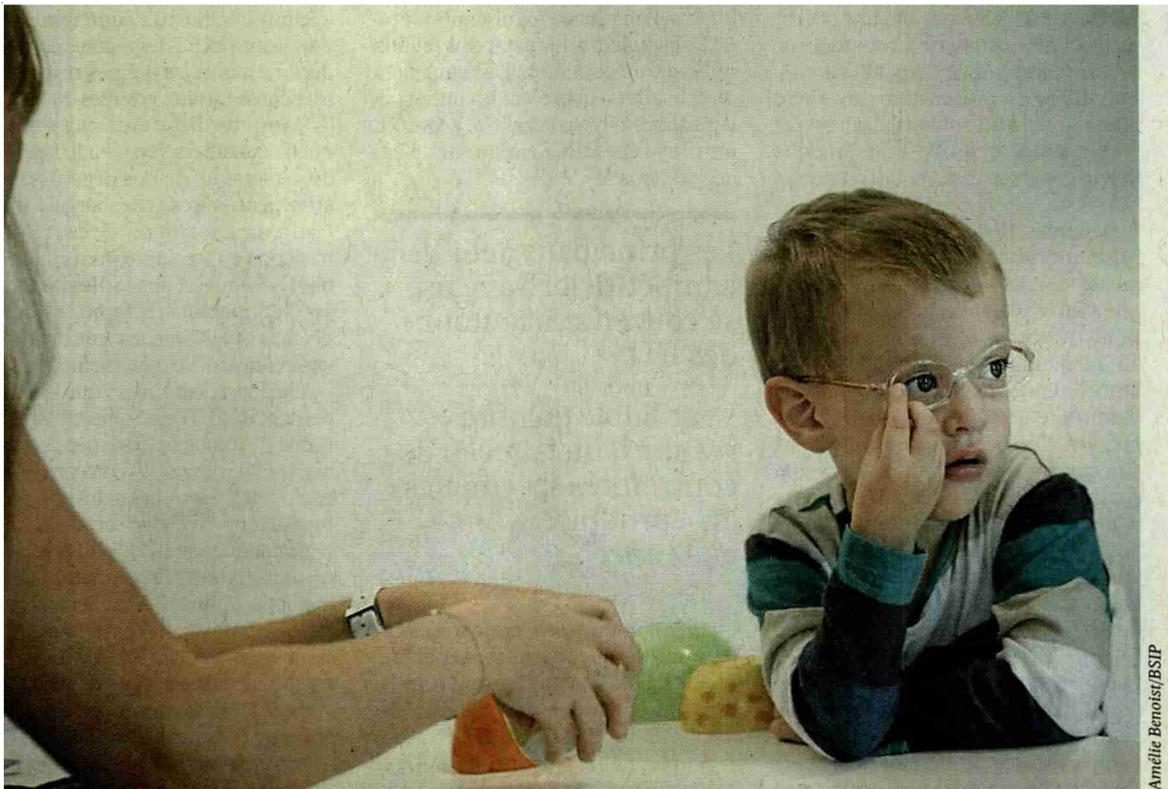




Un simple diurétique commercialisé depuis près d'une cinquantaine d'années, la bumétanide, atténue les difficultés que rencontrent les autistes dans leurs rapports sociaux.

Autisme : vers un premier traitement ?



Amélie Benoist/BSIP

L'une des principales difficultés auxquelles se confrontent les autistes réside dans la peur du contact visuel.

Yann Verdo

[@verdoyann](#)

Un premier traitement contre l'autisme va-t-il bientôt voir le jour ? Yehezkel Ben-Ari y croit, et se démène pour y parvenir. A soixante-quatorze ans, ce neurobiologiste spécialiste des courants électriques circulant dans le cerveau, à l'état normal ou pathologique, a gardé l'ardeur de ses jeunes années dans son combat contre ce trouble du développement affectant, sous une forme ou sous une autre, un enfant sur 100. Son arme s'appelle la bumétanide, un simple diurétique développé au début des années 1970 par les laboratoires Roche. Couramment utilisé pour réduire les œdèmes ou lutter contre l'hyper-

tension, ce médicament semble avoir un impact positif sur les troubles du spectre autistique. C'est du moins ce qu'il apparaît à la lecture d'une étude publiée le 26 février dans la revue « Nature Scientific Reports » et réalisée en collaboration avec l'experte en imagerie cérébrale Nouchine Hadjikhani (Harvard Medical School) et le pédopsychiatre et neuroscientifique Eric Lemonnier (CHU de Limoges).

Dans cette expérience, il a été demandé à huit autistes Asperger (capables de s'exprimer normalement) de fixer la région des yeux de visages humains (une croix centrée sur la pupille était censée les aider à focaliser leur regard sur ce point précis). Pendant qu'ils se livraient à cet exercice, Nouchine Hadjikhani les soumettait à un examen

d'imagerie cérébrale.

Dans le viseur de la radiologue, l'activité de l'amygdale, cette structure du système limbique jouant un rôle central dans les émotions, et notamment la peur. Les résultats ont été nets et conformes aux attentes des trois chercheurs : alors que chez les sujets du groupe contrôle ce « contact visuel forcé » entraînait une hyperactivation de l'amygdale, témoin de la peur qu'éprouvent les autistes à regarder quelqu'un dans les yeux, chez ceux qui avaient préalablement été traités pendant dix mois à la bumétanide cette hyperactivation était nettement réduite. Le protocole a pu également mettre en évidence que ceux-ci, même lorsqu'ils n'étaient soumis à aucune contrainte, regardaient plus spontanément



les autres dans les yeux.

Un progrès essentiel quand on sait que l'une des principales difficultés auxquelles se confrontent les autistes réside précisément dans cette peur du contact visuel. « *La communication interpersonnelle, même quand elle passe par la parole, reste essentiellement visuelle* », souligne Yehezkel Ben-Ari. Or, comme le précise Eric Lemonnier, l'hypersensibilité aux stimuli socioaffectifs dont souffrent les autistes les pousse à fuir le regard ; mais cette stratégie d'évitement a un coût, puisqu'il entraîne à la longue un développement incomplet de notre « cerveau social », celui qui nous permet d'acquiescer ce que Yehezkel Ben-Ari appelle « *les us et coutumes de la socialisation* ».

Ce résultat n'est pas tombé du ciel en ce début d'année. Cela fait bien longtemps que Yehezkel Ben-Ari et Eric Lemonnier explorent cette piste de la bumétanide, d'abord sur les animaux, puis sur les humains. Les deux hommes se sont d'ailleurs associés pour créer la société Neurochlore, une biotech dans laquelle les laboratoires Servier ont récemment décidé d'investir une vingtaine de millions d'euros. Fort de cette manne, Neurochlore va pouvoir lancer, en septembre prochain, un essai clinique de phase III – dernière étape avant la commercialisation – qui portera sur environ 400 enfants autistes recrutés dans six ou sept pays européens et suivis dans une quarantaine de centres. Il devrait prendre « *au moins trois ans* » avant de livrer ses résultats définitifs. Comment un diurétique peut-il avoir un tel effet sur le cerveau ? La réponse réside dans un paramètre que le CEO de Neurochlore étudie depuis des dizaines d'années : le taux de chlore contenu dans les

neurones. Et elle nous entraîne du côté d'un champ de recherche fascinant mais encore trop peu exploré, dénommé la « *neuroarchéologie* » par le professeur Ben-Ari lui-même. Tout commence in utero. Tandis que le fœtus se développe dans le ventre de sa mère, son cerveau est déjà très actif. Mais son activité ne ressemble en rien à ce qu'elle sera quand ce cerveau sera arrivé à maturation. Pour reprendre les termes du chercheur cairote ayant longtemps officié à l'Inserm, « *le cerveau d'un fœtus "parle" beaucoup, autant que celui d'un adulte, mais pas du tout le même langage* ».

Deux précédents essais cliniques

Une des différences essentielles entre les deux est le taux de chlore des neurones. Celui des neurones immatures est beaucoup plus élevé – le cerveau encore en devenir en a besoin pour mener à bien son œuvre de construction de lui-même. Après l'accouchement, ce taux chute et reste beaucoup plus bas dans le cerveau adulte qu'il ne l'a été in utero. Du moins, normalement.

Car – et cette découverte est l'un des principaux apports de Yehezkel Ben-Ari à la neurobiologie –, dans de très nombreuses pathologies du développement cérébral, ce taux se révèle anormalement élevé. Mais ce qui était bon pour le fœtus ne l'est plus pour l'enfant ou l'adulte, parce que ce trop-plein de chlore perturbe le processus d'inhibition, par lequel les neurones maintiennent leur activité électrique sous contrôle (les crises d'épilepsie sont une excellente illustration des dysfonctionnements que peut entraîner un défaut d'inhibition). C'est en ce sens que le chercheur parle de « *neuroarchéologie* » : toutes ces pathologies du déve-

loppement cérébral, en tête desquelles figure selon lui l'autisme, seraient un retour à la situation ante, lorsque le cerveau et ses neurones étaient encore immatures, surchargés en chlore.

Le lien avec un diurétique comme la bumétanide se dessine. En bloquant l'afflux de chlore dans un neurone et en favorisant son élimination avec l'eau, la molécule permet un retour à la normale.

Comment un diurétique peut-il avoir un tel effet sur le cerveau des patients autistes ?

La réponse réside dans le taux de chlore contenu dans les neurones.

L'hypothèse des trois auteurs de l'article paru dans « *Nature Scientific Reports* » (dont ils ne peuvent pas avoir la preuve absolue, faute de pouvoir directement mesurer le taux de chlore présent dans les neurones d'un autiste) est que, si leur amygdale surréagit et entraîne cette peur injustifiée, c'est qu'elle contient quantité de ces neurones immatures, anormalement chlorés. L'amélioration des contacts sociaux des patients Asperger traités avec de la bumétanide tend à leur donner raison.

D'autant que ce résultat avait déjà été obtenu dans deux précédents essais cliniques, réalisés en 2012 et 2017 en préparation du futur essai de phase III. « *Tous les parents d'enfants autistes traités avec de la bumétanide nous ont livré le même message : "Il est plus présent."* » ■



Chiffres clefs D'autres pathologies sont concernées

1 Français sur 100 souffre de troubles du spectre autistique (TSA), ce qui représente :

- **100.000 jeunes** de moins de 20 ans ;
- près de **600.000 adultes**.

Le **diagnostic** est encore, en moyenne, beaucoup **trop tardif** en France. Parmi les difficultés rencontrées par les bébés et devant éveiller l'attention des parents et des pédiatres, on peut noter :

- **à 12 mois**, l'absence de babillage ou de gestes sociaux (pointer du doigt, agiter la main pour dire bonjour ou au revoir, etc.) ;
- **à 18 mois**, l'absence de mots ;
- **à 24 mois**, l'absence d'associations de mots.

L'autisme n'est pas le seul trouble cérébral qui serait sensible aux effets bénéfiques de la bumétanide. Bien d'autres pathologies sont potentiellement concernées. Il y a quelques mois, Yehezkel Ben-Ari a publié une étude dans laquelle il en dressait la liste, et elle est impressionnante. Des maladies neurodégénératives comme Parkinson ou Alzheimer, mais aussi la schizophrénie, l'épilepsie...

Outre l'autisme, c'est sur la maladie de Parkinson que les travaux sont le plus avancés. « Nous avons réalisé un petit essai pilote avec quatre patients qui a montré de très bons résultats, indique le Pr Ben-Ari. La dyskinesie et la perte d'équilibre ont arrêté de faire sentir leurs effets. » Une autorisation a d'ailleurs été accordée pour reproduire l'expérience sur dix fois plus de malades.

Convaincu que la double piste du chlore et de la bumétanide offre une stratégie globale contre les pathologies du cerveau, Yehezkel Ben-Ari, après avoir fondé en 2006 l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed), travaille aujourd'hui à la création d'un Institut Ben-Ari de neuroarchéologie, entièrement privé.