



Autisme 2000: lumière sur de nouvelles découvertes médicales

Le Dr Reichelt a étudié la médecine à l'Université d'Oslo, en Norvège, et il est maintenant chercheur principal au Department of Pediatric Research du Children's Hospital de l'Université. Ses principaux champs d'intérêt sont la neurochimie, le cerveau et le comportement et l'autisme.

Les exorphines, les peptides qui stimulent la capture de la sérotonine et l'autisme

Karl Reichelt and Liu Ying, Département de recherches pédiatriques, Rikshospitalet, N-0027, Oslo, Norvège

L'autisme est l'un des troubles du développement touchant les enfants qui cause le plus de problèmes et de chagrin aux patients et à leur famille. Ce syndrome est caractérisé par une altération des interactions sociales, de la communication, de l'attention et de la perception, ainsi que par divers signes neurologiques. Puisque l'autisme regroupe différentes entités cliniques (Gillberg, 1990), les enfants autistes ne présentent pas tous les mêmes troubles physiologiques. L'X fragile, la sclérose tubéreuse, la neurofibromatose et, peut-être, les anomalies de l'adénosylsuccinate-lyase constituent d'importants diagnostics différentiels. Cependant, chez un grand nombre d'enfants (entre 80 et 90 % d'entre eux), on note la présence d'une hyperpeptidurie qui peut en soi révéler l'autisme. Je vais tenter de vous résumer les découvertes qui ont été faites jusqu'à maintenant et de vous montrer que ces données peuvent être pertinentes au plan de l'étiologie de la maladie.

Peptides urinaires

Chez les enfants autistes dont le diagnostic a été posé selon les critères du DSM III et du DSM IIIR, on note une sécrétion accrue de peptides urinaires (Reichelt et collaborateurs, 1981; Reichelt et collaborateurs, 1986; Israngkun et collaborateurs, 1986; Shattock et collaborateurs, 1990). Dans les échantillons d'urine et le liquide de dialyse provenant de plusieurs donneurs, on a retrouvé de la casomorphine bovine 1-8 (Reichelt et collaborateurs, 1991 et communication personnelle de Shattock) et, encore plus fréquemment, de la casomorphine 1-7 (communication personnelle de Cade). De plus, on a également constaté la présence de facteurs peptidiques qui accroissent la capture de la sérotonine dans les plaquettes (Reichelt et collaborateurs, 1994). Des analyses effectuées à l'aide d'une purification, d'une spectrométrie de masse et d'une cochromatographie nous ont permis de découvrir deux peptides qui provoquent une augmentation de la capture de la sérotonine dans les plaquettes et les synaptosomes.

Notre hypothèse concernant l'étiologie du syndrome autistique se fonde sur les données suivantes :

Dans le tableau I, les taux peptidiques retrouvés chez les enfants autistes en 1996-1997 ont été comparés à ceux de 1994 et de 1995 et à ceux que l'on a relevés chez 126 enfants normaux du même groupe d'âge. Les échantillons d'urine ont été analysés (Reichelt et collaborateurs, 1997), en principe selon les mêmes méthodes utilisées par le groupe de Shattock (Shattock et collaborateurs, 1990). Les variations constatées sont très importantes sur le plan quantitatif et, en fait, chez plusieurs enfants, l'autisme ne pourrait être diagnostiqué si ce n'était de la présence de l'IAG (Indolyl-acrylglycine) et de la casomorphine 1-7 et 1-8 signalée par l'Autism Research Unit de la Sunderland University (P. Shattock, sous presse au moment d'écrire cet article).

Cependant, comme les échantillons qui ont fait l'objet d'analyses en double insu ont été prélevés chez plus de 200 patients pendant une période de quatre ans (tableau 1), nous pouvons nous permettre d'affirmer que la plupart des patients autistes présentent une hyperpeptidurie. Ces derniers provenaient de la Norvège, des États-Unis, du Canada, de l'Israël, de l'Irlande, de la Suède et de l'Italie, et aucune différence au plan statistique n'a été constatée entre les différents pays (Reichelt et collaborateurs, 1997). En outre, les diagnostics posés pour la cohorte de 1997 se fondaient sur les critères du DSM-IV.

Composés à propriétés peptidiques spécifiques

Dans le tableau 2, on retrouve la fréquence des pics obtenus avec l'IAG et la casomorphine chez les enfants autistes et normaux ainsi que les taux constatés chez ces deux populations (unités se situant aux alentours de 215 nm). Des taux accrus d'IAG révèlent une plus grande perméabilité intestinale (à un poids moléculaire plus faible). Dans le tableau 3, on retrouve la fréquence des faux positifs et des faux négatifs obtenus concernant le diagnostic. Cela entraîne une spécificité moyenne de l'ordre de 0,94, et une sensibilité de 0,9.

La variation du point d'éluion pour les peptides dans notre système (pour $n=30$) est la suivante : oxytocine : $57,75 \text{ ml} \pm 0,39$, met-enképhaline : $59,96 \pm 0,41$, angiotensine I : $71,64 \pm 0,34$ (moyenne \pm écart type). Il n'est donc pas déraisonnable d'utiliser le point d'éluion pour mesurer ces peptides qui sont manifestement séparés des autres peptides. On peut également concevoir le fait que, chez chacun des patients, un nouveau peptide extrêmement similaire puisse se trouver au même site. Toutefois, chez la population normale, cela serait plutôt inhabituel et très semblable à la présence d'exorphines, démontrée de façon plus importante.

Exorphines

On a noté la présence de taux élevés d'opioïdes (Reichelt et collaborateurs, 1981; Israngkun et collaborateurs, 1986), qui révèle une liaison accrue des récepteurs opioïdes dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien (Gillberg et collaborateurs, 1985). Le Boyer et ses collaborateurs (1994) ont en outre découvert des taux élevés de peptides sériques davantage immunoréactifs à la portion C terminale des bêta-endorphines qu'à la portion N terminale. On a réussi à isoler des exorphines, comme la casomorphine 1-8, dans les échantillons d'urine et le liquide de dialyse provenant de donneurs autistes (Reichelt et

collaborateurs, 1991 et communication personnelle de Shattock). Si l'on se fonde sur les résultats obtenus à la cochromatographie concernant l'accroissement des pics et des peptides de synthèse, on constate également la présence de casomorphine 1-7 et de casomorphine 1-4, mais aucune n'est présente chez tous les patients, ce qui vient encore mettre en lumière l'hétérogénéité observée (Reichelt et collaborateurs, 1994). On retrouve la fréquence et les taux au tableau 2. On s'est aperçu que la casomorphine 1-7 entraîne une production d'antigènes FOS dans les noyaux clés du cerveau à la suite d'une administration par voie intraveineuse (communication personnelle de R. Cade, soumise). On a noté une expression accrue de l'antigène FOS (gène rapidement inductible) dans le noyau acumbens, le caudé-putamen, les noyaux ventral tegmental et du raphé médian ainsi que dans le cortex orbitofrontal, préfrontal, pariétal, temporal, occipital et entorhinal (Cade et collaborateurs, soumis).

Stimulateurs de la capture de la sérotonine

Nous avons finalement réussi à isoler et à caractériser deux peptides, chez les autistes, qui entraînent une augmentation de la capture de la sérotonine dans les plaquettes (Reichelt et collaborateurs, 1994); Pedersen et collaborateurs, en prép.). Ce sont : <E-W-GNH₂ et G-S-E-N (en prép.), voir la figure 1 (<E = Pyroglu, figure 1).

Augmentation de la capture à partir de l'intestin

La capture des protéines qui se fait normalement à partir de l'intestin (Paganelli et collaborateurs, 1980; Husby et collaborateurs, 1985) est plus importante chez un sous-groupe d'enfants autistes (Reichelt et collaborateurs, 1990; Reichelt et collaborateurs, 1991; Lucarelli et collaborateurs, 1995). On a pu établir ce fait étant donné que les taux d'anticorps anti-IgA spécifiques au gluten, à la gliadine et à la caséine étaient élevés, mais pas ceux des anticorps anti-endomysium (transglutaminase). Ce groupe représentait 28 % de tous les enfants que nous avons examinés (Reichelt, 1991). En Italie (Lucarelli et collaborateurs, 1995), on a également noté une augmentation des taux d'anticorps IgA dirigés contre les protéines du lait, ce qui porte à croire à une plus grande fuite de ces protéines. En outre, une plus importante capture de molécules de faible poids moléculaire similaires aux peptides a été constatée (D'Eufemia et collaborateurs, 1996), même si tous les enfants présentant des troubles gastro-intestinaux avaient été exclus de l'étude. Comme l'ont fait remarquer Waring et Ngung (1993), des anomalies au plan de la phosphorylation des aminoglycans le long de la muqueuse intestinale pourraient expliquer ce phénomène.

Ces données peuvent-elles expliquer l'autisme?

Nous allons, dans ce qui suit, tenter de fournir une explication, mais d'autres explications peuvent, bien entendu, être également possibles (Cocchi R, 1996). Cocchi suggère que des acides aminés excitotoxiques pourraient être en cause. La gliadine et le gluten contiennent beaucoup de glutamine qui, une fois hydrolysé, peut produire des quantités considérables de glutamate et de Pyroglu. Encore une fois, les données relatives à de

possibles augmentations de Glu ou d'autres acides aminés excitateurs similaires sont plutôt rares.

Opiïdes

La présence d'opioïdes peut s'expliquer ainsi :

1. On a découvert que le volume de diverses régions cérébrales était réduit (Courchesne et collaborateurs, 1994; Egaas et collaborateurs, 1995; Courchesne, 1995; Hashimoto et collaborateurs, 1995). Ces données peuvent s'expliquer du fait que les opioïdes inhibent la migration et la prolifération des cellules cérébrales (Zagon et McLaughlin, 1987) et, particulièrement, le développement du neuropile. Selon l'âge et le degré d'exposition à des concentrations optimales d'opioïdes, les effets et changements trophiques produits peuvent varier d'un patient à l'autre. Les tissus sont plus sensibles à la modulation durant une période de croissance rapide, d'élimination, de maturation ou d'utilisation (plasticité). Les opioïdes jouent également sur le processus d'élimination (Tenconi et collaborateurs, 1991). Comme la réponse par rapport à la dose produit une courbe en cloche, on ne peut s'attendre à ce qu'il y ait un rapport linéaire entre les opioïdes et les effets trophiques.
2. L'augmentation des concentrations d'opioïdes peut également expliquer que, chez près de 15 % des patients, le volume est accru (Piven et collaborateurs, 1996). Comme les opioïdes jouent également sur le processus d'élimination, on peut s'attendre à un accroissement du volume lorsque l'effet produit par les opioïdes est optimal à la suite des stades prolifératifs de développement. Cela est particulièrement vrai durant la puberté, période d'élimination importante (Feinberg, 1982).
3. La naloxone et le naltrexone ont entraîné des effets variés. Puisque dans le cas des exorphines, la réponse par rapport à la dose produit des courbes en forme de cloche (Reichelt et Reichelt, 1997), l'état des personnes qui présentent des taux très élevés d'opioïdes peut, en fait, s'aggraver lorsqu'ils reçoivent un antagoniste. Cela signifie que la dose doit être titrée pour chaque personne.

On ne sait toujours pas quels changements, au plan de la sensibilité des récepteurs, une exposition constante aux ligands comme le naltrexone peut produire et comment remédier à la situation. Une administration constante de naloxone/naltrexone représente probablement un concept impossible.

4. L'indifférence sociale retrouvée chez les autistes peut s'expliquer par la présence des opioïdes (Panksepp et collaborateurs, 1980) et cela est également vrai en ce qui concerne les exorphines (Panksepp et collaborateurs, 1978). Panksepp a en effet montré que les opioïdes pouvaient réduire les appels de détresse provoqués par la séparation chez plusieurs animaux qui viennent à peine de naître, comme les poussins et les chiots, et accroître l'indifférence sociale.

5. L'inhibition générale constatée sur le plan corporel et intellectuel semble aller de pair avec l'effet opioïde (Zagon et McLaughlin, 1984).
6. Chez les enfants autistes, les changements au plan des EEG sont courants, et une plus forte incidence d'épilepsie pourrait être attribuable à la présence d'exorphines étant donné que les opioïdes peuvent avoir un effet marqué sur l'hypothalamus. Dans les cas de la maladie cœliaque, une provocation par le gluten entraîne des changements à long terme des EEG (Paul et collaborateurs, 1985). Un état de mal épileptique pariétal est également lié au gluten (Gobbi et collaborateurs, 1992).

Capture de la sérotonine

De 30 à 66 % des enfants autistes présentent une hypersérotoninémie (Yuweiler et collaborateurs, 1992; Laszlo et collaborateurs, 1994; Singh et collaborateurs, 1997). Nous avons en outre découvert des peptides qui accroissent la capture de la sérotonine dans les plaquettes (Reichelt et collaborateurs, 1994).

L'activité de la sérotonine module la synaptogénèse et le maintien des synapses (Chen et collaborateurs, 1994; Okado et collaborateurs, 1993; Niitsu et collaborateurs, 1995). Ainsi, si les neurones du raphé postérieur sont mis en échec ou si la synthèse de la sérotonine est bloquée par la parachlorophényl-alanine, la densité des synapses dans le cortex est réduite d'environ 30 %. Les conséquences que ces peptides entraînent peuvent venir s'ajouter aux effets opioïdes sur les augmentations ou réductions de volume qui représentent les changements trophiques corticaux, notamment du neuropile (Whitaker-Azmitia et Azmitia, 1994).

De plus, de faibles concentrations dans le SNC d'acide 5-hydroxy-indolacétique (5-HIAA), principale métabolite de la sérotonine, sont liées aux comportements impulsifs (Rogeness et collaborateurs, 1992) et également à une hypersensibilité aux informations sensorielles (auditives, tout particulièrement) ainsi qu'à une habitude de faible importance (Rogeness et collaborateurs, 1992). La conductance électrodermique nous a également permis de constater ce même genre d'habitude.

Les comportements obsessionnels, marqués par des rituels, sont également liés à une fonction altérée du 5HT (Rogeness et collaborateurs, 1992).

De plus, les troubles du sommeil ou le manque de sommeil constatés souvent chez les autistes, sans qu'il n'y ait de signes de fatigue, se retrouvent également dans la maladie carcinoïde. Le 5HT (précurseur du tryptophane) est alors en grande partie éliminé en raison du métabolisme tumoral.

Comme c'est le cas pour les autres peptides et facteurs, ce ne sont pas tous ces peptides qui sont présents en quantités mesurables chez tous les patients. Fait intéressant, on ne retrouve une augmentation plaquettaire du 5HT que chez environ 30 à 66 % des enfants autistes (Ornitz et Ritvo, 1975; Rolf et collaborateurs, 1993). En ce qui concerne les peptides qui stimulent la capture de la sérotonine, la réponse par rapport à la dose produit

également une courbe en cloche (figure 1), alors il est clair que la fenfluramine (August et collaborateurs, 1987; Stern et collaborateurs, 1990) ne pourrait être utile sauf dans certains cas pour lesquels la dose en mg/kg est involontairement suffisante pour cette personne.

Effets prénatals

Puisque les protéines alimentaires se retrouvent intactes en quantités infimes dans le lait maternel (Kilshaw et Cant, 1984; Stuart et collaborateurs, 1984; Axelsson et collaborateurs, 1988; Troncone et collaborateurs, 1989), il n'est pas improbable que l'exposition à ces peptides se fasse même avant la naissance. Les anticorps peuvent traverser le placenta et ce sont des molécules de taille assez importante, alors l'exposition aux opioïdes provenant des protéines alimentaires chez la mère pourrait avoir un rôle à jouer. Au tableau 4, on retrouve certaines exorphines et également d'autres peptides bioactifs formés dans l'intestin (fait à noter : les peptides immunomodulateurs également).

Effets de l'alimentation

Une intervention sur le plan alimentaire a également fait l'objet d'essais, notamment en ce qui concerne l'élimination des protéines du lait et du gluten. On a alors constaté des effets marqués sur les taux peptidiques ainsi que sur le comportement (révélés par les tests suivants : Haracopus Inventory, Tajford Observation Scheme of Play and Activity, matrices progressives de Raven et Illinois Test of Psycholinguistic Ability). Ce traitement permet de modifier la neurophysiologie et de mettre de l'avant un processus d'apprentissage (Knivsberg et collaborateurs; Reichelt et collaborateurs, 1990; Reichelt et collaborateurs, 1991; Knivsberg et collaborateurs, 1995). La présence de symptômes liés au retrait et à l'abstinence dans les huit premières semaines de traitement (notamment les démangeaisons, un exanthème et des changements pupillaires) vient renforcer le fait que ce régime produit bel et bien un effet. Le compte rendu de ces semaines difficiles a d'ailleurs été publié (McKelvey, 1997). On a en outre constaté que les personnes qui abandonnent, pendant cette période, font une rechute. Une étude sociologique montre également les effets du changement de régime alimentaire (Shattock, 1995).

Les résultats d'une étude menée en Italie ont également permis de révéler qu'une provocation (Lucharelli et collaborateurs, 1995) entraînait une rechute et que les changements comportementaux et fonctionnels pouvaient être quantifiés.

Modèle fondé sur les résumés précédents

Nous croyons qu'à la lumière de ce qui a été énoncé précédemment, on peut penser qu'une altération de la capacité à dégrader les peptides est au cœur de la pathogénèse de la maladie. Étant donné l'hétérogénéité (tant au niveau qualitatif que quantitatif) retrouvée chez les différents patients en ce qui concerne les peptide excrétés (Reichelt et collaborateurs, 1994), la prédisposition génétique (LeCouteur et collaborateurs, 1995) peut varier d'une famille à l'autre. Un métabolisme peptidique réduit peut être associé à

une capture accrue des protéines (taux élevé d'anticorps anti-IgA), des protéines et des peptides, ou des peptides provenant de l'intestin. On sait qu'une diminution de l'activité de la peptidase peut être la cause d'une peptidurie (Abassi et collaborateurs, 1992; Watanabe et collaborateurs, 1993). L'accumulation des peptides peut également venir compromettre leur dégradation, étant donné que les peptides sont, en général, d'excellents inhibiteurs de la peptidase (LaBella et collaborateurs, 1985). La capture des peptides provenant de l'intestin est bien documentée (Gardner, 1994).

On peut remarquer des effets trophiques variés selon le stade de développement ou la prolifération cellulaire, la formation des synapses et, plus tard, l'élimination relative au taux optimal de peptides modulant les exorphines et la sérotonine. Des changements au plan des EEG et une plus forte incidence d'épilepsie avec l'âge peuvent ainsi également être expliqués. Tout ceci vient aussi mettre en lumière l'effet du régime, qui ne représente pas un traitement miracle, mais qui permet de prévenir d'autres altérations et est plus efficace s'il commence à un très jeune âge. Nous croyons que le régime permet de libérer les voies physiologiques du traitement de l'information et, par conséquent, l'apprentissage. Ces enfants doivent apprendre et il est donc essentiel qu'ils puissent bénéficier également d'un système d'éducation propice.

Il est dangereux de comparer les modèles humains et animaux. Cependant, chez le chat qui ne consomme habituellement pas de gluten, on a remarqué des effets sur les amines du SNC et la bêta-hydrolase de la dopamine (Thibault et collaborateurs, 1988).

Conclusion

Les peptides peuvent permettre d'expliquer certains des principaux traits du syndrome autistique et sa pathophysiologie. Cela ne signifie pas, bien entendu, qu'il ne peut y avoir d'autres facteurs ou explications possibles. Nous savons que certains facteurs doivent être caractérisés et que seules des recherches plus poussées pourront permettre de résoudre l'énigme. Chez certains enfants, on a pu remarquer que les traitements n'entraînaient pas de résultats, ce qui semble indiquer que d'autres mécanismes ou changements trophiques irréversibles sont en cause.

Références

Abassi Z, Golomb E et Keiser HR, Neural endopeptidase inhibition increases the urinary excretion and plasma level of Endorphin, *Metabolism*, 1992, 41 : 683-685.

August GJ, Raz N et Beard T, Fenfluramine response in high and low functioning autistic children, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1987, 26 : 342-346.

Axelsson I, Jacobsson I, Lindberg T et Benediktsson B, Bovine beta-lactoglobulin in human milk, *Acta Paed Scand*, 1986, 75 : 702-707.

Brown P, Castillo F, Ling R et Gillemain R, Purification of peptides: An efficient procedure for the separation of peptides from amino acids and salts, *Int J Pept Prot Res*, 1980, 16 : 306-310.

Chen L, Hamaguchi K, Ogawa M et collaborateurs, pCPA reduces both monoaminergic afferents and non-monoaminergic synapses in the cerebral cortex, *Neurosci Res*, 1994, 19 : 111-115.

Cocchi R, On gluten free and casein free diet in autism and the opiods' excess theory : another perspective, Ital J Intellect Impair, 1996, 9 : 139-152.

Courchesne E, Townsend J et Saitoh O, The brain in infantile autism, posterior fossa structures are abnormal, Neurology, 1994, 44 : 214-223.

Courchesne E, New evidence of cerebellar and brain stem hypoplasia in autistic infants, children and adolescents: the MR Imaging study by Hashimoto and Colleagues, J Aut and Dev Dis, 1995, 25 : 19-22.

D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, Pacifico L, Viozzi I, Zaccagnini M, Cardi E et Giardini O, Abnormal intestinal permeability in children with autism, Acta Paediatr, 1996, 85 : 1076-1079.

Gardner MLG, Absorption of intact proteins and peptides, Physiology of the gastrointestinal tract, 3e édition (Johnson LR : édit.), Ravn Press, New York, 1994, pp. 1795-1820.

Gillberg C, Medical Work-up in children with autism and aspergers syndrome, Brain Dysfunct, 1990, 3 : 249-260.

Gobbi G, Bouquet F, Gicco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura L et Zaniboni MG, Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcification, The Lancet, 1992, 340 : 439-443.

Hashimoto T, Tayma M, Muskawa K, Yoshimoto T, Miyazaki M, Harada et Kuyoda Y, Development of brain stem and cerebellum in autistic patients, J Aut and Develop Disord, 1995, 25 : 1-18.

Israngkun PP, Newman HAL, Patel ST, Duruibe VA et Abbou-Issa H, Potential biochemical markers for infantile autism, Neurochem Pathol, 1986, 5 : 51-70.

Kilshaw PJ et Cant AJ, The passage of maternal dietary protein into human breast milk, Internat Arch Allergy Appl Immunol, 1984, 75 : 8-15.

Knivsberg A-M, Wiig K, Lind G, Nr dland M et Reichelt KL, Dietary intervention in autistic syndromes, Brain Dysfunct, 1990, 3 : 315-327.

Knivsberg A-M, Reichelt KL, Nr dland M et Hr ien T, Autistic syndromes and diet. A four year follow-up study of 15 subjects, Scand J Educ Res, 1995, 39 : 223-236.

LaBella FL, Geiger JD et Glavin GB, Administration of peptides inhibit the degradation of endogenous peptides. The dilemma of distinguishing direct from indirect effects, Peptides, 1985, 6 : 645-660.

Laszlo A, Horvath E, Eck E et Fekete M, Serum serotonin, lactase and pyruvate levels in infantile autistic children, Clin Chim Acta, 1994, 229 : 205-207.

LeCouteur A, Bailey A, Goode S, Pickles A, Gottesman L, Robertson S et Rutter M, Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study, Psychol Med, 1995, 25 : 63-77.

LeBoyer M, Bouvard MP, Recasens C, Philippe A, Guilloud-Bataille M, Bondoux D, Tabuteau F, Dugas M, Panksepp J et Launay J-M, Difference between Plasma N- and C-terminal directed β -Endorphin Immunoreactivity in Infantile Autism, Am J Psychiat, 1994, 151 : 1797-1801.

Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM, Ferruzzi F, Giardini O, Quintieri F, Barbato M, D'Eufemia P et Cardi E, Food allergy and infantile autism, Panminerva, 1995, 37 : 137-141.

McKelvey V, Vivian McKelvey — A personal view, Communications, The National Autistic Society, 1997, Spring : 12-13.

Niitsu Y, Hamada S, Hamaguchi K et collaborateurs, Regulation of synapse density by 5-HT_{2A} receptor agonist and antagonist in the spinal chord of chicken embryo, *Neuroscience Letters*, 1995, 195 : 159-162.

Okado N, Cheng L, Tanatsuga Y et collaborateurs, Synaptic loss following removal of serotonergic fibers in newly hatched and adult chicken, *J Neurobiol*, 1993, 24 : 687-698.

Ornitz EM et Ritvo ER, The syndrome of autism: Critical review, *Am J Psychiat*, 1975, 113 : 609-621.

Paganelli R et Levinsky RJ, Solid phase radioimmunoassay for detection of circulating food protein antigen in human serum, *J Immunol Methods*, 1980, 37 : 333-340.

Panksepp L, Herman BH, Vilberg T, Bishop P et DeEsquinazi FG, Endogenous opioids and social behavior, *Neurosci Biobehav Rev*, 1980, 4 : 473-487.

Panksepp L, Normansell L, Sivily S, Rossi J et Zolovick AJ, Casomorphins reduce separation distress in chicks, *Peptides*, 1984, 5 : 829-831.

Paul K-D, Henker J, Todt A et Eysold R, EEG-Befunde Zoeliakikranken Kindern in Abhaengigkeit von der Ernaehrung, *Z Klin Med*, 1985, 40 : 707-709.

Piven J, Arndt S, Bailey J et Andreasen N, Regional brain enlargement in autism: A magnetic resonance imaging study, *J Am Acad Child Adolesc Psychiat*, 1996, 35 : 5305-5336.

Reichelt KL, Hole K, Hamberger A, Saelid G, Edminson PD, Braestrup C, Lingjaerde OL, Ledaal P et Ørbeck H, Biologically active peptide-containing fractions in schizophrenia and childhood autism, *Adv Biochem Psychopharmacol*, 1981, 28 : 627-643.

Reichelt KL, Ekrem J et Scott H, Gluten, milk proteins and autism: Dietary intervention in autistic syndromes, *J Appl Nutr*, 1990, 42 : 1-11.

Reichelt KL, Knivsberg A-M, Lind G et Nr dland M, Probable etiology and possible treatment of autism, *Brain Dysfunct*, 1991, 4 : 308-319.

Reichelt KL, Knivsberg A-M, Nr dland M et Ling G, Nature and Consequence of Hyperpeptiduria and Bovine Casomorphins found in autistic syndromes, *Dev Brain Dysfunct*, 1994, 7 : 71-85.

Reichelt WH et 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*, (édit. : G. Gobbi), John Libbey & Comp Ltd, Londres, 1997, pp. 225-235.

Reichelt WH, Knivsberg A-M, Nr dland M, Stensrud M et Reichelt KL, Urinary Peptid 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.

Rogeness GA, Javors MA et Pliszka SR, Neurochemistry and child and adolescent psychiatry, *J Am Acad Child Adolesc Psychiat*, 1992, 31 : 765-781.

Rolf LH, Haarman FY, Grottemeyer KH et Kehrner H, Serotonin and amino acid content in platelets of autistic children, *Acta Psychiat Scand*, 1993, 87 : 312-316.

Shattock P, Kennedy A, Rowell F et Berney T, Role of neuropeptides in autism and their relationships with classical neurotransmitters, *Brain Dysfunct*, 1990, 3 : 328-345.

Shattock P, Can dietary intervention be used successfully as a therapy for Autism?, *Psychological Perspectives in Autism* (édit. : The Aut Res Unit, Sunderland Univ), 1995, pp. 203-206.

Singh VK, Singh A et Warren RJ, Hyperserotoninemia and serotonin receptor antibodies in children with autism but not mental retardation, *Biol Psychiat*, 1997, 41 : 753-755.

Stern LM, Walker MK, Sawyer MG, Oades RD, Badcock NR et Spence JG, A controlled crossover trial of fenfluramine in autism, *J Child Psychol Psychiatr*, 1990, 31 : 569-585.

Stuart CA, Twiselton R, Nicholas M et Hide DW, Passage of cow's milk protein in breast milk, *Clin Allergy*, 1984, 14 : 533-535.

Tenconi B, DiGiulio AM, Donadoni ML, Mantegazza P et Gorio A, Perinatal exposure to Opiates alters reactive pruning and regeneration of serotonergic neurones, *Brain Dysfunct*, 1991, 4 : 49-50.

Thibault L, Coulon J-F, Roberg C, Dontigny A, Tremblay N et Roberg AG, Changes in serum amino acid content and dopamine-beta-hydroxylase activity and brain neurotransmitter interaction in cats fed casein with or without gluten, *J Clin Biochem Nutr*, 1988, 4 : 209-221.

Troncone R, Scarcella A, Donatiello A, Cannataro P, Tarabusco A et Auricchio S, Passage of gliadin into human breast milk, *Acta Paed Scand*, 1987, 76 : 453-456.

Waring RH et Ngung JM, Sulphate metabolism in allergy-induced autism: Relevance to the disease etiology, *Biological Perspectives in Autism* (édit. : The Autism Res Unit, Sunderland Univ), 1993, pp. 25-33.

Watanabe Y, Kojima-Kumatsu T, Iwaka-Egawa S et Fujimoto Y, Increased excretion of proline-containing peptides in dipeptidyl peptidase IV-deficient rats, *Res Comm Chem Pathol Pharmacol*, 1993, 81 : 323-350.

Whitaker-Azmitia PM et Azmitia EC, Astroglial 5-HT_{1a} Receptors and S-100 β in Development and Plasticity, *Perspect Develop Neurobiol*, 1994, 2 : 233-238.

Yuwiler A, Shih JC, Chen CH et collaborateurs, Hyperserotoninemia and antiserotonin antibodies in autism and other disorders, *J Aut Dev Dis*, 1992, 22 : 35-45.

Zagon IS et McLaughlin PJ, Naltrexone modulates body and brain development in rats: a role for endogenous opioid systems in growth, *Life Sci*, 1984, 35 : 2057-2064.

Zagon IS et McLaughlin PJ, Endogenous opioid systems regulate cell proliferation in the developing rat brain, *Brain Res*, 1987, 35 : 2057-2064.