

## Traiter l'autisme avec un diurétique : interférer avec le neurodéveloppement pour comprendre et traiter des maladies neurologiques et psychiatriques

le 19 octobre 2017 à 11h30

Séminaire de Yehezkel Ben-Ari (INMED, Marseille)

La thèse centrale de nos travaux est que l'activité intense que le cerveau génère in utero et pendant les premiers jours/semaines postnatals sont cruciaux pour la construction des cartes corticales et des réseaux de neurones. Je propose que comme dans la construction d'un bâtiment, l'activité cérébrale est équivalente aux réunions de chantier servant en quelque sorte à confirmer la bonne réalisation des étapes cruciales et notamment la migration des neurones et la formation d'ensembles neuronaux qui vont ensemble ensuite générer les oscillations requises à la genèse des fonctions essentielles que le cerveau contrôle. Le cerveau immature n'est pas un petit cerveau adulte, quasiment tous les courants électriques suivent des séquences développementales en général passant de courants lents au départ qui remplissent mieux les fonctions requises pour un cerveau en construction. Un des exemples de cette maturation est le niveau de chlore intracellulaire qui est élevé dans les neurones immatures et bas dans les neurones adultes. J'ai proposé que lorsqu'une mutation génétique ou une autre agression (alcool, pesticides, stress excessif etc..) empêche l'exécution correcte de ce programme, les neurones gardent, sous la forme de courants électriques immatures, une trace de cette 'agression' et du moment où elle est intervenue. Ce concept de Neuroarchéologie ouvre d'importantes possibilités nouvelles de thérapie de maladies neurologiques et psychiatriques car des drogues qui bloquent sélectivement ces courants restés immatures dans un cerveau adulte constituent des outils prometteurs car leurs actions seront restreintes aux neurones pathologiques immatures.

Nous avons ensuite découvert que les taux de chlore intracellulaire sont élevés in utero et baissent de façon dramatique lors de la naissance sous l'action de l'ocytocine qui est l'hormone qui déclenche le travail de l'accouchement. Nous avons ensuite découvert que ce 'shift' était aboli dans deux modèles animaux (souris) d'autisme notamment le modèle valproate intra-utérin (Tyzio et al. 2014). L'administration à la mère d'un diurétique peu avant la naissance - la bumétanide - réduit chez les descendants les taux de chlore intracellulaire et atténue la sévérité du syndrome y compris à l'âge adulte (Tyzio et al. 2014). Sachant que des taux élevés de chlore sont observés dans des pathologies très diverses, ces observations ouvrent des perspectives intéressantes de traitement (Ben-Ari TINS 2017).

Nous avons donc conduit une série d'essais cliniques montrant que le diurétique bumétanide améliore le syndrome autistique (54 enfants, essai double aveugle - Lemonnier et al. 2012) et un

large essai (87enfants, 6 centres français) approuvé par IEMA a été effectué dans 6 centres avec succès (Lemonnier et al. Translational psychiatry 2017). Un essai final de phase 3 a été approuvé par l'EMA, il est financé et va être entrepris début 2018. En conclusion, la compréhension et le traitement de l'autisme et d'autres maladies neuro-développementales sont conditionnés par une meilleure compréhension des déviations des séquences de maturation que produisent in utero les mutations ou agressions environnementales. L'approche géocentrique dominante actuellement ne permettra pas des avancées dans ces domaines car elle est trop restrictive et ne tient pas compte du processus de maturation. A terme, c'est la combinaison d'un diagnostic précoce, de traitements combinés de type comportemental et par des agents comme la bumétanide réduisant les activités perturbantes que l'on pourra offrir des traitements à ces maladies invalidantes qui pour l'instant n'ont pas de traitement.

Nos projets actuels sont d'étudier les processus pathogènes intervenant in utero et associés à des séquelles neurologiques et psychiatriques sévères, comme la prématurité, l'inflammation intra-utérine ou encore les césariennes programmées. L'ensemble de ces travaux sera réalisé par l'entreprise Neurochlore se basant sur des financements privés et implique entre autres la construction d'un nouveau centre de recherche (New INMED) piloté par une fondation en cours de création.

Yehezkel Ben-Ari est invité par Michel Villaz, en prélude à la journée "Connaissance scientifique de l'Autisme" organisée le 20 octobre à l'UGA (amphi Louis Weil).