



## REVUE GENERALE

# IgG anti aliments et troubles du spectre de l'autisme

## Antibodies against food antigens and autistic spectrum disorders

**Hellel Lydia<sup>1\*</sup>, Lamara Lydia<sup>1\*</sup>, Sayah Wafa<sup>1\*</sup>, Silmi Lila<sup>1\*</sup>,  
Houbi Abdelkrim<sup>2</sup>, Djidjik Reda<sup>1</sup>**

(1) Service d'Immunologie médicale, CHU Béni Messous, Alger, Algérie

(2) Je TED à sortir, Maternelle spécialisée dans les troubles du comportement de l'enfant, Cheraga, Alger.

(\*) Premier auteur

### Résumé

#### Introduction et objectif:

L'implication de l'axe intestin-cerveau dans la physiopathologie des TSA, fait l'objet de plusieurs investigations. Une immunisation contre les antigènes alimentaires a été rapportée chez les patients autistes. Pour corroborer cette hypothèse nous avons évalué la prévalence des IgG anti-aliments chez un groupe de patients autistes comparé à des sujets témoins.

#### Patients et méthode:

Il s'agit d'une étude cas-témoins portant sur 29 patients atteints de TSA et 30 enfants témoins. Tous les sujets ont bénéficié d'un dosage des IgG spécifiques de cinq antigènes alimentaires (lait de vache, blanc et jaune d'œuf, blé et gluten) par chimiluminescence (IMMULITE® 2000 XPi).

#### Résultats:

Les patients atteints du TSA ont des taux significativement plus élevés d'IgG spécifiques par rapports aux sujets témoins vis-à-vis du lait de vache ( $p=0.002$ ), blanc d'œuf ( $p=0.036$ ), jaune d'œuf ( $p=0.012$ ), blé ( $p=0.005$ ) et du gluten ( $p=0.009$ ). Le gluten était l'antigène alimentaire prédominant (63%). Plus de la moitié des patients positifs pour les IgG anti-aliments (52.38%) avaient une immunisation vis-à-vis de plus de 02 antigènes.

#### Conclusion:

Ces anticorps témoignent d'une immunisation particulière des sujets TSA contre les différents antigènes alimentaires. Par ailleurs les IgG anti-aliments pourraient potentiellement permettre l'identification des sujets autistes pour lesquels l'instauration d'un régime d'éviction adéquat permettrait la régression des symptômes neurologiques.

© 2019 Académie Algérienne d'Allergologie. Tous droits réservés.

### Mots clé :

TSA, IgG  
anti-aliments,  
axe intestin-cerveau

**Key words:** ASD, IgG against food antigens, gut-brain axis.

**Summary:**

**Introduction and objective:**

The involvement of gut-brain axis in the pathogenesis of ASD is the subject of several investigations. Immunization against food antigens had been reported in autistic patients. To challenge this hypothesis we assessed the prevalence of anti-food IgG in a group of autistic patients.

**Patients and methods:**

This case-referent study included 27 children with ASD and 30 controls. Serum IgG antibodies against five antigens (cow's milk, egg white and yolk, wheat and gluten) were detected by chimiluminescence (IMMULITE® 2000 XPI).

**Results:**

IgG against food antigens titers resulted to be higher in ASD patients compared to controls: cow's milk (p=0.002), egg white (p=0.002), egg yolk (p=0.012), wheat (p=0.005), gluten (p=0.009). Gluten was the most prevalent food antigen. More than half of the patients had immunization to 03 or more antigens.

**Conclusion:**

These antibodies indicate a particular intestinal immunization in ASD patients against food antigens. Although, the IgG antibodies may potentially help to ameliorate neurological symptoms by guiding diets for ASD patients.

© 2019 Algerian Journal of Allergology. All rights reserved.

\* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : djidjikreda@gmail.com

**1.Introduction:**

L'autisme est un trouble neuro-développemental précoce qui se manifeste par des troubles de la communication, une altération des interactions sociales et un caractère restreint répétitif et stéréotypé du comportement et des intérêts. Ces patients sont extrêmement hétérogènes sur le plan clinique, c'est pourquoi on parle 'de troubles du "spectre" de l'autisme (TSA) (1).

Jusqu'à l'heure actuelle, l'étiologie de ces troubles reste inconnue. Outre l'implication des facteurs génétiques et environnementaux, les dernières études s'intéressent au rôle du microbiote dans les événements de signalisation biochimique qui ont lieu entre le tractus gastro-intestinal et le système nerveux central. Cette interaction est désignée sous la dénomination: « axe microbiote-intestin-cerveau » (2)(3)(4).

Les enfants atteints du TSA présentent souvent des troubles gastro-intestinaux notamment : des douleurs abdominales, des ballonnements, constipation ou diarrhées (5). L'une des causes les plus plausibles à l'origine de ces troubles est une dysbiose du microbiote intestinal (6) . En effet, comparés aux sujets sains, les enfants souffrant d'autisme auraient dix fois plus de bactéries pathogènes. Ces dernières secrètent des toxines qui interagissent avec les synapses neurologiques (7). Une augmentation de la perméabilité intestinale ainsi que celle de la barrière hémato-encéphalique ont également été

rapportées entraînant une augmentation de la perfusion des toxines d'origine bactérienne dans la circulation sanguine puis dans le cerveau (8) (9). Cette hyperperméabilité ainsi que l'altération de l'activité de certaines peptidases entraîne une malabsorption de nombreux peptides toxiques qui peuvent être à l'origine d'une sensibilisation alimentaire et une production d'anticorps notamment des IgG anti-aliments (10). Certains de ces peptides principalement ceux issus d'un défaut de dégradation du gluten et de la caséine, peuvent interagir avec les récepteurs opioïdes interférant de ce fait avec l'action des neuromédiateurs ce qui aura pour conséquence d'altérer le développement psychomoteur, émotionnel et comportemental du patient(11)(Figure 1).

L'ensemble de ces hypothèses a motivé plusieurs équipes à tester l'effet bénéfique d'un régime d'éviction sur l'autisme. Plusieurs auteurs ont rapporté dans leurs études une amélioration des symptômes et du comportement social chez les autistes sous régime sans gluten et sans caséine (12) (13) (14). Cependant, la pertinence réelle de ces régimes en clinique reste encore à démontrer, compte tenu du peu d'études structurées disponibles à ce jour (15).

L'objectif de ce présent travail est de mettre en évidence cette sensibilisation alimentaire en évaluant la prévalence des IgG dirigés contre certains aliments chez un groupe de patients autistes

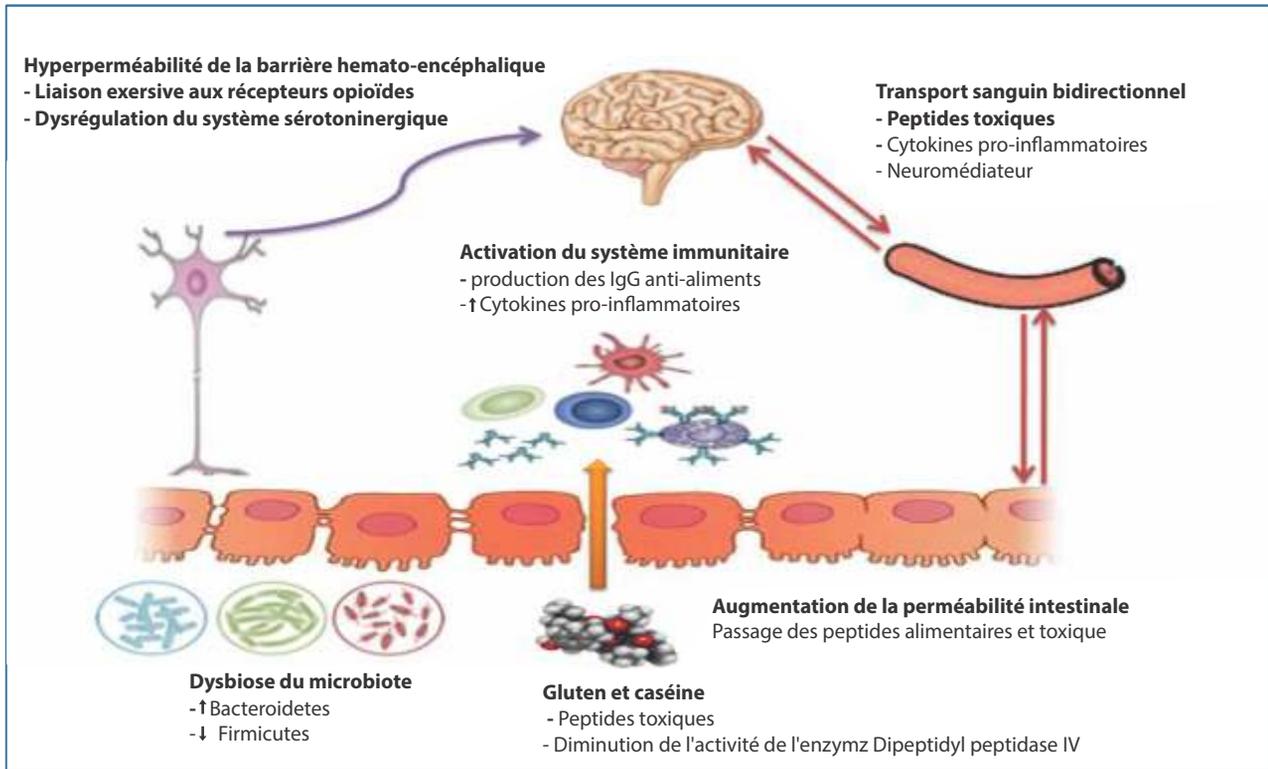


Figure 1 : Rôle de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans la pathogénèse de l'autisme (11)

## 1. Patients et méthodes :

### 2.1. Population de l'étude :

L'étude a porté sur 29 patients atteints de TSA colligés au niveau du laboratoire d'immunologie médicale du CHU Isaad Hassani, Béni Messous, sur une période de 03 mois au cours de l'année 2016. Tous les patients ont été diagnostiqués selon les critères du DSM-V. Simultanément, 30 enfants témoins ont été recrutés au niveau du service de chirurgie infantile (CCI). Ces derniers ont été admis pour chirurgie orthopédique ou un bilan préopératoire de circoncision. Un questionnaire approfondi auprès des parents n'a révélé aucun antécédent personnel ou familial d'atopie, de troubles gastriques ou psychiatriques ni aucune autre pathologie patente. Aucun des

patients ni témoins ne suivait un régime d'éviction particulier et aucune prise de probiotique n'a été rapportée.

### 2.2. Méthodes

Tous les sujets (patients et témoins) ont bénéficié d'un dosage des IgG spécifiques vis-à-vis des antigènes alimentaires suivants : lait de vache (F2) et ses protéines (caséine (F78),  $\alpha$ -lactalbumine (F76),  $\beta$ -lactoglobuline (F77)), blanc d'œuf (F1), jaune d'œuf (F75), blé (F4) et gluten (F79). Le dosage a été effectué par chimiluminescence (Figure 2) sur IMMULITE® 2000 XPi. Le domaine de mesure est de 2 à 200mg/l. Ces dosages sont utilisés à des fins de recherches et non diagnostiques.

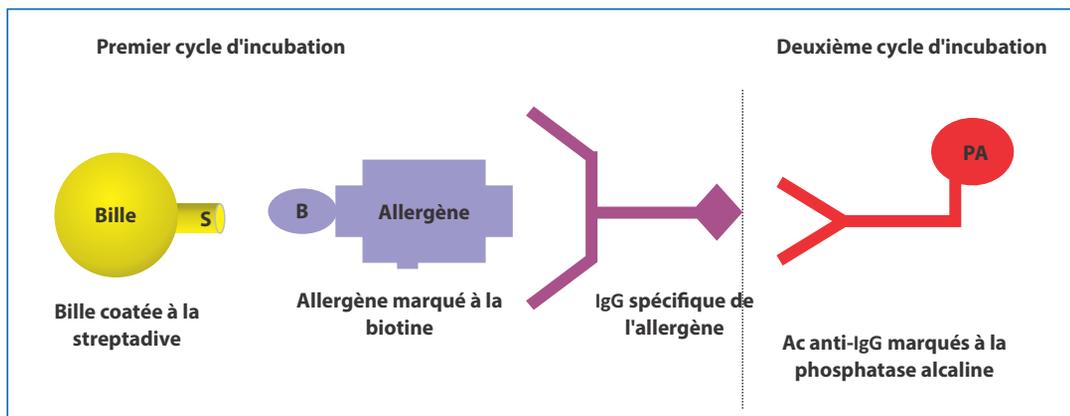


Figure 2 : Principe du dosage des IgG spécifiques anti-aliments par IMMULITE® 2000 XPi (16)



### 1.1. Analyse statistique

Les tests statistiques ont été réalisés grâce aux logiciels R (version 3.4.3) et MedCalc (version 18.11). Le test de Shapiro-Wilk a été utilisé pour vérifier si la distribution des valeurs d'IgG spécifiques suit ou pas la loi normale. Les données ont été évaluées par différents tests statistiques, notamment : Mann-Whitney, ANOVA et Chi-2. La différence est considérée comme statistiquement significative si  $p < 0.05$ .

### 3. Résultats:

#### 2.1. Caractéristiques démographiques de la population de l'étude :

Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des deux groupes sont résumées dans le tableau 1.

Caractéristiques	Patients TSA (N=27)	Témoins (N=30)
Sexe, G: F	24 : 03	23 : 07
Age, moyenne ( $\pm$ DS) années [extrêmes]	2,5 ( $\pm$ 0.7) [2-7]	10 ( $\pm$ 3.35) [3-17]
Signes cliniques d'atopie, n(%)	6 (22.22)	Indemnes
Troubles gastro-intestinaux, n(%)	14 (51.85)	Indemnes
Infections à répétition, n(%)	11 (40.74)	Indemnes

Tableau1 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la population d'étude.

#### 1.1. Dosage des IgG spécifiques anti-aliments :

Les taux moyens d'IgG spécifiques anti-aliments des deux groupes sont résumés dans le tableau 2. Les patients atteints du TSA ont des taux significativement plus élevés d'IgG

spécifiques par rapports aux sujets témoins vis-à-vis du lait de vache ( $p=0.002$ ), blanc d'œuf ( $p=0.036$ ), jaune d'œuf ( $p=0.012$ ), blé ( $p=0.005$ ) et du gluten ( $p=0.009$ ).

Tableau2 : Les taux moyens d'IgG spécifiques anti-aliments chez les patients TSA et les témoins

	Témoins		Patients TSA		P value
	Moyenne $\pm$ DS	Extrêmes	Moyenne $\pm$ DS	Extrêmes	
<b>F2</b>	27.04 $\pm$ 25.07	[4.33-98.3]	75.38 $\pm$ 69.15	[8.31-200]	0.002
<b>F1</b>	29.3 $\pm$ 23.37	[4.99-91.4]	62.43 $\pm$ 59.52	[4.3-200]	0.036
<b>F75</b>	23.88 $\pm$ 19.17	[2.76-74.4]	53 $\pm$ 52.41	[6.43-200]	0.012
<b>F4</b>	10.94 $\pm$ 5.25	[3.76-22.2]	19.73 $\pm$ 13.52	[3.19-57.3]	0.005
<b>F79</b>	9.90 $\pm$ 5.48	[2.47-19.9]	19.26 $\pm$ 14.77	[2.57-60.8]	0.009

Le dosage des IgG spécifiques des différentes protéines du lait de vache chez les patients TSA n'a pas objectivé de différence significative entre la caséine, l' $\alpha$ -lactalbumine et la  $\beta$ -lactoglobuline ( $p=0.51$ ) (Figure3).

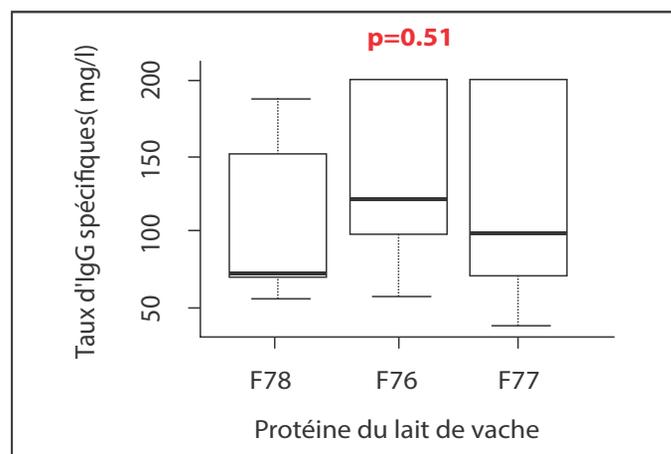


Figure3 : Taux des IgG spécifiques anti-protéines de lait de vache caséine (F78),  $\alpha$ -lactalbumine(F76),  $\beta$ -lactoglobuline (F77). Test ANOVA  $p=0.5$ .

**Figure3 :** Taux des IgG spécifiques anti-protéines de lait de vache caséine (F78),  $\alpha$ -lactalbumine(F76),  $\beta$ -lactoglobuline (F77). Test ANOVA p=0.5.

	F2	F1	F75	F4	F79
<b>Moyenne</b>	27.04	29.3	23.88	10.94	9.90
<b>Ecart type</b>	25.07	23.37	19.17	5.25	5.48
<b>Seuil de positivité</b>	52.11	52.67	43.05	16.19	10.38

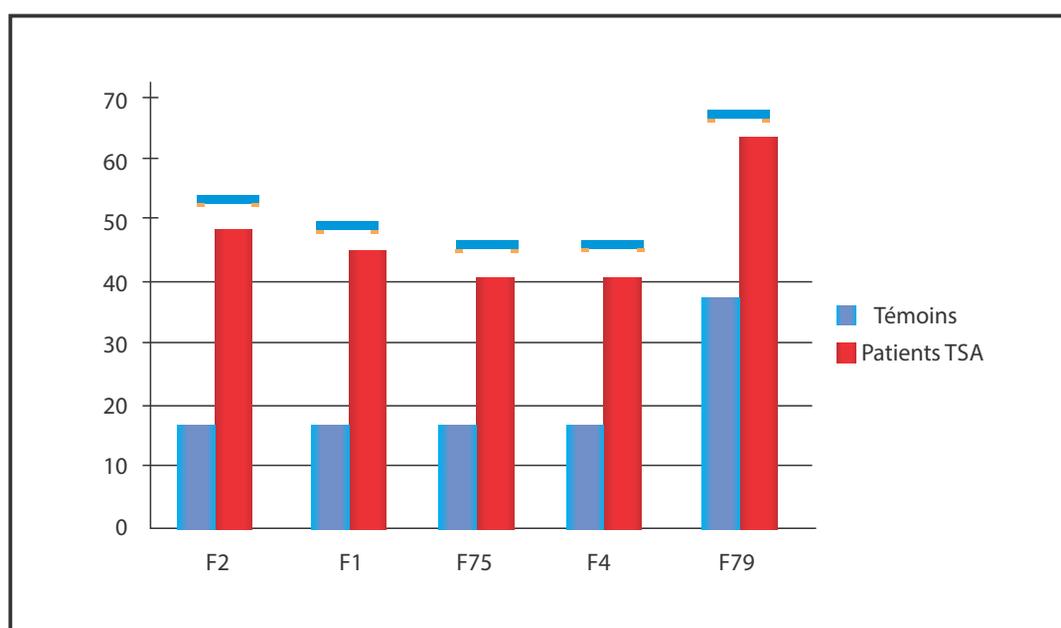
**Tableau3 :** Seuil de positivité des IgG spécifiques anti-aliments

### 1.1.Prévalence des IgG spécifiques anti-aliments:

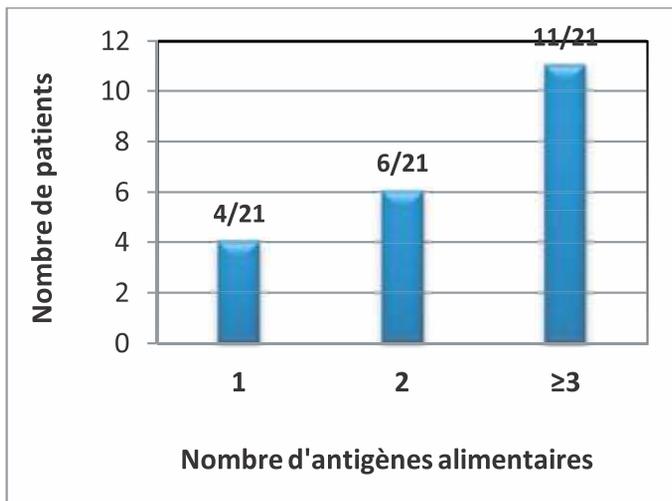
Les IgG anti aliments étaient positives chez 77.8% (21/27) des patients TSA et 56.7% (17/30) des témoins. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (P=0.0944). Toutefois la comparaison pour chaque aliment pris à part a montré des p significatifs ( 0.05) (Tableau 4, figure 4).

**Tableau4 :** Prévalence des IgG spécifiques anti-aliments chez les patients TSA et sujets témoins

	Patients TSA, taux de positivité % (n/N)	Témoins, taux de positivité % (n/N)	P value
<b>F2</b>	48.15% (13/27)	16.7% (5/30)	p= 0.0155
<b>F1</b>	44.5% (12/27)	16.7% (5/30)	P= 0.0232
<b>F75</b>	40.75% (11/27)	16.7% (5/30)	P=0.0456
<b>F4</b>	40.75% (11/27)	16.7% (5/30)	P=0.0456
<b>F79</b>	63% (17/27)	36.7% (11/30)	P=0.0493



**Figure4 :** Taux de positivité des IgG anti-aliments chez les patients TSA et les témoins. Test de Chi-2, p 0.05. Les patients positifs pour les IgG spécifiques (21/27), ont été classés en trois groupes selon le nombre d'antigènes alimentaires positif (1, 2,  $\geq 3$ ) (Figure 5). Plus de la moitié des patients (11/21, 52.38%) avaient des IgG spécifiques vis-à-vis de plus de 02 antigènes.



**Figure 5 : Répartition des patients positifs en IgG anti-aliments en fonction du nombre d'allergène(s) alimentaire(s) positif(s)**

#### 4. Discussion :

Dans ce présent travail, nous avons retrouvé chez les patients atteints du TSA des titres significativement plus élevés d'IgG spécifiques anti-aliments (lait, œuf, blé, gluten) comparé aux sujets témoins. Ces résultats corroborent ceux d'études analogues décrites dans la littérature (17) (18) (19).

Ces anticorps sont les marqueurs sérologiques d'une sensibilisation vis-à-vis des antigènes alimentaires pouvant être expliquée par plusieurs facteurs notamment une dysbiose intestinale, une altération de l'activité enzymatique des peptidases entérocytaires et une augmentation de la perméabilité intestinale chez les autistes (11). En effet, lorsque certains aliments ne sont pas complètement digérés, l'organisme peut produire des IgG spécifiques qui pourraient former des complexes immuns avec les particules alimentaires et entraîner une réponse immunitaire excessive accompagnée d'une libération de cytokines pro-inflammatoires (20) (21). Crowe et al rapportent que la réaction médiée par les IgG agit typiquement comme une réponse d'hypersensibilité de type retardée après exposition aux antigènes alimentaires et les symptômes sont parfois trop occultes pour être reconnus par les patients (22).

Certains auteurs ont considéré cette réponse comme physiologique car les anticorps anti-IgG alimentaires peuvent apparaître chez des individus sains (23), ce qui a également été retrouvé dans nos résultats. Cependant, plusieurs études incluant la notre, ont montré la prévalence plus élevée des IgG spécifiques anti-aliments chez les patients autistes, par opposition aux témoins sains (17) (18). Ceci attire l'attention sur l'étroite relation existante entre l'autisme et cette

sensibilisation vis-à-vis des antigènes alimentaires. Lucrarelli et al ont rapporté que les cellules mononuclées sanguines des patients autistes produisent plus de TNF- $\alpha$  et d'IL12, après stimulation par les différentes fractions protéiques du lait, comparées à des sujets témoins (18).

La positivité des IgG anti-lait chez les patients TSA a motivé la recherche de la fraction protéique responsable de cette immunisation. Toutefois, aucune différence significative n'a été observée entre les trois protéines ( $p=0.51$ ) chez nos patients. Trajkovski et al ont rapporté des concentrations significativement plus élevées des IgG anti-caséine, anti  $\alpha$ -lactalbumine et anti-  $\beta$ -lactoglobuline chez les patients autistes comparés à leurs frères et sœurs (19). De Magistris et al par contre, ne rapporte une telle différence qu'avec la caséine (17). Contrairement aux deux autres protéines, le rôle de la caséine est bien établi dans la physiopathologie de l'autisme. En effet les patients atteints du TSA présentent une altération de la peptidase entérocytaire dipeptidyl peptidase IV (DPP VI), ce qui entraîne un défaut de dégradation de la caséine et une accumulation des peptides opioïdes «  $\beta$ -casomorphines 7( $\beta$ -CM7) » (24) (10). Un mécanisme similaire a été décrit avec le gluten (production de glutéomorphines), ceci peut expliquer la prédominance des anticorps IgG anti-gluten (63%) dans notre population. Cependant ce résultat peut aussi être dû au faible seuil de positivité établi pour les IgG anti-gluten.

Plus de la moitié des patients (52.38%) avaient des IgG spécifiques vis-à-vis de plus de 02 antigènes alimentaires reflétant une polysensibilisation alimentaire. Ceci suggère une altération non sélective de la perméabilité intestinale. Toutefois, De Magistris et al rapportent que la production de ces anticorps n'est pas influencée par l'altération ou non de la perméabilité intestinale (17).

#### 5. Conclusion

Pour conclure, bien que les mécanismes expliquant le lien entre la dysbiose et les TSA ne soient pas encore complètement élucidés, notre étude renforce l'hypothèse que l'altération de la barrière intestinale pourrait prédisposer les enfants autistes à développer une sensibilisation vis-à-vis des antigènes dérivés de l'alimentation, transloqués au niveau de la lamina propria par stimulation du système immunitaire vis-à-vis de ces molécules.

Le dosage des IgG dirigés contre les antigènes alimentaires pourrait potentiellement permettre l'identification des sujets autistes pour lesquels l'instauration d'un régime d'éviction adéquat permettrait la régression des symptômes neurologiques. Par ailleurs il serait intéressant de compléter cette étude préliminaire par le suivi de la cinétique des IgG spécifiques anti aliments chez les patients atteints du TSA après l'instauration d'un tel régime et de déterminer les intervalles de référence sur une population saine de taille significative.

## Références bibliographiques

1. Association, American Psychiatric. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th edn: American Psychiatric Publishing, 2013.
2. Van Sadelhoff JHJ, Pardo PP, Wu J, Garssen J, van Bergenhenegouwen J, et al. The Gut-Immune-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders; A Focus on Amino Acids. 247, 2019, *Frontiers in Endocrinology*, Vol. 10.
3. Sanctuary MR, Kain JN., Angkustsiri K, German BJ. Dietary Considerations in Autism Spectrum Disorders: The Potential Role of Protein Digestion and Microbial Putrefaction in the Gut-Brain Axis. 40, 2018, *Frontiers in Nutrition*, Vol. 5.
4. Nardone S and Elliott E The Interaction between the Immune System and Epigenetics in the Etiology of Autism Spectrum Disorders.. 329, 2016, *frontiers in Neuroscience*, Vol. 10.
5. Wasilewska J, Klukowski M. Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: links and risks - a possible new overlap syndrome. 2015, *Pediatric Health Med Ther*, Vol. 6, pp. 153-166.
6. Louis, P. Does the Human Gut Microbiota Contribute to the Etiology of Autism Spectrum Disorders? 2012, *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 57, pp. 1987-1989.
7. Xu Mingyu, Xu Xuefeng, Li Jijun and Li Fei. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. 473, 2019, *Frontiers in Psychiatry*, Vol. 10.
8. Esnafoglu E, Cirrik S, Nur Ayyıldız S, Erdil A, Yurdakul Ertür E et al. Increased Serum Zonulin Levels as an Intestinal Permeability Marker in Autistic Subjects. 2017, *The Journal of Pediatrics*, Vol. 188, pp. 240-244.
9. De Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Froli A et al. Alteration of the Intestinal Barrier in patients with Autism Spectrum Disorders and Their First-degree Relatives. 4, 2010, *JPGN*, Vol. 51, pp. 418-424.
10. Pellissier LP, Gandía J, Laboute T, Becker JAJ, Le Merre J.  $\mu$  opioid receptor, social behaviour and autism spectrum disorder: reward matters. 175, 2018, *British journal of pharmacology*, pp. 2750-2769.
11. Cieślińska A, Kostyra E and Savelkou HFJ. Treating Autism Spectrum Disorder with Gluten-free and Casein-free Diet: The underlying Microbiota-Gut-Brain Axis Mechanisms. 009, 2017, *Clinical Immunology and Immunotherapy*, Vol. 3.
12. Pennesi CM, Klein LC. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: Based on parental report. 2, 2012, *Nutritional Neuroscience*, Vol. 15, pp. 85-91.
13. Hsu CL, Lin C.Y, Chen C.L, Wang C.M, and Wong M.K. The effects of a gluten and casein-free diet in children with autism: a case report. 4, 2009, *Chang Gung Medical Journal*, Vol. 32, pp. 459-465.
14. Whiteley P, Haracosos D, Knivsberg A.-M et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum. 2, 2010, *Nutritional Neuroscience*, Vol. 13, pp. 87-100.
15. Millward C, Ferriter M, Calver S, and Connell-Jones G. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. 2, 2004, *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
16. Guilloux L, Hamberger C. Dosage des IgE spécifiques sur l'Immulite® 2000 DPC, étude analytique et comparaison avec la technique Immunocap RIA Pharmacia pour 35 pneumallergènes. 2, 2005, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Vol. 45, pp. 91-102.
17. De Magistris, Picardi A, Siniscalco D, Riccio MP, Sapone A et al. Antibodies against Food Antigens in Patients with Autistic Spectrum Disorders. 2013, *BioMed Research International*, Vol. 2013. 729349.
18. Lucarelli S, Frediani T, Zingoni A M et al. Food allergy and infantile autism. 3, 1995, *Annali di Medicina*, Vol. 37, pp. 137-141.
19. Trajkovski V, Petlichkovski A, Ewinska-Mladenovska O, Trajkov D, Arsov T et al. Higher Plasma Concentration of Food-Specific Antibodies in Persons With Autistic Disorder in Comparison to Their Siblings. 3, *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, Vol. 23, pp. 176-185.
20. Jyonouchi H L, Geng A, Ruby C, Reddy and Zimmerman-bier. Evaluation of an association between gastrointestinal symptoms and cytokine production against common dietary proteins in children with autism spectrum disorders. 5, 2005, *Journal of pediatrics*, Vol. 145, pp. 605-610.
21. Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, Vol. 20, pp. 467-483.
22. Crowe SE, Perdue MH. Gastrointestinal food hypersensitivity: basic mechanisms of pathophysiology 1992, *Gastroenterology*, Vol. 103, pp. 1075-1095.
23. Husby S, Oxelius VA, Teisner B, Jensenius JC, Svehag SE. Humoral immunity to dietary antigens in healthy adults. Occurrence, isotype and IgG subclass distribution of serum antibodies to protein antigens. 1985, *Int Arch Allergy Appl Immunol*, Vol. 77, pp. 416-422.
24. AZARO CP, PONDE MP and RODRIGUES L.E.A. Opioid peptides and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorders. L 3, 2016, *Rev. Bras. Psiquiat*, Vol. 38, pp. 243-24.