

Autisme : la piste du chlore

Entretien avec **Yehezkel Ben-Ari**

L'autisme pourrait être dû à un taux anormal de chlore affectant l'enfant *in utero*. Ce qui appellerait une prise en charge à base de diurétique. C'est l'hypothèse du neurobiologiste Yehezkel Ben-Ari, qui expose ici ses arguments.

Un chercheur *iconoclaste*



Diplômé de l'université hébraïque de Jérusalem, Yehezkel Ben-Ari a poursuivi ses études en France avant d'effectuer plusieurs post-doctorats à l'université de Cambridge, à l'université d'Oslo et enfin à l'université McGill de

Montréal. Il fonde, en 1999, l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (INMED) dont il est aujourd'hui le directeur honoraire. Il a également fondé deux entreprises de biotechnologie dont l'une, Neurochlore, a pour vocation de comprendre et de traiter l'autisme. Cette *start-up* a également fait office de sponsor de l'essai clinique « *multicentrique* » mené en 2015 en France autour des promesses thérapeutiques de la bumétanide. Auteur de plus de 500 articles scientifiques, Yehezkel Ben-Ari est considéré comme l'un des 100 neuroscientifiques dans le monde les plus éminents et les plus cités. Le neurobiologiste a reçu en 2009 le Grand prix de l'INSERM et en 2010 le Grand prix de la société européenne de l'épilepsie.

N.H.

Tenter de traiter l'autisme « *au-delà des gènes et de la psychanalyse* ». Voilà ce que propose le neurobiologiste Yehezkel Ben-Ari, grand spécialiste des maladies du développement cérébral comme l'autisme et l'épilepsie. Et pour cause : celui qui a reçu en 2009 le grand prix de la recherche

de l'INSERM, a mis au point un protocole thérapeutique nouveau. Ce dernier est décrit par le menu dans un ouvrage co-écrit avec le pédopsychiatre Éric Lemonnier et la neuroscientifique Nouchine Hadjikhani, *Traiter l'autisme ? Au-delà des gènes et de la psychanalyse* (De Boeck-Solal, 2015). Testé au travers d'un essai clinique, ce protocole propose un dépistage et une compréhension de l'autisme dès la naissance. Ainsi qu'un traitement basé sur l'utilisation de la bumétanide, un diurétique utilisé pour réduire l'hypertension artérielle ou les œdèmes cérébraux.

Ce n'est pas un hasard si les travaux de Yehezkel Ben-Ari autour de l'autisme ont pris corps alors que ce chercheur assurait la direction d'une unité de l'INSERM, à la maternité de Port-Royal. L'accouchement est en effet un processus complexe, permettant d'observer l'action de l'ocytocine. Or si cette hormone déclenche les contractions de l'utérus, elle assure une autre fonction capitale qui est de réduire le taux de chlore neuronal chez le fœtus. Lorsque l'action de l'ocytocine est altérée, ce taux de chlore intercellulaire resterait fort, pouvant ainsi entraîner des perturbations cérébrales. Un autre terrain d'observation du rôle de cette variable est fourni par les crises d'épilepsie, pendant lesquelles les équilibres « *entre les excitations et les inhibitions sont rompus* », ce qui débouche sur une accumulation de chlore intercellulaire. Mais l'épilepsie n'est pas la seule pathologie concernée par l'altération des taux de chlore. D'où la proposition de traiter l'autisme, en testant les effets d'un diurétique pour réduire les taux de chlore.

Votre dernier ouvrage, Traiter l'autisme ?, raconte l'histoire d'une hypothèse folle ou farfelue : traiter l'autisme avec un diurétique. Une approche qui va à l'encontre de celle des généticiens, convaincus que cette maladie est génétique...

L'autisme est une maladie intra-utérine, elle naît *in utero*.



« Si l'on donne du valium à une femme enceinte, elle s'endort et le fœtus est excité. »

La première chose qu'il faut comprendre, c'est que l'approche « *génécentrique* » a montré ses limites tant au niveau conceptuel que sur le plan thérapeutique. Il existe des centaines de mutations qui au total ne concernent que 5, 6 ou 10 % des malades. Et encore, deux jumeaux peuvent avoir la même mutation, l'un sera malade mais l'autre peut-être pas. Il n'y a pas de relation sans équivoque entre la mutation et la maladie. La thérapie génique, en supposant que toutes les difficultés soient résolues pour l'élaborer, ne marchera pas, car le cerveau immature n'est pas un petit cerveau adulte. Les processus, qu'ils soient électriques ou biochimiques, diffèrent en tout point de ceux qui opèrent chez l'adulte. Toute perturbation de ces séquences maturatives, par exemple par une mutation génétique ou une agression environnementale, va se traduire par des malformations dans la construction des réseaux de neurones. La maladie qui va se manifester bien plus tard est la conséquence de ces modifications, bien plus que la cause initiale. Un peu comme une voiture qui entre dans un mur car un pneu a éclaté : si le moteur est mort, réparer le pneu ne suffira pas.

Vos idées heurtent aussi ceux que vous nommez les « ayatollahs » de la casuistique psychanalytique. Pourquoi l'autisme s'est-il transformé en champ de bataille privilégié entre pys, neuroscientifiques et autres ?

Par rapport aux approches des psychanalystes et/ou psychiatres, je n'ai aucune religion, il est juste nécessaire que les approches marchent. Il faut faire des essais en double aveugle. Pour démontrer que notre approche

fonctionne, nous avons dû faire un essai en double aveugle qui coûte des millions d'euros, remplir toutes les exigences des autorités qui veulent savoir non seulement si cela marche mais aussi quels sont les effets secondaires, etc. Eux, lorsqu'un enfant va parfois mieux, ils disent qu'ils ont trouvé un traitement, alors que nous savons tous que l'effet placebo est absolument non négligeable. Il existe des approches style ABA (Ndlr : *Applied Behavioral Analysis* ou comportementales) qui produisent des effets parfois impressionnants, et je n'ai aucune opposition à accepter ce qui produit des effets positifs.

Vous avez justement adopté une approche pluridisciplinaire, ne serait-ce que dans la composition de votre task force : c'est une composante clé de votre découverte ?

Certainement, et il faut sortir des clous pour faire des observations vraiment innovantes. Il faut plusieurs facettes pour être certain que les observations ont une valeur générale, sachant que toute approche unitaire est entachée de problèmes et de limites intrinsèques. Du reste, l'histoire du protocole clinique que nous proposons est née d'une rencontre entre un chercheur passionné par la compréhension des mécanismes cérébraux, et un psychiatre (Ndlr : Éric Lemonnier) qui cherche à traiter l'une des maladies les plus handicapantes : l'autisme. Le point de départ de notre travail a été une conférence organisée par l'association pour la recherche sur l'autisme (ARAPI). En fin d'exposé, j'ai évoqué le fait que si l'on donnait du valium à une femme enceinte, celle-ci serait endormie et le fœtus excité. Tandis que l'expérience clinique de Éric Lemonnier lui a appris que bien souvent lorsqu'on donne aux enfants autistes du valium, ceux-ci présentent une réaction paradoxale d'excitation... C'est ainsi qu'est née l'hypothèse autour du rôle des neurones excitateurs car possédant une concentration intracellulaire en chlore élevée. >>

Des neurones immatures

Dans *Traiter l'autisme ?*, Yehezkel Ben-Ari développe le concept de « neuroarchéologie ». De quoi s'agit-il ? « Cela réfère à la persistance, dans un cerveau adulte, de neurones dont la trajectoire maturative a été déviée. Résultat, ces neurones restent en quelque sorte à l'état immature, générant des courants électriques qui normalement ne sont pas présents dans un cerveau adulte. Ce concept a été confirmé dans nombre de maladies génétiques. Donc le symptôme est dû à ce qui s'est passé, c'est une conséquence de ce qui a eu lieu. Du même coup, si l'on veut traiter ces maladies, on ne pourra pas les guérir, car si le cerveau s'est mal construit, tout ce que nous pouvons faire, c'est réduire l'impact des activités de ces neurones et réseaux de neurones malformés. Pour analyser et éventuellement traiter ces maladies, il va falloir comprendre comment ces séquences ont été déviées et comment bloquer les activités aberrantes qui en résultent. C'est cela la stratégie thérapeutique que je suggère et utilise pour l'autisme. » Cette démarche peut-elle s'adapter à d'autres types de maladies neurologiques ou qui prennent leur naissance dans la période embryonnaire ? « Oui, j'estime que le concept de neuroarchéologie s'applique à des tas de maladies de la maturation cérébrale. Il faut identifier quel est le mécanisme déficient et quelles sont les activités (ou courants électriques) déficientes qui sont restées immatures, et développer des médicaments qui bloquent de façon spécifique ces courants ». **Propos recueillis par N.H.**

« Il faut avoir le courage de dire que cette maladie ne peut être guérie. »

» *Votre approche est sous-tendue par l'idée que le trouble autistique a une origine neurobiologique, avec une prédominance des facteurs environnementaux, puisque que selon vous l'autisme est une maladie embryonnaire qui naît in utero : cette approche s'est-elle imposée dans le monde médical ?*

Non, sur le plan scientifique, il est évident que l'approche géocentrique domine largement en matière des efforts consentis, des équipes travaillant sur l'autisme, et plus largement des plans financiers installés pour traiter ou guérir l'autisme, comme d'ailleurs nombre de maladies de la maturation cérébrale. Cela me semble dû à un certain confort intellectuel.

Vos travaux ont permis d'établir qu'un taux de chlore neuronal élevé peut expliquer la survenue de troubles autistiques. Cette hypothèse est-elle acceptée par la communauté scientifique ?

Les travaux que nous avons menés en général sur les altérations du chlore intracellulaire et la polarité du

neurotransmetteur GABA, qui normalement inhibe l'activité cérébrale, ont été maintes fois confirmés, et sont acceptés dans le monde scientifique. Nos travaux sur les neurones « autistes » ont été confirmés par un groupe, mais d'autres recherches sont en cours.

Le traitement à base de diurétique - pour réduire les niveaux de chlore - que vous avez testé en 2012 avec le CHU de Brest auprès de 60 enfants, aurait permis de réduire la sévérité des troubles pour trois quarts des enfants. Quels sont les résultats de l'étude qui a fait suite dans cinq autres centres, à Nice, Lyon, Rouen, Limoges et Lille ?

Nous ne connaissons les résultats de cette phase 2B qu'à l'automne 2015, sachant que les autorités européennes ont exigé que nous fassions un large test sur 80 enfants de 2 à 18 ans, ce qui complique beaucoup les choses. Nous avons fini le recrutement des enfants et attendons la fin du processus d'analyse et du traitement des données par une structure indépendante. Mais la convergence de nos observations cliniques, l'imagerie cérébrale et nos travaux expérimentaux tend à valider notre hypothèse.

Les pays développés ont souvent mis en avant des approches convergentes vis-à-vis de l'autisme : recherche, dépistage, prise en charge. Comment se situe la France ?

Je ne suis pas un spécialiste de la santé publique et du dépistage, mais il semble bien que la prise en charge en France souffre d'une pauvreté de données épidémiologiques, et d'une faiblesse des approches thérapeutiques utilisées par les Anglo-saxons. Je constate que souvent les innovations dans ces domaines nous viennent de l'étranger, notamment les dépistages précoces.

Vous préconisez un dépistage dès l'âge de six mois alors qu'actuellement l'examen clinique permettant de poser le diagnostic de l'autisme est réalisé à partir de deux ans.

En effet, nous expliquons dans notre ouvrage que la datation de l'âge du début de la maladie ne dépend pas de l'âge de l'expression de premiers signes. Il est donc essentiel de développer des méthodes de détection précoce des maladies afin de ne pas dépendre de la seule qualité du médecin traitant ! Comme dans d'autres maladies qui prennent naissance dans la période embryonnaire,

l'analyse et la thérapie éventuelle de l'autisme doivent inclure le fait que la cause initiale de la malformation neuronale produit un cercle vicieux aggravant les conséquences, et rendant le plus souvent secondaire cette cause initiale. L'identification dans les phases les plus précoces de la maladie devient alors cruciale, car nous pouvons espérer empêcher ce cercle vicieux.

C'est le cas d'Israël, qui intègre par exemple de jeunes autistes dans les rangs des services de renseignement de son armée ?

L'exemple d'Israël est intéressant car il existe des initiatives un peu partout pour innover dans les approches de prise en charge par contact individuel des enfants, sans parti pris théorique. Ainsi, j'ai rendu visite à l'hôpital israélien Assaf Harofeh dont le centre pédiatrique du diagnostic de l'autisme, piloté par Ditzza Tzahor, est parvenu à mettre en place des prises en charge quasiment individuelles des enfants par un personnel traitant efficace et dévoué,

dans le but de progressivement amener ces enfants à communiquer. C'est long, laborieux, mais on observe des effets à terme quantifiables. Même si les enfants ne sont pas guéris, ils communiquent davantage avec leurs parents et leur environnement, ce qui n'est déjà pas si mal.

Vous écrivez qu'il faut avoir le courage de dire que cette maladie ne peut-être guérie. N'a-t-on pas abusé de cette promesse ?

Oui je le pense et c'est encore une séquelle de la « génétomanie » dominante qui, dans l'esprit du grand public, implique qu'il suffit de remettre le bon gène et le tour est joué. ●

**PROPOS RECUEILLIS
PAR NATHALIE HAMOU**

Voir aussi le dossier du Cercle Psyn°5, « Austisme : la guerre est déclarée »