



## Autisme 2001 : Place aux nouvelles découvertes médicales!

Le Dr El-Dahr est diplômée du Jefferson Medical College de Philadelphie. Elle est directrice de la "Pediatric Allergy/Immunology/Rumatology Section" du Centre médical de l'Université Tulane en Louisiane où elle enseigne à la clinique pédiatrique.

### Comprendre le lien entre l'immunité et l'autisme

#### IMMUNITÉ, AUTO-IMMUNITÉ ET AUTISME

Jane Maroney El-Dahr, MD  
Chef, Allergies, immunologie et  
rhumatologie pédiatriques  
Tulane Medical Center  
Nouvelle-Orléans, Louisiane

#### Le système immunitaire

Le système de défense de l'organisme  
contre les envahisseurs étrangers  
**LE MODÈLE MILITAIRE**

#### Inné (aucune mémoire requise)

- Est non spécifique et primitif : les armes (épées, fusils, grenades).
- Réagit de la même façon à chaque fois; n'apprend pas des combats antérieurs.
- Leucocytes : polynucléaires neutrophiles, phagocytes. Agissent de la même façon en présence d'une écharde ou d'une bactérie afin de les détruire.

#### Inné (aucune mémoire requise)

- Barrières physique et chimique:  
comme une armure ou un bouclier
  - peau
  - membranes muqueuses
  - pH élevé
  - réflexe de la toux

#### Complément

- Ensemble de protéines qui complète les autres parties du système immunitaire.
- Mécanisme interactif complexe qui permet d'éliminer efficacement les infections ou complexes immuns.
- En cas de problèmes, on constate une prédisposition aux infections récurrentes et aux maladies auto-immunes.
- **Selon Warren, il ne fonctionnerait pas de façon adéquate chez les enfants autistes.**

#### Cellules présentant l'antigène

- Recherchent les envahisseurs; capturent les étrangers jusqu'à l'arrivée des commandants ou des troupes; ce sont les gardes des camps de prisonniers.
- Tuent parfois les germes, sans attendre.
- Types : macrophages, microglies (cerveau), cellules dendritiques folliculaires, ganglions lymphatiques (cellules de l'intestin grêle où A. Wakefield a découvert la présence du virus rougeoleux).

### **Adaptatif - acquis (mémoire)**

- Est très spécifique, selon chaque pathogène.
- Se souvient des combats précédents; déclenche une plus forte attaque si un autre combat s'amorce.
- Peut faire la distinction entre le "soi" et le "non-soi" pour ainsi ne pas provoquer de tir ami.
- Les lymphocytes sont les commandants; leur rôle est essentiel à ce processus.

### **Lymphocytes B**

- Lymphocytes B : chargés de produire les différentes classes d'immunoglobulines ou anticorps : petites protéines spécifiques qui se lient aux envahisseurs afin d'assurer leur élimination.
- Les immunoglobulines/anticorps (également connus sous le nom d'"immunité humorale") sont les troupes; on en distingue quatre classes différentes.

### **Classes d'immunoglobulines**

- IgA : pour Amiral; la marine; présentes dans les surfaces muqueuses (humides), en première ligne de défense, c'est-à-dire dans la salive, les sécrétions respiratoires, le tractus gastro-intestinal. (Faible taux chez de nombreux enfants autistes.)
- IgM : pour Marines; force moins imposante, mais qui se déploie rapidement afin de tenir en échec les envahisseurs jusqu'à l'arrivée des principales troupes.

### **Classes d'immunoglobulines**

- IgG : pour Général; l'armée, soit la force la plus importante, mais qui est la plus longue à rassembler; une fois en place, elle reste plus longtemps afin de maintenir le contrôle; lorsqu'il y a un deuxième affrontement, la réponse est plus marquée. Comprennent quatre sous-classes. (Chez les personnes autistes, les taux d'IgG et de leurs sous-classes peuvent être faibles ou élevés.)

### **Classes d'immunoglobulines**

- IgE : pour trop Empressées; conçues afin d'éliminer les parasites, mais sont aussi la cause d'allergies ou d'une hypersensibilité; réaction trop marquée en présence d'agents inoffensifs (guerriers sans loi). (Taux souvent élevés chez les enfants autistes.)

### **Lymphocytes T**

Lymphocytes T :

- CD4 (auxiliaires) : commandants
- Th1 : infections virales  
infections fongiques
- Th2 : immunoglobulines  
allergies

## **Lymphocytes T**

Lymphocytes T :

CD8 : lymphocytes T cytotoxiques; éliminent les virus et les champignons avec d'autres cellules : la CIA.

CD16/56 : cellules tueuses naturelles ou NK; éliminent les cellules infectées par les virus: RAMBO (taux et activité souvent faibles chez les personnes autistes).

## **Cytokines : messagers cellulaires**

- Th1 (INFections virales et fongiques) : IFN-gamma, IL-2, TNF. Aident les lymphocytes T. Entraînent l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, des cellules NK et des macrophages : IMMUNITÉ CELLULAIRE.
- Th2 (immunoglobulines, allergies) : IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13. Aident les lymphocytes B. Dirigent la production des anticorps : IMMUNITÉ HUMORALE.

## **Équilibre entre Th1 et Th2**

- Il doit y avoir équilibre entre les deux et, pour ce faire, un effet de rétroaction. Les enfants autistes présentent souvent une prédominance de la réponse Th2 (allergie) plutôt que de la réponse Th1 (élimination des virus et des champignons). Cela explique leur prédisposition aux infections virales et aux candidoses et également à l'auto-immunité.

## **CMH ou HLA (reconnaissance du soi)**

Marqueurs du soi héréditaires; à l'extérieur de nombreuses cellules de façon à pouvoir reconnaître le "soi".

Insignes militaires : parties des forces armées, des divisions, des bataillons, des compagnies; identification.

Chez les personnes autistes, certaines classes du CMH ont une action trop marquée (lien avec l'auto-immunité?).

## **Apoptose**

- Mort cellulaire programmée; suicide cellulaire; kamikaze.
- Les cellules meurent sans qu'il n'y ait d'inflammation.
- Des marqueurs cellulaires de surface appelés Fas ou CD95 sont nécessaires aux cellules pour ce faire.
- Les lymphocytes T cytotoxiques ou le TNF-alpha donnent le "signal de suicide" aux cellules ciblées.

## **Inflammation**

- Mécanisme qui permet de réparer les tissus endommagés (protection) ou les torts causés par les allergies (destruction); aigu ou chronique.
- Armes chimiques : éliminent la cible, mais la région avoisinante est également touchée.
- Les phagocytes libèrent des prostaglandines, des kinines et des leucotriènes; effets produits : fuite de vaisseaux sanguins, coagulation; les polynucléaires neutrophiles se chargent du nettoyage.

### **Cytokines inflammatoires**

- Au cours d'une étude, le Dr H. Jyonouchi (de l'University of Minnesota) a découvert des taux extrêmement élevés de la cytokine inflammatoire TNF-alpha chez certains enfants souffrant d'autisme régressif.
- Les taux des autres cytokines variaient considérablement, mais le Dr Jyonouchi a pu constater des différences importantes entre ces enfants et ceux du groupe témoin

### **Immunopathologies possibles**

- Troubles/dysfonctionnement immunitaires: réponse anormale ou inefficace.
- Hypersensibilité : réponse trop marquée.
- Auto-immunité : réaction inadéquate envers le soi.
- **Chez les enfants autistes, un dérèglement entraîne les trois problèmes.**

### **Interactions**

On note des interactions aux plans:

- Immunitaire
- Endocrinien
- Neurologique
- Intestinal

### **Auto-immunité**

- Perte de la capacité de distinguer le soi du non-soi.
- Mimétisme moléculaire : les antigènes étrangers sont tellement similaires au soi que l'organisme les confond avec ce dernier.
- Il y a rupture de cellules et leur contenu se répand OU une substance se lie à quelque chose à l'intérieur des cellules ou sur celles-ci; dans chacun de ces cas, l'organisme réagit comme s'il se trouvait confronté à quelque chose d'inconnu, c'est-à-dire comme s'il se trouvait en présence d'antigènes étrangers.

### **Auto-immunité**

- Prédilection génétique; le CMH est important.
- Causes possibles : perte de tolérance des lymphocytes T et dysfonctionnement des cytokines ou production d'auto-anticorps par les lymphocytes B.
- Peut survenir dans un seul organe (auto-anticorps dirigés contre le cerveau ou la thyroïde) ou être générale (auto-anticorps différents et multiples).

### **Auto-immunité et autisme**

- Antécédents familiaux de maladie auto-immunes.
- Nombreuses classes d'auto-anticorps cérébraux retrouvés (dirigés contre la PBM, la NAEP, la GFAP, la sérotonine et le lobe temporal : IgG et IgM.).
- Anticorps anti-nucléaires, DID, auto-anticorps dirigés contre la thyroïde parfois présents, mais rarement recherchés.
- Présence d'auto-anticorps dans l'intestin grêle.
- Rôle plus marqué des classes du CMH prédisposant à l'auto-immunité, mais complications génétiques.

### **Immunité/auto-immunité: troubles autistiques**

- Tendances observées :
  - prédominance de la réponse Th2
  - taux élevé d'IgE
  - faible taux d'IgA
  - allergies alimentaires (IgE et IgG)
  - perméabilité intestinale

### **Immunité/auto-immunité: troubles autistiques**

- Faible réponse Th1 (difficulté à éliminer les virus et les levures)
- Diminution de l'activité des cellules NK
- Production d'auto-anticorps (plusieurs classes d'auto-anticorps cérébraux et d'autres auto-anticorps)
- Modification au plan de l'apoptose produite par les CD95?

### **Immunité/auto-immunité: troubles autistiques**

- Inactivation des enzymes DPPIV (source de problèmes avec les opioïdes?)
- Carence en zinc
- Prédisposition génétique
- Effet bénéfique des IVIG

Le dysfonctionnement immunitaire et l'auto-immunité sont des éléments caractéristiques.

### **Immunité/auto-immunité : Hg**

- Mercure : le dysfonctionnement immunitaire et l'auto-immunité sont des signes caractéristiques :
  - prédominance de la réponse Th2 et taux élevés d'IgE
  - modification de la réponse immune aux aliments; production d'IgE et d'IgG
  - accroissement de la perméabilité intestinale et lésions de la muqueuse intestinale

### **Immunité/auto-immunité : Hg**

- Faible réponse Th1 (difficulté à éliminer les virus et les levures)
- Diminution de l'activité des cellules NK
- Production d'auto-anticorps (plusieurs classes d'auto-anticorps cérébraux et d'autres auto-anticorps)
- Modification au plan de l'apoptose produite par les CD95

### **Immunité/auto-immunité : Hg**

- Inactivation possible des enzymes DPPIV (source de problèmes avec les opioïdes)
- Carence en zinc
- Aspects génétiques complexes
- Effet bénéfique des IVIG (McCann, ML, IVIG treatment of autoimmune kidney disease associated with mercury toxicity, JACI, 1995, 95 : 1 pt 2, 145)

### Effets du mercure sur le SNC

- Altération de la planification motrice
- Diminution de la reconnaissance faciale
- Vision floue, constriction des champs visuels
- Insomnie, irritabilité, crises de colère, retrait social, anxiété, difficulté à verbaliser, altération du goût (troubles sensoriels)

### Effets du mercure sur le SNC

- Réduction du temps de réaction (aux plans physique et intellectuel)
- Altération de la mémoire à court terme
- Difficulté de concentration
- Modification de l'EEG (particulièrement en ce qui concerne les lobes temporaux)
- Déplétion du glutathion intracellulaire
- Modifications au plan des récepteurs cholinergiques muscariniques

### Effets du mercure sur le SNC

- Interrompt la migration neuronale
- Entrave la formation de microtubules, en simulant des altérations mitochondriales
- Touche l'hippocampe, le cervelet, etc.
- Retarde l'apparition des symptômes liés à la neurotoxicité
- Toxique principalement chez les nourrissons et les enfants ou adultes de sexe masculin

**Cela ne vous rappelle rien????**

### Traitement : immunité et tractus gastro-intestinal

En présence de faibles taux d'IgA, de diarrhée chronique/de constipation :

Probiotiques : préparations à base d'acidophilus sans caséine des laboratoires Kirkman (1 800 245-8282 ou [www.kirkmanlabs.com](http://www.kirkmanlabs.com))

Aka Lactobacillus GG de Culturelle : a fait principalement l'objet d'études dans les cas d'allergies alimentaires et de diarrhée infectieuse ou causée par la prise d'antibiotiques (1 888 828-4242 ou 1 800 877-2447, VitaminResearch). Contient des traces de caséine.

### Traitement : immunité et tractus gastro-intestinal

- **Colostrum**: celui des laboratoires Kirkman est le seul à contenir le moins de caséine possible. Il renferme plusieurs classes d'anticorps. S'il est bien toléré, en utiliser davantage que recommandé au début.
- **Immunoglobuline humaine administrée par voie orale** (Baygam). Elle est présentement à l'étude. Elle peut survivre dans le tractus gastro-intestinal et contient des anticorps spécifiques contre les pathogènes humains courants.
- **Facteur de transfert**

### Traitement : antihistaminiques

Les antihistaminiques peuvent se révéler efficaces en vue de réduire les principaux symptômes liés à l'autisme (Rossi, PG, Posar, A, Parmeggiani, A, Pipitone, E et D'Agata, M, Niaprazine in the treatment of autistic disorder, J Child Neurol, 1999, 14 : 8, 547-550). Il est préférable d'utiliser ceux qui sont sans somnolence ou qui en provoque peu.

Sirop Claritin (loratidine) : ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et ne cause pas de somnolence.

Sirop Zyrtec (cétirizine) : provoque une certaine somnolence (traverse la barrière hémato-encéphalique), alors donner au coucher.

### **Traitement : virus**

Pensez à faire l'essai de Valtrex pour le virus de l'herpès. En ce qui concerne le HHV-6, les effets sont incertains. Le traitement ne devrait pas être administré à long terme, sauf s'il produit des résultats bénéfiques chez l'enfant.

On étudie présentement le rôle de l'IFN-alpha administré par voie orale à titre d'agent anti-rougeoleux. On a examiné son utilisation aux Philippines lors d'une épidémie de rougeole; les symptômes se sont résorbés plus rapidement (Lecciones JA et coll., A pilot double-blind, randomized, and placebo-controlled study of orally administered IFN-alpha-n1 (Ins) in pediatric patients with measles, J Interferon Cytokine Res, 1998, 18 : 9, 647-652).

### **Traitement : faible taux d'IgG**

- L'administration d'IVIG doit se faire à raison de 400mg/kg aux quatre semaines (dose supplétive).
- Le Dr Gupta (JADD, 1996) a noté une amélioration des symptômes liés à l'autisme chez certains enfants. Il faut cependant continuer pendant six à 18 mois.
- Les résultats de l'étude (DBPC) menée par le Dr Gupta ont été publiés dans le JADD, en 2000.

### **Traitement : auto-immunité**

- Tolérance pour l'administration de Sphingolin (source de PBM) par voie orale : une capsule chaque matin, à jeun. (Ecological Formulas : 1 800 888-4585).
- Administration de stéroïdes par voie orale (quotidienne ou pulsée, chaque semaine); plusieurs réactions indésirables constatées (moindres cependant dans le deuxième cas).

### **Traitement - auto-immunité**

Administration de doses élevées d'IVIG (immunomodulatrices ou auto-immunes). Présentation par J. Bradstreet et J. El-Dahr à l'International Symposium on Autism, à Arnhem, aux Pays-Bas (décembre 1999). L'administration doit se faire ainsi : 1-1,5 g/kg (maximum : 2) toutes les quatre à six semaines. Chez la majorité des enfants présentant des anticorps anti-PBM, il y a eu amélioration (au moins une des catégories du DSM-IV). S'il ne s'en produit aucune après trois perfusions, cependant, cessez le traitement.

### **Traitement : inflammation**

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : ibuprofène, naproxène, inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (Vioxx, Celebrex).
- Antagonistes des récepteurs de leucotriènes : montélukast (Singulair), zafirkulast (Accolate).
- Stéroïdes : prednisone.
- Inhibiteurs de certaines cytokines : anti-TNF (d'autres sont en cours de développement).

### **Orientations futures**

- Il faudra accorder une attention spéciale à la toxicité des métaux lourds/du mercure, qui peuvent être à la source des troubles immunologiques, si on veut que les traitements immunomodulateurs soient efficaces à long terme.
- Il est essentiel de mener des essais contrôlés afin de déterminer quels groupes répondront le mieux aux divers traitements offerts.