

Autisme : déception pour deux traitements potentiels

MÉDECINE - Un diurétique et une hormone ont échoué à améliorer les symptômes-clés de ce trouble chez des enfants et adolescents

Les résultats préliminaires étaient pourtant encourageants. Mais c'est bien par des échecs que viennent de se solder plusieurs essais cliniques évaluant l'efficacité de deux molécules, l'ocytocine et la bumétanide, pour améliorer les symptômes d'enfants et d'adolescents souffrant de troubles du spectre autistique.

A l'heure actuelle, aucun traitement médicamenteux spécifique n'existe pour ce trouble neurodéveloppemental caractérisé par des comportements répétitifs et des déficits persistants de la communication et des interactions sociales, qui touche environ 700 000 personnes en France, dont 100 000 jeunes de moins de 20 ans.

La prise en charge actuelle des patients repose donc sur des stratégies thérapeutiques non médicamenteuses personnalisées, associant notamment rééducation orthophonique, rééducation psychomotrice et thérapies comportementales. Si ces interventions s'avèrent d'autant plus utiles qu'elles sont précoces, l'identification d'une aide médicamenteuse efficace et rigoureusement validée reste un besoin prégnant.

Bal des mauvaises nouvelles

Ce sont les laboratoires Servier et la société de biotechnologies Neurochlore qui ont entamé le bal des mauvaises nouvelles, début septembre, par l'annonce de l'arrêt anticipé de deux essais cliniques de phase 3 évaluant la bumétanide, un diurétique, dans les troubles du spectre autistique modérés à sévères.

Ces études, lancées en 2017, étaient menées de façon randomisée, en double aveugle et contrôlées contre placebo, l'une chez 211 enfants âgés de 2 à 6 ans et l'autre chez un nombre équivalent d'enfants et d'adolescents de 7 à 17 ans.

Le communiqué de presse diffusé par les partenaires pharmaceutiques est plutôt laconique, mais le message essentiel y est : après six mois de traitement, aucun bénéfice significatif de la bumétanide, administrée quotidiennement par voie orale, n'a pu être observé par rapport au placebo sur les symptômes des troubles du spectre autistique.

« Nous fondions beaucoup d'espoir sur la bumétanide, qui présentait le potentiel d'améliorer les symptômes-clés des jeunes autistes et la qualité de vie des familles », souligne dans le communiqué le vice-président exécutif R&D de Servier, Claude Bertrand. Car cette piste thérapeutique s'appuyait notamment sur les résultats d'un essai de phase 2b, mené auprès de 90 enfants et adolescents autistes, conduit par Neurochlore,

qui avait laissé entrevoir un bénéfice potentiel de la bumétanide.

A peine quelques semaines plus tard, le 14 octobre, c'est le *New England Journal of Medicine* qui diffuse les résultats négatifs d'un essai de phase 2 évaluant l'ocytocine, l'« hormone de l'attachement », chez des enfants et des adolescents de 3 à 17 ans souffrant de troubles du spectre autistique.

Linmarie Sikich, de la Duke University (Caroline du Nord), et ses collègues rapportent en effet que cette molécule, administrée quotidiennement pendant vingt-quatre semaines (soit près de six mois) par voie intranasale, n'a pas permis de faire mieux qu'un placebo pour améliorer les fonctions sociales des participants.

Là aussi, de nombreux travaux avaient laissé entrevoir l'intérêt de cette molé-

cule. « Il y a beaucoup de modèles précliniques – sur des souris, des rats, des primates – qui montrent des effets très forts de l'ocytocine sur le comportement social », rappelle Angela Sirigu, directrice scientifique au Centre d'excellence autisme et troubles du neurodéveloppement et directrice de l'Insti-

tut des sciences cognitives de Lyon. Si elle n'a pas participé à cet essai, la chercheuse a conduit des travaux montrant l'influence de l'hormone sur la capacité des autistes à réagir positivement à des signaux sociaux.

« Je pense que l'on ne peut pas s'arrêter là », poursuit-elle, estimant que la façon dont l'essai a été conduit a pu limiter l'identification des potentiels bénéfiques de l'ocytocine. Par exemple, relève-t-elle, les patients inclus présentaient des profils très variés et certains étaient sous traitement antipsychotique, antiépileptique ou stimulant. Or, comme « on ne sait pas comment interagit l'ocytocine avec ces molécules », il est possible que son effet ait dans ce contexte été « annulé », relève-t-elle.

La chercheuse regrette également l'absence de preuve expérimentale permet-

tant de vérifier que l'ocytocine était bien active dans l'essai – le test du *Eye Tracking* par exemple, « très sensible à l'ocytocine », permet d'observer une amélioration du contact visuel des patients traités, lors d'interactions sociales.

Optimiste, Angela Sirigu estime cependant que cet essai et les enseignements qu'il apporte permettent néanmoins « d'avancer vers une nouvelle étude, avec un meilleur design », plutôt que de signer l'arrêt du développement de l'ocytocine.

Dans un éditorial accompagnant l'article, Daniel Geschwind, de l'université de Californie, à Los Angeles, estime lui aussi qu'il serait prématuré d'éliminer la piste de l'ocytocine (et, par extension, d'autres prises en charge visant à favoriser les interactions sociales). Il souligne le manque de sensibilité des tests actuels pour capter le niveau de motivation sociale et estime par ailleurs que les enfants auraient dû bénéficier, en parallèle, d'une thérapie comportementale standardisée. La motivation sociale n'est qu'une composante de l'équation du comportement social, relève-t-il, estimant que se concentrer sur cet aspect équivaut à vouloir réaliser une prouesse athlétique en se limitant à la prise de stéroïdes anabolisants, sans entraînement physique rigoureux.

Poursuivre les investigations

Le fondateur et président de Neurochlore, Yehezkel Ben-Ari, veut lui aussi croire que l'avenir de la bumétanide dans le traitement des troubles du spectre autistique n'est pas scellé. « Sur le plan expérimental et clinique, je ne connais pratiquement aucune molécule qui ait autant de données positives que la bumétanide dans le traitement de l'autisme et d'autres maladies développementales », assure-t-il, faisant allusion aux études précédemment menées.

L'échec en phase 3 de ce traitement peut, selon lui, s'expliquer par l'hétérogénéité des patients inclus et la multiplicité des centres investigateurs, répartis sur plusieurs pays. Son objectif est désormais de réussir à identifier, grâce à l'intelligence artificielle et sur la base de critères biologiques, les sous-populations de patients autistes qui répondraient le mieux au traitement.

« Le but est de trouver un traitement qui facilite le maintien dans les crèches et les écoles, car la sociabilité, ça s'apprend », estime, par ailleurs, le chercheur, soulignant à ce titre que le « problème de fond », à l'heure actuelle, concerne le diagnostic précoce. ■

SYLVIE BURNOUF



YASMINE GATEAU

LA PRISE EN CHARGE
ACTUELLE DES
PATIENTS REPOSE
SUR DES STRATÉGIES
THÉRAPEUTIQUES NON
MÉDICAMENTEUSES
PERSONNALISÉES