



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

Le Dr Megson est diplômée de l'University of Virginia et est directrice du département de Developmental Pediatrics au Children's Hospital, de Richmond, en Virginie. Elle enseigne également la pédiatrie au Medical College of Virginia.

### **Anomalie de la protéine G-alpha et autisme: effets bénéfiques de la vitamine A naturelle**

Mary Norfleet Megson, M.D., F.A.A.P.

#### **Résumé**

L'autisme pourrait être lié à la rupture d'une protéine G-alpha, ce qui entraîne des conséquences sur les récepteurs de l'acide rétinoïque dans le cerveau. Les résultats d'une étude menée auprès de 60 enfants autistes portent à croire que, chez les enfants qui manifestent une prédisposition génétique, l'autisme pourrait être causé par la toxine pertussique retrouvée dans le vaccin DCT qui provoque une anomalie de la protéine G-alpha. Cette toxine sépare en effet la protéine G-alpha des récepteurs de l'acide rétinoïque. Les personnes les plus à risque sont celles qui présentent des antécédents familiaux (au moins l'un des deux parents) d'anomalie de la protéine G-alpha, notamment de cécité nocturne, de pseudohypoparathyroïdie ou d'adénome de la glande thyroïde ou de l'hypophyse.

La vitamine A pourrait rétablir les branchements des récepteurs de l'acide rétinoïque qui sont essentiels à la vision, à la perception sensorielle, au langage et à l'attention. Les troubles autistiques ont connu une importante hausse et sont ainsi passés d'un cas pour 10 000, en 1978, à un pour 300, en 1999 dans certaines communautés des États-Unis. Des données récentes révèlent que l'autisme est un trouble du système nerveux et du système immunitaire qui touche plusieurs voies métaboliques.

Selon les critères du DSM-IV, l'autisme est défini comme un trouble neurologique et comportemental qui débute avant l'âge de trois ans. Les enfants et adultes autistes présentent des altérations qualitatives des interactions sociales et de la communication, notamment un retard ou une absence totale de développement du langage parlé. De plus, chez de nombreuses personnes autistes, on remarque un caractère restreint du comportement, entre autres une adhésion apparemment inflexible à des rituels spécifiques et (ou) des manières moteurs répétitifs (par exemple, les battements des mains)(1).

Les troubles autistiques ont connu une importante hausse et sont ainsi passés d'un cas pour 10 000, en 1978, à un pour 300, en 1999 dans certaines communautés des États-Unis(2). Des données récentes indiquent que l'autisme est un trouble du système nerveux et du système immunitaire qui touche plusieurs voies métaboliques.

Les résultats d'une étude menée auprès de 60 enfants autistes et de leur famille portent à croire que, chez les enfants qui manifestent une prédisposition génétique, l'autisme pourrait être causé par la toxine pertussique retrouvée dans le vaccin DCT(3) qui provoque une anomalie de la protéine G-alpha. Cette toxine sépare en effet protéine G-alpha des récepteurs de l'acide rétinoïque. Les personnes les plus à risque sont celles qui présentent des antécédents familiaux (au moins l'un des deux parents) d'anomalie de la protéine G-alpha, notamment de cécité nocturne, de pseudohypoparathyroïdie ou d'adénome de la glande thyroïde ou de l'hypophyse(4).

L'hypothèse veut que l'administration des formes cis de la vitamine A naturelle, chez ces enfants, pourrait avoir pour effet un rétablissement des voies hippocampiques des récepteurs de l'acide rétinoïque qui sont essentiels à la vision, à la perception sensorielle, au langage et à l'attention(5).

Bon nombre de ces enfants, qui sont particulièrement vulnérables, présentent des groupes tissulaires d'HRE DR3, DR4 et DR5(6). Ces groupes particuliers forment des liens très étroits avec les récepteurs RAR et RXR de l'acide rétinoïque qui sont bloqués(7).

L'autisme est réellement un trouble du développement. De nombreux enfants autistes sont exposés au blé à l'âge de neuf mois, puis aux antigènes de la rougeole à l'âge de 12 à 15 mois(8). Les anticorps anti-rougeoleux produits par l'organisme interagissent avec les filaments intermédiaires qui sont importants pour maintenir les liens entre les cellules, l'intégrité de la muqueuse intestinale et la communication intercellulaire(10)(11).

De nombreux enfants autistes, qui ont besoin des formes insaturées cis de la vitamine A naturelle retrouvées dans les poissons d'eau froide (le saumon ou la morue, par exemple), le foie, les rognons et les matières grasses du lait, ne les reçoivent pas dans l'alimentation moderne. Ils dépendent plutôt du palmitate de vitamine A qui est présent dans les laits maternisés et le lait faible en matières grasses. Malheureusement, pour que le palmitate de vitamine A soit bien absorbé, il faut que la surface microvillositaire de la muqueuse intestinale soit intacte et à un PH approprié lorsque le métabolisme biliaire se produit(12). Chez plusieurs de ces enfants, cependant, on retrouve une altération des surfaces muqueuses attribuable à des intolérances ou à une allergie au blé.

### **Rôle de la vaccination dans les anomalies de la protéine G-alpha**

Lorsque les enfants reçoivent le vaccin antirougeoleux vivant, on constate alors une déplétion de l'apport en vitamine A(13), ce qui a un effet négatif sur les récepteurs de l'acide rétinoïque. La vitamine A naturelle (sous la forme cis) joue un rôle important au plan de l'activation des lymphocytes B et T en permettant à la mémoire immunitaire à long terme de se développer(14) et elle est également nécessaire à la fonction des cellules tueuses naturelles(15). Scrimshaw et ses collaborateurs (1968) ont passé en revue plus de 50 études portant sur l'infection et la nutrition et ont écrit que "dans le royaume animal, de toutes les carences nutritionnelles, c'est celle en vitamine A qui est davantage liée à l'infection"(16).

Si le palmitate de vitamine A artificiel se lie à la protéine G-alpha maintenant libre, il provoque une désactivation (de l'ordre de 90 %) des mécanismes d'arrêt de multiples voies métaboliques qui jouent un rôle dans la vision et la croissance cellulaire, et une

interruption de la régulation hormonale et du métabolisme des lipides, des protéines et du glycogène(17). Les titres des anticorps dirigés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole sont assez élevés ou négatifs et ce, en dépit du fait qu'une ou deux doses de vaccin sont données à bon nombre de ces enfants. Les huiles de poisson renferment un métabolite rétinolique, l'alpha-14-hydroxyrétinol, qui joue un rôle au plan de l'activation des lymphocytes T, de la vision et de la croissance des lymphoblastes(18). Des recherches plus poussées devront cependant être effectuées si l'on veut en arriver à comprendre le rôle complet que jouent ces métabolites dans le système immunitaire.

Lorsque l'enfant arrive à l'âge de 18 mois et qu'il se voit administrer la toxine pertussique (qui agit à titre de facteur de prolifération lymphocytaire), celle-ci crée une infiltration monocytaire auto-immunitaire de la lamina propria dans la muqueuse intestinale(19) et peut provoquer une rupture des voies de la protéine G-alpha. Certaines des voies modulées par les G-alpha se retrouvent alors sans opposition. En conséquence, la branche non spécifique du système immunitaire est activée et, en l'absence de relais avec les rétinoïdes, elle ne peut être régulée négativement. Les effets sur le métabolisme peuvent avoir une portée considérable.

Ces 60 enfants et leur famille ont permis de révéler les conséquences que peut entraîner la perte du mécanisme d'arrêt dans les voies modulées par la protéine G-alpha. Parmi celles-ci, mentionnons les anomalies du métabolisme des lipides, du glucose et des protéines dans la régulation hormonale, la suppression oncogène et les troubles auto-immunitaires.

### **Comptes rendus**

Nos premiers essais, qui portent sur l'administration des formes cis de la vitamine A naturelle (huile de foie de morue) chez ces enfants autistes suivie de la stimulation des récepteurs bloqués de l'acétylcholine pour les neurotransmetteurs touchés par le blocage des voies G-alpha dans la cellule, sont prometteurs. On constate en effet une amélioration importante et immédiate du langage, de la vision, de l'attention et de l'interaction sociale chez certains de ces enfants, comme en font foi les comptes rendus suivants.

Le premier cas est celui d'un garçon de 10 ans chez qui on avait posé un diagnostic d'autisme selon les critères du DSM-IV(20). Les parents du garçon pensaient qu'il avait commencé à lire à l'âge de quatre ans, mais ne pouvaient vérifier cette affirmation, étant donné que l'enfant était incapable de communiquer. Pendant une période de huit ans, je l'ai vu de façon régulière en consultation, mais ne l'avais jamais entendu parler. Les tests de QI avaient permis de révéler une déficience intellectuelle modérée. La mère de l'enfant avait, quant à elle, commencé à manifester une cécité nocturne et une hypothyroïdie pendant qu'elle était au collège et avait bien réagi à la prise de vitamine A et d'hormones thyroïdiennes. On avait diagnostiqué une entéropathie liée au gluten chez la sœur de la mère de l'enfant qui s'était améliorée lorsque celle-ci avait commencé un régime sans gluten. De plus, elle avait depuis toujours un problème de sécheresse oculaire et elle présentait également une cécité nocturne (traitée à l'aide de verres ambrés).

Pour toutes ces raisons et bien d'autres, j'ai décidé de faire prendre au garçon de l'huile de foie de morue (5 000 UI de vitamine A, à raison de 2 500 UI/bid) et de lui faire suivre

un régime sans gluten. Après une semaine, il a commencé à s'asseoir plus loin de la télévision et à remarqué les peintures qui se trouvaient sur les murs chez lui. Il faisait toujours très attention de suivre le trottoir et l'allée lorsqu'il allait prendre l'autobus scolaire. Lorsqu'il a commencé à prendre la vitamine A, il s'est mis à courir sur le gazon à partir de la porte d'entrée de la maison jusqu'à l'autobus. Après trois semaines, il a reçu une seule dose d'Urocholine (agoniste des récepteurs alpha-muscariniques) qui permet d'accroître les sécrétions biliaires et pancréatiques et stimule de façon indirecte les récepteurs de l'acide rétinoïque dans l'hippocampe. Ce médicament a très peu d'effet sur le cœur, il est approuvé par la FDA et est utilisé sans danger depuis les années 1970 afin de traiter le reflux. De plus, contrairement à la sécrétine(21), il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Également, il stimule les membranes cellulaires post-synaptiques via les récepteurs de l'acétylcholine, un neurotransmetteur du système parasympathique.

Trente minutes après avoir reçu l'Urocholine, le garçon, qui était assis, s'est tourné sur sa chaise et a pointé du doigt un pot à bonbons qui se trouvait sur une tablette dans mon bureau et a dit : "Est-ce que je pourrais avoir le Jolly Rancher® rouge, s'il vous plaît?" Il avait réussi à lire l'étiquette sur le bonbon qui se trouvait dans le pot transparent. Ces mots étaient les premiers qu'il prononçait depuis huit ans et révélaient enfin qu'il savait lire. Nous l'avons ensuite fait sortir à l'extérieur et il a alors dit : "Les feuilles, les feuilles sur les arbres sont vertes! Je les vois! Je les vois!" Lorsque je lui ai demandé si je pouvais le photographier, il a regardé mon appareil-photo, a souri et a fait un signe de la main. Lorsqu'il a quitté mon bureau, je lui ai dit : "À plus tard." Il a répondu : "À quelle heure?"

Dans le cas de cet enfant, après plusieurs semaines de traitement à la vitamine A (3 500 UI d'huile de foie de morue, bid), l'Urocholine a servi de déclencheur. Lorsque le garçon a commencé à en recevoir, il est immédiatement devenu plus sociable, il a pu établir d'excellents contacts visuels, il a serré sa mère dans ses bras et lui a dit : "je t'aime tellement", en regardant son visage. À ce moment, nous nous sommes aperçus qu'il y avait une voie bloquée chez cet enfant. Les changements survenus au plan du langage et de l'interaction sociale ont été renversants et immédiats. Cependant, lorsque l'effet du médicament reçu diminuait, il recommençait à être silencieux. Grâce à l'administration de doses quotidiennes d'Urocholine (12,5 mg, bid) et de vitamine A, son langage et ses interactions sociales ont continué à progresser, mais de façon plus lente.

J'ai discuté du cas de cet enfant avec le Dr Bernard Rimland, directeur de l'Autism Research Institute. Il m'a ensuite appelé pour me demander la permission de dire à une mère du Kentucky de me téléphoner. Celle-ci se trouvait dans un état de panique. En effet, après avoir commencé à se développer normalement, son bébé de 14 semaines avait subitement cessé d'établir des contacts visuels, il avait commencé à fixer la lumière et les ventilateurs au plafond, il avait cessé de babiller et de rire et ne se tournait plus la tête en direction des bruits. La mère m'a appris qu'elle souffrait de cécité nocturne et du syndrome du côlon irritable. Elle m'a également dit que l'enfant avait été sevré et qu'il prenait maintenant du lait maternisé, qu'il semblait bien tolérer. Une évaluation audiolgique a permis de révéler des réponses auditives du tronc cérébral et des tympanogrammes normaux. Un ophtalmologiste pédiatrique a également vu l'enfant. Il a déterminé que celui-ci était hypermétrope, mais que tout le reste semblait normal. Le médecin n'a cependant pas réussi à faire suivre des yeux les objets qu'il présentait à

l'enfant à la lumière du jour, mais celui-ci a pu le faire facilement lorsqu'on a placé du verre ambré devant ses yeux.

J'ai parlé au pédiatre de l'enfant qui a obtenu son taux de vitamine A. Celui-ci était de 26 ug/dl (le taux normal est de 30 à 90 ug/dl). J'ai alors recommandé à la mère d'ajouter 0,85 cc d'huile de foie de morue (vitamines A et D) dans sa bouteille cette nuit-là et de faire de même à 11h00, le lendemain matin. Lorsque le bébé s'est réveillé de sa sieste, il avait recommencé à sourire, à rire, à se retourner en direction des bruits et à suivre des yeux les objets. Étant donné ma spécialisation, j'ai voulu suivre le développement de cet enfant. Selon sa mère, son langage de type expressif et réceptif, son développement cognitif et ses habiletés motrices sont tous normaux pour un enfant de neuf mois. Il continue de recevoir 0,85 cc d'huile de foie de morue sans que ses taux de vitamine A et D ne connaissent de fortes augmentations. Il a également reçu d'autres vaccins qui n'ont entraîné aucune régression.

Dans ces deux cas, l'amélioration a été tellement importante qu'elle portait à croire que nous nous trouvions confrontés à une voie bloquée, probablement dans l'hippocampe ou l'amygdale, sans qu'il n'y ait d'atteinte du cortex.

### **Effets des récepteurs de l'acide rétinoïque bloqués**

En décembre 1998, Ron Evans et ses collaborateurs, à Cornell, ont réussi à isoler les récepteurs RAR-B et RXR dans l'hippocampe de souris qui, lorsqu'ils étaient bloqués, entraînaient une potentialisation et un abaissement à long terme de la neurotransmission(22). Les voies hippocampiques sont importantes en ce qui concerne l'apprentissage spatial et la mémoire. Lorsque les souris dont les récepteurs étaient bloqués étaient placées dans un labyrinthe et que ce dernier était ensuite modifié, elles ne réussissaient pas à s'adapter à ces modifications. Cependant, les souris normales et aveugles pouvaient aisément apprendre le nouveau parcours à chaque essai subséquent. Selon Evans, ces mutations touchent les fonctions cognitives comme l'apprentissage et la mémoire et les souris réagissaient en fait comme si "elles présentaient d'importants déficits de la perception visuelle(23)".

Fait à noter : à la coloration et à l'examen électromagnétique, on a constaté que l'hippocampe ne présentait aucune anomalie. De plus, les réponses présynaptiques et post-synaptiques étaient normales, alors les auteurs ont conclu que les changements au plan de l'inhibition ou de la potentialisation au niveau cellulaire étaient en cause. Ils ont également noté que la perte de signal des récepteurs de l'acide rétinoïque n'avait aucun effet sur le développement neuronal(25).

Six des enfants autistes que j'ai examinés souffraient également d'hypothyroïdie. Or, on a récemment découvert un lien entre l'hypothyroïdie centrale et le blocage des récepteurs RXR(26). Ces derniers font partie de la superfamille des récepteurs d'hormones, et on a pu déterminer qu'ils étaient les récepteurs de l'acide rétinoïque, des hormones thyroïdiennes et de la calcitonine/sécrétine qui ont pour rôle spécifique la liaison avec la chaîne carbonée courte des formes cis de la vitamine A que l'on retrouve dans le foie, les rognons, les matières grasses du lait et l'huile de foie de morue(27).

Dans la membrane cellulaire, l'hippocampe(28) et la rétine(29), on retrouve des protéines G-alpha et des récepteurs RXR et RAR-B qui potentialisent ou abaissent le signal dans

une cellule donnée(30). La cécité nocturne congénitale est attribuable à la suppression d'une seule des protéines membranaires G-alpha dans les cellules liées aux récepteurs de l'acide rétinoïque qui traversent la paroi cellulaire. La potentialisation du signal(29) se trouve alors réduite. Normalement, le signal est amplifié 10 millions de fois, lorsqu'il y a stimulation, à partir du moment où il quitte la spirale de la protéine G, ce qui permet une vision nocturne dans des conditions où la lumière est très faible. La protéine Gi alpha inhibe la synthèse de l'AMPc, bloque les canaux Ca<sup>+</sup> et ouvre les canaux K<sup>+</sup> alors que la protéine Gs alpha entraîne l'effet contraire(30). Les protéines G-alpha stimulatrices et inhibitrices permettent de moduler les amines adrénérgiques et de l'acétylcholine, les neurotransmetteurs et les chimiokines, tous en cause dans l'autisme(31).

### **Vitamine A et Urocholine**

L'autisme pourrait être lié à la rupture d'une protéine G-alpha, ce qui entraîne des conséquences sur les récepteurs de l'acide rétinoïque. Ces protéines membranaires sont des spirales qui modulent les informations sensorielles. Les formes cis des rétinoïdes peuvent permettre de remplacer ces récepteurs et traverser facilement la membrane cellulaire, ce qui permet une action plus directe sur les voies des récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque.

Chez beaucoup d'enfants qui reçoivent de la vitamine A (huile de foie de morue) pendant une période de deux mois, puis de l'Urocholine, on remarque une amélioration immédiate des comportements autistiques, notamment du contact visuel, de la socialisation et de l'utilisation du langage. De nombreux enfants ont également pu faire l'apprentissage de la propreté et ont réussi à dormir pendant des nuits entières. Les récepteurs muscariniques postganglioniques parasympathiques innervent l'intestin et la vessie par les racines sacrées, et l'épiphyse cérébrale, où la mélatonine est produite, par les fibres des ganglions cervicaux supérieurs. Cela pourrait expliquer pourquoi les enfants ont un meilleur sommeil et font l'apprentissage de la propreté lorsqu'ils prennent de l'Urocholine et de la vitamine A naturelle.

Chez les enfants qui reçoivent de l'huile de foie de morue, l'une des premières améliorations constatée est la disparition des regards "obliques" jetés aux personnes et aux objets. Ainsi, ces enfants, chez qui la fonction des bâtonnets était altérée, ont maintenant une meilleure vision en trois dimensions des objets, car la lumière traverse alors la pupille pour se rendre jusqu'à la fovea(32), qui se trouve dans la partie centrale de la rétine, région responsable de la plus grande acuité et intensité des cônes rouges et verts. Lorsque les enfants commencent à prendre de la vitamine A, le contact visuel s'améliore presque immédiatement.

### **Importance des protéines de liaison**

La protéine de liaison du rétinaldéhyde cellulaire joue un rôle important dans le transfert du rétinal (du photorécepteur jusqu'à l'épithélium rétinien). Cette protéine de liaison se retrouve dans la rétine et l'épiphyse cérébrale. Des similarités de séquence ont été constatées entre le génome humain et la protéine SEC14, présente dans les levures, qui stimule l'activité sécrétoire de l'appareil de Golgi(33). Ces cellules de Müller sont des "réservoirs" de potassium, qui sont des récepteurs RXR et RAR-B modulés par les protéines G-alpha(34). Si la dépolarisation dans ce cas n'est pas "intensifiée" en raison

d'une anomalie de la protéine G-alpha, il peut alors se produire une diminution du stimulus entre le cerveau et la rétine neurale. Cette protéine lie uniquement l'isomère 11-cis et les autres isomères di et tri cis du rétinaldéhyde et forme ainsi un complexe stable avec l'opsine (formes retrouvées dans l'huile de foie de morue(36)).

Les cellules P19 sont des cellules souches neuronales qui, dans leur réponse aux récepteurs RXR et RAR stimulés par l'acide rétinoïque, subissent une différenciation cellulaire. Ces cellules expriment à ce moment les caractéristiques des cellules épithéliales. De nombreux syndromes dans lesquels on note la présence de marqueurs neurocutanés sont associés à l'autisme. Au moment où se produit la différenciation cellulaire, ces cellules présentent alors un courant sortant de faible voltage, mais par la suite, elles présentent d'importants courants entrant sodique, potassique et CA+. Lorsqu'elles deviennent matures, ces cellules synthétisent l'acétylcholine, mais pas les catécholamines(37). L'Urocholine stimule les récepteurs alpha-muscariniques postganglioniques parasympatiques de l'acétylcholine. Les protéines G touchées (protéines de liaison trimériques à nucléotide guanylique) dépendent des signaux émis par les protons, les hormones, les odorants et les neurotransmetteurs et provoquent soit une diminution de la transmission (effet réduit lors de la stimulation hormonale), soit une augmentation de celle-ci. Chez les enfants autistes, les anomalies sensorielles pourraient être imputables à une absence de modulation du signal dans la membrane cellulaire. Cette hypothèse devra cependant faire l'objet d'autres recherches.

### **Profils lipidiques anormaux**

Chez les enfants autistes, on retrouve également une très forte incidence de profils lipidiques anormaux. Ces valeurs sériques ont été obtenues avant que ne commence l'administration d'huile de foie de morue, car on sait que le rétinol et les rétinoïdes synthétiques peuvent entraîner une hyperlipidémie. Cependant, les doses de vitamine A (huile de foie de morue) administrées aux enfants dans le cadre de notre étude sont de beaucoup inférieures aux doses minimales qui provoquent une augmentation des lipides, particulièrement des tricyclérides et des VLDL. Fait à noter : on a découvert que les suppléments qui renferment des huiles de poisson, c'est-à-dire de l'acide eicosapenténoïque (EPA) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA), permettent d'abaisser les taux lipidiques(39).

### **Neurotransmission bloquée**

Chez bon nombre de ces enfants, l'autisme représente une neurotransmission bloquée qui peut être rétablie. Les anomalies au plan de l'immunité et du métabolisme doivent être corrigées afin de prévenir de futurs troubles cardiaques, endocriniens et malins d'origine endothéliale.

Comme l'a si bien dit Alfred Gilman, qui a reçu le Prix Nobel pour sa découverte des protéines G-alpha, nous avons été des "barbares à la porte d'entrée" de la fonction cellulaire de plusieurs systèmes organiques(40). Ces enfants ont été terrassés et nous les avons laissés, ainsi que leur famille, à l'écart des soins de santé et de réadaptation et des systèmes d'éducation appropriés.

Les conséquences sur le métabolisme peuvent être énormes, car une neurotransmission bloquée peut être la cause non seulement de l'autisme, mais également de la dyslexie, des troubles de l'attention avec hyperactivité, de la psychose maniaco-dépressive, de la schizophrénie, du syndrome de fatigue chronique, de la fibromyalgie, de l'hyperlipidémie de type II, de l'entéropathie liée au gluten, du cancer des glandes muqueuses et des troubles auto-immunitaires, notamment la dystrophie musculaire et la polyarthrite rhumatoïde. S-adénosylméthionine (SAME), que l'on peut qualifier de "supernutriment", est un enzyme important au plan de la synthèse de l'acétylcholine. La perte d'intégrité de la muqueuse intestinale diminuerait de 85 % l'absorption du CoA dans l'intestin, ce qui entraînerait une dérivation de la choline vers une production d'homocystéine. La production accrue d'acétylcholine peut expliquer pourquoi les personnes qui souffrent de multiples troubles se sentent mieux lorsqu'elles reçoivent ce nutriment de façon continue dans leur alimentation. Des taux élevés d'homocystéine sérique ont déjà été associés à la maladie cardiaque précoce(41). On a remarqué que l'incidence de tumeurs malignes aux glandes muqueuses chez les parents et grands-parents des enfants ayant participé à l'étude était de 62 cas pour 60 familles. En outre, les cas d'adénocarcinome du côlon se retrouvaient chez une famille sur quatre, alors que le risque est habituellement de 4%(42).

L'essai croisé à double insu et contrôlé par placebo qui est mené actuellement sur l'utilisation de la vitamine A (dans l'huile de foie de morue) est nécessaire avant que l'on puisse effectuer une étude sur l'utilisation de la vitamine A et de l'Urocholine. Les données recueillies dans le cadre de cet essai sont importantes et elles auront de vastes répercussions qui toucheront, notamment, la composition du lait maternisé et le moment où l'immunisation doit être reçue. Si cette hypothèse s'avère, nous aurons fait un pas de plus vers le traitement de l'autisme et sa prévention.

Mary N. Megson, M.D., F.A.A.P.

Pédiatre spécialiste du développement

Professeure adjointe de pédiatrie

Medical College of Virginia Hospitals/Virginia Commonwealth University

Pediatric and Adolescent Ability Center

7229, Avenue Forrest

Bureau 211

Richmond, VA 23226

Téléphone : (804) 673-9128

Télécopieur : (804) 673-9195

## RÉFÉRENCES

1. Wolaich ML, Felice M, Drostart, D, The Classification of Child and Adolescent Mental Diagnoses in Primary Care, Elk Grove Village, Ill, American Academy of Pediatrics, 1996 : 316-317.
2. Rollens R, Testimony before the United States House Committee on Government Reform, 3 août 1999 (avec permission).
3. Farvel Z, Bourne HR, Iiri T, The Expanding Spectrum of G Protein Diseases, N Engl J Med, 1999, 340 : 1014-1018.
4. Farvel Z, Bourne HR, Iiri T, 1013.
5. Chiang MY, Misner D, Kemperman et al, An Essential Role for retinoid receptors RAR $\beta$  and RAR" in long-term potentiation and depression, Neuron, 1998, 21 : 1353-1361.
6. Sporn M, Roberts A, Goodman D, The Retinoids : Biology, Chemistry and Medicine, Raven Press, 1994 : 331.

7. Sporn M et al, 331
8. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Principles and Practice of Infectious Diseases, 4e édition, New York, Churchill Livingstone, 1995 : 1523.
9. Cohen A, Bennett J, Rheumatology and Immunology, 2e édition, Orlando, Grune and Stratton, 1986 : 442.
10. Sporn M et al, 636
11. Fauci AS, Harrison's Principles of Internal Medicine, 14e édition, New York, McGraw Hill, 1998 : 510.
12. Sporn M et al, 231.
13. Sporn M et al, 231.
14. Sporn M et al, 536-537.
15. Sporn M et al, 531-532, 535.
16. Sporn M et al.
17. Berman D, Gilman A, Mammalian RGS Proteins: Barbarians at the Gate, J Biol Chem, 1998, 273 : 1269-1272.
18. Wakefield A, Murch S, Anthony A et al, Ileal Lymphoid-Nodular Hyperplasia, Nonspecific Colitis And Pervasive Developmental Disorders In Children, Lancet, 1998, 351-639.
19. Sporn M et al, 536-537.
20. Wolraich ML, 316-317.
21. Arky R, Physicians Desk Reference, 52e édition, Montvale, NJ, Medical Economics Co, 1997 : 1759.
22. Chiang et al, 1353-1361.
23. Chiang et al, 1359.
24. Chiang et al, 1356.
25. Chiang et al, 1359.
26. Sherman SI, Gopal J, Haugen BR, Central hypothyroidism associated with Retinoid X Receptor &mdash; selective ligands, N Engl J Med, 1999, 340 : 1075-1079.
27. Sporn M et al, 333.
28. Chiang et al, 1353-1361.
29. Sporn, M et al, 353.
30. Farvel, Z et al, 1012.
31. Meisenberg G, Simmons W, Principles of Biochemistry, St-Louis, Mosby, 1998 : 577-594.
32. Sporn M et al, 352.
33. Luscher C, Jan LY, Stoffel M et al, G Protein Coupled Inwardly Rectifying K<sup>+</sup> Channels (Girks) Mediate Postsynaptic But Not Presynaptic Transmitter Actions In Hippocampal Neurons, Neuron, 1997 : 687-695.
34. Zahraoui A, Touchot N, Chardin P, Tavitian A, The Human Rab Genes Encode A Family Of GTP-Binding Proteins Related To Yeast YPT1 And SEC4 Products Involved in Secretion, J Biol Chem, 1989, 264 : 12394-12401.
35. Sporn M et al, 356.
36. Sporn M et al, 356.
37. Sporn M et al, 484-485.
38. Farvel Z et al, 1012-1015.
39. Sporn M et al, 650.
40. Berman DM et al, 1269-1272.
41. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE, Plasma Homocysteine Levels and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease, N Engl J Med, 1997 : 337.
42. Wijnen JT, Vasen HFA, Khan PM, Zwinderman AH et al, Clinical Findings With Implications For Genetic Testing In Families With Clustering Of Colorectal Cancer, N Engl J Med, 1998, 339 : 511.