

Autisme et alimentation : rien à voir ?

Autism and diet : nothing to do?

J.M. Lecerf*

POINTS FORTS

- » Un lien entre alimentation et autisme est suggéré sur la base de la haute prévalence des troubles digestifs chez les personnes atteintes de désordres du spectre autistique. Devant l'existence de troubles de la perméabilité intestinale et l'amélioration de certains symptômes lors de la suppression du gluten et de la caséine, une théorie opioïde de l'autisme a été élaborée. Bien que certains arguments existent, l'hypothèse physiopathologique n'est pas démontrée. Les études d'intervention de bonne qualité, en double aveugle, ne montrent pas d'amélioration statistiquement significative avec ces régimes d'exclusion.
- » Il n'est cependant pas impossible qu'un petit nombre d'enfants puissent tirer bénéfice de ce type de régime sur certains symptômes. Mais compte tenu de marginalisation sociale déjà présente chez ces patients et surtout des risques de carences et de déficits liés à la suppression des produits laitiers, ces régimes doivent être conduits avec un suivi diététique.
- » Il n'existe néanmoins aujourd'hui pas de preuve objective justifiant de les recommander.

Mots-clés: Autisme – Gluten – Caséine – Hyperperméabilité intestinale.

HIGHLIGHTS

A relationship between diet and autism is suggested due to the high frequency of digestive disturbances in patients with autism spectrum disorders. Since there is abnormal intestinal permeability and that an improvement of some symptoms is observed after gluten-free and casein-free diets, an opioid theory was proposed. Although some arguments exist, this hypothesis is still not proven: in fact good quality interventional studies show no significant statistically improvement under these diets.

However it is possible that a small numbers of children with autism could have an advantage with this kind of diet. But because of the social exclusion endured by these patients and of the nutritional deficiencies risk due to the lack of dairy products these diets must be controlled with a dietetician.

Nevertheless there is no objective data today for an official recommendation.

Keywords: Autism – Gluten – Casein – Intestinal hyperpermeability.

L'autisme, maladie neurologique, pourrait être le prototype d'une pathologie illustrant le lien entre nutrition et cerveau. Les désordres du spectre autistique représentent un ensemble hétérogène de pathologies également appelées troubles envahissants du comportement. Ils atteindraient un enfant sur 110 aux États-Unis. Ils sont de nature hétérogène, avec notamment le syndrome d'Asperger, qui semble se distinguer des autres troubles.

On ne connaît pas l'étiologie de cette affection, que l'on appelle ici l'autisme, même si des facteurs génétiques sont établis, et même si les hypothèses étiopathogéniques sont multiples. Une interaction entre des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques est probable.

Il est en revanche établi qu'il existe, d'une part, des troubles du comportement alimentaire, avec notam-

ment des choix sélectifs portant sur les textures et les couleurs, et, d'autre part, des troubles digestifs extrêmement fréquents associant douleurs, ballonnement, troubles du transit, etc.

Face à une pathologie pour laquelle il n'y a pas de thérapeutique reconnue ni d'étiologie identifiée, et compte tenu de l'existence de troubles digestifs, les parents d'enfants autistes ont plébiscité des voies alternatives, notamment des régimes restrictifs.

Quelles sont les bases scientifiques qui pourraient soutenir les hypothèses physiopathologiques impliquant des facteurs alimentaires ? Y a-t-il des arguments pouvant étayer ou non les bénéfices de régimes sans gluten et sans caséine ? Un rapport de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation (AFSSA) en 2009 avait conclu négativement. Y a-t-il des éléments nouveaux 7 ans après, en 2016 ?

* Service de nutrition, institut Pasteur de Lille.

Problèmes digestifs

Les antécédents ou symptômes comprenant des plaintes digestives sont plus fréquents chez les enfants autistes (70%) que chez ceux ayant d'autres pathologies neurologiques (28%), et les symptômes digestifs sont corrélés à la sévérité de la maladie. Cliniquement, il s'agit de constipation, diarrhée, ballonnement abdominal, etc. Dans certaines études, jusqu'à 85% des enfants présenteraient au moins un symptôme digestif. Il a aussi été mis en évidence une malabsorption, une maldigestion, etc., mais aussi, de façon très fréquente, une œsophagite avec reflux gastro-œsophagien, et une duodénite chronique (1). A.J. Wakefield (2) a aussi rapporté, chez 10 enfants d'un groupe de 12 ayant un autisme avec troubles digestifs, une hyperplasie modulaire lymphoïde intestinale. Mais d'autres auteurs n'ont pas retrouvé de prévalence différente dans des études cas-témoins (3, 4). Un cas isolé d'association entre autisme et maladie cœliaque semble finalement relever de la concomitance de 2 maladies fréquentes (5).

Dysbiose et trouble de la perméabilité intestinale

L'hypothèse d'une perturbation du microbiote intestinal au cours de l'autisme est évoquée depuis 1998 (6) sur la base d'une chronologie entre antibiothérapie et début de la maladie, de l'existence de troubles digestifs et d'une récurrence à l'arrêt de l'antibiothérapie du fait de la présence de spores de *Clostridium*, principalement incriminés, qui pourraient germer et reproduire la maladie. Mais les études ont des effectifs insuffisants et de nombreux biais méthodologiques.

De plus, la flore microbienne produit physiologiquement un dérivé du tryptophane, l'indolyl-3-acryloylglycine (IAG). Dans l'autisme, il est retrouvé à un niveau plus élevé dans les urines. Il affecterait les membranes de la barrière intestinale et de la barrière hémato-encéphalique et les rendrait plus perméables. Mais il n'y a pas d'argument direct pour étayer cette hypothèse (7). En revanche, dès 1996, P. d'Eufemia (8) avait montré une prévalence élevée d'une hyperperméabilité intestinale chez 9 enfants autistes sur 21, contre 0 sur 40 chez des enfants appariés. En 2010, sur la base de la mesure de la perméabilité intestinale par l'administration orale de sucres spécifiques, L. de Magistris (9) a mis en évidence une hyperperméabilité chez 37% des 90 enfants autistes, contre 21% des 146 apparentés du premier degré et 5% des 136 sujets sains. La calprotectine fécale est retrouvée chez 24% des enfants autistes contre

12% des apparentés. De plus, bien qu'il observe des symptômes gastro-intestinaux chez 47% des sujets autistes, non corrélés cependant à la perméabilité, il note une moindre perméabilité intestinale chez les enfants soumis à un régime sans gluten et sans caséine (identique à la perméabilité des témoins) comparativement à ceux qui ne suivent pas de régime. La perméabilité intestinale est perturbée dans un grand nombre de maladies auto-immunes, dont le diabète de type 1 et la maladie de Crohn. *Akkermansia muciniphila*, dont on sait qu'il peut modifier la barrière muqueuse intestinale, est retrouvé dans l'autisme, rendant la muqueuse perméable (*Leaky Gut Barrier*). Cependant, une autre étude n'a pas retrouvé cette hyperperméabilité, mesurée par l'ingestion des sucres et par la mesure du *Glucagon-Like Peptide-2* (GLP-2) [10].

D'autres perturbations pourraient rendre compte des troubles digestifs fréquents chez l'autiste : une maldigestion des sucres fermentescibles, telle qu'observée dans le syndrome du côlon irritable, en interaction avec une dysbiose intestinale, et une inflammation de la muqueuse intestinale qui pourrait rendre compte aussi de l'hyperperméabilité intestinale, mais les études sont contradictoires (7).

La théorie opioïde

Les opioïdes sont des peptides qui ont une activité *morphine-like* dans l'organisme en se liant à des récepteurs μ , δ et κ . Ils sont principalement présents dans le système nerveux central et dans le tractus gastro-intestinal. L'hypothèse est qu'après la digestion certains peptides pourraient traverser la muqueuse intestinale, surtout si elle est hyperperméable. Transportés dans le sang, ils pourraient traverser la barrière hémato-encéphalique et atteindre le système nerveux central, puis altérer le fonctionnement cérébral et être à l'origine des symptômes de l'autisme... L'hydrolyse de certaines protéines céréaliers, telles les glutéomorphines du gluten, et laitières, telles les caséomorphines de la caséine, générerait des neuropeptides exogènes appelés exorphines. L'existence de ces peptides opioïdes dérivés du gluten et de la caséine, leurs effets physiologiques, ainsi que leur passage dans le sang et dans le cerveau sont connus depuis près de 40 ans (11).

Cependant, ces exorphines ont une faible affinité pour les récepteurs opioïdes. De plus, les études n'ont permis de retrouver des concentrations élevées de peptides opioïdes ni dans le plasma, ni dans le système nerveux des patients ayant un désordre de spectre autistique (12), ni dans les urines de ces patients dès lors

que des méthodes de grande sensibilité et de grande spécificité (spectrométrie de masse couplée à une chromatographie liquide haute pression) [12] sont utilisées. La bêta-casomorphine (BCM) du lait de vache a cependant été incriminée : en effet, c'est un substrat pour une enzyme, la dipeptidyl peptidase IV de la bordure en brosse des entérocytes de l'intestin grêle. La BCM est retrouvée en plus grande quantité dans les urines des enfants autistes, ce qui pourrait être dû à un déficit en DPP IV. Elle est également présente en plus grande quantité dans le plasma d'enfants nourris au lait de vache que dans celui d'enfants nourris au sein, et est associée à un retard d'acquisition psychomotrice (13). Cependant, d'autres auteurs n'ont pas retrouvé de déficit ou d'anomalie de DPP IV chez les enfants autistes (14). La théorie opioïde reste totalement spéculative (7, 12) et avait été éliminée par le rapport de l'AFSSA (15).

Régime sans lait et sans gluten

La littérature non scientifique, les livres et les sites abondent sur la question. Les pratiques commerciales de tests en tout genre et de vente de régimes multiples sont légion. Vingt à 70 % des parents appliquent un régime sans gluten à leur enfant atteint d'autisme ; 20 à 29 % des parents rapportent une amélioration des symptômes chez leurs enfants (16).

Quelles sont les données objectives ?

Observations

Des cas cliniques isolés ont été publiés, certains positifs (17), d'autres négatifs (18, 19). Mais l'on connaît la force de l'effet placebo. D'autre part, on ne peut exclure le fait que la suppression de certains sucres fermentescibles, tels que les fructanes du blé, ou le lactose en cas de déficit en lactase, puisse entraîner une amélioration des symptômes gastro-intestinaux, et ayant pour effet une petite amélioration comportementale. Une petite étude pilote chez 13 enfants autistes (20), dont 7 sous régime sans lait et sans gluten bien suivi, a montré que les scores aux questionnaires de symptômes digestifs (*Gastrointestinal Symptom Rating Scale* [GSRs]) et de troubles autistiques (*Childhood Autism Rating Scale* [CARS]) n'étaient pas différents entre les enfants sous régime et sans régime, mais les parents des enfants sous régime rapportaient une amélioration pour les 2 types de symptômes.

Études d'intervention

Plusieurs études ont été faites, mais peu sont de qualité. Dans une revue de la littérature en 2010, A. Mulloy (21)

retenait 14 études sur 118 recensées : 10 études permettaient de suggérer des effets (7 avec des résultats positifs sur la biologie ou la clinique, 2 avec des résultats intermédiaires et 1 avec des résultats non clairs), mais la méthodologie était imparfaite. Il n'y avait pas de plan expérimental, pas de contrôle de la diététique, pas d'accords inter-observateurs, pas d'aveugle, pas de randomisation, pas d'analyse explicative. Trois études (de 9 jours [18] et de 4 jours [19], et l'étude de J.H. Elder [22]), dont 2 portant sur 1 cas clinique, permettent d'affirmer des effets avec une forte probabilité, tous négatifs.

Depuis 2010, 4 autres revues ont été publiées (7, 12, 16, 23), dont les conclusions étaient similaires en ce qui concerne les très nombreux biais méthodologiques : l'absence de groupe contrôle, de bon suivi du régime, de mesures cliniques objectives, d'aveugle, de prise en compte des facteurs intercurrents et de bonne classification diagnostique au départ, ainsi que le choix des parents ou des éducateurs comme évaluateurs.

Les effectifs sont rarement importants : sur les 32 études disponibles publiées (12), la plupart ont des effectifs inférieurs à 100 ; une seule dépasse les 150 participants, mais il s'agit d'une étude ouverte (24).

Seules 3 études de qualité, en double aveugle et en cross-over, ont été publiées. La première est celle de J.H. Elder (22), randomisée, avec 15 enfants autistes de 2 à 16 ans recevant un régime restrictif ou un régime normal en cross-over, pendant 6 semaines pour chaque phase. Mais il n'y avait pas de groupe d'enfants sains. Les repas étaient délivrés et donc suivis. Le comportement social et la communication étaient suivis par vidéo, les symptômes autistiques et les peptides urinaires étaient mesurés. Il n'a pas été mis en évidence de différence pour ces mesures objectives entre les 2 groupes. Sept familles ont constaté des améliorations non concordantes avec les mesures objectives ; dans 8 cas, les parents n'ont pas réussi à distinguer quel régime leur enfant avait suivi, et 9 familles ont décidé de poursuivre le régime sans gluten et sans caséine.

S. Hyman (25) a présenté en 2010 une communication portant sur 30 enfants, et a publié ensuite un article en 2015 concernant 14 enfants (26). Le premier travail, en double aveugle, avec cross-over, sur 18 semaines n'a pas montré de différence comportementale. En 2015, les résultats complets ont ajouté une semaine supplémentaire après l'arrêt de l'intervention (qui comportait la fourniture de snacks contenant ou non du gluten et de la caséine). Aucune différence en termes de fonctions physiologiques et de perturbations du comportement (sommeil, activité) n'a été notée.

Enfin, H.D. Pusponogoro (27) a réalisé une étude de supplémentation/suppression sur 74 enfants ayant un syndrome autistique avec sévères perturbations du comportement et augmentation de l'I-FABP (*Intestinal Fatty Acid-Binding Proteins*), un marqueur des altérations de l'entérocyte. L'auteur avait observé une association entre ce marqueur et les troubles du comportement dans une étude non publiée. Il s'agit d'une étude randomisée, les enfants recevant soit 6 biscuits contenant du gluten et de la caséine, soit du riz. L'évaluation autistique a été effectuée à l'aide de l'échelle du *Developmental Disorder Behavior Inventory* (PDDBI) et l'évaluation digestive par l'index GISSI (*Gastrointestinal Symptoms Severity Index*). Le score PDDBI s'est amélioré, sans différence entre les 2 groupes. Le score GSSI s'est altéré dans le groupe intervention mais sans que la différence soit significative entre les groupes. Il n'y avait pas de différence pour la mesure urinaire de l'I-FABP. L'intervention n'a malheureusement duré que 7 jours.

En 2012, H.S. Winter (28) a déposé sur ClinicalTrials.gov une étude en double aveugle et cross-over pour 30 enfants autistes de 2 à 17 ans. Elle n'est pas publiée.

Y a-t-il des facteurs qui peuvent moduler les effets des régimes ?

L'analyse individuelle et le discours des parents montrent quand même que des améliorations sont observées. L'étude de C.M. Pennesi (29) est intéressante de ce point de vue, car elle a essayé d'identifier les facteurs pouvant favoriser une amélioration sous régime sans gluten et sans caséine.

Il s'agit d'une étude de 387 sujets, avec évaluation parentale. C'est une étude d'observation et non pas d'intervention, ayant pris en considération l'application des régimes. En cas d'adhésion totale au régime (223 sujets), les comportements sociaux sont nettement améliorés par rapport à une adhésion partielle au régime.

Il n'y a pas de différence pour les symptômes digestifs ni pour le comportement social en fonction du nombre d'écarts. Paradoxalement, il y a une moindre amélioration comportementale autistique s'il n'y a jamais d'écarts. Lorsqu'il y a 2 ou moins de 2 écarts en extérieur, il y a de plus amélioration en termes de comportement autistique et de symptômes digestifs, mais pas de comportement social, comparativement aux patients qui ne font jamais d'écart, qui ont la plus faible amélioration dans tous les domaines.

Lorsque le régime est appliqué depuis moins de 6 mois, il y a moins d'amélioration dans tous les domaines (digestif, social, autistique).

S'il existe des symptômes gastro-intestinaux et par ailleurs s'il existe des symptômes allergiques, il y a plus d'amélioration dans les 3 domaines. Pour ceux qui ont des allergies alimentaires diagnostiquées, il y a plus d'amélioration sur les plans social et digestif, et, s'il y a une suspicion d'hypersensibilité alimentaire, il y a plus d'amélioration dans les 3 domaines.

On peut faire les commentaires suivants : on ne peut exclure que le fait d'adhérer totalement témoigne d'une motivation plus forte des parents, qui ont d'importantes attentes vis-à-vis de ce régime. Le fait qu'il y ait moins d'amélioration lorsqu'il n'y a jamais d'écarts peut traduire un jugement par rapport aux écarts. Il apparaît aussi qu'il y a des enfants plus sensibles, notamment en cas d'existence de symptômes digestifs et allergiques. Mais on ne peut exclure la subjectivité des parents. Globalement, on doit retenir qu'il faut tenir compte de l'adhésion au régime et de la durée de celui-ci, qui semblent être des facteurs positifs pour une amélioration.

Conclusion

S'il est établi qu'il existe fréquemment des symptômes digestifs chez les enfants autistes, et chez certains une hypersensibilité et une dysbiose intestinales, cela ne permet pas de considérer comme valide la théorie opioïde, qui reste spéculative. Le mécanisme de la liaison intestin-cerveau qui existe peut-être dans l'autisme n'est pas connu ici. Mais des études expérimentales sur le modèle de souris avec immuno-activation maternelle sont très fortement en faveur du rôle d'altérations de la barrière intestinale et du microbiote dans la genèse de désordres ayant les traits du spectre autistique (30). On peut également affirmer que cette maladie du cerveau n'est pas une maladie de la nutrition, bien que l'alimentation puisse avoir des effets sur certains symptômes, mais que la recherche doit se poursuivre.

Le régime sans gluten et sans caséine est très souvent prescrit sur la base de cette théorie. Certains enfants pourraient avoir une amélioration, mais, globalement, les études bien conduites sont statistiquement négatives. Il n'est pas exclu que, compte tenu des altérations du microbiote et/ou de la perméabilité, l'amélioration des symptômes digestifs puisse améliorer le comportement social. La responsabilité mutuelle du gluten et de la caséine n'est pas étayée, car les 2 sont toujours simultanément supprimés. Il est possible que des phénomènes de fermentation induits par les fructanes du blé (appartenant aux FODMAP – *Fermentable Oligosaccharides*,

Disaccharides, Monosaccharides And Polyols) et/ou par la lactose, plus que le gluten ou la caséine, soient en cause, comme c'est le cas pour l'"hypersensibilité au gluten" (d'ailleurs probablement proche du syndrome du côlon irritable, ou identique). Les études d'intervention avec des probiotiques sont pour l'instant non concluantes dans l'autisme (7).

Enfin, le régime sans gluten et sans caséine peut conduire à des carences, surtout du fait de la suppression des produits laitiers, et à des déséquilibres qu'il convient de corriger (31). De plus, la consommation importante de riz dans les régimes sans gluten expose

à des apports excessifs en arsenic (32) et à des concentrations élevées en mercure (33).

Aujourd'hui, il n'y a cependant toujours pas de preuve objective permettant de recommander le régime sans gluten et sans caséine en cas d'autisme ou de syndrome apparenté, même si certains enfants "sensibles" pourraient en tirer une amélioration. Si on ne peut le rejeter totalement, il convient de l'interrompre en l'absence d'effet. Il faut suivre sur le plan diététique les familles qui le font suivre à leurs enfants, et il faut surveiller le statut nutritionnel et la croissance de ces enfants.

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyan A, Drachenberg C, Tildon TJ. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr* 1999;135(5):559-63.
- Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351(9103):637-41.
- Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ* 2002;325(7361):419-21.
- Ibrahim SH, Voigt RG, Katusic SK, Weaver AL, Barbaresi WJ. Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: a population-based study. *Pediatrics* 2009;124(2):680-6.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163(3):286-92.
- Bolte ER. Autism and *Clostridium tetani*. *Med Hypotheses* 1998;51(2):133-44.
- Van De Sande MM, van Buul VJ, Brouns FJ. Autism and nutrition: the role of the gut-brain axis. *Nutr Res Rev* 2014;27(2):199-214.
- D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr* 1996;85(9):1076-9.
- De Magistris L, Familiari V, Pascotto A et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(4):418-24.
- Robertson MA, Sigalet DL, Holst JJ, Meddings JB, Wood J, Sharkey KA. Intestinal permeability and glucagon-like peptide-2 in children with autism: a controlled pilot study. *J Autism Dev Disord* 2008;38(6):1066-71.
- Zioudrou C, Streaty RA, Klee WA. Opioid peptides derived from food proteins. *J Biol Chem* 1979;254(7):2446-9.
- Mari-Bauset S, Zazpe I, Mari-Sanchis A, Llopis-González A, Morales-Suárez-Varela M. Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review. *J Child Neurol* 2014;29(12):1718-27.
- Kost NV, Sokolov OY, Kurasova OB. Beta-casomorphins-7 in infants on different type of feeding and different levels of psychomotor development. *Peptides* 2009;30(10):1854-60.
- Hunter LC, O'Hare A, Herron WJ, Fisher LA, Jones GE. Opioid peptides and dipeptidyl peptidase in autism. *Dev Med Child Neurol* 2003;45(2):121-8.
- Rapport Afssa : Efficacité et innocuité des régimes sans gluten et sans caséine proposés à des enfants présentant des troubles envahissants du développement (autisme et syndromes apparentés) - Centre de Ressources Autisme Rhône-Alpes - CRA. <http://www.cra-rhone-alpes.org/spip.php?article773>. [Accessed: 26-May-2016].
- Lange KW, Hauser J, Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(6):572-5.
- Hsu CL, Lin CY, Chen CL, Wang CM, Wong MK. The effects of a gluten and casein-free diet in children with autism: a case report. *Chang Gung Med J* 2009;32(4):459-65.
- Bird BL, Russo DC, Cataldo MF. Considerations in the analysis and treatment of dietary effects on behavior: a case study. *J Autism Child Schizophr* 1977;7(4):373-82.
- Irvin DS. Using analog assessment procedures for determining the effects of a gluten-free and casein-free diet on rate of problem behaviors for an adolescent with autism. *Behavioral Interventions* 2006; 21(4):281-6.
- Harris C, Card B. A pilot study to evaluate nutritional influences on gastrointestinal symptoms and behavior patterns in children with Autism Spectrum Disorder. *Complement Ther Med* 2012;20(6):437-40.
- Mulloy A, Lang R, O'Reilly M, Sigafoos J, Lancioni G, Rispoli M. Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2010;4(3):328-39.
- Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord* 2006;36(3):413-20.
- Buie T. The relationship of autism and gluten. *Clin Ther* 2013;35(5):578-83.
- Cade R, Privette M, Fregly M et al. Autism and schizophrenia: Intestinal disorders. *Nutr Neurosci* 2000;3(1):57-72.
- Hyman SL, Stewart PA, Smith T et al. The Gluten-Free and Casein-Free (GFCF) Diet: A Double Blind, Placebo Controlled Challenge Study. *International Meeting for Autism Research* 2010.
- Hyman SL, Stewart PA, Foley J et al. The gluten-free/casein-free diet: A double-blind challenge trial in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2016;46(1):205-20.
- Pusponegoro HD, Ismael S, Firmansyah A, Sastroasmoro S, Vandenas Y. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr* 2015;104(11):e500-5.
- Winter HS. A study to assess the role of a gluten free-dairy free (GFCF) diet in the dietary management of autism associated gastrointestinal disorders. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01116388>.
- Pennesi CM, Klein LC. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: based on parental report. *Nutr Neurosci* 2012;15(2):85-91.
- Hsiao EY, McBride SW, Hsien S et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013;155(7):1451-63.
- Herndon AC, DiGiuseppi C, Johnson SL, Leiferman J, Reynolds A. Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development? *J Autism Dev Disord* 2009;39(2):212-22.
- Lai PY, Cottingham KL, Steinmaus C, Karagas MR, Miller MD. Arsenic and rice: translating research to address health care providers' needs. *J Pediatr* 2015;167(4):797-803.
- Elli L, Rossi V, Conte D et al. Increased mercury levels in patients with celiac disease following a gluten-free regimen. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:953042.