

Des diurétiques pour traiter l'autisme : l'histoire riche d'enseignement d'une découverte

E Lemonnier & Y Ben-Ari

CRA Brest & INMED, INSERM/Marseille.

S'il arrive que des traitements soient découverts un peu par hasard, l'approche reine reste celle qui consiste à se poser une question intéressante, de développer à partir des résultats obtenus un concept nouveau et quand tout cela marche il arrive que l'on se trouve dans la situation enviable d'avoir à la fois le concept et un traitement ! A ce stade la recherche nous rend bien les efforts que nous y mettons.

Le point de départ est la question centrale de la neurobiologie : comment interagit le programme génétique avec l'environnement lors de la construction du cerveau ? Quelles sont les rôles respectifs de ces deux facteurs essentiels ? Au cours d'un travail de description des activités cérébrales des neurones immatures, nous avons découvert que le GABA –acteur principal de l'inhibition cérébrale et cible des benzodiazépines ou des barbituriques – excite les neurones en développement et ce dans un grand nombre de structures cérébrales et d'espèces animales suggérant que cette propriété a été préservée au cours de l'évolution (Ben-Ari et al 89, 2007). Cette action est due à des taux intracellulaires plus élevés de chlore dans les neurones immatures que les matures, différences résultant elle-même d'une maturation séquentielle de co-transporteurs de chlore, l'importateur étant opératif plus tôt que l'exportateur. Cette différence majeure entre les neurones au cours du développement est un des signes de cette règle générale à savoir que quasiment tous les courants ioniques immatures diffèrent de ceux matures : le cerveau immature n'est pas un petit cerveau adulte.

Evidemment si le GABA excite les neurones, cela aura de nombreuses conséquences sur l'activité cérébrale ainsi que sur les pathologies du cerveau en développement. Tel est le cas avec notamment la plus grande incidence d'épilepsies et d'autres maladies neurologiques.

Ensuite, il s'est avéré que la polarité des actions du GABA était labile et que des activités accrues même de façon transitoire pouvaient réinstaller des taux de chlore élevés et une action excitatrice du GABA. Ceci est le cas dans certaines épilepsies (Cohen et al Khalilov et al) mais aussi dans de nombreuses lésions et maladies neurologiques. Tout se passe comme si dans ces situations le cerveau retournait à la situation ante et ceci avec les mêmes mécanismes car l'exportateur du chlore (le KCC2) qui apparaît tard pendant le développement disparaît après des crises. Le mécanisme commence à être déchiffré – une déphosphorylation suivie d'une internalisation (moss).

Cette découverte nous a amené à suggérer l'idée que l'épileptogenèse récapitule l'ontogenèse.

L'importance de cette observation et de ses applications cliniques et thérapeutiques est que dans un tissu épileptique, le GABA va exciter les neurones et surtout des agents dont les actions sont médiées par une potentialisation des inhibitions GABAergiques vont produire des effets paradoxaux de type excitateur. Et en effet, nous avons pu confirmer cela en montrant que dans un tissu épileptique produit dans les chambres à trois compartiments que nous avons développées, le GABA excite bien les neurones épileptiques et le valium comme le phénobarbital font de même (nardou). Un diurétique qui réduit les taux de chlore peut réduire aussi ces effets surtout quand il est administré de façon précoce avant que le KCC2 ne soit internalisé. Ces travaux se sont traduits par des essais cliniques en cours sur l'utilisation de diurétiques dans le traitement de crises chez des bébés de 2 jours souffrant d'encéphalopathies épileptiques (<http://www.nemo-europe.com/>).

Et l'autisme dans tout cela ? L'idée de tester des diurétiques pour soigner l'autisme résulte d'une rencontre entre un chercheur (YBA) et un clinicien spécialisé dans le traitement des enfants autistes (EL). Car le valium a aussi des effets paradoxaux chez les enfants autistes suggérant des taux élevés de chlore. D'où bien entendu l'idée de tester un diurétique pour les soigner. Nous avons donc entrepris de tester cette hypothèse d'abord avec un test pilote sur 5 enfants autistes puis une fois l'essai réussi sur 60 enfants en double aveugle avec un essai randomisé se basant sur une dose de 1mg par jour pendant 3 mois. Les résultats sont fort encourageants sachant que le test classique de la CARS montrent un bénéfice avec une différence significative de 0.004 et la CGI autre test d'efficacité une différence de 0.017. Nous n'avons observé aucun effet secondaire significatif, une

augmentation de la diurèse était fréquemment rapportée sans déshydratation ni perte de poids et dans un quart des cas nous avons du donner du sirop de potassium. Certains enfants sont sous traitement quotidien depuis plus d'1 an. Souvent après deux mois de traitement les parents repèrent une « plus grande présence » de l'enfant, les échanges de regards sont facilités et surtout il parvient à mieux saisir les propositions qui lui sont faites, facilitant ainsi les échanges sociaux, pour autant d'autres aspects de la symptomatologie autistique ne semble pas modifié (l'incapacité anticipatrice notamment).

Ces observations ouvrent d'importantes possibilités de compréhension et de traitement de la maladie sachant qu'il n'y a pas de traitement disponible –autre que des neuroleptiques qui agissent sur l'agitation mais pas sur les aspects fondamentaux de l'autisme et notamment la communication.

Sur le plan fondamental, nous avançons avec des études détaillées des mécanismes sous jacents et sur le plan clinique, nous allons entreprendre d'utiliser des tests d'imagerie cérébrale afin de voir les effets de la molécule sur le cerveau. Enfin, tâche particulièrement importante, nous devons développer de nouvelles formes galéniques permettant une plus grande disponibilité de la molécule dans le cerveau sachant qu'elle a une durée de vie avant dégradation assez courte et donc il faut améliorer d'urgence le traitement sur ce plan afin d'en assurer une plus grande efficacité. Des contacts sont pris afin de financer cette dernière sachant que son coût est élevé.

Sur le plan conceptuel enfin, ces travaux ouvrent de nombreuses perspectives de révision de la relation qu'il y a entre maturation cérébrale et maladies neurologiques. Une des notions qui semblent le plus prometteuses est que nombreuses maladies neurologiques et psychiatriques « naissent » in utero et que l'absence de shift de la polarité du GABA serait un des signes de cette séquence maturative inadéquate. Dans une revue détaillée de ces données, nous avons suggéré que pendant la maturation les neurones qui ne réalisent pas correctement leur développement et sont par exemple stoppés dans leur migration à cause d'une mutation génétique ou à des drogues sont figées dans leur situation immature et ne gravissent pas les tapes suivantes. Le concept de « neuro-archéologie » développé à partir de ces observations à d'importantes implications cliniques basées sur l'utilisation de bloquants sélectifs des courants immatures dans un cerveau adulte. L'absence de shift de la polarité du GABA est une des signatures de cet échec, il y en a bien d'autres sachant que tous les courants ioniques qu'ils soient voltage dépendants ou activés par des transmetteurs subissent la même séquence maturative. Ces données devraient permettre de revoir la datation des maladies neurologiques et d'insister sur l'importance des travaux centrés sur la maturation cérébrale sachant que la neurobiologie du développement va jouer un rôle central dans la compréhension du fonctionnement du cerveau et le développement de nouveaux traitements.

En résumé, on part d'une question générale avec en principe peu ou pas d'applications prévisibles et on se retrouve avec des concepts riches de perspectives et en sus un traitement qui doit permettre de réduire la souffrance des patients autistes et de leurs familles. Dommage que les politiques n'arrivent pas à comprendre que le pilotage thématique de la recherche ne sert pas à grand-chose et la traduction –termes particulièrement à la mode – des découvertes en brevets potentiellement riches en développement n'est pas sans rappeler que pour traduire une langue, il faut commencer par la comprendre!

Références

- Ben-Ari, Yehezkel. (2002). Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture *Nature reviews Neuroscience*, 3(9), 728-739.
- Ben-Ari, Yehezkel. (2008b). Neuro-archaeology: pre-symptomatic architecture and signature of neurological disorders *Trends in neurosciences*, 31(12), 626-636.
- Ben-Ari, Yehezkel, & Spitzer, N. C. (2010). Phenotypic checkpoints regulate neuronal development *Trends in neurosciences*, 33(11), 485-492.

- Ben-Ari, Y, Cherubini, E, Corradetti, R, & Gaiarsa, J. L. (1989b). Giant synaptic potentials in immature rat CA3 hippocampal neurones *The Journal of physiology*, 416, 303-325.
- Ben-Ari, Yehezkel, Gaiarsa, J., Tyzio, Roman, & Khazipov, Rustem. (2007). GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations *Physiological reviews*, 87(4), 1215-1284.
- Bonifazi, P., Goldin, M., Picardo, M. A., Jorquera, I., Cattani, A., Bianconi, G., Represa, A., et al. (2009). GABAergic hub neurons orchestrate synchrony in developing hippocampal networks *Science (New York, NY)*, 326(5958), 1419-1424.
- Crépel, Valérie, Aronov, D., Jorquera, I., Represa, A., Ben-Ari, Y., & Cossart, R. (2007). A parturition-associated nonsynaptic coherent activity pattern in the developing hippocampus *Neuron*, 54(1), 105-120.
- Lemonnier, E., & Ben-Ari, Yehezkel. (2010). The diuretic bumetanide decreases autistic behaviour in five infants treated during 3 months with no side effects *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 99(12), 1885-1888
- Nardou, R., Yamamoto, S., Chazal, G., Bhar, A., Ferrand, N., Dulac, O., Ben-Ari, Y., et al. (2011). Neuronal chloride accumulation and excitatory GABA underlie aggravation of neonatal epileptiform activities by phenobarbital *Brain : a journal of neurology*, 134(Pt 4), 987-1002.