

## Éditorial

### Changer de logiciel pour comprendre et traiter l'autisme

#### De l'importance de l'étude de la maternité et de la naissance

Yehezkel Ben-Ari



► Les données sur l'autisme sont bien connues : un impact fort, car cette maladie, avec une incidence<sup>1</sup> de 1,4 %, affecte la communication, une fonction essentielle au cœur de nos sociétés modernes. Et pourtant, malgré les « plans autisme » successifs et les sommes parfois faramineuses investies (des centaines de millions de dollars aux États-Unis), la pathogenèse de cette maladie est peu comprise et aucun traitement pharmaceutique n'est approuvé par les autorités européennes ou américaines. Il me semble qu'en plus de la complexité et l'hétérogénéité de l'autisme, le réductionnisme génétique et le peu de prise en compte du développement du cerveau expliquent notre échec relatif.

En effet, l'autisme est généré *in utero*. Les données épidémiologiques montrent une augmentation de son incidence après des infections virales ou bactériennes, l'inflammation *in utero*, la prématurité, les césariennes programmées, l'utilisation de médicaments, dont la tristement célèbre dépakine, les perturbateurs endocriniens ou l'exposition pendant la grossesse à des pesticides, y compris à une distance de 1,5 km des champs d'épandages (plus que les 3-5 mètres préconisés par les politiques). Les centaines de mutations génétiques identifiées y contribuent aussi, mais avec une pénétrance<sup>2</sup> faible et une occurrence<sup>3</sup> mal estimée (15/20 % ?), limitant leur valeur diagnostique et surtout ayant un intérêt limité sur le plan thérapeutique. En effet, tout événement pathologique *in utero*, qu'il soit génétique ou non génétique, produit des séquelles en modifiant la croissance cérébrale, la maturation du cerveau et la formation des réseaux de neurones qui vont perturber le fonctionnement cérébral, à l'origine du syndrome autistique. Ainsi, la croissance du périmètre crânien suit une courbe ascendante progressive, qui se ralentit peu avant la naissance, peut-être en préparation de cette période vulnérable. Des données expérimentales issues de nos travaux suggèrent que ce ralentissement est aboli dans l'autisme, des structures cérébrales comme l'hippocampe ou le néocortex continuant à croître au cours de la naissance. Les périmètres crâniens d'enfants et d'adolescents autistes sont parfois plus grands, voire de type « mégalencéphale », suggérant une modification

de la croissance *in utero* en accord avec des observations cliniques de l'équipe de Bonnet-Brihault<sup>4</sup> [1]. Des études post-mortem montrent d'ailleurs une augmentation du nombre de neurones dans certaines régions corticales, en accord avec une pathogenèse intra-utérine. Par conséquent, l'autisme naît pendant la grossesse et la naissance sans que nous puissions pour l'instant faire un diagnostic à ce stade. Afin de comprendre et traiter l'autisme, je préférerais que nous concentrions nos efforts sur la détermination de la succession d'altérations produites par l'événement inaugural sur le développement du cerveau plutôt que sur l'identification de nouvelles mutations génétiques.

Dans ce contexte, la première notion fondamentale à retenir est que le cerveau immature n'est pas un petit cerveau adulte. Les mouvements *in utero* ne sont pas volontaires mais réflexes, les signaux corticaux supposés les déclencher survenant après le mouvement et non avant. Les ondes rétiniennees générées par une stimulation visuelle chez un prématuré ne permettent pas de voir. Elles sont transformées plus tard en réponses rapides, compatibles avec la vision. Tous les courants ioniques sensibles au voltage ou aux transmetteurs, comme les patrons de décharge qu'ils engendrent, sont spécifiques du cerveau immature et remplacés plus tard par une pléthore de patrons de décharge adultes. Tout se passe comme si les rôles de ces patrons de décharge immatures et adultes différaient. Avec mon collègue et ami Nick Spitzer<sup>5</sup>, nous avons proposé, au début des années 2010, le concept de « checkpoint » (« point de contrôle ») : les activités immatures permettent de valider ou d'infirmer le câblage des réseaux, câblage qui n'est en rien automatique. Gènes et activité opèrent en série, et bien malin celui qui pourra les séparer !

Si la construction du cerveau implique des processus spécifiques, l'affection intra-utérine va produire ses effets par des mécanismes spécifiques du cerveau immature. L'événement pathologique générateur *in utero*, qu'il soit génétique ou environnemental, entraîne des séquelles durables, qui se manifestent en symptômes, parfois des années plus tard. Le concept de « neuro-archéologie » [2] propose que ces

<sup>1</sup> L'incidence d'une maladie est le nombre de cas nouveaux apparu sur une période de temps donné, rapporté à la population totale cible (ex : celle d'un pays, d'un ensemble de pays...).

<sup>2</sup> La pénétrance est la portion d'individus possédant un génotype donné qui exprime le phénotype correspondant.

<sup>3</sup> L'occurrence d'un événement définit son apparition dans le temps, ce qui permet de parler de sa fréquence sous ses deux espèces, l'incidence (voir note 1) et la prévalence (nombre de cas de maladie ou de personnes malades ou de tout autre événement tel qu'un accident, existant ou survenant dans une population déterminée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens, soit à un moment précis, soit au cours d'une période donnée).

<sup>4</sup> Centre universitaire de pédopsychiatrie, CHRU de Tours, 37044 Tours Cedex 9, France.

<sup>5</sup> Section de neurobiologie, division des sciences biologiques, université de Californie à San Diego, La Jolla, États-Unis.

événements inauguraux pathologiques dévient les séquences maturatives, aboutissant à des malformations cérébrales et des neurones mal placés ou mal connectés, responsables du syndrome autistique. J'ai ainsi suggéré que les neurones mal placés ne « mûrissent » pas, et engendrent dans le cerveau adulte des courants ioniques et des patrons de décharge immatures, cause directe de la maladie. L'étude des désordres migratoires associés à des épilepsies infantiles confirme cette hypothèse, les crises étant générées par ces régions dotées de neurones immatures. Ces observations impliquent, au plan thérapeutique, que des médicaments ou molécules de confort peuvent avoir des effets différents chez la mère et son embryon/fœtus. Ainsi, la dépakine, antiépileptique efficace chez l'adulte, engendre des malformations majeures pendant la grossesse. Son utilisation permet d'ailleurs de disposer chez les rongeurs d'un excellent modèle animal d'autisme. Le concept de neuro-archéologie ouvre de nouvelles perspectives de traitement car des molécules qui bloquent sélectivement ces activités immatures pourraient atténuer la sévérité de la maladie, avec peu d'effets secondaires. Cette approche est moins ambitieuse que la thérapie génique, qui a vocation à guérir la maladie, mais plus réaliste, car il est peu probable que le « bon gène » puisse faire revenir le cerveau à la situation *ante*, avec une migration et un rétablissement de la connexion des neurones avec leurs cibles.

Je vais illustrer ces propos par des recherches expérimentales entreprises il y a trois décennies et qui pourraient aboutir à un nouveau traitement de l'autisme. Au départ, il y a la découverte de taux élevés de chlore intracellulaire  $[(Cl^-)_i]$  dans les neurones immatures, qui se traduisent par une modification de la polarité de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA), qui, au lieu de se comporter en principal médiateur de l'inhibition, favorise l'excitation des neurones cibles. Cette propriété, respectée tout au long de l'évolution, est à l'origine des actions trophiques du GABA. Ensuite, nous avons observé que les taux élevés de  $[(Cl^-)_i]$  baissent pendant la parturition et la naissance sous l'action de l'hormone ocytocine, qui a aussi pour rôle de déclencher le travail et les contractions utérines. Cette action de l'ocytocine a des effets neuro-protecteurs pendant cette période hautement vulnérable. Or cette baisse de  $[(Cl^-)_i]$  pendant la parturition est abolie dans de nombreux modèles animaux d'autisme (dépakine *in utero*, syndrome de l'X fragile, syndrome de Rett ou inflammation intra-utérine), suggérant une baisse des actions de l'hormone. L'administration maternelle, juste avant la naissance, de bumétanide, qui réduit les taux de  $[(Cl^-)_i]$  et restaure l'inhibition GABAergique, atténue la sévérité de l'autisme chez le nouveau-né [3, 4]. Ces données suggèrent que la parturition et la naissance peuvent atténuer ou aggraver un processus pathologique intra-utérin, avec des conséquences à très long terme. Les implications sont importantes, sachant le rôle de l'ocytocine à la naissance sur l'attachement entre la mère et son bébé et les effets des naissances prématurées et des césariennes programmées sur l'incidence accrue de l'autisme.

Les implications sont aussi thérapeutiques. En effet, les taux de  $[(Cl^-)_i]$  élevés et l'inhibition du GABA réduite persistent dans l'autisme mais aussi dans diverses autres affections : les lésions de la moelle épinière, les traumatismes crâniens, l'accident vasculaire cérébral, les douleurs chroniques, les épilepsies, la trisomie 21, la chorée de Huntington ou le syndrome de Rett. Cette liste à la Prévert suggère que, dans l'autisme comme dans de nombreuses maladies/accidents cérébraux, l'inhibition GABAergique est atteinte avec un « retour à la situation immature ». Du coup, il devient possible de réduire la sévérité du syndrome autistique, en réduisant les taux de  $[(Cl^-)_i]$ , avec des agents comme la bumétanide, un antagoniste sélectif du principal importateur de chlore. Avec mon collègue et ami Éric Lemonnier<sup>6</sup>, nous avons décidé de tenter cette approche dans le traitement de l'autisme, en nous fondant sur l'observation que les benzodiazépines, dont l'action passe par le GABA, ont souvent des effets paradoxaux chez des enfants autistes, suggérant l'existence éventuelle de taux élevés de  $[(Cl^-)_i]$ . Plusieurs centaines d'enfants ont été traités lors de deux essais de phases II menés en double aveugle, avec une nette amélioration de la sociabilité, les parents insistant sur une plus grande « présence » de leurs enfants. Utilisant le même protocole, trois études indépendantes montrent des effets positifs du traitement avec la bumétanide sur la sévérité de l'autisme. Nos essais menés par l'entreprise Neurochlore, créée notamment avec Éric Lemonnier, Nouchine Hadjikhani<sup>7</sup> et Denis Ravel<sup>8</sup>, ont constitué une base essentielle pour entrevoir le développement d'un traitement. Et, effectivement, avec l'accord des autorités européennes et de la Food and Drug Administration (FDA) américaine, et la collaboration de Neurochlore, l'entreprise pharmaceutique française Servier a commencé un essai de phase III en Europe, Australie, Brésil et bientôt aux États-Unis. Le futur, j'espère proche, nous dira si cette approche est couronnée de succès. Il est intéressant de noter que des travaux d'imagerie cérébrale et du suivi du regard – effectués en collaboration avec Nouchine Hadjikhani – ont montré une amélioration de la communication visuelle et une plus faible activation de l'amygdale par le traitement avec la bumétanide, confirmant notre hypothèse de travail. Ainsi, une idée fondée sur des données de recherche fondamentale confrontées à une expérience clinique pourrait aboutir à un traitement médical de l'autisme, illustrant l'importance de sortir des sentiers battus. La compréhension et le traitement de l'autisme passent par l'étude de la grossesse et de la naissance [5]. Il faut déterminer comment la naissance affecte ces séquences maturatives et comment bloquer les activités immatures que ces séquences engendrent. Il est étonnant que

<sup>6</sup> Hôpital Dupuytren CHU de Limoges, Limoges, France.

<sup>7</sup> Centre Martinos d'imagerie biomédicale du Massachusetts General Hospital, faculté de médecine de l'université Harvard (Boston, États-Unis) et centre Gillberg de neuropsychiatrie de Göteborg (Göteborg, Suède).

<sup>8</sup> Initial R&D consulting (Paris, France) et Neurochlore (Marseille, France).

nous ne sachions quasiment rien sur la préparation du cerveau à la naissance, épisode très stressant s'il en est, ni comment cette transition est modifiée dans des maladies du développement cérébral. Sur les plans clinique et thérapeutique, nous devons combiner diagnostic et traitement comportemental précoces afin d'atténuer le syndrome autistique de façon plus efficace que des interventions plus tardives. La « neuro-archéologie » offre un cadre conceptuel pour aborder les recherches futures sur le traitement de l'autisme. ♦

### Changing software to understand and treat autism: replacing genetic reductionism by study of maternity and birth

#### LIENS D'INTÉRÊT

Y. Ben-Ari est fondateur et président de Neurochlore : start-up dédiée au développement d'un traitement de l'autisme et des maladies du développement cérébral.

#### RÉFÉRENCES

1. Bonnet-Brihault F, Rajerison TA, Paillet C, et al. Autism is a prenatal disorder: evidence from a late gestation brain overgrowth. *Autism Res* 2018 ; 11 : 1635-42.
2. Ben-Ari Y. Neuro-archaeology: pre-symptomatic architecture and signature of neurological disorders. *Trends Neurosci* 2008 ; 31 : 626-36.
3. Tyzio R, Nardou R, Ferrari DC, et al. Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring. *Science* 2014 ; 343 : 675-9.

4. Lemonnier E, Villeneuve N, Sonie S, et al. Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry* 2017 ; 7 : e1124.
5. Ben-Ari Y. *Les 1000 premiers jours. Comment se construit le cerveau, l'importance du lien mère-enfant, l'hormone de l'attachement* (Th. Raisse contributeur). Paris : Éditions HumenSciences/Humensis, 2019.

Y. Ben-Ari

Directeur de Recherche émérite à l'Inserm  
Fondateur de l'institut de neurobiologie  
de la méditerranée Inmed (Inserm)

Fondateur et président du Fonds d'action  
à but non lucratif IBEN (et du futur institut IBEN)  
pour l'étude de la maternité et de la naissance

Neurochlore, Batiment Beret Delage, Campus scientifique  
de Luminy, 163 route de Luminy, 13273 Marseille Cedex 09,  
France.

[ben-ari@neurochlore.fr](mailto:ben-ari@neurochlore.fr)

#### TIRÉS À PART

Y. Ben-Ari



## Global Registry for COL6-related dystrophies

### Registre global des dystrophies liées au collagène de type VI

S'inscrire sur : [www.collagen6.org](http://www.collagen6.org)

Ou contactez-nous par e-mail à l'adresse : [collagen6registry@ncl.ac.uk](mailto:collagen6registry@ncl.ac.uk)

La traduction française sera bientôt disponible sur le site web.








