



Autisme 2001 : Place aux nouvelles découvertes médicales!

D^r Andrew J. Wakefield, FRCS
Maître de conférences, Gastro-entérologie expérimentale
Centre de gastro-entérologie
Royal Free and University College Medical School
Londres
awakefield@rfc.ucl.ac.uk

Axe cerveau-intestin et troubles du développement

Résumé

On constate de plus en plus que la pathologie gastro-intestinale pourrait jouer un rôle important dans la manifestation et l'expression clinique de certains troubles du développement, notamment l'autisme. Au cours des quatre dernières années, j'ai eu le privilège de travailler avec l'une des meilleures équipes de gastro-entérologie pédiatrique au monde. Cette équipe, dirigée par John Walker-Smith, mène une étude à la fois innovatrice et importante sur la pathologie gastro-intestinale chez les enfants autistes. Nous croyons que cette étude permettra de révéler des faits nouveaux et essentiels en ce qui concerne la pathogénèse de l'autisme. Même si l'étiologie de ce syndrome comportemental regroupe divers aspects, dans bien des cas, les antécédents et l'examen clinique des enfants touchés permettent de déterminer les causes possibles de l'autisme. Je vais donc vous parler principalement de l'importance des symptômes gastro-intestinaux chez les enfants autistes, tout particulièrement ceux qui ont manifesté une régression après avoir connu une période de développement normal d'au moins 12 à 15 mois.

En plus des symptômes gastro-intestinaux, les enfants autistes présentent souvent des anomalies complexes aux plans biochimique, métabolique et immunologique que l'étiologie génétique ne peut aisément expliquer. L'axe cerveau-intestin est lié à certaines encéphalopathies d'origine extracrânienne, notamment l'encéphalopathie hépatique. Des points communs entre les caractéristiques de cette dernière et d'un phénotype autistique de plus en plus courant (régression chez un enfant dont le développement était auparavant normal qui s'accompagne d'une pathologie gastro-intestinale d'origine immunologique) portent à croire que, chez les personnes souffrant d'insuffisance hépatique et certains enfants autistes, des mécanismes similaires qui sont liés à l'encéphalopathie toxique pourraient être en jeu. En effet, dans ces deux cas, des aberrations au plan de la biochimie des opioïdes sont courantes, et des données laissent à penser que les peptides opioïdes pourraient justement être parmi les principaux médiateurs de ces syndromes. Les hypothèses plausibles et vérifiables qui sont mises de l'avant à ce sujet pourront peut-être permettre d'identifier de nouvelles façons de traiter les encéphalopathies d'origine extracrânienne.

Introduction

On s'intéresse de plus en plus au rôle que pourrait jouer l'intestin en ce qui concerne les troubles du développement, particulièrement l'autisme. Déjà dans les premières études portant sur les mécanismes pathobiologiques de l'autisme, on faisait remarquer que les symptômes gastro-intestinaux étaient courants chez les enfants présentant un trouble du développement. Dohan a d'ailleurs écrit ce qui suit à ce sujet : «K. Soddy (de l'*University College Hospital*, à Londres) a constaté que les enfants autistes souffraient de troubles gastro-intestinaux récurrents et que la diarrhée aiguë était l'un des symptômes que présentaient souvent ces enfants⁽¹⁾». De nombreux parents ont fait les mêmes observations⁽²⁾, mais la profession médicale n'en a généralement pas tenu compte (communication personnelle de M. Bauman). Plus récemment, dans le cadre d'une étude systématique (sans sélection préalable) menée auprès d'un groupe de 385 enfants présentant un trouble autistique, on a constaté que 46 % d'entre eux présentaient des symptômes gastro-intestinaux significatifs au plan clinique par comparaison à 10 % des 97 enfants du groupe témoin dont le développement était normal (risque relatif approché : 7,4; intervalle de confiance 3,60 – 15,65; $p < 0,0001$)⁽³⁾. Nous avons vérifié la présence de symptômes gastro-intestinaux chez 150 enfants autistes et avons publié les résultats obtenus^(4,5). Chez les enfants de cette cohorte, une période de développement normal était suivie d'une régression et d'une perte des habiletés acquises qui survenaient parfois de manière soudaine, c'est-à-dire en quelques jours ou semaines, ce qui semblait révéler la présence d'une encéphalopathie. Chez ces enfants, les symptômes gastro-intestinaux, notamment une constipation chronique accompagnée de regorgement, et des troubles comportementaux et gastro-intestinaux causés par certains aliments sont fréquents et ils ont d'ailleurs été décrits par d'autres chercheurs⁽⁶⁾. Cependant, il y a même des gastro-entérologues pédiatriques qui continuent de penser que ces symptômes sont habituels chez les enfants présentant un trouble du développement, ce qui reflète l'effet plutôt que la cause possible. Tant que des recherches poussées sur la question ne seront pas menées, les fondements de cette hypothèse demeureront incertains. Il est donc essentiel de se demander d'abord si ces symptômes sont liés à une pathologie sous-jacente du tractus gastro-intestinal.

En 1972, Walker-Smith et Andrews ont trouvé de faibles concentrations d'alpha 1-antitrypsine chez des enfants autistes (forme classique du syndrome)⁽⁷⁾, ce qui porte à croire à une fuite de protéines dans l'intestin. Nous avons par la suite constaté un accroissement de l'excrétion fécale de calprotectine chez des enfants souffrant d'autisme régressif lié à l'entérocologie. On a pu noter en outre une forte corrélation entre la calprotectine fécale et l'infiltration de la muqueuse colique par les neutrophiles⁽⁸⁾. La calprotectine est un produit stable des neutrophiles et sa présence dans les selles constitue un marqueur établi d'inflammation dans les cas de maladies inflammatoires intestinales.

La perméabilité intestinale (mesurée par l'excrétion urinaire de sucres inertes sur le plan métabolique à la suite d'un dosage par voie orale) représente un marqueur substitut de l'intégrité de la muqueuse intestinale et elle augmente lorsqu'il y a inflammation, comme par exemple dans le cas de la maladie de Crohn⁽⁹⁾ et de la maladie cœliaque⁽¹⁰⁾. D'Eufemia et ses collaborateurs ont d'ailleurs découvert que, chez près de la moitié des enfants autistes d'une cohorte qui ne **présentaient pas** de symptômes gastro-intestinaux, la perméabilité intestinale était accrue⁽¹¹⁾. Horvath et ses collaborateurs ont également constaté ce phénomène⁽¹²⁾. Le fait que D'Eufemia ait découvert une perméabilité intestinale anormale chez des enfants autistes asymptomatiques permet de constater qu'une pathologie gastro-intestinale peut être présente chez des enfants qui ne manifestent aucun symptôme. Il faut ajouter que ces enfants présentent en général une plus

grande tolérance à la douleur⁽¹³⁾ et qu'ils sont également moins aptes à mentionner leurs symptômes.

De faibles concentrations d'alpha 1-antitrypsine ainsi qu'un accroissement de l'excrétion fécale de calprotectine et de la perméabilité intestinale chez un patient ne permettent **pas** de poser un diagnostic final : ils révèlent plutôt qu'il faut poursuivre les recherches. On peut alors se demander si les enfants autistes qui présentent des symptômes gastro-intestinaux souffrent d'une pathologie manifeste du tractus gastro-intestinal. Cela semble être le cas. Nous avons récemment décrit les éléments distinctifs de la pathologie intestinale (hyperplasie iléocolique lymphoïde nodulaire et entérocolite) retrouvés chez un important groupe d'enfants autistes. Ses caractéristiques histopathologiques et endoscopiques ont en outre été expliquées en détail dans certains articles^(4, 5). Si l'on compare la muqueuse du côlon et de l'intestin grêle, où se trouvent les lésions, avec celle des témoins, on peut constater la présence d'une pathologie peu marquée, mais spécifique : il y a alors infiltration de la muqueuse par des lymphocytes T- $\gamma\delta$ et T CD8+ en nombres beaucoup plus élevés que chez les témoins ou les personnes qui ne présentent aucune pathologie⁽¹⁴⁾. La prolifération des cellules dans les cryptes s'accroît de manière substantielle et la membrane basale s'épaissit. L'infiltration de la muqueuse par des neutrophiles et des éosinophiles est manifeste. Chez les enfants autistes, l'absence d'HLA-DR dans la muqueuse colique laisse croire à une déviation vers une réponse Th2^(14, 15). Des études portant sur les lésions de l'intestin grêle ont également permis de révéler une immunopathologie à médiation cellulaire distincte dont les caractéristiques sont les suivantes : importante atteinte épithéliale d'origine immunologique, colocalisation des IgG avec le complément (C1q) à la membrane basolatérale, et prolifération plus marquée des cellules épithéliales⁽¹⁶⁾. Ces caractéristiques ne se retrouvent ni chez les enfants en bonne santé, ni chez ceux qui souffrent de paralysie cérébrale. Ces altérations qui touchent l'intestin sont liées à une pathologie auto-immune et, comme on dispose de plus en plus de données permettant de révéler une atteinte de l'épithélium intestinal chez les enfants autistes, on peut ajouter qu'elles sont le signe d'une lésion spécifique et peut-être importante. Les résultats préliminaires obtenus par Sabra et Bellanti dans le cadre d'une étude menée auprès d'enfants présentant des troubles de l'attention avec hyperactivité (TDAH)⁽¹⁷⁾ portent à croire que la pathologie gastro-intestinale pourrait être liée à un plus grand nombre de troubles du développement ou du comportement.

Les données recueillies par Horvath et ses collaborateurs dans le cadre de leur étude portant sur les troubles gastro-intestinaux chez 36 enfants autistes ont permis de révéler la présence des symptômes suivants : diarrhée chronique, gaz, ballonnement et malaise abdominal⁽⁶⁾. Ils ont en outre pu découvrir que 25 (69 %) d'entre eux présentaient un reflux œsophagien de type I ou II, 15 (42 %), une gastrite chronique et 24 (67 %), une duodénite chronique ainsi qu'une hyperplasie des cellules de Paneth. Chez 21 (58 %) enfants, ils ont également pu noter une faible activité des enzymes digestives et chez 27 (75 %) autres, un accroissement des sécrétions biliaires et pancréatiques à la suite de l'administration de sécrétine par voie intraveineuse. Lorsque ces données ont été publiées⁽⁶⁾, nous avons décidé d'inclure l'endoscopie permettant d'évaluer la fonction gastro-intestinale supérieure à notre examen des enfants autistes et nous avons obtenu des résultats similaires.

L'axe cerveau-intestin

On sait depuis assez longtemps que des composés neuroactifs dérivés de la lumière intestinale peuvent traverser la muqueuse et, par la suite, la barrière hémato-encéphalique pour ensuite causer des troubles psychiatriques, cognitifs et comportementaux. En effet, cet axe est important, par exemple, lorsqu'il s'agit d'établir une médication par voie orale en présence de psychopathologie. De plus en plus, on s'aperçoit, particulièrement en ce qui concerne les troubles du développement, que chez un nombre important d'enfants qui présentent ces troubles, les interactions intestin-cerveau pourraient être responsables des anomalies touchant le développement du système nerveux et de la manifestation des comportements particuliers qui en résultent. Cette constatation peut être difficile à accepter sur le plan biologique, particulièrement pour ceux qui se sont davantage concentrés sur les principaux mécanismes pathogéniques touchant le système nerveux central (SNC). Cela peut être attribuable, du moins en partie, au fait qu'ils ne perçoivent pas bien les interactions intestin-cerveau que l'on peut également retrouver dans les modèles humains ou expérimentaux d'encéphalopathies. Pour les gastro-entérologues et les hépatologues, cependant, ce mécanisme est clair. Peut-être que si l'on constate qu'il existe des données similaires en ce qui concerne le rôle de l'intestin sur le cerveau, on pourra plus facilement accepter ce lien.

La maladie cœliaque non traitée (réponse immune anormale relativement à la gliadine dérivée des aliments) est liée à une inflammation de la muqueuse intestinale, à un accroissement de la perméabilité intestinale⁽¹⁰⁾, à une plus grande absorption et excrétion urinaire de peptides alimentaires neuroactifs⁽¹⁸⁾, à des comportements autistiques et psychotiques^(19, 20) et à des complications neurologiques^(21, 22). On n'a pu encore établir le(s) mécanisme(s) précis des conséquences qui en résultent sur le SNC, mais la toxicité liée à l'intestin⁽¹⁸⁾ et l'auto-immunité⁽²³⁾ constituent des précurseurs pathogéniques. L'acidose d-lactique, complication due à une prolifération de bactéries tolérant l'acide chez les personnes qui souffrent du syndrome de l'intestin court ou qui subissent des courts-circuits intestinaux pour traiter l'obésité, est la cause de plusieurs troubles neurologiques et psychiatriques⁽²⁴⁾. En effet, elle peut entraîner les symptômes suivants : baisse des facultés cognitives, agressivité, stupeur, ataxie et astérisis. On peut cependant les traiter rapidement grâce à l'administration d'antibiotiques par voie orale. L'encéphalopathie est une caractéristique reconnue de l'intussusception intestinale chez les nourrissons^(25, 27) et, fait intrigant, elle peut être réversible grâce à l'administration de la naloxone⁽²⁵⁾.

L'encéphalopathie hépatique (qui altère de manière plus ou moins importante le fonctionnement cérébral chez les personnes qui souffrent d'une maladie du foie aiguë ou chronique) est attribuable à plusieurs mécanismes biochimiques qui touchent certains systèmes de neurotransmetteurs. En plus des effets neurotoxiques de l'ammoniac⁽²⁸⁾, on constate des altérations des systèmes GABA-ergique⁽²⁸⁾ et sérotoninergique⁽²⁹⁾ manifestes (étudiées par Albrecht et Jones⁽³⁰⁾ et Butterworth⁽³¹⁾). Le fait que ces changements aient été associés à l'autisme^(32, 33) ne peut être simplement une coïncidence. Lorsque le foie est atteint et qu'il ne peut plus métaboliser et (ou) éliminer les composés toxiques provenant de l'intestin (qui peut lui-même ne comporter aucune atteinte), on peut alors affirmer qu'il est le principal responsable des changements observés au plan de l'activité de ces divers systèmes chez les personnes qui souffrent d'encéphalopathie hépatique. En outre, l'encéphalopathie peut être attribuable à une dérivation porto-systémique (le drainage veineux de l'intestin est alors dévié de façon à pouvoir passer directement dans la circulation systémique) que l'on effectue en vue de traiter

l'hypertension portale. Chez les personnes souffrant d'une maladie du foie, une charge protéique accrue dans la lumière intestinale, la constipation et une septicémie^(30, 31) peuvent faire accroître le risque d'encéphalopathie hépatique. Pour la traiter, il faut diminuer la consommation de protéines alimentaires, remédier rapidement à la constipation et administrer des antibiotiques afin d'éliminer les bactéries en cause. L'encéphalopathie hépatique représente une interaction intestin-cerveau prototypique qui peut fournir des indices en ce qui concerne d'autres états encéphalopathiques qui peuvent être liés à une pathologie extracrânienne.

Lorsque nous avons procédé à l'évaluation clinique et au traitement de ces enfants, nous avons été impressionnés par l'amélioration de leur comportement et de leur bien-être général. Cette amélioration est survenue à la suite des traitements ou examens suivants : vidange intestinale préalablement à la colonoscopie, administration de composés à base de 5-amino salicylate ou diète polymérique⁽³⁴⁾ en vue de traiter l'inflammation intestinale, soulagement de la constipation chronique et, tout particulièrement, élimination de certaines protéines (la caséine et (ou) le gluten) de leur alimentation⁽³⁵⁾. Bolte a suggéré que la dysbiose clostridiale pouvait jouer un rôle dans l'autisme, particulièrement via l'encéphalopathie neurotoxique⁽³⁶⁾. Lorsqu'ils ont tenté d'évaluer cette hypothèse dans le cadre d'une étude ouverte, Sandler et ses collaborateurs ont noté une amélioration de la fonction cognitive chez les enfants autistes à la suite de l'administration de vancomycine⁽³⁷⁾ par voie orale, antibiotique dont l'absorption par le système est minime. Cependant, l'interruption du traitement a été suivie d'une régression, ce qui porte à croire que la dysbiose clostridiale et les séquelles qu'elle entraîne sont peut-être attribuables à une pathologie intestinale sous-jacente plutôt qu'au problème principal. Il est également possible que la vancomycine ne soit pas parvenue à éliminer les spores clostridiales. Cette dernière hypothèse est toutefois moins probable, étant donné l'efficacité de ce médicament dans le traitement du *Clostridium difficile*. Ces observations, bien qu'empiriques ou effectuées dans le cadre d'études ouvertes, ont été pour le moins surprenantes. De plus, elles ne sont pas sans rappeler certains aspects de l'évolution clinique de l'encéphalopathie hépatique, dans laquelle les interactions intestin-cerveau sont importantes. Il est possible qu'un lien similaire puisse exister chez certains enfants autistes. Tout fondement biochimique qui y est associé peut également être présent dans des syndromes tels que l'encéphalopathie hépatique.

En résumé, chez un nombre important d'enfants qui présentent un trouble autistique, on peut noter la présence d'une pathologie intestinale primaire. Les différents troubles gastro-intestinaux et comportementaux (ou entérocolite liée à l'autisme) que l'on peut observer chez ces enfants regroupent à la fois les éléments liés aux troubles du transit intestinal (reflux œsophagien accompagné de constipation et de diarrhée parasitaire) et à une inflammation de la muqueuse intestinale, habituellement associée à la diarrhée franche. Si l'on parvient à comprendre les fondements neurochimiques de l'interaction intestin-cerveau dans les cas d'entérocolite liée à l'autisme, on pourra peut-être arriver à trouver la solution à ce paradoxe et à mettre au point des méthodes de traitement rationnelles.

Références

1. Dohan, FC, **Schizophrenia: possible relationship to cereal grains and celiac disease**, in S. Sankar (éd.), **Schizophrenia: Current Concepts and Research**, Hicksville, NY, PJD Publications, 1968.
2. Sullivan, RC, **Hunches on some biological factors in autism**, *J Autism and Childhood Schizophrenia*, 1975, 5 : 177-184.
3. Melmed, R, Schneider CK, Fabes RA, Phillips J, Reichelt K, **Metabolic markers and gastrointestinal symptoms in children with autism and related disorders**, *J Paed Gastroenterol Nutrit*, 2000, 31, suppl. 2 A 116.

4. Wakefield AJ, Murch SH, Antony A, Linnell J, Casson DM, Malick M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thompson MA, Harvery P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA, **Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children**, *Lancet*, 1998, 351 : 637-41.
5. Wakefield AJ, Anthony A, Murch SH, Thomson M, Montgomery SM, Davis S, O'Leary JJ, Berelowitz M, Walker-Smith JA, **Enterocolitis in children with developmental disorders**, *Am J Gastroenterol*, 2000, 95 : 2285-2295.
6. Horvath K, Papdimitriou JC, Rabsztyan A, Drachenberg C, Tildon JT, **Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder**, *J Paediatr*, 1999, 135 : 559-563 (30).
7. Walker-Smith JA et Andrews J, **Alpha-antitrypsin, autism and celiac disease**, *Lancet*, 1972, ii : 883-884.
8. **AA Calprotectin.**
9. Tibble JA, Sighthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I, **Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease**, *Gastroenterol*, 2000, 119 : 15-22.
10. Cummins AG, Celli M, Finocchiaro R, Pacificio L, Viozzi L, Zaccagninni M, Cardi E, Giardini O, **Recovery of the small intestine in celiac disease on a gluten-free diet: changes in intestinal permeability, small bowel morphology and T-cell activity**, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1991, 6 : 53-57.
11. D'eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, Pacificio L, Viozzi L, Zaccagninni M, Cardi E, Giardini O, **Abnormal intestinal permeability in children with autism**, *Acta paediatrica*, 1996, 85 : 1076-1079.
12. Horvath K, Zielke RH, Collins RM, Rabsztyan A, Mederios LA, Perman J, **Secretin improves intestinal permeability in autistic children**, *J Paed Gastroenterol Nutrition*, 2000, 31 : suppl. 2 A 112.
13. Gillberg C, **The rôle of endogenous opioids in autism and possible relationships to clinical features**, in Wing L, éd., **Aspects of Autism: biological research**, Londres, Gaskell/NAS, 1988, pp. 31-37 (27).
14. Furlano R, Anthony A, Day R, Brown A, McGaverty L, Thomson M, Davies SE, Berelowitz M, Forbes A, Wakefield AJ, Walker-Smith JA, Murch SH, **Quantitative immunohistochemistry shows colonic epithelial pathology and T- $\gamma\delta$ cell infiltration in autistic enterocolitis**, *Gastroenterol* (suppl.), 1999, 116 : G 2419 (article sous presse).
15. Anthony A, Sim R, Murch SM, Walker-Smith JA, Wakefield AJ, **Lymphonodular hyperplasia of the ileum with increased MHC Class II antigen expression and macrophage infiltration of the colon in children with regressive developmental disorder**, *Gut*, 1998, 42 (suppl. 1) A 24.
16. Torrente F, Machado N, Perez-Machado M, Furlano R, Thomson M, Davies S, Wakefield AJ, Walker-Smith JA, Murch SH, **Enteropathy with T cell infiltration and epithelial IgG deposition in autism**, *J Paed Gastroenterol Nutrition*, 2000, 31 : suppl. 2 A 546.
17. Sabra S, Bellanti JA, Colon AR, **Ileal lymphoid nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children**, *Lancet*, 1998, 352 : 234-235.
18. Reichelt WH, Stensrud J-EM, Reichelt KL, **Peptide excretion in celiac disease**, *J Paed Gastroenterol Nutrition*, 1998, 26 : 305-309.
19. Hallert C et Derefeldt T, **Psychic disturbances in adult coeliac disease**, *Scand J Gastroenterol*, 1982, 17 : 17-19.
20. Asperger H, **Der psychopathologie des coeliaki kranken Kindes**, *Am Paediatr*, 1961, 187 : 346-351.
21. Cooke WT et Smith WT, **Neurological disorders associated with adult celiac disease**, *Brain*, 1966, 89 : 683-722.
22. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A, Zaniboni MG, **Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications**, *Lancet*, 1992, 340 : 439-443.
23. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A, **Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness?**, *Lancet*, 1996, 347 : 369-371.
24. Stolberg L, Rolfe R, Gitlin N, Merritt J, Mann L Jr, Linder J, Finegold S, **D-Lactic acidosis due to abnormal gut flora: diagnosis and treatment of two cases**, *N Engl J Med*, 1982, 306 : 1344-1348.
25. Tenebein M et Wiseman NE, **Early coma in intussusception: endogenous opioid induced?**, *Paediatr Emerg Care*, 1987, 3 : 22-23.
26. Goetting MG, Tiznado-Garcia E, Bakdash TF, **Intussusception encephalopathy: an underrecognised cause of coma in children**, *Paediatr Neurol*, 1990, 6 : 419-421.
27. Branski D, Shatsberg G, Gross-Kieselstein E, Hurvitz H, Goldberg M, Abrahamov A, **Neurological dysfunction as a presentation of intussusception in an infant**, *J Clin Gastroenterol*, 1986, 8 : 604-605.
28. Basile AS et Jones EA, **Ammonia and GABA-ergic neurotransmission: interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy**, *Hepatology*, 1997, 25 : 1303-1305.
29. Yurdaydin C, Hortnagl H, Steindl P, Zimmerman C, Pifl C, Singer EA, Roth E, Ferenci P, **Increased serotonergic and noradrenergic activity in hepatic encephalopathy in rats with thioacetamide-induced acute liver failure**, *Hepatology*, 1990, 11 : 371-378.

30. Buterworth RF, **Complications of cirrhosis III Hepatic encephalopathy**, *J Hepatol*, 2000, 32 (suppl. 1) : 171-180.
31. Albrecht J et Jones EA, **Hepatic encephalopathy: molecular mechanisms underlying the clinical syndrome**, *J Neurol Sci*, 1999, 30 : 138-146.
32. Shattock P, Kennedy A, Rowell F, Berney T, **Role of neuropeptides in autism and their relationships with classical neurotransmitters**, *Brain Dysfunction*, 1991, 3 : 325-328.
33. Du Verglas G, Banks SR, Guyer KE, **Clinical effects of fenfluramine on children with autism. Review of the research**, *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1988, 18 : 297-308.
34. Walker-Smith JA, Davies SE, Murch SH, Wakefield AJ, **Ileo-caecal lymphoid nodular hyperplasia, non-specific ileo-colitis with regressive behavioural disorder and food intolerance: a case study**, *J Paed Gastroenterol Nutrition*, 1998, 25 (suppl. 1) : 548.
35. Bolte ER, **Autism And Clostridium tetani**, *Medical hypotheses*, 1998, 51 : 133-144 (32).
36. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Vainansen M-L, Nelson MN, Wexler HM, **Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism**, *J Child Neurol*, 2000, 15 : 429-435 (33).
37. Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM, **Food allergy and infantile autism**, *Panminerva Medica*, 1995, 37 : 137-141.