



**SUJET : NEURO PSYCHIATRIE ESSAIS CLINIQUES SERVIER BIOTECH
AUTISME-TED PEDIATRIE RECHERCHE**

Autisme: Neurochlore signe un partenariat avec Servier pour développer le bumétanide en phase III

PARIS, 14 mars 2017 (APMnews) - Neurochlore, société de biotechnologie basée à Marseille, a signé un partenariat avec Servier pour le programme de développement de phase III puis la commercialisation du diurétique bumétanide dans le traitement des troubles du spectre de l'autisme de l'enfant, a annoncé son fondateur Yehezkel Ben-Ari, mardi lors d'une conférence de presse.

Ce programme de développement s'appuie sur les résultats positifs d'un essai multicentrique de phase IIb, qui ont été publiés mardi dans *Translational Psychiatry* (cf APM LD9OMRDT2).

"Selon les termes de l'accord, Servier développera et commercialisera le produit en Europe [...]. Le plan de développement inclut 3 études de phase III avec une formulation liquide orale destinée à l'enfant", indique le groupe dans un communiqué diffusé mardi.

"Servier sera responsable du plan de développement qui est en cours de discussion à l'EMA, l'Agence européenne du médicament. L'objectif est d'obtenir une AMM [autorisation de mise sur le marché] en 2021-2022", a précisé le vice-président du groupe en charge du "*business development and licensing*", Eric Falcand, lors du point presse.

Dans le plan proposé, pour lequel Servier attend une réponse en avril, il est prévu d'inclure au total quelque 370 enfants de 2 à 17 ans dans plusieurs pays européens, avec notamment une étude sur les 2-7 ans et une autre sur les 7-17 ans. Il a été demandé par ailleurs de documenter le maintien de l'effet dans le temps, a ajouté Christian de Bodinat, directeur du pôle R&D des maladies neuropsychiatriques.

Eric Falcand n'a pas souhaité préciser les termes financiers de l'accord tant que l'EMA n'avait pas donné sa réponse sur le plan de développement. "C'est un plan relativement important qui va demander des dizaines voire quelques centaines de millions d'euros", a-t-il indiqué.

"Ce qui nous a intéressé, c'est que pour la première fois, on a un espoir de traitement alors qu'il n'existe actuellement aucun traitement pharmacologique. En outre, le bumétanide est une molécule déjà connue, avec un mécanisme d'action clairement identifié", a-t-il poursuivi.

Le bumétanide est un diurétique de l'anse homologué depuis les années 1980 et actuellement indiqué notamment dans l'insuffisance cardiaque. Son intérêt dans l'autisme a été évalué pour son effet sur le chlore dont le taux est trop élevé dans les neurones à la naissance (cf APM LDRB6004).

Le Pr Yehezkel Ben-Ari s'est déclaré à ce propos "très satisfait" par les résultats obtenus en phase IIb puisque la piste du chlore a été "souvent jugée comme farfelue". Mais "ce n'est pas une guérison" qu'apporte le bumétanide, a-t-il souligné.

Dans cette étude clinique, comme le rapportent aussi les parents des enfants de la première étude pilote suivis depuis 7 ans, le bumétanide semble avoir "un effet

facilitateur sur leur participation dans la vie quotidienne, leur scolarisation, leur prise en charge", a ajouté le Dr Eric Lemonnier du CHU de Limoges. "Ils semblent plus présents, avoir un meilleur contact."

Concernant le profil de sécurité du bumétanide, le principal effet indésirable est l'hypokaliémie qui survient principalement en début de traitement. Interrogé par APMnews sur le suivi biologique des patients, le Dr Lemonnier a indiqué qu'il était quotidien la première semaine, puis à 15 jours, les mois suivants et finalement tous les 6 mois.

"Il est possible de compenser par un apport oral en potassium, mais pour 70% des patients, l'équilibre se fait naturellement. Il faut tout de même poursuivre la surveillance tout le long du traitement car au long cours, il y a des risques potentiels sur le foie par exemple mais jusqu'à présent, aucun cas n'est survenu", a-t-il ajouté.

Les études de phase III doivent débuter en 2018 pour confirmer l'efficacité du bumétanide chez l'enfant. "On verra après pour un développement chez l'adulte", a indiqué Eric Falcand.

Aux Etats-Unis, c'est la Simons Foundation qui possède les droits sur le bumétanide. La fondation américaine avait investi dans le projet de Neurochlore en 2012 puis en 2016, rappelle-t-on.

Un développement dans la maladie de Parkinson

La biotech française poursuit ses travaux de R&D dans l'autisme avec le projet de mettre au point une molécule ciblant le chlore mais sans les effets diurétiques du bumétanide, a ajouté le Pr Ben-Ari.

Il a par ailleurs fondé une nouvelle biotech, B&A Therapeutics, pour développer le bumétanide cette fois dans la maladie de Parkinson. La molécule a été testée avec succès par le Pr Philippe Damier du CHU de Nantes sur 74 patients, a indiqué le Pr Ben-Ari. Les résultats ont été publiés dans *Clinical Neuropharmacology* début 2016, note-t-on.

Les chercheurs espèrent lancer un essai clinique de phase II d'ici à la fin de l'année, a précisé le Pr Ben-Ari à APMnews.

En revanche, le bumétanide n'a pas démontré son efficacité dans les convulsions des nouveau-nés présentant une encéphalopathie ischémique (étude NEMO).

Vers une nouvelle fondation de recherche

A l'occasion de la présentation des résultats de phase IIb sur le bumétanide dans l'autisme, le Pr Ben-Ari a évoqué son projet de création de fondation pour financer la recherche, lui-même ayant eu des difficultés à trouver des partenaires.

Cette fondation, dont le nom n'est pas encore déterminé, doit permettre la création d'un centre de recherche, en 2019, sur le campus de Luminy-Marseille, au côté de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed) où le Pr Ben-Ari est directeur honoraire.

L'objectif est de stimuler la recherche translationnelle dans le domaine des maladies neurologiques et psychiatriques, en particulier l'impact de l'accouchement sur le développement cognitif, et de constituer un *think tank* pour développer de nouvelles idées et nouveaux concepts.

ld/ab/APMnews

redaction@apmnews.com

LD8OMTB1S 14/03/2017 18:24 INDUSTRIES DE SANTE SNC

©1989-2017 APM International.