

Un diurétique au secours des autistes ?

Le Monde http://abonnes.lemonde.fr/sciences/article/2017/03/20/un-diuretique-au-secours-des-autistes_5097716_1650684.html

Une nouvelle étude clinique montre le bénéfice d'un ancien médicament sur de jeunes patients autistes. Des résultats qui doivent être confirmés.

LE MONDE SCIENCE ET TECHNO | 20.03.2017 à 16h57 | Par Ludmilla Terres

Un traitement pour alléger les troubles autistiques va-t-il voir le jour ? Au regard d'une étude publiée mardi 14 mars dans la revue *Translational Psychiatry*, la réponse serait positive. Toutefois, le projet étant toujours en phase expérimentale, les résultats sont à prendre avec prudence. L'équipe française issue de plusieurs universités et de la société de biotechnologie Neurochlore présente ainsi les effets bénéfiques d'un diurétique, la bumétanide, sur la réduction des symptômes autistiques.

La naissance du projet de recherche remonte à une découverte faite il y a trente ans par Yehezkel Ben-Ari, fondateur et président de la start-up Neurochlore, et directeur de recherche à l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inserm). Il avait mis en évidence une particularité des neurones immatures qu'on retrouve chez ceux des personnes autistes : ils sont très chargés en chlore, au contraire des neurones matures et « sains ».

Pénétration du chlore

L'originalité du projet repose sur l'[étude des effets de la bumétanide](#), commercialisée depuis les années 1970. Des travaux conduits sur la souris ont confirmé que cette molécule bloque la pénétration du chlore dans les cellules neuronales de lignées servant de modèles d'étude de l'autisme.

Une première étude clinique, impliquant 60 jeunes autistes de 3 à 11 ans, avait déjà conduit à des résultats prometteurs publiés en 2012. La nouvelle phase d'étude a porté sur 88 patients de six centres hospitaliers français, âgés de 2 à 18 ans et représentant un large spectre de troubles autistiques.

Pendant trois mois, chacun a reçu de manière quotidienne deux doses d'un sirop contenant de la bumétanide à des concentrations variables (0,5 mg, 1 mg, 2 mg) ou un placebo. Le patient, les proches et les chercheurs évaluateurs ignoraient quel traitement était administré (double aveugle).

L'évolution des comportements autistiques des patients a ensuite été suivie par un psychiatre et les parents en fonction d'échelles d'évaluation spécifiques à la maladie. Par rapport aux jeunes ayant reçu le placebo, les résultats démontrent que les autres groupes présentent des modifications comportementales significatives. « *La molécule améliore la communication visuelle, les personnes traitées sont plus présentes* », souligne Yehezkel Ben-

Ari. Pour autant, il ajoute : « *Les progrès ne sont pas le témoignage d'une guérison. Si on arrête le traitement, les symptômes initiaux, souvent marqués par un déficit social et des comportements stéréotypés, réapparaissent.* »

Un autre aspect noircit le tableau : la longue liste des effets secondaires dus au diurétique. Urines abondantes, perte d'appétit, déshydratation et hypokaliémie, qui se traduit par des perturbations du rythme cardiaque en cas d'insuffisance en potassium, en font partie. Ces complications ont conduit au départ de 13 participants en cours d'étude.

Les auteurs assurent que l'hypokaliémie peut être contrée par une supplémentation en potassium – « *trois bananes par jour* », précise Yehezkel Ben-Ari – et une bonne hydratation. Cependant, « *ces effets secondaires contrebalancent les résultats encourageants de l'étude* », commente le professeur Richard Delorme, responsable du centre expert FondaMental Asperger et chef du service de pédopsychiatrie de l'Hôpital Robert-Debré à Paris, qui n'a pas participé à l'étude. Pour lui, « *celle-ci met en lumière de nouvelles perspectives dans la mise en place de traitements de l'autisme, mais l'utilisation d'une molécule apparentée ayant moins d'effets indésirables serait à envisager* ». « *Nous recherchons une molécule n'ayant pas d'effet diurétique* », répond Yehezkel Ben-Ari.

Pour Eric Fombonne, professeur en psychiatrie et directeur du centre de recherche sur l'autisme à l'université de la santé et des sciences d'Oregon, ces effets indésirables visibles peuvent en outre biaiser les données : l'énurésie et d'autres effets secondaires témoignent de la prise du médicament actif chez l'enfant. Il se dit donc « *sceptique* » sur le fait que les conditions d'un protocole en double aveugle aient pu être tenues. A quoi Yehezkel Ben-Ari répond que « *le psychiatre qui évalue l'état autistique des jeunes ne connaissait pas le type de traitement suivi. La surveillance des effets indésirables était confiée à des médecins mandatés* ».

Mieux apprécier l'effet

La directrice de l'Institut de science cognitive de Lyon, Angela Sirigu (contributeur du cahier « Science & Médecine »), suggère la mise en place de tâches comportementales précises pour mieux apprécier l'effet du diurétique, qui lui semble prometteur.

La nouvelle étude, multidoses, montre qu'effets bénéfiques et secondaires sont accentués avec les concentrations de bumétanide élevées. La dose de 1 mg semble être le meilleur compromis entre la sécurité et l'efficacité, concluent les chercheurs.

Le laboratoire pharmaceutique Servier annonce la signature d'un accord de licence avec Neurochlore. « *Nous sommes enthousiastes à l'idée de participer au développement d'un produit qui a le potentiel d'être le premier traitement des symptômes-clés de l'autisme* », - assure Christian de Bodinat, directeur du pôle R&D des maladies neuropsychiatriques chez Servier.

Un dépôt d'autorisation de mise sur le marché est envisagé fin 2021. A condition que la bumétanide fasse ses preuves lors de la troisième phase de l'étude clinique qui devrait enrôler 300 patients, sur une durée allongée à un an.