

Bumétanide - Interview du Dr Eric Lemonnier



<https://blogs.mediapart.fr/jean-vincot/blog/170317/bumetanide-interview-du-dr-eric-lemonnier>

17 mars 2017

Par [Jean Vincot](#)

Blog : [Le blog de Jean Vincot](#)

Les résultats favorables d'un essai multicentrique sur l'utilisation d'un diurétique dans l'autisme viennent d'être publiés. Une interview du Dr Eric Lemonnier, à l'origine de cette utilisation, suite à une conférence du Pr Ben-Ari à une université d'automne de l'ARAPI il y a 10 ans.

Question : d'où vient l'idée des recherches sur le bumétanide ?



Eric Lemonnier

Eric Lemonnier : C'est à l'occasion de la présentation de ses travaux par Y. Ben-Ari aux universités d'automne de l'ARAPI que l'idée de cette approche thérapeutique a vu le jour. Rencontre de la recherche fondamentale et de la clinique.

Résumés des conférences



[extrait bulletin ARAPI](#)

<http://www.arapi-autisme.fr/pdf/BS/21/BS21-7BenAri-Arzimanoglou.pdf>

Q. : Quel est le principe biologique ?

EL : Le GABA est un neurotransmetteur qui agit en ouvrant un canal chlore. Les neurones GABA ont la particularité d'avoir une action différente selon le taux intracellulaire de chlore : lorsque ce taux est élevé, le chlore sous l'action du GABA sort de la cellule provoquant une polarisation ; lorsque le taux est bas, le GABA permet une entrée de chlore provoquant une dépolarisation.

Durant la phase foetale de développement, le taux de chlore est élevé, le GABA est polarisant entraînant une excitation qui participe à la migration des autres neurones. Puis arrivé à maturité, le taux de chlore est bas, entraînant une inhibition qui permet la synchronisation des neurones cibles. Dans l'autisme, certains de ces neurones GABA ont un taux de chlore élevé, si bien que l'inhibition est absente.

Le taux de chlore des neurones GABA est dépendant d'un double système de pompes (NKCC1 qui font entrer le chlore dans la cellule et KCC2 qui le font sortir). En bloquant les pompes NKCC1, il est possible d'abaisser le taux de chlore avec la bumétanide (antagoniste NKCC1) dans ces neurones, leur permettant de recouvrir une activité inhibitrice et donc de synchronisation.

Q. : Quels sont les premiers essais et les premiers résultats ?

EL : Un premier essai s'est déroulé au CHU de Brest, randomisé en double aveugle qui a montré l'efficacité de la bumétanide dans l'autisme. Il s'agissait d'un essai de phase II, dit de validation de concept (3)

Q. : C'est quoi un essai de phase 2B ?

EL : Durant cette phase, il s'agit de préciser la pharmacocinétique, et de voir si il existe un effet dose

Q. : Pourquoi pas d'essai de phase 1 ?

EL : La phase 1 est pré-clinique chez des volontaires sains. Le burinex (formule commerciale du bumétanide) est utilisé depuis plus de 40 ans. Cette phase devient inutile ici

Q. : Quelle différence entre le premier essai randomisé à Brest et le dernier ?

EL : Ce dernier essai toujours randomisé en double aveugle est multicentrique

Q. : Comment à été financé le dernier essai ?

EL : par la Simons Foundation.

Q. : Que signifie l'accord de la FDA?

EL : C'est l'accord de la Food and Drug Administration, agence nord-américaine du médicament. Il faudra un accord de la FDA pour une commercialisation aux USA, et il viendra après un essai aux USA

Q. : Pourquoi faire un accord avec le labo Servier ? Parce qu'il est sans scrupules ?:

EL : La phase III demandée par l'agence médicale européenne nécessite plus de 350 patients dans plusieurs pays européens. Les coûts nécessaires à cet essai ne peuvent être assumés que par un laboratoire pharmaceutique. Seul Servier s'est montré intéressé.

Commentaire personnel : et si ça avait été SANOFI, qui a promu la Dépakine ?

Q. : Encore 5 ans, c'est long... Pas possible d aller plus vite ?

EL : Le temps de la recherche est long. Si les recrutements de volontaires pour les essais avancent vite, ce sera un peu plus rapide.

Q. : Pourquoi pas d'études pour les adultes ?

EL : L'agence médicale européenne ne nous les a pas demandées.

Q. : Une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) est elle demandée ? Pourquoi ?

EL : Non. La crainte est de ne pas pouvoir recruter de patients pour le futur essai si ATU.

Q. : Y a-t-il des recherches sur les mécanismes à l'œuvre avec le bumétanide ?

EL : Elles sont en cours avec la thèse de Mohamed Boudjarane sur les aspects sensoriels.(6)

Q. :Autres pathologies ? Bases théoriques ? Recherches ? Publications ?

EL : Elles sont en cours pour la maladie de Parkinson. Il y a une première publication dans la schizophrénie. Étude à venir. (5)

Q. : Sur le plan financier, qui est intéressé au brevet ?

EL : l'INSERM, le CHRU de Brest, Y. Ben-ari et E. Lemonnier

Q. : Contre indications ?

EL : hypersensibilité connue aux sulfamides, encéphalopathie hépatique, obstacle sur les voies urinaire, hypovolémie, grossesse et allaitement, insuffisance rénale ou hépatique, prise de lithium, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sultopride, vincamine, les antibiotiques de la classe des aminoglycosides, épilepsie associée et mal équilibrée

Q. : Rappel des précautions

EL : Surveillance régulière clinique et biologique des effets secondaires, état d'hydratation, ionogramme, fonction rénale et hépatique, glycémie, NFS

Q. Quelles sont les doses efficaces ?

EL : Il apparaît que la posologie la mieux adaptée (il s'agit toujours d'un équilibre entre effets secondaires et bénéfiques) est de 1mg matin et fin d'après midi chez les enfants de plus de 25 kg. La dose est adaptée chez les enfants plus jeunes.

Q. : Les échelles d'analyse des résultats sont-elles les mêmes que pour le 1er essai randomisé ?

EL : Oui concernant [la CARS](#) et la CGI. On a ajouté la SRS

- CARS : échelle d'intensité des symptômes de l'autisme
- CGI : échelle d'impression clinique d'efficacité et des effets secondaires
- SRS : échelle de compétence sociale

Q. : L'effet diurétique ne vicie-t-il pas le test en double aveugle ?

EL : Pour limiter cette difficulté, la mesure de l'effet est faite par un clinicien qui n'intervient pas dans la prescription et le suivi.

Q. : N y-a-t-il pas des risques à long terme ? Pour les adultes ? Pour les enfants ?

EL : Les risques sont liés aux effets secondaires et doivent donc faire l'objet d'une stricte surveillance médicale (clinique et biologique)

Q : Autres traitements dignes d'intérêt ?

EL : Je n'ai pas d'idée, ces essais n'ont pas été fait en double aveugle ni randomisé

De plus, un premier essai donne une indication, mais la confirmation vient par la réalisation de nouveaux essais multicentriques, toujours randomisés et en double aveugle.

C'est ce que nous avons fait. En plus, l'effet de la bumétanide a aussi été rapporté par une équipe chinoise

Nous avons également le travail de Nouchine Hadjikhani sur l'imagerie cérébrale (4).

Q : Avez-vous un suivi sur le long terme des patients qui continuent à prendre du bumétanide ?

EL : Oui, l'aspect facilitateur se poursuit avec des progrès qui se font alors au fil du temps. A l'arrêt, cet effet facilitateur se perd, mais il n'y a pas de régression de ce qui est acquis

Q : Les effets du traitement disparaissent après son arrêt. Il y a la crainte d'avoir un traitement à vie. Est-il possible d'interrompre le traitement, puis de le reprendre ?

EL : Je pense que ce traitement devra être poursuivi le plus longtemps possible. Il est toujours possible de reprendre ce traitement s'il n'y a pas de contre indication

[1 - Le diurétique bumétanide diminue le comportement autistique pour 5 enfants traités pendant 3 mois sans effets secondaires.](#) 1er juillet 2010.

[2 -Des diurétiques pour traiter l'autisme : l'histoire riche d'enseignement d'une découverte](#) Automne-hiver 2011

[3 -A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children](#) Décembre 2012 [Vidéo](#)

[4 -Improving emotional face perception in autism with diuretic bumetanide:A proof-of-concept behavioral and functional brain imaging pilot study](#) avril 2014

[5 - Failure of the Nemo Trial: Bumetanide Is a Promising Agent to Treat Many Brain Disorders but Not Newborn Seizures](#) Avril 2016

[6 -Effet d'un traitement médicamenteux chez des enfants autistes : aspects cognitifs et neurosensoriels](#) Octobre 2015

[7 - Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders](#) 14 mars 2017

[Questions au Dr Éric Lemonnier](#) : Interview réalisée pour la lettre d'Autisme France, 24 avril 2014

Pr. Yehezkel Ben-Ari, Président de Neurochlore :« Je suis ravi de voir que les recherches fondamentales que nous menons depuis plusieurs décennies sur le développement des courants ioniques vont aboutir au traitement d'un syndrome qui n'en a pas à l'heure actuelle. Cela illustre l'importance de la recherche fondamentale de type

cognitif et de la collaboration avec des médecins et psychiatres comme le Dr E. Lemonnier. J'ai toujours considéré que les recherches expérimentales doivent être centrées sur des concepts majeurs sans préjuger d'une application qui peut éventuellement et ultérieurement survenir de façon inattendue (...) La compréhension du développement des réseaux neuronaux dans des conditions pathologiques ouvre ainsi la piste à de nouvelles approches thérapeutiques de maladies cérébrales, surtout lorsqu'il s'agit de syndromes ayant une origine intrautérine.»

<https://www.mypharma-editions.com/servier-et-neurochlore-vont-developper-un-medicament-dans-lautisme>

Une interview de Yezkhel Ben Ari

Vidéo de 41 mn 30

[Pr. Y. Ben Ari, neuroarchéologie, autisme, Parkinson et épilepsie, interview intégrale, Live Doctors](#)

Une interview de Yezkhel Ben Ari

Interview audio de 10 mn 36 - France Inter - "La Tête au carré" - sur les procédures de recherche, les objectifs de *Neurochlore*

<https://www.franceinter.fr/emissions/la-une-de-la-science/la-une-de-la-science-15-mars-2017>

Le Club est l'espace de libre expression des abonnés de Mediapart. Ses contenus n'engagent pas la rédaction.