le symptôme de pica comme un comportement qui consiste à ingérer des objets non comestibles. Toutefois, ce concept est parfois étendu à l'ingestion de nourriture dans des lieux inappropriés (sol, boîte à ordures) (Albin, 1977).

Les critères diagnostiques du DSM-IV sont les suivants :

- A. L'ingestion persistante de substances non nutritives durant une période minimum d'un mois ;
- B. L'ingestion de substances non nutritives inappropriée au niveau de développement ;
- C. Le comportement alimentaire ne fait pas partie d'une pratique acceptée culturellement ;
- D. Si le comportement alimentaire se présente exclusivement en parallèle à un autre trouble mental (par ex. : retard mental, trouble généralisé du développement, schizophrénie), il est suffisamment grave pour justifier une attention clinique indépendante.

Prévalence

Il existe certaines études sur des populations présentant une déficience mentale avec des pourcentages divers : 25,8 % (Danford et Hubert, 1982); 9,2 % (McAlpine et Singh, 1986).

Quant à l'autisme, dans une étude de Kinell (1985) sur une population de 70 individus (majoritairement hospitalisés) on trouve une prévalence de 60 % (n = 42) par rapport aux 4 % du groupe contrôle (syndrome de Down).

Étiologie

Il existe différentes théories explicatives :

- 1. Déficiences de minéraux (fer, zinc, calcium) ;
- 2. Déficit de discrimination (Kanner, 1947) ;
- 3. Apprentissage (Woody, 1971) ;
- 4. Trouble obsessionnel-compulsif (Luiselli, 1996) ;
- 5. Pluricausales.

Toutefois, aucune de ces théories ne peut expliquer, par elle seule, l'ensemble des causes du pica.

Clinique

Il pourrait être utile de subdiviser la conduite de pica en deux sous-groupes :

- A. Pica indiscriminé (PI) : ingestion de n'importe quel type d'objet ou de substance ;
- B. Pica sélectif (PS) : ingestion d'objets et/ou de substances ayant certaines caractéristiques communes.

Le PI serait associé, en principe, à des déficiences mentales profondes ou à une symptomatologie obsessionnel-compulsive.

Le PS pourrait être davantage en rapport avec une symptomatologie psychotique.

Traitement

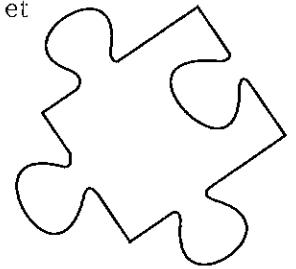
Dans la littérature scientifique apparaissent de multiples méthodes (Smith, Simson et Hirsch, 1997).

A. Comportementales

- Dispositifs externes
- Techniques d'aversion
- Restriction physique
- Surcorrection
- Entraînement à la discrimination
- Renforcement différentiel de réponse incompatible
- Interventions écologiques
- Traitements multiples

B. Médicamenteuses

- Suppléments vitaminiques
- Antagonistes dopaminergiques
- Inhibants de la captation de la sérotonine



Références bibliographiques

- Danford, D. et Hubert, A. (1982). Pica among mentally retarded adults. *American Journal of Mental Deficiency*, 87 (2), 141-146.
- Kanner, L. (1947). *Child Psychiatry*. C.C. Thomas. Springfield, Illinois.
- Kinnell, H.G. (1985). Pica as a feature of autism. *British Journal of Psychiatry*, 147, 80-82.
- Luiselli, J. (1986). Pica as Obsessive-Compulsive disorder. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 27 (2), 195-196.
- McAlpine, C. et Singh, N. (1986). Pica in institutionalised mentally retarded persons. *Journal of Mentally Deficiency Research*, 30 (2), 171-178.
- Myles, B., Sinison, R., et Hirsch, N. (1997). A review of literature on interventions to reduce pica in individuals with developmental disabilities. *Autism*, 1(1) 77-95.
- Rowland, G.H. (1999). Polydipsia in adults with learning disabilities: prevalence, presentation and aetiology. *The British Journal of Developmental Disabilities*, 44 (88) 52-62.
- Sisson, K.A. y Van Hasselt, V.B. (1989). Feeding disorders. En K. Luiselli (Ed.), *Behavioral medicine and developmental disabilities*. New-York. Springer-Verlag.
- Woody, R.H. (1971). Controlling pica via an environmental psychobehavioural strategy: with special reference to lead poisoning. *Journal of School Health*, 41, 548-555.

La relation entre nutrition et pathologie cérébrale est une idée déjà ancienne même dans le cadre de la médecine du vingtième siècle.

Interventions nutritionnelles dans le cadre de l'autisme, régimes alimentaires Revue bibliographique

Gianfranco Valent

Il y a déjà cinquante ans qu'une relation entre certains cas de schizophrénie et la consommation de blé a été suspectée (10), puis des essais de supplémentation vitaminique et minérale ont donné des améliorations dans certains cas d'autisme (1), enfin, plus récemment, quelques équipes ont exploré l'effet des régimes sans gluten et sans caséine sur des enfants autistes (38, 29, 48). Par ailleurs, les connaissances cliniques et fondamentales dans le domaine très complexe des relations entre nutrition et fonctionnement cérébral au sens large se sont accumulées mais d'énormes lacunes persistent.

Premières observations : schizophrénie et céréales

La relation entre la schizophrénie et le blé a été avancée par Dohan sur la base de constatations cliniques, c'est à dire une diminution de la durée d'internement pour les patients qui suivaient un régime sans gluten (11). Des données épidémiologiques alimentent cette suspicion, à savoir l'augmentation de la fréquence des cas de pathologies de type schizophrénie dans des zones où les habitudes alimentaires ont évolué vers le mode occidental (remplacement du riz et des tubercules locaux par les céréales panifiables) (12). D'autre part, quelques cas ont fait l'objet d'investigation poussées : recherche de fragments peptidiques d'origine alimentaire dans les urines et constatation de leur variation

en fonction du régime alimentaire en corrélation avec les modifications comportementales (41) ; normalisation de l'image cérébrale au SPECT dans un cas de schizophrénie associé à une maladie coeliaque suite au régime sans gluten, les troubles digestifs cessant en même temps que les troubles nerveux (8).

Supplémentation minérale et vitaminée

En ce qui concerne la supplémentation vitaminique et minérale, les principaux produits ayant montré une certaine action positive dans des cas d'autisme sont principalement : la vitamine C, la diméthyl-glycine (DMG), l'association vitamine B6-magnésium, le calcium.

- **La vitamine C** : son utilisation dans le cadre de l'autisme remonte à la mode de la thérapie par «megavitamines» dans les années 70 aux USA. Bien que son effet soit moins net que celui de la vitamine B6, il a pu néanmoins être mis en évidence (13) sans que l'on puisse de façon certaine donner une explication de son action, ne serait-ce que par la multiplicité des actions de la vitamine C au niveau du SNC. D'une façon générale, l'action des vitamines à haute dose dans l'autisme ne correspond pas à une correction d'une carence mais à une action pharmacologique due au fort dosage (45). Les doses préconisées sont généralement 1 à 3 g par jour, parfois beaucoup plus.

• **La DMG** : utilisée depuis les années 70 à une dose moyenne de 60 à 500 mg par jour sans qu'aucun essai contrôlé n'ait été publié. Récemment une étude de ce type n'a pas mis en évidence d'effet positif de la DMG à faibles doses sur des enfants autistes (2). La faible taille du groupe étudié (8 sujets) et les faibles doses de DMG utilisées ne permettent pas de conclure et laissent le mystère entier. Par contre, il a été démontré que la DMG à une action stimulante sur l'immunité humorale et cellulaire chez l'homme (23). De plus, il n'est pas inintéressant de noter son action expérimentale sur l'épilepsie induite par la strychnine chez le rat (17). Cette action sur l'épilepsie n'est, par contre, pas retrouvée cliniquement chez l'homme (21).

• **L'association B6-magnésium** : la recherche concernant l'effet de la vitamine B-6 sur l'autisme remonte aux années 60. D'abord en 1966 par deux neurologistes anglais (26) qui constatèrent que l'administration de 30 mg de B6 normalisait l'excrétion urinaire lors d'un test de surcharge en tryptophane chez des enfants autistes. Quelques années plus tard, un chercheur allemand observa une amélioration comportementale nette pour 12 enfants autistes sur 16 après administration de hautes doses (100 à 600 mg par jour) de B6 (3).

Dans les années 60, de nombreux parents d'enfants autistes américains essayèrent ce que l'on appelait la thérapie par mégavitamines c'est à dire l'administration PO de préparations multivitaminées à fortes doses.

Une enquête menée par Rimland sur un grand nombre d'enfants a permis de mettre en évidence que la vitamine B6 donnait les résultats les plus intéressants. L'adjonction de magnésium permettait de contrôler les quelques effets secondaires de la B6 à forte doses (irritabilité, sensibilité aux sons...) (1).

Des études cliniques ont été entreprises par la suite en France par Lelord et ses collaborateurs mettant en évidence principalement la diminution significative de l'excrétion urinaire d'acide homovanillique (HVA) ainsi que l'augmentation d'amplitude des potentiels évoqués (32), (35), (36).

Récemment, une étude en double aveugle sur 10 enfants autistes n'a pas mis en évidence d'effet positif de l'administration de B6-magnésium (16). Le faiblesse de l'effectif pourrait

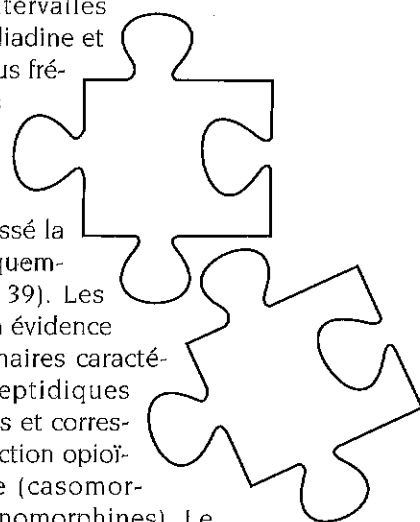
expliquer pourquoi aucune différence significative n'a été observée, les études précédentes sur des groupes plus importants ayant montré une forte hétérogénéité dans le pourcentage de réponses positives selon les groupes étudiés.

• **Le calcium** : le dosage systématique du calcium urinaire et sanguin a permis de montrer qu'il existe un sous-groupe de patients autistes chez lesquels on retrouve une hypocalciurie associée à une calcémie normale. Ce sous-groupe se caractérise d'un point de vue clinique par des automutilations oculaires et par un retard de langage très important, voire un mutisme. La pathogénie est encore inconnue mais l'apport de 2 à 3 g de calcium PO par jour permet de normaliser la calciurie, de faire disparaître les automutilations oculaires et favorise un début d'expression orale (7).

Régimes sans gluten et/ou sans caséine

Les régimes sans gluten et sans caséine ont été principalement étudiés par Reichelt en Norvège et Shattock en Grande Bretagne.

Au cours de ces études des dosages d'anticorps sériques (antigliadine, anticasséine) et une chromatographie des urines (HPLC) ont été effectués avant l'instauration du régime. Puis tout au long du régime de nouvelles analyses urinaires sont pratiquées à intervalles réguliers. Les anticorps antigliadine et anticasséine sont retrouvés plus fréquemment chez les autistes que dans la population normale, ce qui signifie seulement que des fragments de gliadine et de casséine ont passé la barrière intestinale plus fréquemment chez les autistes (33, 39). Les analyses urinaires mettent en évidence des profils d'élimination urinaires caractéristiques. Des fragments peptidiques sont retrouvés dans les urines et correspondraient aux molécules à action opioïde provenant de la casséine (casomorphines) et du gluten (gliadinomorphines). Le choix des urines comme liquide biologique objet d'analyses tient en partie au fait qu'il est facile à recueillir de façon répétée, ce qui n'est pas sans intérêt pratique lorsque l'on a affaire à des sujets autistes.



Les hypothèses pathogéniques qui vont de pair avec ces investigations font principalement intervenir des fragments peptidiques à action opioïde contenus dans la caséine (37, 49) et le gluten (19). Ces fragments parviendraient au

Toutes ces interventions diététiques sont considérées comme marginales par les différentes spécialités concernées. Elles deviennent beaucoup plus intéressantes si on en fait un sujet d'étude à part entière recadré dans le contexte général «action des nutriments sur le fonctionnement cérébral».

niveau du système nerveux central, en quantité suffisante pour perturber la synaptogénèse et le fonctionnement cérébral (39).

Une perméabilité anormale au niveau intestinal (9), associée à des déficits enzymatiques (peptidases notamment) (5, 34, 40, 42, 43) feraient ainsi partie d'un ensemble pathogénique en théorie relativement simple mais vraisemblablement très complexe dans sa réalité.

On ne peut ainsi pas exclure que d'autres séquences peptidiques aient une part dans cette pathogénie notamment

les séquences polyglutamines qui sont très caractéristiques des céréales panifiables...

Depuis que ces régimes ont été utilisés dans le cadre de l'autisme on peut retenir les caractéristiques suivantes :

- l'analyse d'urines et la recherche d'anticorps ont une bonne valeur prédictive du type de régime à essayer.
- l'amélioration est d'autant plus rapide que le régime est instauré sur un sujet jeune et correctement suivi : l'amélioration est observée en moins d'un mois sur des enfants d'environ 7 à 8 ans.
- l'effet est perceptible même au bout d'un an de régime, ce qui correspond à l'étude de suivi d'autistes sous régime pendant quatre ans (41) : les profils d'élimination urinaire continuent à se normaliser au delà d'un an voire encore au bout de quatre ans.
- les troubles digestifs souvent présents s'améliorent les premiers.
- on peut constater parfois des signes cliniques (prurit, exanthème...) correspondant à un phénomène de sevrage. Parfois on constate une aggravation comportementale apparente souvent liée à la rapidité du changement chez l'enfant par rapport à un environnement relationnel et éducatif plus ou moins figé par des mois ou des années de stagnation ou d'évolution lente. L'enfant peut ainsi devenir soudainement perturbant pour ses proches car

demandant une prise en charge totalement différente.

- la fréquence des comportements d'addiction envers le ou les types d'aliments responsables d'une partie des troubles autistiques observés. Ils semblent constituer de ce fait un élément sémiologique intéressant. Ces «cravings» semblent conforter «l'hypothèse opioïde» mais addiction n'est pas synonyme d'opioïde. Le système glutamatergique est aussi impliqué dans les phénomènes de dépendance notamment à la cocaïne et aux amphétamines (47). Et son dysfonctionnement a été récemment suggéré dans la schizophrénie (27) et l'autisme (6).

Alimentation et fonctionnement cérébral

D'autres interventions diététiques sont à mentionner : le régime céto-gène dans le syndrome de Rett (24) et dans certains cas d'épilepsie (18) qui, rappelons-le, concerne environ un quart à un tiers des autistes à partir de la puberté ; un régime dit oligoantigénique dans des cas d'épilepsie associés à la migraine (14).

Signalons aussi les 5% de cas de maladie coélique souffrant d'épilepsie occipitale avec dans la moitié de ces cas des calcifications cérébrales occipito-pariétales (22) ; l'épilepsie disparaissant en même temps que les troubles digestifs lors de l'instauration du régime sans gluten. Parfois le diagnostic de ce type d'épilepsie conduit à la découverte de la maladie coélique évoluant sur un mode fruste.

Toutes ces interventions diététiques sont considérées comme marginales par les différentes spécialités concernées. Elles deviennent beaucoup plus intéressantes si on en fait un sujet d'étude à part entière recadré dans le contexte général «action des nutriments sur le fonctionnement cérébral».

C'est un sujet extrêmement complexe car le changement de régime induit inévitablement un changement de microbisme intestinal et la part de la microflore dans l'élaboration de molécules à action biologique (polyamines notamment) pouvant interférer avec le fonctionnement cérébral a été très peu étudiée (20). Pourtant, chez certains autistes, des épisodes de candidose digestive semblent aller de pair avec des dégradations comportementales, un traitement antifongique apportant la plupart du temps une amélioration transitoire. Il s'agit d'observations parentales et d'informations délivrées par les rares professionnels s'intéres-

sant au sujet. Un seul article publié concerne ce sujet qui mériterait un peu plus d'attention (44). Signalons au passage qu'il existe d'étranges similitudes de séquences entre certaines protéines hyphales de souches pathogènes de candida (46) et des molécules de gliadine, notamment les séquences riches en glutamine et en proline.

Avant de terminer ce bref article il semble utile de faire trois dernières remarques :

- il existe une certaine réticence à concevoir une influence de l'alimentation sur le fonctionnement cérébral des enfants autistes, d'autant plus que les parents d'enfants autistes signalent parfois une dégradation comportementale très nette survenant sur un enfant au développement apparemment normal, ce qui conduit souvent à incriminer l'environnement relationnel. La part de relationnel est effectivement énorme puisque les prises en charge éducatives adaptées permettent d'améliorer de façon très nette les troubles comportementaux. Il n'en demeure pas moins qu'une régression psychomotrice constitue un symptôme majeur de maladie métabolique. Une régression à dominante psychique peut ainsi très bien correspondre à une déficience enzymatique et concerner selon les individus des enzymes différentes sous couvert d'une symptomatologie plutôt homogène.
- les pathologies métaboliques peuvent se manifester de manière brutale mais aussi, parfois, sous la forme de dégradation d'abord transitoire, parfois intermittente, puis permanente. Une déficience enzymatique peuvent rester symptomatique tant que l'environnement ne sollicite pas trop fortement l'individu qui en est porteur. Selon que le déficit porte sur telle ou telle enzyme même très proches, la différence de sensibilité au stress environnemental peut varier dans des proportions considérables (28).
- les neuromédiateurs sont, pour la plupart, soit des AA ou des dérivés d'AA, soit des peptides, ce qui conduit à incriminer des agents nutritionnels de nature peptidique ou pouvant interférer avec des agents de nature peptidique. Cela ne doit pas faire oublier l'importance de la qualité des matières grasses de la

ration. Elles ont une influence sur la composition et donc la fonctionnalité des membranes neuronales (4, 15). Ce courant de recherches déjà bien constitué a apporté des connaissances qui ont fait l'objet d'applications pratiques notamment dans la formulation des laits artificiels pour enfants.

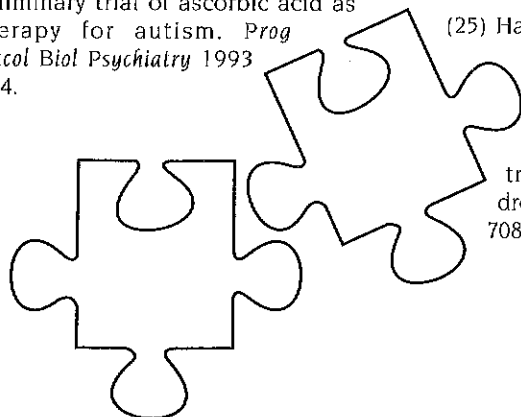
Conclusion

Ces interventions diététiques mériteraient d'être recadrées dans un ensemble plus large car l'autisme ne transforme pas un individu en une espèce à part. Si l'alimentation joue un rôle perturbateur dans le fonctionnement cérébral d'un enfant autiste, on peut s'attendre à ce qu'il existe un effet observable aussi chez les individus dits normaux et cet effet pourrait être simplement physiologique. Un certain nombre de recherches ont été menées sur ce thème. Les résultats observés sont fonction de la justesse des hypothèses de travail et de la finesse des moyens d'observation et d'analyse (25).

Or comment formuler des hypothèses de travail les plus justes possible compte tenu de la complexité du sujet ? Le nécessaire découpage d'un problème en problèmes élémentaires cher à Descartes trouve ici ses limites. Par contre, Descartes lui-même n'a jamais dit qu'il fallait tout laisser démonté en permanence. La réunion des différentes spécialités concernées par ce sujet d'étude ne peut être efficace et déboucher sur des hypothèses de travail d'une qualité à la hauteur de l'enjeu, si la gestion des interactions humaines est laissée au hasard. Certaines méthodes récentes de gestion des systèmes humains complexes peuvent trouver leur place ici et faire réellement une différence (30, 31).

Si l'alimentation joue un rôle perturbateur dans le fonctionnement cérébral d'un enfant autiste, on peut s'attendre à ce qu'il existe un effet observable aussi chez les individus dits normaux et cet effet pourrait être simplement physiologique.

- (1) *Autism Research Review International* 1987 vol 1(4)
- (2) Bolman WM, Richmond JA. : A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial of low dose dimethylglycine in patients with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 1999 Jun 29 (3) :191-4.
- (3) Bonisch F. : Experiences with pyridoxin in brain-damaged children with autistic syndrome. *Prax Kinderpsychol Kinder psychiatr* 1968 Nov-Dec ; 17(8) : 308-310.
- (4) Bourre JM, Bonneil M, Clement M, Dumont O, Durand G, Lafont H, Nalbhone G, Piciotti M. : Function of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* : 1993 Jan ; 48 (1) : 5-15.
- (5) Browson FA, Abbruscato TJ, Gillespie TJ, Hruby VJ, Davis TP. : Effect of peptidases at the blood brain barrier on the permeability of enkephalin. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 Aug ; 270 (2) : 675-80.
- (6) Carlsson ML. : Hypothesis : is infantile autism a hypoglutamatergic disorder ? Relevance of glutamate-serotonin interactions for pharmacotherapy. *J Neural Transm* (1998) 105 : 525-535.
- (7) Coleman M : Clinical Presentations of Patients with Autism and Hypocalcemia. *Dev Brain Dysfunction* 1994 ; 7 : 63-70.
- (8) De Santis A, Addolorato G, Romito A, Caputo S, Giordano A, Ganibassi G, Taranto C, Marina R, Gasbarrini G. : Schizophrenic symptoms and SPECT abnormalities in a coeliac patient : regression after a gluten-free diet. *J Intern Med* 1997 Nov ; 242 (5) :421-3.
- (9) 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 Paediatrica*, 85, 1996, 1076-1079.
- (10) Dohan FC : Wheat «consumption» and hospital admissions for schizophrenia during World War II. A preliminary report. *Am J Clin Nutr* 1966 Jan ;18 (1) : 7-10.
- (11) Dohan FC, Grasberger JC, Lowell FM, Johnston I HT Jr, Arbogast AW. : Relapsed schizophrenics : more rapid improvement on milk- and cereal-free diet. *Br J Psychiatry* 1969 May ; 115 (522) : 595-6.
- (12) Dolian FC, Harper EH, Clark MII, Rodrigue RB, Zigas V. : Is schizophrenia rare if grain is rare ? *Biol Psychiatry* 1984 ;19 : 385-399.
- (13) Dolske MC, Spollen J, McKay S, Lancashire E, Tolbert K : A preliminary trial of ascorbic acid as supplement therapy for autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993 Sep ; 17 (5) : 765-74.
- (14) Egger J, Carter CM, Soothill JF, Wilson J. : Oligoantigenic diet treatment of children with epilepsy and migraine. *The Journal of Pediatrics* January 1989 : 51-58.
- (15) Farquharson J, Jamieson EC, Abbasi KA, Ainslie Patrick WJ, Logan RW, Cockburn F. : Effect of diet on fatty acid composition of the major phospholipids of infant cerebral cortex. *Archives of Disease in Childhood* 1995 ; 72 : 198-203.
- (16) Findling RL, Maxwell K, Scotese-Wojtila L, Huang J, Yamshita T, Wiznitzer M. : High-dose pyridoxine and magnesium administration in children with autistic disorder : absence of salutary effects in a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord* 1997 Aug 27 (4) : 467-478.
- (17) Freed WJ. : Prevention of strychnine-induced seizures and death by the N-methylated glycine derivatives betaine, dimethylglycine and sarcosine. *Pharmacol Biochem Behav* Apr ; 22 (4) : 641-3.
- (18) Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LMT. : The efficacy of the ketogenic diet 1998 : a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998 Dec 102 (6) : 1358-63.
- (19) Fukudome SI, Yoshikawa M. : Opioid peptides derived from food wheat gluten : their isolation and characterisation. *FEBS* 1992 Jan ; 296 (1) : 107-111.
- (20) Gabastou JM, Nugon-Baudon L, Robeil Y, Manuel C, Vaissade P, Bourgeon E, Sibeud M, Szylit O, Bourlioux P : Digestive amines of bacterial origin and behavior disorders. A propos of a case. *P. Pathol Biol* (Paris) 1996 Apr ;44(4) :275-81.
- (21) Gascon G, Patterson B, Yearwood K, Slotnick H. : N,N dimethylglycine and epilepsy. *Epilepsia* 1989 Jan-Feb ; 30 (1) : 90-3.
- (22) Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A, Zaniboni MG. : Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian working group on coeliac disease and epilepsy. *Lancet* 1992 Aug 22 ; 340 (8817) : 439-443.
- (23) Graber CD, Goust JM, Glassman AD, Kendall R, Loadholt CB. : immunomodulating properties of dimethylglycine in humans. *J Infect Dis* 1981 Jan ;143 (1) : 101-5.
- (24) Haas RH, Rice M, Trauner DA, Merritt TA. : Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1986 ; 24 : 225-246.
- (25) Harper DN, Nisbet RH, Siegert RJ. : Dietary gluten and learning to attend to redundant stimuli in rats. *Biol Psychiatry* 1997 ; 42 :1060-1066.
- (26) Heeley AF, Roberts GE. : A study of tryptophan metabolism in psychotic children. *Dev Med Child Neurol* 1966 Dec ; 8 (6) : 708-18.



- (27) Hirsch SR, Das I, Garey LJ de Belleruche J : A pivotal role for glutamate in the pathogenesis of schizophrenia, and its cognitive dysfunction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. Vol 56, N° 4, pp.797802.1997.
- (28) Kash SF, Johnson RS, Tecott LH, Noebels JL, Mayfield RD, Hanahan D, Baekkeskov S. : Epilepsy in mice deficient in the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 Dec 9 ; 94 (25) : 14060-14065.
- (29) Knivsberg AM, Wiig K, Lind G, Nodland M, Reichelt KL. : Dietary intervention in autistic syndromes. *Brain Dysfunct* 1990 ; 3 : 315-327.
- (30) Le Cardinal G, Guyonnet JF. : Comparaison de trois approches stratégiques de la coopération. *Revue Internationale de Systémique*. 1994, Vol 8, N°1.
- (31) Le Cardinal G, Guyonnet JF, Pouzoullic B. : *La Dynamique de la Confiance ; construire la coopération dans les projets complexes*. 1997. DUNOD.
- (32) Lelord G, Callaway E, Müh JP. : Clinical and biological effects of high doses of vitamin B6 and magnesium on autistic children. *Acta Vitaminol Enzymo* 1982 4 (1-2) : 27-44.
- (33) Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM, Ferruzzi F, Giardini O, Quintieri F, Barbato M, D'Eufemia P, Cardì E. : Food allergy and infantile autism. *Panminerva Med* 1995 Sep ; 37 (3) :137-41.
- (34) Maes P, Goossens F, Scharpé S, Meltzer H, D'Hondt P, Cosyns P. : Lower serum prolyl-endopeptidase enzyme activity in major depression : further evidence that peptidases play a role in the pathophysiology of depression. *Biol Psychiatry* 1994 ; 35 : 545-552.
- (35) Martineau J, Garreau B, Barthelemy C, Callaway E, Lelord G. : Effects of vitamin B6 on averaged evoked potentials in infantile autism. *Biol Psychiatry* 1981 Jul 16 (7) : 627-641.
- (36) Martineau J, Barthelemy C, Garreau B, Lelord G. : Vitamin B6, magnesium, and combined B6-Mg : therapic effects in childhood autism. *Biol Psychiatry* 1985 May ; 20 (5) : 467-478.
- (37) Paroli E. Opioid peptides from food (the exorphins). : *Wld Rev Nutr Diet* 1988 ; vol 55, pp. 58-97.
- (38) Reichelt KL, Knivsberg AM, Lind G, Nodland M. : Probable etiology and possible treatment of childhood autism. *Brain Dysfunct* 1991 ; 4 : 308-319.
- (39) Reichelt KL, Knivsberg AM, Nodland M, Lind G : Nature and consequences of hyperpeptiduria and bovine casomorphins found in autistic syndromes. *Dev Brain Dysfunct* 1994 ; 7 : 71-85.
- (40) Reichelt WH, Reichelt KL. : The possible role of peptides derived from food proteins in diseases of the nervous system. *Epilepsy and other neurological disorders in caeliac disease*. 1997 John Libbey & Company pp. 227-237.
- (41) Reichelt WH, Knivsberg AM, Nodland M, Stensrud M, Reichelt KL. : Urinary 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.
- (42) Seim AR, Reichelt KL. : An enzyme/brain barrier theory of psychiatric pathogenesis : unifying observations on phenylketonuria, autism, schizophrenia and postpartum psychosis. *Medical Hypothesis* 1995 ; 45, 498-502.
- (43) Shattock P, Kennedy A, Rowell F, Berney T. : Role of neuropeptides in autism and their relationship with classical neurotransmitters. *Brain Dysfunct* 1990 3 : 328-345.
- (44) Shaw W, Kassen E, Chaves E. : Increased excretion of analogs of Krebs cycle metabolites and arabinose in two brothers with autistic features. *Clin Chem* 1995 Aug ; (8 Pt 1) : 1094-104.
- (45) Siva Sankar. : Plasma levels of folates, riboflavin, vitamin B6, and ascorbate in severely disturbed children. *J Autism Dev Disord* 1979 Mar 9 (1) : 73-82.
- (46) Staab IF, Ferrer CA, Sundstrom P. : Developmental expression of a tandemly repeated, proline-and glutamine-rich amino acid motif on hyphal surfaces on *Candida albicans*. *J Biol Chem* 1996 ; 271(11) : 6298-6305.
- (47) The Glutamate Cascade : Common Pathways of Central Nervous System Disease States. NIH Symposium. May 3-5, 1998 Rockville, Maryland. <http://www.nida.nih.gov/meetsum/glutamate/index.html>
- (48) Williams K, Shattock P, Berney T. : Proteins, peptides and autism. Part I. *Brain Dysfunct* 1991 4 : 320-322.
- (49) Zioudrou C, Streaty RA, Klee WA. : Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins. *J Biol Chem* 1979 Apr 10 ; 254 (7) : 2446-2449.