



## **Autisme 2000: lumière sur de nouvelles découvertes médicales**

Le Dr Gupta enseigne la médecine, la neurologie, la pathologie, la microbiologie et la génétique moléculaire. Il est également Vice Chairman and Chief of Basic and Clinical Immunology à l'University of California, à Irvine. Ses recherches portent entre autres sur les liens entre l'immunologie et l'autisme et le rôle de l'apoptose en ce qui concerne les déficits immunitaires et le vieillissement.

### **Autisme : immunologie et traitements biologiques**

Sudhir Gupta, M.D., Ph.D. F.R.C.P., (C), M.A.C.P., University of California, Irvine, Californie 92697-4069

L'autisme est un trouble qui regroupe à la fois des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. Il est d'ailleurs possible que ces facteurs soient tous étroitement liés. On a pu constater chez les enfants autistes une incidence accrue de certains gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui seraient associés à une réponse immunitaire anormale. Ainsi, ces enfants sont plus susceptibles aux infections microbiennes qui peuvent jouer un rôle dans la manifestation de l'autisme. Parmi les différents microbes qui ont été mis en cause dans la pathogénèse de l'autisme, on retrouve le virus de la rougeole, sur lequel le Dr Andy Wakefield effectue présentement des recherches. Cependant, la relation de cause à effet qui semble exister entre le virus de la rougeole et l'autisme reste toujours à déterminer. En raison de la nature multifactorielle de l'autisme et de son hétérogénéité, un traitement efficace n'a pas encore pu être trouvé.

L'une des fonctions principales du système immunitaire est d'établir la différence entre le soi et le non-soi. En l'absence de cette fonction bien particulière, une personne devient davantage sujette aux infections et aux troubles auto-immunitaires. Le système immunitaire peut-être divisé en deux catégories principales : le système immunitaire inné et le système immunitaire spécifique ou adaptatif. Le premier a pour rôle la défense contre les virus et le cancer (composante du système immunitaire la plus primitive qui agit à titre de première défense), et les cellules les plus importantes qui le composent sont les cellules tueuses naturelles ou cellules NK (pour "Natural Killer"). Le second représente la composante la plus spécifique et dirigée du système immunitaire. Il regroupe deux types principaux de cellules : les lymphocytes B, responsables de la production des anticorps et de la défense contre les bactéries pyogènes (une surproduction de l'un de ces anticorps, l'IgE, peut cependant être la cause d'allergies) et les lymphocytes T, responsables de la défense contre les virus, les champignons et certaines bactéries intracellulaires et également de la surveillance du cancer. Les lymphocytes T peuvent à leur tour être divisés en deux sous-types principaux : les lymphocytes T CD8+ (cellules cytotoxiques responsables de l'élimination des cellules tumorales ou infectées par un virus) et les lymphocytes T CD4+ (cellules auxiliaires). Selon la nature des protéines (cytokines) qu'ils produisent exclusivement, les lymphocytes T CD4+ peuvent également être répartis en deux autres catégories : les

Th1 (lymphocytes T auxiliaires de type 1) et les Th2 (lymphocytes T auxiliaires de type 2). Les Th1 produisent l'interleukine 2 (IL-2) qui permet d'activer la fonction des lymphocytes T CD8+ et l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) qui aide à activer les macrophages. L'IFN- $\gamma$  permet également de réguler la fonction des lymphocytes CD4+ Th2 (particulièrement pour ce qui est de la production des IgE). Les Th2 produisent l'IL-4 (qui aide les lymphocytes B à produire les IgE), l'IL-6 (qui aide ces mêmes lymphocytes à produire d'autres anticorps), l'IL-5 (qui permet de provoquer la production des éosinophiles) et l'IL-10 qui contrôle la fonction des Th1. L'IL-12 est une cytokine produite principalement par les macrophages qui joue un rôle important au plan de la différenciation des lymphocytes CD4+ Th0 en Th1.

La plupart des réponses immunitaires sont génétiquement contrôlées : les gènes sont situés sur le bras court du chromosome 6 et réunis dans le CMH. Selon l'endroit où les gènes sont situés, cette région a été divisée en trois sections : classe I, classe II et classe III. Les gènes de la classe II sont les principaux gènes en cause dans la réponse immunitaire, alors que les gènes de la classe III sont ceux qui codent pour les tumor necrosis factors (TNF, cytokines pro-inflammatoires), les composantes du complément et certaines hormones stéroïdes.

Tout comme d'autres chercheurs, nous avons étudié le système immunitaire d'enfants autistes et avons constaté que, dans certains cas, il présente des anomalies, ce qui porte à croire à l'hétérogénéité de ce trouble.

La numération des lymphocytes B peut-être normale ou réduite. Environ deux tiers des patients présentent des taux accrus d'IgE ou d'IgM sériques, ou des deux. Chez environ 20 % des enfants autistes, on retrouve également des concentrations peu élevées d'IgA sérique et chez approximativement 2 %, une carence en IgA sérique (10 fois plus fréquente que dans la population, en général). Cette carence peut être la cause de l'absorption antigénique excessive de l'intestin (perméabilité intestinale) et de la présence de taux élevés de certains peptides chez ces patients. Environ 25 % d'entre eux présentent en outre des taux réduits des sous-classes d'IgG (soit l'IgG1, l'IgG2, l'IgG 3 ou l'IgG4). De plus, chez une faible proportion d'enfants autistes, on note une diminution des réponses des anticorps spécifiques dirigés contre les virus de la rougeole, de la rubéole et de l'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib). Les déficits en sous-classes d'IgG et en anticorps spécifiques peuvent rendre certains de ces enfants plus susceptibles aux infections des poumons et des sinus. Selon une croyance répandue, les anticorps dirigés contre plusieurs antigènes liés à l'immunisation se trouveraient en nombres plus élevés chez les autistes. Il faut cependant être très prudent lorsqu'on tente d'interpréter ces données, car on ne dispose pas de groupes témoins appropriés en ce qui a trait à l'âge, au sexe et au moment où l'immunisation a été reçue. Fait intéressant, le Dr Singh et ses collègues ont observé des taux accrus d'anticorps dirigés contre la protéine de base de la myéline (PBM) et contre les protéines des neurofilaments axonaux chez plus de deux tiers des enfants autistes. Nous n'avons toutefois pas pu constater la présence accrue d'anticorps anti-PBM chez nos patients. Les variations observées peuvent être imputables à des techniques différentes. Il faut cependant souligner l'absence d'auto-immunité systémique relevée chez les autistes comme le révèlent les taux négatifs d'anticorps

antinucléaires. Malgré ce que l'on retrouve dans la documentation, nous n'avons pas noté une fréquence accrue de maladies auto-immunes chez les parents ou les membres de la famille des enfants autistes.

La numération totale des lymphocytes T CD4+ et CD8+ est normale, élevée ou réduite, mais leur fonction semble altérée. Chez environ un tiers de ces enfants, on constate une diminution des réponses à médiation cellulaire révélée par la synthèse de l'ADN en réponse aux mitogènes (PHA, Con A, PWM) et aux antigènes de rappel solubles (rougeole, candida et tétanos). La proportion réduite des cellules (Th1) qui produisent l'IL-2 et l'IFN- $\gamma$  permet de révéler une orientation vers une réponse Th2 plutôt que Th1, mais aussi le fait que la réponse des lymphocytes T envers les antigènes est plus faible. Une augmentation de la production d'IL-4 (Th2) indique la présence de taux accrus d'IgE, d'une plus forte incidence d'allergies et des concentrations plus élevées de certains anticorps spécifiques (anti-candida, par exemple). La diminution de la réponse Th1 peut expliquer pourquoi l'organisme se défend moins bien contre les virus et les champignons et elle peut expliquer aussi la théorie du virus de la rougeole (si elle est avérée) et une plus forte colonisation par le candida (si les résultats des cultures permettent de montrer d'une façon appropriée la colonisation des intestins). Le nombre de cellules NK est réduit chez un petit nombre de patients autistes.

Chez les autistes, on retrouve d'autres anomalies des cytokines, notamment des taux élevés d'IL-12 et de TNF dans le sérum. On a constaté que l'augmentation du taux de TNF- $\alpha$  était associée à une diminution du flux sanguin cérébral dans la démence liée au sida et le syndrome de fatigue chronique.

Des études portant sur l'immunogénétique ont permis de révéler une fréquence accrue d'allèles nuls C4B (codés par un gène de la classe III du CMH); les gènes du TNF- $\alpha$  et du TNF- $\beta$  sont également situés dans cette région. Certains gènes de la classe III du CMH se trouvent en déséquilibre de liaison avec les gènes de la classe II et on sait que l'allèle nul C4B fait partie d'un haplotype ancestral ou élargi de cette classe du CMH. Warren et ses collègues ont constaté une incidence de l'haplotype B44-SC30-DR4 six fois plus élevée chez les enfants autistes par comparaison avec les enfants du groupe témoin en bonne santé. Ces données portent à croire que le(s) gène(s) du CMH peuvent jouer un rôle dans l'autisme.

Puisque l'autisme est un trouble multifactoriel, certains traitements biologiques ont été utilisés avec divers degrés de succès. La plupart des données ont cependant été recueillies dans le cadre d'essais ouverts. Parmi ces traitements, on retrouve les immunoglobulines intraveineuses (IVIG), le facteur de transfert, la sécrétine et le facteur de croissance du fibroblaste. Même si la sécrétine a entraîné des résultats bénéfiques dans le cadre d'essais ouverts, des études menées à double insu n'ont pu permettre d'obtenir ces mêmes résultats. Toutefois, ces études ont elles aussi leurs limites. Les résultats obtenus avec le facteur de croissance du fibroblaste n'ont pas été publiés dans un périodique médical et les observations relevées ne sont qu'anecdotiques. Le facteur de transfert (utilisé dans le cadre d'un essai ouvert) s'est révélé extrêmement efficace. L'étude à double insu portant sur le facteur de transfert spécifique au virus de la rougeole du Dr Andrew Wakefield est

déjà en cours ou doit commencer sous peu. Dans le cadre d'un essai ouvert, nous avons signalé les effets bénéfiques (avec néanmoins divers degrés de succès) des IVIG chez certains patients autistes. Les résultats obtenus lors d'une étude à double insu menée subséquemment sont présentement analysés. Dans le cadre de cette conférence, je vous présenterai les données relatives à l'effet in vitro de la sécrétine sur certaines réponses immunitaires observées chez les enfants autistes.

J'espère qu'une étude à double insu bien menée et contrôlée par placebo permettra de résoudre certaines questions qui font l'objet de controverses quant au traitement et à la pathogénèse de l'autisme. Je crois personnellement que les patients devraient être classés selon certaines catégories (à la lumière des données immunologiques, virologiques et (ou) immunogénétiques recueillies) de façon à ce qu'un traitement rationnel de l'autisme puisse être mis de l'avant.