

## LA SECRETINE ET L'AXE CERVEAU-INTESTIN DANS L'AUTISME

Dr Karoly HORVATH, M.D., Ph.D.

Diapo 1 : Mesdames et messieurs : c'est un plaisir d'être ici et de présenter notre expérience dans le traitement des enfants avec autisme et des troubles intestinaux. C'est un peu difficile de parler à un auditoire composé à la fois de professionnels et de parents. Je vais essayer de faire de mon mieux pour satisfaire les deux groupes.

Diapo 2 : Mon opinion est que l'autisme est un syndrome, un ensemble de problèmes comportementaux. Il est probable qu'il n'existe pas d'étiologie unique derrière le comportement autistique et de nombreuses pathologies peuvent se traduire par un trouble comportemental identique.

Diapo 3 : Cette diapo énumère les maladies associées à une haute prévalence d'autisme. Vous pouvez voir que les patients avec un syndrome de Down, une rubéole congénitale, ou une sclérose tubéreuse ont un risque d'autisme augmenté.

Diapo 4 : Il apparaît que le nombre de cas d'autisme diagnostiqués a augmenté durant les deux dernières décennies. Ce n'est pas du à une attention accrue. Dans une zone fortement industrialisée du New Jersey, Brick township, 1 enfant sur 250 est atteint d'autisme.

Diapo 5 : Un autre élément est que la plupart des cas se présentent comme des cas à manifestation tardive. Cela veut dire qu'ils ont eu initialement un développement normal puis ont régressé après l'âge d'un an. Dans notre étude, 80% des enfants avaient une forme tardive d'autisme.

Diapo 6 : Cette forme ne peut pas s'expliquer seulement par des modifications génétiques. Toutefois, il est reconnu que la présence de certains gènes nous rend vulnérables pour certaines maladies. Nous supposons que des facteurs extérieurs inconnus (environnementaux) après la naissance ont un impact négatif sur le développement cérébral chez des enfants génétiquement prédisposés.

Diapo 7 : Le cerveau et l'intestin sont en relation par bien plus que des nerfs. Il existe 19 hormones que l'on retrouve à la fois dans certaines zones du cerveau et de l'intestin. L'une d'entre elles est la sécrétine. L'intestin est le système qui possède la plus grosse quantité de neurones après le cerveau. Il est appelé le « second cerveau ».

Diapo 8 : La sécrétine est une hormone intestinale produite par des cellules spéciales de la paroi intestinale. Elle est sécrétée par ces cellules après les repas et atteint le pancréas par la circulation sanguine. Des données nouvelles montrent qu'elle peut entrer dans le cerveau de façon spécifique. Elle active des gènes dans l'amygdale.

Diapo 9 : La relation entre le tube digestif et les fonctions mentales a été suspectée depuis longtemps. Je suis hongrois, j'ai étudié au lycée et respecte l'héritage culturel français et son influence sur la culture, la littérature et l'art mondiaux.

Diapo 10 : Ainsi j'ai trouvé une citation du fameux philosophe français : Voltaire, qui a écrit cette phrase à D'Alambert . Il exprimait son opinion que les pensées dépendaient de l'estomac. Toutefois, il avait remarqué qu'un gros estomac ne signifiait pas une meilleure pensée.

Diapo 11 : Nos connaissances sur le « second cerveau » se sont améliorées et il existe un livre intéressant racontant le parcours de 30 ans du Dr Gherson confronté au refus du concept de l'intestin comme second cerveau.

Diapo 12 : La sérotonine, qui a la réputation d'être la molécule de l'humeur, est présente dans l'intestin. En fait, 95% de la sérotonine est localisée dans le tractus digestif. La diapo montre la présence de cellules contenant de la sérotonine dans l'intestin. De nombreuses données montrent que 25-30% des enfants avec autisme ont un niveau élevé de sérotonine.

Diapo 13 : Une étude récente a montré que la capacité de synthèse de la sérotonine diminue très tôt au cours de la vie chez les enfants avec autisme. Tandis que chez les enfants normaux elle revient au niveau adulte peu après cinq ans, chez les enfants autistes elle augmente lentement jusqu'à 15 ans mais même à ce moment elle n'atteint pas le niveau d'un enfant normal de 5 ans.. Ces données sont clairement suggestives d'une anomalie du métabolisme de la sérotonine cérébrale.

Diapo 14 : Dans cette conférence je voudrais vous montrer le cerveau et le système digestif des sujets autistes et vous expliquer comment la sécrétine se situe dans ce cadre et comment elle peut aider un groupe d'enfants avec autisme.

Diapo 15 : Nous avons trouvé que le tractus digestif présentait de nombreux dysfonctionnements chez les enfants avec autisme. Il n'est pas clair si oui ou non, le dysfonctionnement du cerveau et de l'intestin possèdent le même déclencheur ou si le dysfonctionnement intestinal est seulement secondaire aux anomalies cérébrales.

Diapo 16 : Nos informations concernant le cerveau des autistes sont tirées d'études post-mortem, d'expériences animales et d'études en imagerie. Les nouvelles techniques d'imagerie cérébrale confirment les découvertes lors d'autopsies.

Diapo 17 : Je vais vous montrer les régions cérébrales qui selon moi présentent un dysfonctionnement dans l'autisme et comment cela peut être en rapport avec la sécrétine. Une des zones supposées être impliquées dans l'autisme est une aire appelée hippocampe.

Diapo 18 : Elle est localisée dans le cerveau moyen, comme un microprocesseur dans un ordinateur.

Diapo 19 : Cette diapo montre qu'il y a une diminution de la taille des neurones et le nombre des connexions entre cellules est diminué comparativement avec un cerveau d'un sujet non autiste.

Diapo 20 : Pour autant que la sécrétine est concernée, on retrouve des récepteurs et des gènes correspondants dans l'hippocampe et elle est capable d'y activer les cellules.

Diapo 21 : La seconde aire cérébrale qui est supposée être impliquée dans l'autisme est appelée amygdale. Elle est proche de la précédente.

Diapo 22 : La taille des neurones diminue ici aussi. L'ensemble de cette zone apparaît plus petit chez les enfants autistes. Il est intéressant de noter qu'une intraveineuse de sécrétine active directement des gènes dans cette région.

Diapo 23 : Des expériences sur des animaux montrent que si l'on enlève l'amygdale cela entraîne un comportement autistique.

Diapo 24 : La troisième zone cérébrale intéressante dans l'autisme est le cervelet.

Diapo 25 : Le cervelet est situé dans la partie postérieure et basse du cerveau et apparaît comme séparé de celui-ci dans son aspect et sa localisation. De nombreuses études suggèrent que le cervelet a un rôle dans l'intégration entre les stimuli auditifs et visuels. Les patients avec des lésions acquises du cervelet et les patients autistes, présentent un trouble de cette fonction. Le nombre de certaines cellules spécifiques, appelées cellules de Purkinje, est diminué dans l'autisme.

Diapo 26 : Des études en IRM ont montré une corrélation entre un ralentissement de l'attention dirigée vers des indices visuels et le degré d'hypoplasie cérébelleuse chez l'enfant avec autisme. En utilisant des anticorps anti-sécrétine nous avons trouvé un intense marquage au niveau des cellules de Purkinje. Une récente étude publiée : la sécrétine et ses récepteurs sont présents dans les cellules de Purkinje et elle module probablement l'activité GABAergique afférente. Ces découvertes pourraient suggérer une diminution du contenu en sécrétine dans le cervelet des individus avec autisme, du fait de la perte de cellules de Purkinje.

Diapo 27 : Comme je l'ai signalé, « le second cerveau » présente de nombreuses anomalies chez les enfants avec autisme.

Diapo 28 : Je présente les données fondées sur notre étude concernant 412 enfants et sur nos évaluations.

Diapo : 29 : C'est une diapo avec une question. Est-ce que des problèmes digestifs peuvent influencer le comportement ? Je pense que Voltaire a répondu à cette question.

Diapo 30 : La diapo suivante pose trois questions supplémentaires concernant les symptômes comportementaux.

L'irritabilité, l'hyperactivité et le comportement agressif devraient-ils être considérés comme des comportements autistiques normaux ?

Les réveils nocturnes accompagnés de pleurs et d'hyperactivité devraient-ils être considérés comme des comportements autistiques normaux ?

Est-ce que les enfants avec autisme qui présentent des selles malodorantes de façon chronique, des ballonnements, des flatulences, une irritabilité soudaine et des problèmes de sommeil, ne devraient pas faire l'objet d'un examen complet des fonctions gastro-intestinales ?

J'espère qu'à la fin de cette conférence vous pourrez facilement répondre à ces questions.

Diapo 31 : Cette diapo montre quel pourcentage des 412 enfants avec autisme (colonnes sombres) et de leurs frères et sœurs normaux (colonnes claires) avaient : aucun, 1, 2, 3, 4 ou plus, symptômes gastro-intestinaux. Il est évident que les enfants avec autisme avaient beaucoup plus de problèmes gastro-intestinaux.

Diapo 32 : La prévalence de symptômes spécifiques chez les enfants autistes (colonnes sombres) est significativement plus élevée en comparaison avec leur fratrie (colonnes claires). De nouveau il n'y a pas de doutes sur la fréquence des troubles gastro-intestinaux.

Diapo 33 : Nous avons posé la question à propos de la consistance des selles. Plus de 80% des enfants de la fratrie ont des selles normales. Seulement 15-29% des enfants autistes ont des selles normales. 80-85% ont des selles non moulées ou liquides, ou des selles de consistance variable, ou de la constipation.

Diapo 34 : Il y a des symptômes suggérant des problèmes digestifs.

Ceux sont les problèmes de sommeil, une soudaine et inexplicable irritabilité et des pleurs. Tout cela est fréquemment observé chez les enfants avec autisme.

Traditionnellement ils sont considérés comme de purs problèmes comportementaux.

Cette façon de voir doit être modifiée parce qu'il y a des problèmes gastro-intestinaux derrière ces symptômes.

Diapo 35 : 50% des enfants autistes et seulement 6,8% de leur fratrie ont des réveils nocturnes. Nous savons que les réveils nocturnes après minuit sont une des typiques manifestations du reflux acide chez les enfants non-autistes et verbaux.

Diapo 36 : Parlons des anomalies gastro-intestinales.

Diapo 37 : Cette diapo est juste un rappel de l'anatomie du tube digestif. De plus je résume les anomalies dont je vais bientôt parler.

Diapo 38 : Commençons par l'œsophage.

Diapo 39 : Le reflux est une aspersion acide prolongée de la partie inférieure de l'œsophage. Comme vous pouvez le voir le cas est semblable à celui d'un jeu avec une flamme. Si on bouge rapidement au dessus de la flamme on ne se brûlera pas. Si le mouvement est lent, la main sera brûlée. Si l'acide baigne de façon prolongée l'œsophage cela peut causer une inflammation.

Diapo 40 : Nous avons trouvé que près de 70% des enfants sur lesquels on pratique une endoscopie avaient une inflammation de l'œsophage en relation avec un reflux acide. Les symptômes principaux étaient des réveils nocturnes, une soudaine

irritabilité ou agressivité et des signes de douleur abdominale. Le traitement comprend la suppression de l'acidité et l'élimination des boissons acides et des mets épicés de l'alimentation.

Diapo 41 : Le reflux acide peut causer des douleurs irradiant dans l'oreille, la gorge, le cou, les mâchoires, les bras et le dos.

Diapo 42 : L'organe suivant est l'estomac.

Diapo 43 : Une inflammation chronique (la diapo montre une image d'endoscopie) a été trouvée chez la moitié des enfants autistes. Ceci peut causer une soudaine irritabilité et un inconfort abdominal. Le traitement est le même que celui décrit pour l'oesophagite par reflux.

Diapo 44 : L'organe suivant est l'intestin.

Diapo 45 : L'inflammation de l'intestin peut entraîner une augmentation de la perméabilité intestinale (syndrome de l'intestin perméable), une déficience en enzymes digestives et de la diarrhée.

Diapo 46 : Qu'est-ce que le syndrome de l'intestin perméable ? C'est un état au cours duquel des petites molécules de sucres peuvent entrer dans la circulation sanguine sans subir de modification. Normalement elles ne sont pas capables de passer à travers la paroi intestinale. Ce n'est pas spécifique de l'autisme car les personnes avec des allergies, une maladie coeliaque ou qui prennent juste de l'aspirine régulièrement peuvent avoir des tests positifs. Les patients boivent une solution contenant deux sucres différents. Le test est fondé sur la mesure de la concentration des deux sucres dans l'urine.

Diapo 47 : 60-70% des enfants avec autisme ont un test positif. Cette augmentation de la perméabilité ne cause pas des symptômes immédiats. Des études avec des enfants non-autistes ont montré que l'administration de probiotiques (des « bonnes » bactéries intestinales) et de la glutamine (un acide aminé naturel) peut améliorer ce problème de perméabilité.

Diapo 48 : Non avons trouvé une amélioration de ce problème de perméabilité après injection de sécrétine chez plus de la moitié des enfants autistes.

Diapo 49 : Une autre découverte fréquente était la diminution des enzymes digérant les sucres. Elle était présente chez la moitié des enfants. Les symptômes sont : ballonnements, flatulences, ballonnement et diarrhée. Ceci peut être traité par des régimes d'éviction ou une supplémentation enzymatique. Le problème le plus fréquent était celui la lactase, une enzyme digérant les sucres du lait.

Diapo 50 : Je voudrais mettre en valeur le fait qu'une des explications de l'amélioration consécutive à un régime sans lait est l'élimination des sucres contenus dans le lait et donc des symptômes reliés.

Diapo 51 : Comme je l'ai mentionné, la sécrétine est une hormone produite par l'intestin et elle a un effet sur la sécrétion de fluide par le pancréas et le foie.

Diapo 52 : L'injection de l'hormone à des enfants avec autisme provoque une sécrétion de fluide beaucoup plus importante que celle habituellement observée chez des enfants non-autistes.

Diapo 53 : Le foie joue un rôle important dans la digestion.

Diapo 54 : Les enfants autistes ont une capacité différente pour l'élimination des drogues. Après l'administration d'acetaminophène (paracetamol, Tylenol) ils ne sont pas capables de lui adjoindre une molécule de sulfate dans les mêmes proportions que des enfants normaux.

Chez les enfants non-autistes la sulfatation est beaucoup plus importante que la glucurono-conjugation. Ce problème influence probablement l'élimination des hormones et des neurotransmetteurs.

Diapo 55 : La fin de l'intestin grêle est appelée iléon.

Diapo 56 : Le groupe du Dr Wakefield en Angleterre a rapporté une augmentation de la nodularité dans la portion terminale de l'iléon, qui était moins prononcée que celle que l'on a l'habitude d'observer dans la maladie de Crohn.

Diapo 57 : Le gros intestin est la dernière partie du système digestif.

Diapo 58 : Il y a des modifications inflammatoires modérées dans le colon. Elles peuvent être traitées par des médicaments anti-inflammatoires (sulfasalazine ou stéroïdes).

Diapo 59 : Que peut-on dire à propos du produit terminal de la digestion ?

Diapo 60 : Environ 25-30% des enfants présentent de la constipation, une accumulation d'une grosse quantité de selles dures dans le rectum et le colon. Cela peut provoquer des spasmes douloureux, du ballonnement. Une caractéristique typique est ce que les parents rapportent comme une alternance de diarrhée et de constipation. Ceci peut être traité par une prise en charge complexe qui comprend un nettoyage complet, un traitement laxatif et une alimentation plus riche en fibres.

Diapo 61 : Cette diapo montre que l'accumulation de selles à la fin du colon, appelé rectum (megarectum), conduit à une dilatation et une perte de la sensation de mouvements intestinaux.

Diapo 62 : Finalement cela conduit à une vidange par débordement que les parents rapportent comme étant de la diarrhée. Le changement de type de selles avec 3-5 petites selles sans consistance alternant avec l'absence de selle puis le passage d'une très grosse selle suggère un megarectum.

Diapo 63 : Je crois que vous êtes capables de répondre à mes questions du début. Des problèmes digestifs chez des enfants avec autisme peuvent conduire à une irritabilité, un comportement agressif, des réveils nocturnes et il peuvent être traités. Le traitement des symptômes gastro-intestinaux conduit à un meilleur sommeil, une meilleure humeur et de meilleurs progrès lors des thérapies comportementales.

Diapo 64 : Parlons de la sécrétine dans la dernière partie.

Diapo 65 : La sécrétine est le produit de cellules de la paroi intestinale.

Diapo 66 : Comme je l'ai mentionné elle est sécrétée après les repas et elle augmente le volume des sécrétions digestives du pancréas.

Diapo 67 : En plus de cette hypersécrétion, l'administration de sécrétine provoque des modifications comportementales positives dans un sous-groupe d'enfants. Cela survient rarement après une seule injection de sécrétine.

Diapo 68 : Nous avons initialement conduit une étude ouverte avec la sécrétine. Cela signifie que ce n'est pas un secret que nous avons administré de la sécrétine.

Diapo 69 : Ce tableau encombré résume les changements rapportés par les parents et les enseignants. Il semble trop bien et inclus évidemment des effets placebo. Toutefois il montre que les principaux changements surviennent au niveau du contact oculaire, de l'interaction sociale et de l'émotion.

Diapo 70 : Regardons les résultats d'une étude en aveugle avec placebo.

Diapo 71 : Il y a eu une amélioration du score moyen sur le barème des comportements autistiques. 17 des 28 sujets ont montré des changements positifs. 11 ne se sont pas améliorés ou ont empiré lors de ce test. Le résultat fut statistiquement significatif.

Diapo 72 : Nous avons utilisé l'échelle de Gilliam qui quantifie la sévérité de l'autisme.

Diapo 73 : Cette figure rassemble 18 enfants qui ont reçu trois injections et 14 d'entre eux ont eu une amélioration selon cette échelle. Toutefois je précise de nouveau que cela n'est survenu qu'après trois injections.

Diapo 74 : Cette diapo montre les changements individuels comparés avec l'échelle de sévérité de l'autisme.

Diapo 75 : De nombreux essais avec la sécrétine ont été publiés. Je les ai résumés sur cette diapo. J'ai utilisé une analyse statistique appelée méta-analyse. Elle montre que le taux d'amélioration avec la sécrétine était de 30,4% et de 18,4% avec le placebo. La différence était statistiquement significative ( $p=0,026$ ).

Diapo 76 : Cette diapo montre les critiques de ces études. Sélection des patients : ils n'ont pas tenu compte du fait que les enfants (comme nous l'avions rapporté précédemment) présentaient une diarrhée chronique, étaient jeunes et de bas niveau et appartenaient au groupe d'autisme de type tardif. Quelques patients ne remplissaient pas complètement les critères d'autisme. Ces essais avaient comme hypothèse que cette hormone influençait tous les aspects du comportement autistique chez la majorité des enfants et on a choisi un échantillon de petite taille. Les études publiées ont sélectionné différentes mesures comportementales à partir de l'ensemble des divers tests de diagnostics.

Diapo 77 : Je voudrais présenter les données de notre dernier essai sur 126 enfants en utilisant la sécrétine synthétique humaine. Il a été sponsorisé par Repligen Corporation. Ceci a été le plus important essai médicamenteux jamais conduit dans l'autisme (5 centres médicaux majeurs aux USA ; 126 enfants), essai en double aveugle avec contrôle placebo avec 3 injections de sécrétine/placebo à trois semaines d'intervalle, le rapport préliminaire révélait que la sécrétine était bénéfique dans un sous-groupe d'enfants avec un trouble faisant partie du spectre de l'autisme ; ceci était fondé sur l'utilisation d'un outil faisant appel à l'appréciation clinique globale par les parents et les psychologues ( $P < 0,05$ ). De plus, il apparaît qu'il y avait deux marqueurs biologiques identifiés qui séparaient les enfants en deux sous-groupes. Les enfants avec des marqueurs normaux étaient plus susceptibles de répondre à la sécrétine.

Pour plus d'informations : <http://www.repligen.com>

Diapo 78 : Cette diapo-résumé appuie une de mes critiques qui concerne l'âge des patients. Ces colonnes montrent l'effet de la sécrétine moins celui de l'effet placebo. Il est évident à partir de cette figure que les enfants jeunes ( 3 à 4 ans ) montrent plus d'amélioration après des injections de sécrétine.

Diapo 79 : Une des premières critiques était que l'administration de sécrétine était dangereuse. Evidemment cela n'aurait pas de sens qu'une hormone fabriquée par notre corps et synthétisée à partir d'acides aminés représente un risque plus important qu'une drogue chimique à usage psychiatrique.

Diapo 80 : De nombreux patients ont reçu plus de 10 injections.

Diapo 81 : Nous avons recherché de possibles anticorps. Aucun des patients n'a produit d'anticorps.

Diapo 82 : En résumé, la sécrétine peut apporter un bénéfice chez plus de 50-60% des enfants. Certaines de ces améliorations ne peuvent être mesurées avec les tests habituels. Malheureusement il n'y a pas de bonnes évaluations comportementales pour étudier l'effet de drogues.

Diapo 83 : Il y a de nombreux collègues qui doutent qu'une hormone gastro-intestinale puisse avoir un effet sur la fonction cérébrale. Il est évident que leurs connaissances ne sont pas à jour.

Diapo 84 : Il y a de nombreuses données en faveur d'une perte de cellules de Purkinje dans le cervelet des sujets avec autisme. Nous savons que ces cellules contiennent et probablement produisent de la sécrétine. Une perte de cellules de ce type signifie moins de sécrétine dans le cerveau du sujet autiste. J'ai mentionné que la sécrétine active des gènes dans l'amygdale.

Diapo 85 : Comme vous le savez les cellules du cerveau (neurones) communiquent entre elles moyennant des substances chimiques appelées neurotransmetteurs. Le lieu de la communication est appelé synapse.

Diapo 86 : De nombreuses hormones intestinales peuvent influencer l'effectivité de cette communication autant sur les cellules envoyant le message que sur celles qui



le reçoivent. La sécrétine a un effet sur l'acceptation des messages (membranes post-synaptiques) .

Diapo 87 : On sait aussi que les hormones gastro-intestinales peuvent influencer la croissance des nerfs et le nombre de connections intercellulaires. D'autres hormones peuvent prévenir la mort de ces cellules quand elles sont exposées à des dommages, par exemple l'absence d'oxygène.

Diapo 88 : La sécrétine peut influencer la production de produits chimiques nécessaires à la communication intercellulaire, de neurotransmetteurs s'il s'agit de neurones. Cette diapo montre son influence sur la synthèse de dopamine et de catécholamines. Je crois que des recherches ultérieures concernant la connexion cerveau-intestin conduiront à l'avenir à de nouvelles thérapies pour les maladies psychiatriques.

Diapo 89 : En conclusion, il y a plusieurs dysfonctionnements gastro-intestinaux chez les enfants présentant un trouble faisant partie du spectre de l'autisme. Les troubles gastro-intestinaux peuvent influencer n'importe quelle personne d'une façon générale. Le traitement des troubles gastro-intestinaux peut conduire à un meilleur sommeil, une meilleure humeur et peut avoir un impact significatif sur le succès des autres thérapies utilisées dans l'autisme. Enfin, le traitement par la sécrétine est sans danger. Il a eu un effet bénéfique sur 30-50% des enfants.

Diapo 90 : Finalement voici la liste des collègues avec lesquels je travaille.

Merci pour votre attention.

-----  
Karoly Horvath, M.D., Ph.D.  
Professor of Pediatrics  
Division of Pediatric Gastroenterology and Nutrition  
University of Maryland School of Medicine  
22 S. Greene St., N5W70, Box 140  
Baltimore, MD 21201-1595  
Tel: 410-328-0812, Fax: 410-328-1072  
E-mail: khorvath@pol.net