

Paris, le 14 mars 2017

Dossier de presse

*Un essai multicentrique
prometteur pour atténuer
les troubles autistiques*



neurochlore
UNDERSTANDING AND TREATING **DEVELOPMENTAL BRAIN DISORDERS**

neurochlore.fr

leblogdebenari.com



Résultats de la phase IIB de l'essai clinique

E Lemonnier, N Villeneuve, S Sonie, S Serret, A Rosier, M Roue, P Brosset, M Viellard, D Bernoux, S Rondeau, S Thummler, D Ravel et Y Ben-Ari. Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry* (2017)

Abstract :

In animal models of autism spectrum disorder (ASD), the NKCC1 chloride-importer inhibitor bumetanide restores physiological $[Cl^-]_i$ levels, enhances GABAergic inhibition and attenuates electrical and behavioral symptoms of ASD. In an earlier phase 2 trial; bumetanide reduced the severity of ASD in children and adolescents (3–11 years old). Here we report the results of a multicentre phase 2B study primarily to assess dose/response and safety effects of bumetanide. Efficacy outcome measures included the Childhood Autism Rating Scale (CARS), the Social Responsive Scale (SRS) and the Clinical Global Impressions (CGI) Improvement scale (CGI-I). Eighty-eight patients with ASD spanning across the entire pediatric population (2–18 years old) were subdivided in four age groups and randomized to receive bumetanide (0.5, 1.0 or 2.0 mg twice daily) or placebo for 3 months. The mean CARS value was significantly improved in the completers group (P: 0.015). Also, 23 treated children had more than a six-point improvement in the CARS compared with only one placebo-treated individual. Bumetanide significantly improved CGI (P: 0.0043) and the SRS score by more than 10 points (P: 0.02). The most frequent adverse events were hypokalemia, increased urine elimination, loss of appetite, dehydration and asthenia. Hypokalemia occurred mainly at the beginning of the treatment at 1.0 and 2.0 mg twice-daily doses and improved gradually with oral potassium supplements. The frequency and incidence of adverse event were directly correlated with the dose of bumetanide. Therefore, bumetanide improves the core symptoms of ASD and presents a favorable benefit/risk ratio particularly at 1.0 mg twice daily.



Accord avec Servier

Servier et Neurochlore s'engagent pour le traitement de l'autisme en pédiatrie

Un partenariat pour accélérer le développement d'un médicament qui pourrait devenir le premier traitement global des symptômes clés de l'autisme

Le 14 mars 2017 – Servier et Neurochlore annoncent aujourd'hui la signature d'un accord de licence exclusive pour le développement et la commercialisation de la bumétanide dans l'autisme chez l'enfant en Europe.

Selon les termes de l'accord, Servier développera et commercialisera le produit en Europe et Neurochlore conservera les droits pour les USA. Les droits pour les autres pays sont en négociation. Le plan de développement inclut 3 études de phase 3 avec une formulation liquide orale destinée à l'enfant. Un dépôt de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché est envisagé fin 2021.

Le professeur Ben-Ari travaille depuis plusieurs années sur le mécanisme d'action de la bumétanide. En 2014, ses travaux, publiés dans la revue Science, ont montré qu'il était possible, dans des modèles animaux, en traitant des femelles gestantes avec de la bumétanide, de prévenir des comportements autistiques chez leurs descendants. La bumétanide agit sur les concentrations élevées de chlore dans les neurones observées dans certaines maladies neurodéveloppementales comme l'autisme. Ces travaux ont rapidement ouvert la voie à des études cliniques chez l'homme. Une étude de phase 2A a tout d'abord été réalisée par le Dr E. Lemonnier, puis un essai de phase 2B multicentrique a été mené par la société Neurochlore dans 6 centres en France sur près de 90 enfants (2-18 ans). Cette étude vient de montrer des résultats encourageants en faveur de la bumétanide sur plusieurs échelles d'autisme. Ces résultats, publiés ce jour¹, permettent d'envisager une prise en charge globale du trouble et particulièrement de ses symptômes clés, le déficit social et les comportements stéréotypés.

L'utilisation prolongée chez l'enfant de la bumétanide peut être envisagée car son acceptabilité chez l'adulte est bien documentée, ce produit étant utilisé dans l'insuffisance cardiaque et les oedèmes d'origine rénale et hépatique depuis de nombreuses années.

L'autisme est un trouble neurodéveloppemental complexe qui touche environ un enfant sur 100, avec une prévalence quatre fois plus forte chez les garçons. Les causes de ce trouble restent inconnues à ce jour et aucun traitement n'est disponible. La prise en charge est uniquement symptomatique et passe par des thérapies éducatives personnalisées.

« 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, » a déclaré le Pr. Yehezkel Ben-Ari, Président de Neurochlore. « La compréhension du développement des

¹ Translational Psychiatry (2017) 7, e1056; doi:10.1038/tp.2017.10; published online 14 March 2017

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 intra-utérine. »

Christian de Bodinat, Directeur du pôle R&D des maladies neuropsychiatriques chez Servier, conclut : « Nous sommes enthousiastes à l'idée de participer au développement d'un produit qui a le potentiel d'être le premier traitement des symptômes clés de l'autisme. Cet accord témoigne de notre volonté de focaliser notre recherche sur des pathologies à très fort besoin médical et d'apporter des solutions thérapeutiques innovantes pour les patients souffrant de maladies neurodéveloppementales. »

À propos de Servier

Servier est un laboratoire pharmaceutique international gouverné par une Fondation, et dont le siège se trouve à Suresnes (France). S'appuyant sur une solide implantation internationale dans 148 pays et sur un chiffre d'affaires de 4 milliards d'euros en 2016, Servier emploie 21 000 personnes dans le monde. La croissance du groupe repose sur la recherche constante d'innovation dans cinq domaines d'excellence : les maladies cardiovasculaires, le diabète, les cancers, les maladies immuno-inflammatoires et les maladies neurodégénératives, ainsi que sur une activité dans les médicaments génériques de qualité. Etant totalement indépendant, le Groupe réinvestit 25 % de son chiffre d'affaires hors génériques en Recherche et Développement et utilise tous ses bénéfices au profit de sa croissance.

Très engagé en neuropsychiatrie, Servier propose des thérapies innovantes aux patients souffrant de conditions neurologiques. Ses équipes de recherche travaillent sur de nouvelles approches pour traiter les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, ainsi qu'un large éventail de désordres neurodégénératifs, en ciblant les protéines toxiques responsables de la mort neuronale. La priorité est mise sur la lutte contre les causes des maladies plutôt que sur leurs symptômes. Aujourd'hui, 5 projets sont à différents stades de recherche et développement dans ce domaine prometteur. Ce portefeuille de traitements innovants est développé avec des partenaires académiques et privés dans le monde entier.

Plus d'informations : www.servier.fr

À propos de Neurochlore

Créée il y a 5 ans par les Dr Eric Lemonnier, Nouchine Hadjikhani et Yehezkel Ben-Ari, Neurochlore est une société de biotechnologie dont le but est de déterminer les modifications moléculaires et cellulaires dans des modèles animaux de maladies neurologiques et psychiatriques en relation avec les échanges ioniques. Elle est idéalement implantée au sein de l'Inmed, Institut de l'INSERM fondé et précédemment dirigé par le Pr. Yehezkel Ben-Ari, intégrant dans un même espace des laboratoires de recherche fondamentale et appliquée, élément essentiel au progrès scientifique. Directeur émérite INSERM, le Pr. Ben-Ari a obtenu de nombreuses distinctions pour ses contributions sur le développement cérébral, dont le grand prix de la recherche INSERM et du FNRS belge, ainsi que des fondations américaines et européennes de l'épilepsie. Neurochlore a pu se développer grâce à différentes subventions et notamment un investissement de Symmetry Capital (Etats-Unis), et compte une vingtaine de salariés (chercheurs et techniciens). Neurochlore a pu mener à bien un essai monocentrique (2A) puis un essai multicentrique (2B) dans 6 centres en France sur près de 90 enfants avec des résultats encourageants dans les deux. Sur le plan expérimental, Neurochlore investit toutes ses subventions dans des recherches fondamentales très en amont des applications éventuelles, notamment sur l'émergence de maladies du développement cérébral, qui ont pour origine un événement pathogène génétique ou environnemental survenant pendant la grossesse et /ou la naissance. Il s'agit d'enjeux majeurs de santé publique qui ne sont que très peu étudiés sur le plan moléculaire et cellulaire.

Plus d'informations : www.neurochlore.fr <https://leblogdebenari.com/>

Contacts

Servier

Karine Bousseau
Direction de la Communication Externe
+33 1 5572 6037
media@servier.com

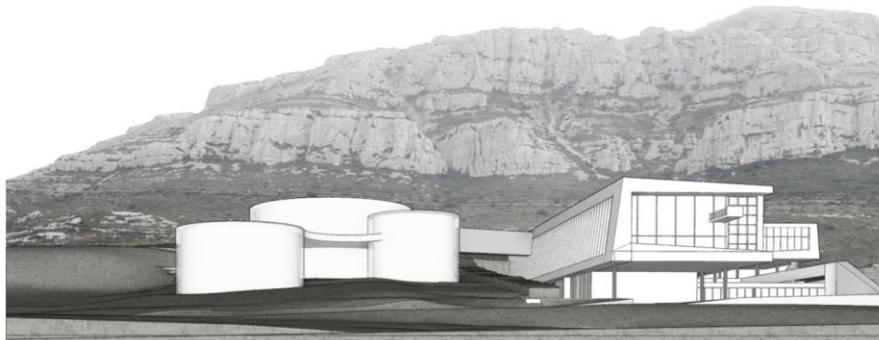
Neurochlore

Elise Gauthier
Attachée de communication
+33 6 88 42 86
gauthier@neurochlore.fr

Construction d'un nouvel Institut

Le succès des recherches de Neurochlore, tant sur le plan clinique que fondamental, illustrent, si besoin en est, l'intérêt de rapprocher recherche fondamentale et appliquée. Comprendre et traiter des syndromes aussi complexes que la schizophrénie, l'autisme ou d'autres pathologies nécessite de comprendre comment le cerveau se développe et comment les mécanismes pathologiques altèrent cette maturation. Dans ce contexte, le Dr. Yehezkel Ben-Ari a décidé, en accord avec les autres actionnaires, de construire un Institut de recherche translationnelle sur les maladies cérébrales. Il souhaite utiliser en partie les fonds levés grâce à la cession de la licence et espère trouver d'autres sources de financement (fondations caritatives françaises et étrangères, donations ...) afin de construire et entretenir cet Institut. Il aura pour but d'étudier sans à priori les modifications de l'activité cérébrale dans des modèles animaux de maladies neurologiques et psychiatriques dès la période intra-utérine, car cette période est très peu étudiée. Les efforts de recherche seront centrés sur des sujets de santé publique majeurs dont notamment la prématurité et les inflammations intra-utérines. Il s'agira de comprendre comment celles-ci peuvent se traduire par des maladies cérébrales réfractaires aux traitements. Les découvertes réalisées devraient permettre, par l'intermédiaire d'essais cliniques quand cela est possible, de financer des travaux plus fondamentaux. Cette approche est d'autant plus nécessaire que le financement de la recherche par des sources publiques devient extrêmement contraignant en termes de buts à atteindre, avec des approches à priori souvent contreproductives et lourdes sur le plan administratif.

Le Dr. Yehezkel Ben-Ari espère construire cet Institut d'ici fin 2019 et y installer des équipes/entreprises de biotechnologies centrées sur les maladies neurologiques et psychiatriques. Il sera construit par l'architecte norvégien qui a pensé l'INMED sur le Campus de Luminy et aura une surface de 2500m² avec toutes les facilités requises pour faire de la recherche de haut niveau. Il souhaite créer une *fondation d'utilité publique* qui aura pour tâche de recevoir des donations et contribuer à financer ces recherches.





Yehezkel BEN-ARI

- Fondateur, Président & Directeur de deux sociétés de biotechnologies : Neurochlore (2011) et B&A Therapeutics (2014)
- Fondateur, premier Directeur & Directeur honoraire de l'INMED (Institut de Neurobiologie de la Méditerranée)
- Directeur de Recherche émérite, Inserm

Etudes et diplômes

Etudes postdoctorales : Université McGill à Montréal (Canada), Université de Cambridge (Royaume-Uni) et Université d'Oslo (Norvège)

Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA) de neurophysiologie et Doctorat ès-sciences : Université Paris VI-Pierre et Marie Curie

Diplôme de Master : Université hébraïque de Jérusalem, Israël

Carrière

Depuis 2014 : Fondateur, Président & Directeur de B&A Therapeutics

Depuis 2011 : Fondateur, Président & Directeur de Neurochlore

2006 : Membre du conseil d'examen de l'« Université d'Excellence » dans le domaine des Neurosciences (Allemagne)

2003-2009 : Comité scientifique du Centre de Neurosciences, Université d'Heidelberg (Allemagne)

1999-2011 : Fondateur & Directeur de l'INMED - Inserm U901, Marseille

1986-1999 : Directeur de l'unité 29 - Inserm, Hôpital Cochin, Paris

1972-1986 : Chef d'équipe, Institut Alfred Fessard - CNRS, Gif-sur-Yvette

Prix et distinctions

2013 : Premier Prix, catégorie « Tremplins la Provence », 18ème Trophées de l'économie organisés par le journal La Provence (Provence-Alpes-Côte d'Azur) – Neurochlore

2012 : Prix Gagna Van Haeck - Grand Prix du FNRS (Belgique)

2010 : Grand Prix de la société européenne d'épilepsie

2009 : Docteur honoraire de l'Université de Liège (Belgique)

2009 : Grand Prix de l'INSERM

2006 : Prix de la Fondation Rotary de France

2002 : Grand Prix de la Santé d'EDF

2000 : Grand Prix de la Fondation Américaine de l'Epilepsie

Publications principales

Plus de 500 publications dans des journaux scientifiques - Science, Nature, Neuron, PNAS ...

Plus de 28 000 citations

2015 : *avec E Lemonnier et N Hadjikhani* : Traiter l'autisme ? Au-delà des gènes et de la psychanalyse. *De Boeck*. 82 pages

2015: Is birth a critical period in the pathogenesis of autism spectrum disorders? Y Ben-Ari. *Nature Reviews Neuroscience* 16.8 : 498-505

2014: Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring. Tyzio R, Nardou R, Ferrari DC, Tsintsadze T, Shahrokhi A, Eftekhari S, Khalilov I, Tsintsadze V, Brouchoud C, Chazal G, Lemonnier E, Lozovaya N, Burnashev N, Ben-Ari Y. *Science* 343, 6171 : 675-679

2014: The GABA excitatory/inhibitory developmental sequence: a personal journey. Y Ben-Ari. *Neuroscience* 279 : 187-219

2008: Neuro-archaeology: pre-symptomatic architecture and signature of neurological disorders. Y Ben-Ari. *Trends in neurosciences* 31, 12 : 626-636

Pour plus d'informations

www.leblogdebenari.com

histoire.inserm.fr/les-femmes-et-les-hommes/yehezkel-ben-ari

Linkedin : [yehezkel-ben-ari](#)

Twitter : [@Benari_Y](#)

Biographie

Le Doctorat de Yehezkel Ben-Ari, en 1971, visait à mieux comprendre les mécanismes de la mémoire en enregistrant les neurones *in vivo* dans l'amygdale durant un paradigme sensoriel de conditionnement pavlovien. Au cours du temps, ses recherches se sont dirigées vers l'étude des courants cellulaires dans des conditions physiologiques et pathologiques. Après avoir étudié longuement le complexe amygdalien, il s'est réorienté vers l'étude des neurones hippocampaux en relation avec les épilepsies et en particulier l'épilepsie du lobe temporal. Il a découvert le modèle kaïnique des épilepsies du lobe temporal (TLE) et son utilisation a permis la détermination de bon nombre des caractéristiques maintenant classiques des TLE, y compris les dommages dépendants de l'activité, le rôle des fibres moussues dans le processus de crises à effet domino, la résistance relative des neurones immatures aux dommages épileptiques ... A partir de 1986, suite à son déménagement pour diriger une grande unité INSERM au-dessus de la maternité de Port-Royal, il s'est à nouveau réorienté pour étudier les processus de développement et a depuis consacré son énergie à la détermination des séquences développementales des activités neuronales et de réseaux, et notamment comment elles peuvent être déviées par des agressions intra-utérines. Il a montré pourquoi le cerveau immature n'est pas un petit cerveau adulte mais a son propre langage avec différents motifs d'activité et courants synaptiques. Sa recherche la plus connue est le changement excitateur/inhibiteur du neurotransmetteur GABA en raison d'une réduction progressive des taux de chlore intracellulaire. Cette caractéristique, qui a été préservée tout au long de l'évolution, exerce une action neuroprotectrice sur le nouveau-né. Yehezkel Ben-Ari a suggéré le concept fondamental de «Neuroarchéologie» selon lequel les agressions précoces mènent aux troubles en déviant ces séquences de développement. Ceci est associé à des neurones qui sont mal placés ou mal connectés et qui restent donc avec des courants immatures. Ces neurones «immatures» sont la principale cause du trouble et sont d'excellents candidats à un nouveau traitement reposant sur des agents qui bloquent les neurones pathologiques immatures dans le cerveau adulte. Ce principe a été illustré avec succès par son utilisation en clinique pour traiter les troubles du spectre autistique.

Il a créé, avec notamment le Dr. Eric Lemonnier et le Dr. Nouchine Hadjikhani, deux sociétés de biotechnologies, Neurochlore et B&A Therapeutics, ayant pour but de développer de nouvelles thérapies basées sur la réduction du chlore intracellulaire et destinées à traiter certains troubles neurologiques et psychiatriques. Les essais cliniques menés par ces deux sociétés sont basés sur le concept développé avec le Dr. Eric Lemonnier qu'un diurétique pourrait atténuer le syndrome autistique. Ainsi, avec le Dr. Eric Lemonnier, Neurochlore a réalisé avec succès un essai monocentrique (à Brest) de phase II A, puis un essai de phase IIB dans 6 centres en France montrant que le diurétique Bumétanide, qui réduit le chlore intracellulaire, atténue la sévérité de l'autisme. Un dernier essai de phase III approuvé par l'Agence européenne des médicaments devrait débiter cette année. Cette étude, si elle est concluante, permettra de faire une demande d'enregistrement auprès des Autorités de santé européennes pour une mise sur le marché en 2022.



Eric LEMONNIER

- Depuis 2014 : Praticien hospitalier responsable du Centre Expert Autisme du Limousin au CHU de Limoges, pôle neurosciences.
- 2014 : Co-fondateur de B&A Therapeutics
- 2011 : Co-fondateur de Neurochlore

Etudes et diplômes

2010 : HDR (Habilitation à Diriger des Recherches) : Autisme : Neurophysiologie et modèle cognitif, Université de Bretagne Occidentale

1994 : Doctorat de médecine à Paris : Anatomopathologie de la schizophrénie : revue de la littérature et perspectives

1990-1991 : DEA de neurosciences. Stage dans le laboratoire de neuro-morphologie du Dr. PERCHERON (unité Inserm 149)

Carrière

Depuis 2014 : Praticien hospitalier responsable du Centre Expert Autisme du Limousin au CHU de Limoges

2014 : Fondateur de B&A Therapeutics

2013-2014 : Praticien hospitalier en charge de la consultation de recherche clinique en psychopathologie au CHU de Brest

Depuis 2012 : Membre du laboratoire de neurobiologie de Brest, Directeur de thèse.

2011 : Fondateur de Neurochlore

2001-2013 : Praticien hospitalier temps plein en charge du Centre interrégional d'étude et de Ressource sur l'Autisme de Bretagne, Pays de Loire

1997-2001 : Chef de Clinique, Assistant hospitalo-universitaire. Service de pédopsychiatrie du Pr LAZARTIGUES, CHU de Brest.

Activité de recherche

Depuis 2007: Evaluation de la Bumétanide dans le traitement de l'autisme.

2004-2009: Diagnostic précoce des troubles autistiques, principal investigateur, financement initial Fondation de France.

2000-2004 : Evaluation des conduites relationnelles et de la communication chez les enfants de 9 et 24 mois, coordinateur régional, financement PHRC.

1999-2005 : Nouvelles familles nouveaux enfants : étude par questionnaire auprès d'adolescents.

1997-2001 : Etude des facteurs évolutif de l'autisme, coordinateur régional, financement PHRC.

Neurochlore

La société

Une jeune société française spécialisée dans la neurobiologie développementale

Neurochlore développe une stratégie thérapeutique innovante pour améliorer les pathologies développementales du cerveau. Hébergée au sein de l'Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (Inmed, Marseille), centre public français travaillant sur le cerveau fondé par le Dr. Ben-Ari, la société a tissé des liens étroits avec des experts scientifiques reconnus internationalement dans certains domaines de la neurobiologie développementale et des désordres neurologiques, ce qui favorise les interactions entre recherche fondamentale et appliquée. Par ailleurs, de fortes collaborations avec des structures impliquées dans le développement de médicaments et des experts cliniques en neuro-pédiatrie et psychiatrie permettent à Neurochlore de développer et tester de nouvelles applications pour son agent thérapeutique. En effet, Neurochlore a un brevet mondial pour l'utilisation d'un diurétique, un antagoniste de l'importateur de chlore (NKCC1), dans le traitement des Troubles du Spectre Autistique (TSA) et du syndrome de l'X Fragile.

Recherche clinique

Un essai clinique sur des enfants et des adolescents atteints de Troubles du Spectre Autistique

Neurochlore développe actuellement un traitement, produit en France, qui sera capable d'améliorer les TSA chez l'enfant et l'adolescent. La société a déjà mené avec succès une étude monocentrique (Lemonnier *et al.*, Translational Psychiatry, 2012). Plus récemment, dans le but de confirmer l'efficacité et la tolérance de ce nouveau traitement, nous venons de terminer un essai clinique de phase II, approuvé par l'EMA (Agence Européenne de Médecine), et qui s'est déroulé dans 6 centres français (Brest, Limoges, Lyon, Marseille, Nice et Rouen ; Lemonnier *et al.*, Translational Psychiatry, 2017). Cette étude sera prochainement suivie par une étude de phase III randomisée en double aveugle qui, si elle est concluante, permettra de faire une demande d'enregistrement auprès des autorités de santé européennes. La durée de traitement sera d'un an, et tous les patients recevront le traitement actif au moins pendant six mois. Pour cet essai, quatre cents patients (enfants et adolescents) seront recrutés dans quatre ou cinq autres pays européens.

Recherche fondamentale

Des études basées sur la régulation de l'activité électrique du cerveau pendant le développement intra-utérin et post-natal.

La recherche fondamentale menée par Neurochlore est organisée autour d'un large éventail de modèles animaux de TSA et de syndromes avec autisme associé. Les thèmes de recherche sont centrés sur l'étude des modifications de séquences développementales des courants GABAergiques et glutamatergiques dans les pathologies, notamment pour la période *in utero* et durant la naissance, périodes qui ne sont pas fréquemment étudiées à l'aide de modèles expérimentaux. Pour déterminer les caractéristiques des courants/réseaux cérébraux mal formés et l'action de candidats médicaments, une large panoplie de techniques est utilisée comme les enregistrements électrophysiologiques sur tranches *in vitro*, les enregistrements *in vivo*, des analyses morphologiques, et des outils de biologie moléculaire et de biochimie. L'hypothèse générale et le concept sous-jacent sont que les maladies du développement cérébral sont associées à des neurones qui gardent des propriétés immatures (qui « murissent » mal) : des agents qui bloquent les activités immatures auront donc une action bénéfique sur le syndrome (principe de « Neuroarchéologie »). L'équipe de Neurochlore est constituée de près de 20 personnes (techniciens, assistants ingénieurs, étudiants en thèse et chercheurs), et la société envisage de recruter 3 à 4 collaborateurs de plus en 2017. La recherche fondamentale est financée par plusieurs sources externes, notamment par l'Agence Nationale de la Recherche et la Fondation Bettencourt Schueller.



L'Institut de Neurobiologie de la Méditerranée a été construit par l'INSERM sur un plan architectural du cabinet norvégien Snøhetta qui est aussi à l'origine de la construction de la bibliothèque d'Alexandrie, de Chauvet 4 ou de l'opéra d'Oslo. Créé au départ sur la migration de Paris des chercheurs et techniciens de l'unité 29 de l'INSERM, l'Inmed accueille plus de 130 chercheurs et techniciens et de nombreux post-doctorants de diverses nationalités. L'Institut héberge également une pépinière d'entreprises pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques. Il a été construit avec les financements de l'INSERM mais aussi des collectivités territoriales.