

“RESEAU RECHERCHE AUTISME”



**DYNAMIQUE ET PATHOLOGIE DU NEURO-DEVELOPPEMENT
DANS L'AUTISME, DU FOETUS A L'ADULTE :
FENETRES CRITIQUES, DYSFONCTIONNEMENTS PIVOTS**

JUILLET 2016

Comité de surveillance :

- **Catherine Barthélémy**, PU-PH émérite
- **Etienne Hirsch**, Co-directeur de l'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie
- **Bernard Poulain**, Co-directeur de l'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie
- **Marie-Louise Kemel**, Chargée de mission, ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie
- **Représentants des associations/fondations partenaires du réseau**

Comité de pilotage:

- **Pierre Gressens**, Directeur de recherche Inserm, coordonnateur de l'axe1
- **Frédérique Bonnet-Brilhault**, PU-PH, coordonnatrice de l'axe 2
- **Marie-Odile Krebs**, PU-PH, coordonnatrice de l'axe 3
- **Marion Leboyer**, PU-PH, coordonnatrice de l'axe 4, et de l'axe transversal 3
- **Jacqueline Nadel**, Directeur de recherche émérite, CNRS, coordonnatrice de l'axe transversal 1
- **Angela Sirigu**, Directeur de recherche CNRS, coordonnatrice de l'axe transversal 2

INTRODUCTION

L'autisme est un syndrome qui se caractérise dès le plus jeune âge, classiquement avant 3 ans, et tout au long de la vie, par des altérations des fonctions essentielles de communication et d'adaptation sociale. Ces troubles sont partagés par des personnes très différentes selon leur degré de sévérité mais aussi du fait de leur association à d'autres pathologies : retard mental et maladies neurologiques en particulier. On parle maintenant de trouble du spectre de l'autisme (TSA, DSM-5 2013). Ce trouble neuro-développemental, reconnu comme handicap en France depuis 1996 par la loi Chossy, constitue un enjeu majeur de santé publique : 1 nouveau-né sur 150 serait concerné selon la Haute autorité de santé (HAS, 2012). Le diagnostic est clinique, encore trop souvent tardif. Il n'existe ni marqueur biologique ni thérapeutique spécifique validée à ce jour.

A la lumière de récents résultats de la recherche, de nouvelles pistes sont ouvertes vers l'identification des mécanismes cérébraux impliqués dans la genèse de ce syndrome. Les données issues notamment de travaux d'imagerie structurelle et fonctionnelle cérébrale, de biologie cellulaire et moléculaire sous-tendent les nouvelles hypothèses physiopathologiques. Par exemple, des anomalies anatomo-fonctionnelles cérébrales apparaissent comme les témoins de perturbations très précoces dans les cascades neurodéveloppementales. Plusieurs centaines de gènes codant des protéines agissant notamment sur la structure et la fonction synaptique sont à l'étude. De plus, l'environnement proche de la cellule neuronale pourrait être affecté et l'implication d'altérations de nature neuro-inflammatoire et d'hyperactivation microgliale est suspectée.

Afin de favoriser la recherche translationnelle dans le domaine de l'autisme, l'Institut Thématique Multi-Organisme (ITMO) Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie a organisé un atelier « Autisme : de l'intégration synaptique à la communication sociale ». Cet atelier a réuni plus de 200 participants, praticiens et chercheurs de divers champs disciplinaires très engagés dans des travaux cliniques et biologiques ouvrant des perspectives novatrices pour la compréhension et le traitement de l'autisme. Les présentations scientifiques et la table ronde ont mis en évidence le besoin de créer une action transdisciplinaire avec la participation active d'associations nationales de parents et de l'ARAPI (Association pour la Recherche sur l'Autisme et la Prévention des Inadaptations). D'autre part, il existe une forte demande des praticiens dans le champ de l'autisme (médecins des hôpitaux et des CHU, médecins libéraux, professionnels du sanitaire et du médico-social) d'être impliqués dans cette action.

Afin de prolonger la dynamique initiée au cours de cet atelier, l'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie soutient une initiative ayant pour objectif un programme fédératif structurant, à dimension nationale.

Le thème fédérateur est centré sur la physiopathologie des troubles perceptivo-moteurs, cognitifs et adaptatifs qui sous-tendent les troubles autistiques. Il intègre des approches neuro-fonctionnelles in vivo pour identifier des anomalies « pivots », pour explorer des périodes critiques du neuro-développement et la dynamique évolutive du trouble autistique, de la période périnatale à l'âge adulte, pour définir et préciser de applications thérapeutiques, certaines étant déjà effectivement à l'étude. Cette démarche de recherche, réunissant cliniciens et chercheurs, suppose l'articulation entre différents champs de compétences pour étudier les altérations neuro-fonctionnelles nodales et leurs cascades à des périodes-clefs du neuro-développement.

OBJECTIFS SCIENTIFIQUES

Objectifs généraux

Identification des dysfonctionnements pivots: de la molécule aux réseaux neuronaux

- Exploration des périodes critiques du neuro-développement
- Approche dynamique structurelle et fonctionnelle des réseaux neuronaux cibles: altération, compensation
- Étude des interactions vulnérabilité, développement, environnement
- Développement et évaluation d'interventions rééducatives et thérapeutiques innovantes

Objectifs spécifiques

- Études cliniques et neuro-fonctionnelles (corrélations biocliniques) lors de périodes d'âge remarquables pour l'exploration de phases critiques de l'évolution du trouble autistique
- Étude de l'impact de facteurs d'environnement en fonction d'une vulnérabilité génétique
- Modélisation animale
- Développements technologiques pour des explorations fonctionnelles non invasives « écologiques » chez l'humain à tous âges
- Constitution de cohortes ciblées : grands prématurés, autismes résistants
- Evaluation, validation de thérapies émergentes.

FORCES

Cette action s'appuie sur un **groupe volontaire d'équipes labellisées** INSERM, CNRS, Université, CHRU, Institut Pasteur, INRA, CEA..., reconnues internationalement dans le domaine de l'autisme (voir annexes) et qui ont activement participé à l'atelier ITMO du 19 Juin 2014, programme en annexe. Ces équipes sont motivées pour concrétiser des **projets collaboratifs** à partir de leurs projets en cours sur neuro-développement, autisme et pour se mettre en synergie.

Une des spécificités du réseau est la recherche chez l'humain, du fœtus à l'âge adulte. L'accès des patients aux différentes équipes sera soutenu par l'inclusion dans ce réseau d'équipes cliniques des hôpitaux, CHU, Centres de Ressource Autisme (CRA), centres

médicaux privés, instituts médico-sociaux, en lien direct avec les associations de patients.

PROPOSITION DE STRUCTURATION

Cette mise en réseau de portée nationale favorisera les travaux pour des actions collectives et concertées facilitant la cohérence et la complémentarité des axes de recherche suivis par notre communauté.

Un enjeu majeur consiste également à faire interagir des spécialistes de disciplines très variées : psychiatres, pédiatres, neurologues, psychologues, neuro-radiologues, physiologistes biologistes, généticiens, immunologistes, cognitivistes, informaticiens, etc.

Cette **structuration augmentera la visibilité et la crédibilité des recherches effectuées pour l'accompagnement de celles-ci et les financements** par les associations d'usagers et des fondations déjà fortement engagées dans ce champ de la recherche, ainsi que pour les candidatures à des financements sur des programmes nationaux et européens.

Une organisation est proposée selon quatre grands axes correspondant à des fenêtres pour l'étude de processus critiques du neuro-développement normal et pathologique :

- **Période péri-natale, prématurité**
- **Enfance, trajectoires de développement, régressions**
- **Adolescence-adulte, transition vers la schizophrénie**
- **Adultes**

Trois autres axes constituent des forces transversales :

- **Technologies d'exploration et thérapies émergentes**
- **Modèles animaux – primate**
- **Immuno-inflammation**

I. PERIODE PERI-NATALE, PREMATURE : INTERACTIONS PRECOSES GENES -ENVIRONNEMENT

1. Sous - comité de pilotage

- coordination : **P. Gressens**
- modèles animaux : P. Gressens, M.O. Krebs, A. Sirigu, T. Bourgeron
- génétique : T. Bourgeron, R. Delorme, F. Laumonnier
- épigénétique : V. Lallemand-Mezger, D. Vaiman
- immunologie : N. Glaichenhaus, Laetitia Davidovic
- cohortes / aspects cliniques : R. Delorme, C. Schröder, F. Bonnet-Brilhault, M. Bouvard
- thérapeutiques : A. Sirigu, P. Gressens

2. Contexte

Des mutations dans plusieurs gènes, des translocations génomiques, et des variations du nombre de copies ont été impliquées dans les troubles du spectre autistique (TSA), mais chaque facteur génétique n'est responsable que d'une petite fraction de cas (Betancur, Brain Res 2011; 1380: 42). En outre, il est évident que les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans la pathogenèse des TSA (Gradbrucker, Front Psychiatry 2013; 3: 118). Il est donc important d'intégrer dans nos modèles physiopathologiques des TSA les facteurs environnementaux et d'élucider les mécanismes moléculaires par lesquels ils conduisent aux TSA. Cela nous permettrait de mettre en évidence l'existence de mécanismes communs par lesquels les facteurs environnementaux modulent les facteurs génétiques, ce qui devrait conduire à un meilleur dépistage des patients à risque et à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Un facteur environnemental fortement associée aux TSA est la naissance prématurée, les bébés prématurés ayant un risque 10 fois plus élevé de développer des TSA comparé à des enfants nés à terme (Moster et al, N Engl J Med 2008; 3: 262). Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents ne sont pas connus mais différents éléments ont émergé dans de la littérature : i) la naissance prématurée spontanée se déroule le plus souvent dans un contexte de chorioamniotite conduisant à un syndrome inflammatoire fœtal et néonatal (Goldenberg et al, Lancet 2008; 371: 75) ; ii) différentes équipes ont montré un lien expérimental entre inflammation fœtale et développement ultérieur de signes comportementaux compatibles avec les TSA (Depino, Mol Cell Neurosci 2013; 53: 69; Meyer et al, Pediatr Res 2011; 69: 33 ; Mitchell et Goldstein, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2014; 53 :274) ; iii) les gènes identifiés dans l'autisme codent pour plusieurs d'entre eux pour des protéines synaptiques suggérant fortement que les TSA sont des maladies de la connectivité et du fonctionnement synaptique (Delorme et al, Nat Med 2013; 19: 685) ; iv) des travaux récents ont démontré que les cellules microgliales (macrophages du cerveau) sont essentielles pour la maturation synaptique normale

(Kettenmann et al, Neuron 2013; 77: 10 ; Schafer et al, Neuron, 2012: 74: 691); v) les modèles animaux ont permis de montrer que ces cellules microgliales s'activaient fortement en cas d'inflammation périnatale (Tahraoui et al, Brain Pathol, 2001; 11: 56 ; Mallard et al, Neurochem Res, 2003; 278: 215), cette activation massive ayant un impact potentiellement délétère sur la production et la stabilisation synaptiques ; vi) il existe de plus en plus de preuves de l'implication spécifique du cervelet dans les TSA (Basson et Wingate, Front Neuroanat, 2013; 7: 29); vii) chez l'homme, il y a une croissance rapide du cervelet durant le troisième trimestre qui est perturbée par un accouchement prématuré (Rakic, J Comp Neurol 1971; 141: 283 Haldipur et al, Plos One, 2011; 11: e23449).

3. Objectif et priorités à cinq ans

L'objectif global de ce programme est d'étudier les interactions gènes-environnement dans les TSA en prenant le grand prématuré comme modèle. Les objectifs spécifiques sont i) établir des modèles murins d'interactions gènes-environnement relevant pour les TSA afin d'en étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires ; ii) valider des cibles thérapeutiques dans ces modèles ; iii) caractériser le profil cognitif et comportemental des grands prématurés présentant des signes de TSA ; iv) identifier les facteurs d'environnement caractérisant ce groupe de patients ; v) cartographier les anomalies génétiques dans ce groupe de patients ; vi) planifier un essai clinique interventionnel dans ce groupe de patients.

3.1. Modèles animaux

L'objectif est d'étudier les effets de facteurs d'environnement présents chez les grands prématurés (inflammation, immunité cellulaire, auto-immunité, médicaments, perturbateurs endocriniens, ... - cfr 3.2 pour l'identification d'autres facteurs pertinents -) sur des souris délétées pour des gènes retrouvés mutés chez des patients avec TSA (Fragile X, Shank2, Shank3, Ptchd1 et Neuroligin3). Ces modèles originaux seront soumis à une batterie d'études :

- validation comportementale de la relevance des modèles murins pour les TSA
- étude de l'impact des facteurs d'environnement sur les déficits comportementaux et neurobiologiques (synaptogénèse, fonctionnement neuronal, interactions glies-neurones, ...)
- étude des mécanismes cellulaires et moléculaires, y compris épigénétiques, sous-jacents
- étude des relations périphérie-cerveau, y compris le rôle du microbiote - effets à long terme en testant l'hypothèse qu'il y est face à des processus évolutifs plutôt qu'une maladie fixée
- étude de biomarqueurs périphériques (plasma, cellules sanguines) comme proxy pour des phénomènes centraux
- identification de cibles thérapeutiques et essais thérapeutiques

3.2. Etudes chez l'homme

L'objectif est d'étudier des grands prématurés présentant des signes de TSA (cohorte Epipage 2). Différentes approches complémentaires seront mises en place :

- séquençage du génome complet (gènes mutés connus, nouveaux gènes mutés, gènes modificateurs)
- identification d'exposition à des facteurs d'environnement en prénatal et périnatal
- étude des marques épigénétiques au niveau des cellules sanguines circulantes
- étude du microbiote
- recherche de biomarqueurs au niveau du sang périphérique (plasma et cellules circulantes) : métabolomique, lipidomique, microvésicules et microARNs
- suivi de cohorte et étude de l'évolution des paramètres cliniques, biologiques et en IRM afin de tester l'hypothèse d'une maladie évolutive
- phénotypage cognitif et comportemental ; comparaison avec les TSA « classiques »
- sur base des données issues de 3.1 et 3.2, planification d'un essai interventionnel chez les anciens grands prématurés avec signes de TSA.

4. Aspects fédérateurs

Ce projet a pour objectif de fédérer l'ensemble des forces vives de recherche dans le domaine des TSA sur le territoire français. Il a aussi pour but d'agréger des laboratoires qui n'ont pas un historique dans les TSA : laboratoires d'immunologie, d'épigénétique, d'étude du microbiote, de neurosciences du développement. Ce dernier aspect est particulièrement original car il devrait donner une dimension « systémique » qui, à notre connaissance, n'existe à ce jour nulle part ailleurs.

5. Infrastructures existantes mises à profit

Ce projet utilisera plusieurs plateformes existantes : plateforme Neophen de phénotypage du souriceau en développement (U1141), plateforme Neuroflam de neuroinflammation (U1141), ...

Sous réserve de faisabilité, l'étude chez l'homme sera une étude ancillaire de la cohorte Epipage 2.

6. Verrous et besoins

Ce projet ambitieux aura un coût significatif (moyens humains, IRM, séquençage, achat et maintien de lignées murines, consommables) pour lequel il faudra trouver des financements.

De plus, si la cohorte Epipage 2 n'était pas disponible pour cette étude, il sera nécessaire de mettre sur pied une cohorte prospective de grands prématurés.

II. II TRAJECTOIRES DE DEVELOPPEMENT : EXPLORATIONS NEUROFONCTIONNELLES ET CORRELATIONS BIOCLINIQUES

1. Sous - comité de pilotage

Coordination : **F. Bonnet-Brilhault/M. Gomot/C. Schmitz**

M. Zilbovicius, J. Grèzes, N. Georges, J. Nadel, C. Deruelle, D. Dafonseca, C. Tardif, B. Gepner, O.Pascalis, M. Bouvard, A. Amestoy, C. Schroder, B. Guillery, J.-M. Baleyte.

- Identifications des réseaux neuronaux cibles
- Identification de marqueurs cliniques
- Identification de marqueurs linguistiques
- Thérapeutique : Développement des Rééducations neurofonctionnelles ciblées

2. Contexte

La prévalence des troubles du spectre de l'autisme est estimée à 1% de la population générale, lesquels présentant dans 1/3 des cas une déficience intellectuelle. En France l'autisme affecte environ 600 000 individus dont les difficultés de communication et d'interaction sociale entraînent un handicap majeur en termes d'adaptation. Il est maintenant largement admis que l'autisme est lié à un trouble du développement et du fonctionnement cérébral. Le but ultime de nos recherches est de contribuer à l'amélioration des stratégies diagnostiques et thérapeutiques grâce à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les symptômes observés dans l'autisme.

Nous faisons l'hypothèse que la perturbation de mécanismes élémentaires neurophysiologiques clés peut être la base d'un déficit de traitement de l'information au niveau de réseaux neuronaux cibles tant centraux que périphériques, source des difficultés comportementales observées. Notre objectif est d'identifier ces réseaux neuronaux en développant une stratégie basée sur l'exploration des propriétés fonctionnelles cérébrales et périphériques, en lien avec la clinique de ce trouble neurodéveloppemental. Nous utiliserons une approche translationnelle comprenant descriptions cliniques, explorations neurophysiologiques (EEG, PE, polysomnographie, analyse des rythmes circadiens, suivi du regard, IRM, IRMf) et longitudinale (de l'enfant à l'adulte ; avant et après thérapeutique). Cette approche sera déclinée selon les axes détaillés ci-dessous correspondant aux 6 objectifs et priorités fixés à 5 ans.

L'ensemble de ces explorations permettra d'identifier des biomarqueurs reflétant les mécanismes physiopathologiques sous-jacents au niveau de ces réseaux neuronaux cibles du trouble neurodéveloppemental. L'évolution de ces marqueurs au cours du développement et des thérapeutiques contribuera à déterminer leur valence diagnostique et pronostique mais surtout permettra le développement de rééducations fonctionnelles ciblées. La mise en place de ces thérapeutiques individualisées à un stade

très précoce du trouble neurodéveloppemental devrait offrir les conditions d'une évolution la plus favorable voire d'une récupération fonctionnelle.

3. Objectif et priorités à cinq ans

3.1 Identification de marqueurs cliniques

L'analyse de larges banques de données cliniques dont certaines sont déjà en place (banque LINDA, Tours, 800 patients) permettra de définir des profils cliniques et des sous-groupes homogènes facilitant la mise en évidence des cascades physiopathologiques. Les troubles du spectre de l'autisme regroupent en effet maintenant une large variété de symptômes associés à une forte comorbidité tant neurodéveloppementale que psychiatrique et médicale.

Ce travail clinique est donc un préalable nécessaire à une recherche physiopathologique de pointe. L'association au réseau Européen clinique EU-AIMS facilitera l'atteinte de ces objectifs.

3.2 Identification de marqueurs linguistiques

En association avec des équipes européennes une nouvelle thématique a émergé en France sur les analyses des particularités formelles du langage dans les troubles du spectre de l'autisme. Ces analyses à un niveau extrêmement fin du langage mettent en évidence de nouveaux indices cliniques dont les correspondances avec les marqueurs neurophysiologiques semblent particulièrement pertinentes.

3.3 Identification des réseaux neuronaux cibles : perception

Cette partie du programme vise à identifier, par des méthodes d'explorations fonctionnelles non invasives, des marqueurs spécifiques du dysfonctionnement cérébral en lien avec la symptomatologie du TSA. De fait, les différentes étapes (sensorielle et cognitive) du traitement de l'information seront étudiées. Pour cela une approche intégrative est proposée, comprenant différents axes complémentaires:

- exploration (électrophysiologie EEG – PE – TF, MEG, IRMf) des effets de différentes tâches d'activation (dans les modalités auditive et visuelle) sur le fonctionnement des réseaux neuronaux.
- étude des stratégies d'exploration oculaire de l'environnement (suivi du regard).
- étude des indices neurovégétatifs en situation écologique grâce à des dispositifs de mesure connectés portatifs.
- identification de marqueurs neurofonctionnels spécifiquement associés aux dimensions symptomatologiques de la pathologie autistique.
- confrontation bio-clinique entre marqueurs neurophysiologiques, cognitifs et comportementaux.

3.4. Identification des anomalies du sommeil et des rythmes circadiens

L'objectif de ce programme est de caractériser, grâce à une approche longitudinale, les anomalies du sommeil et des rythmes circadiens observées en lien avec la symptomatologie cognitive et comportementale dans les TSA, notamment chez l'enfant.

Pour la première fois, une analyse détaillée du sommeil (polysomnographie) sera confrontée à des mesures des rythmes circadiens (actimétrie, profil de mélatonine urinaire sur 24h) et à des explorations de la cognition (batterie cognitive) et du comportement (échelles) chez l'enfant avec TSA. Ce programme s'appuie sur une approche longitudinale accélérée comportant des évaluations annuelles et séquentielles qui permettront de décrire les trajectoires développementales, puis d'identifier des biomarqueurs développementaux et des cibles thérapeutiques dans les TSA.

3.5 Thérapeutique : développement des rééducations neurofonctionnelles ciblées

Le développement de thérapies individualisées et adaptées aux âges d'intervention (du diagnostic précoce à l'adulte) est en enjeu majeur dans les TSA. Les rééducations fonctionnelles de la communication sociale ont montré leurs effets dans les prises en charge précoce mais l'optimisation de leur efficacité sera rendue possible par l'utilisation de bio-marqueurs d'évolutions. Les profils cliniques et les signatures neurophysiologiques préalablement identifiées seront ainsi testés comme marqueurs d'évolution et d'adaptation de la prise en charge.

4. Aspects fédérateurs

Ce programme permettra de fédérer les équipes ayant une expertise dans le champ des explorations cliniques et neurofonctionnelles, de l'enfant à l'adulte. Compte tenu des modalités d'exploration la convergence de ces domaines permettra le transfert rapide vers des applications cliniques et thérapeutiques.

5. Infrastructures existantes mises à profit

Un certain nombre de collaborations existent déjà entre plusieurs partenaires de ce futur réseau mais l'ambition est de faciliter les interactions entre davantage d'acteurs. Ainsi on peut dès à présent identifier les Centres Ressource Autisme ayant une implantation en CHU et travaillant en lien avec une équipe EPST, plusieurs équipes EPST, le Club Eye Tracking Autisme reconnu par la Société des Neurosciences, les sociétés savantes comme la société de Psychophysiology et la Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française et le partenariat fort avec des associations de familles et professionnels (ARAPI).

6. Verrous et besoins

Ces recherches non invasives chez l'enfant et l'adulte avec autisme nécessitent également des recherches chez le sujet sain qui sont actuellement en France largement entravées par l'application de la même réglementation que les recherches biomédicales invasives.

Par ailleurs ces recherches neurofonctionnelles ne bénéficient pas d'appels d'offres ciblés et sont le plus souvent au second plan par rapport à des recherches nécessitant des techniques de biologie moléculaire.

La facilitation réglementaire, l'attribution d'appels d'offres ciblés, la création de bourses à destinations de jeunes chercheurs français et étrangers sont les principaux besoins pour aider à fédérer cette communauté scientifique et médicale.

III. III TRAJECTOIRE EVOLUTIVE DE L'ADOLESCENCE A L'AGE ADULTE DES TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

1. Sous - comité de pilotage

- Coordination: **M.O. Krebs, C. Barthélémy**
- modèles animaux : G. Le Pen, T. Bourgeron,
- génétique : C. Laurent, O. Kebir, R. Delorme, F. Laumonnier
- biomarqueurs (épigénétique / protéomique / etc): O. Kebir, V. Lallemand-Mezger, S. Tordjman
- imagerie: R. Jardri, A. Cachia
- explorations cliniques : C. Schröder, M. Bouvard, P. Chaste, L. Robel, F. Askenazy
- explorations cognitives et physiologiques: F. Bonnet-Brilhault, D. Cohen, G. Martinez
- thérapeutiques : J. Bourgin, D. Purper, I. Amado

2. Contexte

Les études génétiques et cliniques suggèrent que les troubles du spectre autistique sont situés sur un *continuum neurodéveloppemental* allant de la déficience intellectuelle aux troubles de l'humeur en passant par les troubles du spectre schizophrénique. Ces derniers troubles se révèlent à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, avec une fenêtre de forte vulnérabilité entre 15 et 25 ans, correspondant à la *maturation cérébrale de l'adolescence*, qui entraîne d'importants remaniements cérébraux et comportementaux. Durant cette période, les jeunes sont aussi soumis à une mutation complexe de leur environnement (exposition à des stress sociaux, éducatifs, professionnels, moindre protection par le milieu familial). Durant cette période critique, les facteurs d'environnement peuvent révéler une vulnérabilité prémorbide (génétique ou développementale).

La question du *devenir des troubles du développement à l'adolescence* a été très peu étudiée. Certains jeunes souffrant de troubles autistiques ont une évolution étonnemment favorable. Chez d'autres, peuvent apparaître des troubles psychotiques, accompagnés ou non de troubles de l'humeur. Enfin, un cas particulier est celui des adolescents ou des jeunes adultes présentant des troubles psychiques ou cognitifs inauguraux, venant révéler un trouble du spectre autistique passé inaperçu. Dans ce dernier cas, le risque de mauvais diagnostic est grand : à l'adolescence la présence d'un retrait, de difficultés d'interactions sociales, de régulation émotionnelle ou de tendance persécutive sera à tort catégorisée comme une schizophrénie, avec des conséquences thérapeutiques majeures.

Il est essentiel de mieux comprendre les mécanismes expliquant les différentes modalités évolutives et les liens entre TSA et troubles psychotiques ou troubles de

l'humeur (lien de causalité, forme évolutive, comorbidité) en vue d'une amélioration des stratégies de détection et d'intervention précoce adaptée.

3. Objectif et priorités à cinq ans

L'objectif global de ce programme est d'étudier les profils évolutifs de personnes souffrant de TSA, à la charnière entre adolescence et jeune adulte (12-25 ans), sur le plan clinique, cognitif, en imagerie et d'étudier leurs déterminants sur le plan environnemental et moléculaire (interactions gènes-environnement). Nous nous concentrerons sur les fonctions et structures subissant le plus de maturation durant l'adolescence (fonctions exécutives, construction du self, régulation émotionnelle, cognition sociale; réseaux modulant la voie hippocampe – cortex préfrontal, régions intégratives temporo pariétales). La cohorte inclura des TSA identifiés mais aussi des adolescents jeunes adultes présentant une demande d'aide pour des troubles cognitifs, des difficultés d'interaction sociale ou de la régulation des émotions, ou des troubles psychotiques atténués afin de pouvoir suivre l'évolution des formes mineures de TSA révélées à l'âge adulte ou à la fin de l'adolescence.

Les objectifs spécifiques sont i) de caractériser de façon prospective l'évolution phénotypique clinique et comportementale des TSA, et les processus cognitifs, neurophysiologiques et cérébraux (en imagerie) sous-jacents. ii) de caractériser la dynamique de l'influence de facteurs d'environnement au moment de l'adolescence sur le profil évolutif (prise de substance, régulation émotionnelle-stress); iii) d'identifier les profils génétiques et les profils évolutifs moléculaires (épigénétiques, marqueurs moléculaire du stress, de la neuroinflammation) et leur valeur prédictive sur l'évolution; iv) d'étudier des modèles murins d'interactions gènes-environnement relevant pour les TSA à l'adolescence afin d'en étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires et valider des cibles thérapeutiques; v) de planifier un essai clinique dans ce groupe de patients, visant le contrôle de la régulation émotionnelle et la remédiation neurocognitive personnalisée aux troubles observés.

4. Aspects fédérateurs

Ce programme permettra de fédérer l'ensemble des forces vives de recherche clinique et fondamentale dans le domaine des TSA ainsi que celles du domaine des troubles psychiques de l'adolescence- jeune adulte sur le territoire français. Ces deux domaines sont disjoints à l'heure actuelle et le transfert des connaissances d'un domaine à un autre est très imparfait alors même que les enfants avec autisme deviennent tous de jeunes adultes, souvent désemparés par un monde qui leur est peu adapté mais aussi avec un risque d'apparition de nouveaux troubles psychiques, qu'il faut pouvoir prévenir. Ce programme intégrera des laboratoires qui n'ont pas un historique dans les

TSA (imagerie et cognition de l'adolescent et du jeune adulte; immunologie, épigénétique, neurosciences intégrées). Il tirera à l'évidence profit aussi des expertises développées au sein du réseau.

5. Infrastructures existantes mises à profit

Il n'existe à ce jour pas de cohorte *clinique* adolescent – jeune adulte en France sur lequel le projet puisse s'appuyer. En revanche l'infrastructure pour de telles cohortes existe et ce programme se rapprochera des infrastructures portant les cohortes en population générale (Imagen) et étudiante (iSHARE). Il bénéficiera des ressources bioinformatiques Brainshare développées par le GDR 3557 et pourra s'appuyer sur le réseau CATI pour l'imagerie, et les ressources Brainomics développées par le CEA. Le projet préclinique utilisera la plateforme de phénotypage comportemental murin (U894). La mise en place de la cohorte tirera profit des interactions avec les associations de familles, d'une articulation avec les CRA, notamment ceux de Nice, Caen, Bordeaux, Paris, et bien sûr de la cohorte clinique ELENA, d'une articulation avec les professionnels du monde de l'éducation (médecine scolaire et universitaire), des centres ayant mis en place des structures pour l'adolescent et le jeune adulte.

6. Verrous et besoins

Ce programme ambitieux a un coût significatif (moyens humains, IRM, séquençage, consommables) pour lequel il faudra trouver des financements dans la durée. Le programme débutera avec un objectif de suivi à 2 ans, permettant déjà d'obtenir des résultats substantiels mais des financements seront recherchés pour établir une cohorte sur plus long terme.

IV. TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE A L'AGE ADULTE

1. Sous-comité de pilotage envisagé

- coordination : **M. Leboyer**
- modèles animaux : M. Neunlist, M. Nosten
- génétique : T. Bourgeron, R. Tamouza
- imagerie : J. Houenou
- immunologie : N. Glaichenhaus, V. Vieillard, L. Groc, C. Desnues
- microbiote : J. Doré
- cohortes / aspects cliniques : R. Delorme, M. Bouvard
- Médico-économique : I. Durand-Zaleski
- Epidémiologique : D. Costagliola
- thérapeutiques : M. Leboyer, M. Bouvard

2. Contexte

Les troubles du spectre autistique sont parmi les plus sévères des troubles neuro-développementaux, mais les personnes TSA adultes sont les grands oubliés de la recherche. Bien que souvent conçu comme une pathologie de l'enfant, l'autisme est une pathologie qui dure toute la vie. Aujourd'hui, les premiers enfants diagnostiqués pendant les années 40 (Kanner, 1943), atteignent actuellement leur 70 ou 80 ans, mais pourtant, on sait très peu de choses sur leurs caractéristiques cliniques ou leurs besoins de prise en charge. Or il est très vraisemblable que la biologie ou le fonctionnement cognitif des personnes adultes avec TSA change au cours de la vie et que des stratégies thérapeutiques spécifiques doivent être développées. De plus, le vieillissement de la population, le développement de nouveaux services pour les enfants, et l'augmentation de la prévalence vont vraisemblablement conduire à une augmentation du nombre de personnes adultes avec TSA à laquelle nous devons nous préparer. Mieux comprendre les tableaux cliniques, les comorbidités médicales et psychiatriques, l'épidémiologie, la biologie, l'imagerie cérébrale, la cognition, mais aussi les aspects médico-économiques, sociologiques, et thérapeutiques de cette population est donc indispensable pour mieux préparer leur prise en charge.

3. Objectif et priorités à cinq ans

Les priorités de la recherche sur les adultes avec TSA devraient donc

- Définir des critères et des outils diagnostiques spécifiques pour les adultes dans la mesure où il est vraisemblable que de nombreux adultes n'ont pas été diagnostiqués lorsqu'ils étaient enfants, il est nécessaire de développer et de valider des outils diagnostiques spécifiques.
- Conduire des études descriptives (symptômes psychiatriques, comorbidités somatiques, évaluation cognitive, mesure du handicap) pour évaluer les besoins

de prise en charge

- Réaliser des études longitudinales de trajectoires pour mieux connaître la progression des tableaux cliniques et les mécanismes qui sous-tendent ces changements
- Etudier les facteurs communs entre TSA et des pathologies voisines comme la schizophrénie en particulier à début précoce
- Mettre en place des études biologiques qui examinent si les anomalies neurobiologiques, immuno-inflammatoires, anatomiques sont les mêmes que celles observées chez les enfants
- Faire des essais cliniques afin de savoir si les stratégies thérapeutiques mises en place chez les enfants sont efficaces chez les adultes et tester de nouvelles stratégies thérapeutiques.

4. Aspects fédérateurs

Ce programme permettra de renforcer les liens existants entre CRA (en particulier ceux de Bordeaux, Caen, Lille, Marseille, Montpellier, Strasbourg, Versailles,) et centres experts, de poursuivre le suivi de cohortes débutées dans le cadre du programme investissement d'avenir, la construction de bases de données cliniques partagées qui seront ouvertes et accessibles aux équipes en faisant la demande, de consolider la construction de biobanques qui seront accessibles et qui renforceront les partenariats avec les équipes de l'INSERM (génétique, immunologie et imagerie), de l'INRA (Metagénopolis), pour mettre en place des études d'imagerie, de génétique, de biochimie et d'immunologie. Le partenariat avec les équipes médico-économiques permettra d'améliorer notre connaissance du coût et de la perte de qualité de vie des TSA adultes. Si des moyens sont alloués, il sera possible de mettre en place des essais thérapeutiques dédiés portant non seulement sur la création de stratégies psycho-sociales (remédiation cognitive, psycho-éducation, habiletés sociales), mais aussi sur le développement de nouveaux médicaments en partenariat avec des startups françaises. Enfin, ce programme sera construit en interaction avec les associations d'usagers, de familles et le collectif autisme.

5. Infrastructures existantes mises à profit

Ce programme pourra s'appuyer sur la méthodologie construite pour la cohorte InfoR autism (PIA1 et Roche) pour augmenter le nombre de patients adultes suivis. L'infrastructure mise en place par la fondation FondaMental dans le cadre des centres experts Asperger adultes pourra être utilisée, en particulier le dossier médical informatisé (FACE-Asp), les ressources bioinformatiques et la biobanque. En outre, ce programme bénéficiera de la plateforme Neurospin (CEA/Inserm) qui héberge également la base de données EU-AIMS. Les études de microbiote pourront s'appuyer sur la plateforme métagénomique développée par l'INRA (Metagenopolis, J Doré) et les modèles animaux pourront se développer en collaboration avec l'équipe du Pr Neunlist

(Nantes). Les études d'immunologie pourront se développer en lien avec les laboratoires Inserm, CNRS, INRA (voir l'axe transverse décrit ci-dessous).

6. Verrous et besoins

La recherche en psychiatrie est en France très faiblement dotée puisqu'elle ne reçoit que 2% du budget de la recherche biomédicale, ce pourcentage est probablement encore plus faible pour la recherche sur l'autisme et tout particulièrement sur les adultes. Il est donc urgent de soutenir la recherche sur les personnes adultes TSA ce qui est le principal frein à la recherche sur l'autisme. Ce projet a besoin pour se développer, de moyens pour soutenir le développement d'une cohorte, pour renforcer les infrastructures existantes (bases de données, biobanques), pour l'utilisation des infrastructures existantes (plateformes de génétique, d'immunologie, de transcriptomique, de métagénomique, d'imagerie), d'analyse de données mais aussi pour disséminer les recherches (communication, congrès, site web dédié).

AXES TRANSVERSAL : TECHNOLOGIES D'EXPLORATION ET THERAPIES EMERGENTES

1. Sous-comité de pilotage :

J. Nadel, N. Georges, M. Zilbovicius, N. Boddaert

Le thème transversal transdisciplinaire 'Technologies d'exploration et thérapies émergentes' concerne les nouvelles technologies dans leurs deux composantes: l'exploration cérébrale et les thérapies cérébrales ou comportementales.

2. Explorations et thérapies cérébrales émergentes

Les neurosciences sociales sont un terrain d'exploration cérébrale en émergence. Elles commencent à utiliser des technologies d'exploration comme l'hyperscanning qui permet l'accès au fonctionnement du système neuronal miroir, du système de la mentalisation (jonction temporopariétale, structures centrales) et de leur interdynamique, sur la base de l'enregistrement simultané des cerveaux de deux sujets en situation d'interaction sociale. L'hyperscanning ouvre à des découvertes sur le cerveau social typique et hétérotypique, L'application de cette technologie avec de jeunes enfants est envisageable, en particulier en utilisant la NIRS pour les bébés. De ce fait cette technologie d'exploration peut mener à l'identification de dysfonctionnements autistiques pivots dans le domaine de la communication, et participer à l'exploration des périodes critiques du neurodéveloppement.

La Stimulation Magnétique Transcrânienne (SMT) ouvre une autre voie intéressante d'exploration. Elle est non invasive également et permet de repérer les effets comportementaux de la stimulation d'une zone cérébrale d'intérêt : la stimulation peut inhiber ou exciter la zone selon les seuils. Cette technique d'avenir permet donc à la fois l'exploration cérébrale et la mise en œuvre de thérapies susceptibles d'influencer des dysfonctionnements comportementaux ciblés. La technique du neurofeedback a pour but d'apprendre au cerveau à obtenir un état approprié et de s'y maintenir c'est-à-dire d'apprendre au cerveau à s'autoréguler. Cette technique, dont les effets sont encore difficiles à évaluer, représente également une association d'avenir entre exploration cérébrale et thérapie.

Les objectifs spécifiques dans ce cadre sont des développements technologiques répondant aux critères d'explorations fonctionnelles non invasives chez l'humain à tous âges, en particulier compatibles avec les particularités comportementales des enfants avec TSA. Un autre objectif concerne l'évaluation et la validation des thérapies cérébrales émergentes telles la SMT et le neurofeedback.

3. Nouvelles Technologies de l'Information et de la Communication

Les Nouvelles Technologies de l'Information et de la Communication (NTIC) promeuvent une approche multidisciplinaire en sciences (neuro) cognitives. Elles transforment le cerveau apprenant en prenant en compte, par exemple, les difficultés exécutives pour (ré-) organiser la structure des exercices et par là même l'organisation et l'anticipation mentale. Elles offrent de nouvelles connaissances sur le cerveau en permettant de désincarner des paramètres imbriqués dans les stimuli humains. Elles renouvellent les moyens des interventions et de leur évaluation live (intervention programs) y compris à distance (e-thérapies). L'informatique est réputée avoir des atouts pour la prise en charge des personnes avec TSA en raison du fait que les tâches sont clairement définies, focalisent l'attention en réduisant les distractions dues à des stimulations sensorielles non-pertinentes, s'appuie sur des codes visuels, produit des réponses immédiates, prédictives et répétables indéfiniment à l'identique, peut manipuler les stimuli sensoriels pour les rendre plus adaptés aux particularités, et enfin ne fait pas appel aux compétences de communication sociale. L'innovation se traduit par la conception de dispositifs offrant des possibilités d'interactions originales avec l'ordinateur, par exemple les interfaces graphiques contrôlées par le regard ou co-contrôlées par plusieurs utilisateurs en même temps. Des technologies numériques sont développées avec pour objectif d'offrir des outils d'aide aux activités quotidiennes des personnes avec TSA. Cette approche, dite de technologies d'assistance ou compensatoires connaît un regain d'intérêt depuis l'avènement des tablettes graphiques portables et des smartphones, notamment pour la Communication Alternative ou Augmentée.

La robotique est surtout utilisée pour développer la communication avec un partenaire plus prévisible et plus simple dans ses émissions que l'humain. Toutefois les limitations concernant la reconnaissance des formes (mouvements), des expressions émotionnelles, des mots et des concepts, rendent encore les robots peu aptes à l'interaction: ils émettent mieux qu'ils ne répondent et leur répertoire est fondé sur une option behavioriste.

La réalité virtuelle est employée pour cibler les déficits dans les interactions sociales. Une supervision aide à interagir avec l'avatar en situation d'interaction face à face. De véritables thérapies s'instaurent modulant le rôle de l'avatar au fur et à mesure des progrès. Reste à savoir sur quelle base s'organise la modulation. La réalité virtuelle peut aussi entraîner aux compétences de la vie quotidienne ou servir de support pour le travail scolaire dans des classes virtuelles.

Objectif spécifique dans ce champ foisonnant dont l'efficacité est encore difficile à évaluer: développer des interventions éducatives et thérapeutiques innovantes présentant des validations maîtrisées avec évaluation systématique avant-après; évaluer et valider sur les mêmes bases des programmes d'intervention existants.

AXE TRANSVERSAL : MODELES ANIMAUX PRIMATES, INFLUENCE DE L'OCYTOCINE DANS LA PATHOLOGIE DE L'AUTISME

1. Sous-comité de pilotage

A. Sirigu, J.R. Duhamel, G. Lio, M.M. Geoffray

2. Contexte

Les Troubles du Spectre Autistique (TSA) sont caractérisés par une altération des capacités sociales des patients. Malgré des années de recherches, ni la (ou les) cause(s) ni le remède n'ont été trouvés. L'ocytocine, une hormone d'abord connue pour son rôle dans l'accouchement et la lactation (Holmes 1954), a été impliquée dans la régulation du comportement social. En effet, des expériences sur le rongeur ont montré que cette hormone sécrétée par l'hypothalamus était également libérée directement dans le cerveau, où elle influence le comportement maternel (Pedersen et al., Science. 1982 216 : 648-650). De plus, l'ocytocine semble affecter le comportement social d'une manière plus générale. Il a par exemple été démontré que suite à l'administration d'ocytocine, des rongeurs augmentaient le temps passé au contact d'un congénère (Witt et al. 1992). Enfin, plus récemment, il a été prouvé que l'ocytocine endogène était nécessaire au développement d'un sentiment de récompense lors d'une interaction sociale (Dölen et al. Nature. 2013 501 : 179-84).

Ces résultats ont été reproduits chez l'homme chez qui on sait notamment que l'administration d'ocytocine chez des sujets sains augmente le temps passé à regarder la zone des yeux sur un visage (Guastella et al. 2008, Biol Psychiatry. 63 :3-5). Suite à la découverte de ces effets, notre équipe a tenté avec succès de les reproduire chez les personnes souffrant de TSA. Nous avons montré qu'en administrant l'ocytocine à des patients autistes (de haut niveau), cela augmentait le temps qu'ils passaient à regarder la zone des yeux, alors que sous placebo, ils évitent cette même zone, préférant regarder la bouche (Andari et al. 2010, Proc Natl Acad Sci U S A, 107:4389-94). De plus, grâce à un jeu (cyberball) d'interaction sociale, nous avons montré que l'ocytocine améliorait le décodage des intentions chez ces patients, qui se comportaient alors d'une manière similaire à un groupe de sujets contrôles. Cette découverte a depuis été reproduite et des essais cliniques dans lesquels l'ocytocine est administrée de manière chronique sont en cours, avec des premiers résultats prometteurs (Watanabe et al. 2015, Brain. 2015 ; 138 :3400-12).

Cependant, les bases neurales de l'effet de l'ocytocine sont encore largement inconnues, et les études sur le rongeur ne permettent pas de conclure avec précisions ce qui se passe chez l'homme, car l'ocytocine est un système qui évolue rapidement en parallèle de la complexité du comportement social d'une espèce (Knobloch and Grinevich, 2014, Front Behav Neurosci. ; 8: 31). Il est donc critique d'effectuer des expériences chez le

primate (humain ou non humain) afin de déterminer les bases neurales de l'action de l'ocytocine. En connaissant ces mécanismes, l'utilisation et le développement de médicaments ciblant le système ocytocinergique seront plus pertinents.

L'une des caractéristiques de l'ocytocine est que, grâce à ses diverses modes de sécrétion (libération axonale classique ou bien diffusion somato dendritique), cette hormone module l'activité d'autres neurotransmetteurs importants pour le comportement social comme la dopamine (Baskerville and Douglas 2010, *CNS Neurosci Ther.* 2010:e92-123.) et la sérotonine (Dölen 2015, *Soc Neurosci.* ; 10:450-65). Ces interactions ont été montrées comme étant responsables de plusieurs effets majeurs de l'ocytocine, comme l'affiliation entre partenaires chez une espèce de rongeur monogame (Young and Wang 2004), ou bien encore dans la médiation de la récompense sociale chez la souris (Dölen et al. 2013, *Nature* 501 : 179-84.). L'étude de ces interactions est donc une clé pour le développement de thérapies basées sur des mécanismes biologiques (Lefevre & Sirigu, 2016, [Neurosci Biobehav Rev](#), 63:168-76). C'est donc un enjeu majeur dans la recherche sur l'autisme, et plus généralement sur les troubles du comportement social.

3. Objectif

Nous avons très récemment montré que l'interaction entre l'ocytocine et la sérotonine avait lieu également chez l'homme, grâce à l'utilisation d'un scanner TEP et d'un radioligand spécifique de la sérotonine (Mottolise et al. 2014, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111:8637-42). Nous souhaitons donc continuer dans cette voie prometteuse en reproduisant cette expérience sur des sujets atteints de TSA. Il est en effet important, afin de faire avancer la recherche pharmaceutique, de déterminer quelles fonctions de l'ocytocine sont déficientes chez ces patients. Par ailleurs, nous allons également utiliser le primate non humain (macaque) pour élucider de manière plus fine ces mécanismes, car ce modèle nous permet l'administration d'ocytocine directement au niveau cérébral (ventricule latéral) ainsi que la répétition des scans sur un même sujet, permettant la combinaison de plusieurs radioligands. Enfin, l'utilisation de primates non humains, nous donne accès à des techniques très précises telles que l'électrophysiologie. Nous utiliserons cette dernière afin de déterminer l'action de l'ocytocine au niveau des neurones (enregistrement unitaire) dans les régions cérébrales qui auront été déterminées par les résultats des scanners.

4. Aspects Fédérateurs

Ce programme permettra de faire le lien entre la recherche animale et la recherche clinique. En réalisant des expériences similaires chez le sujet sain et le patient atteint de TSA ainsi que le primate non humain, nous pourrions établir si ce dernier est un bon modèle pour comprendre les mécanismes synaptiques de l'ocytocine chez l'homme et sa relation avec le comportement social. Les expériences impliqueront également des pharmaciens non spécialistes des TSA mais dont les connaissances des mécanismes de

neurotransmission seront très utiles afin d'orienter les hypothèses et développer des nouvelles stratégies pharmaceutiques.

5. Infrastructures existantes

Le programme s'appuie sur des collaborations déjà existantes entre l'Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod (ISCMJ) (CNRS/UCBL) et le CERMEP. L'ISCMJ collabore avec plusieurs équipes médicales à travers la France notamment la Fondation Fondamental dirigée par le Prof Marion Leboyer, afin de recruter des patients dont les troubles sont variés (évite le biais de recrutement) et possède des experts en neurophysiologie chez le singe. Le CERMEP possède des laboratoires de pharmacologie permettant des expériences d'autoradiographie qui affineront nos résultats obtenus in vivo. Enfin, la récente installation d'un scanner hybride IRM-TEP permettra d'acquérir des données d'une qualité unique qui allient le signal Bold au signal de neurotransmission concernant différents classes des récepteurs.

6. Verrous et besoins

Les principaux verrous sont le prix des scanners TEP qui nécessiteront des financements spécifiques et de longue durée car les expériences sur le primate non humain sont longues à réaliser. Par ailleurs, ce programme dépend du développement de nouveaux radiotraceurs au CERMEP afin d'étudier un maximum de mécanismes de la neurotransmission possible.

AXE TRANSVERSAL : EXPLORATIONS DES ANOMALIES IMMUNO-INFLAMMATOIRES DANS LES TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

1. Sous -comité de pilotage

M. Leboyer, J. Doré, C. Desnues, V. Vieillard, N. Glaichenhaus, L. Groc, M. Neunlist, R. Tamouza

2. Contexte

L'un des aspects alarmant des syndromes autistiques est l'augmentation régulière du nombre de cas rapportés qui est passé de 0.02% en 1975 à 1.1-1.2% actuellement, soit une augmentation d'un facteur 50. Cette augmentation n'est que partiellement expliquée par l'optimisation des pratiques diagnostiques, laissant la place à l'existence de facteurs environnementaux encore mal connus. La sévérité de cette pathologie et son impact sur les patients, leurs familles et la société est encore accrue par l'absence de traitements médicamenteux efficaces, justifiant la nécessité d'améliorer la compréhension des mécanismes de la maladie, la découverte de biomarqueurs et le développement de stratégies thérapeutiques innovantes et personnalisées.

Dans ce contexte la voie des anomalies immuno-inflammatoires récemment révélées dans les TSA est un des espoirs majeurs d'amélioration de la prise en charge. De fait, une littérature abondante a démontré qu'un sous-groupe de personnes avec TSA présentaient des anomalies de l'axe immuno-inflammatoire, résultant très probablement de l'interaction entre un terrain génétique (Voineagu et al, *Nature*. **2011** May 25;474 : 380-4) prédisposant à une mauvaise capacité de défense contre des facteurs environnementaux agissant dans la période périnatale comme des agents infectieux (Patterson et al, *Trends Mol Med*. 2011, 17:389-9, Attladotir et al, *J Autism Dev Disord.*, 2010, 40:1423-30) ou des substances bioactives (Chaste et Leboyer, *Dialogues Clin Neurosci*. 2012 Sep;14(3):281-92). Cette interaction serait à l'origine d'une cascade immuno-inflammatoire définie par la présence de cytokines pro-inflammatoires ((IL) IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-12p40), des réponses immunes anormales suggérant que les lymphocytes T sont maintenus dans un état anormal d'activation (Ashwood et al, *PLoS One*. 2011 May 4;6(5):e19299). Cette inflammation est probablement à l'origine d'une augmentation de la perméabilité intestinale responsable de la survenue d'une dysbiose intestinale, de symptômes gastro-intestinaux présents chez 24 à 70% des personnes avec TSA (Horvath et al, *Curr Gastroenterol Rep*. 2002 Jun;4(3):251-8 ; McElhanon, *Pediatrics*. 2014; 133:872-83), et de phénomènes auto-immuns, marqués par la présence d'auto-anticorps centraux et périphériques (Braunschweig et al, *Neurotoxicology*. 2008 29(2):226-31 , *J Autism Dev Disord*. 2012 42 : 1435-45).

Les études pré-cliniques ont également développé un modèle, le modèle immuno-maternel (MIA) qui permet de tester les hypothèses physiopathologiques et éventuellement thérapeutiques. Le MIA consiste en le déclenchement d'une

inflammation chez la rate gestante par l'injection de poly(I:C) qui mime une infection virale et génère l'apparition chez les descendants d'anomalies immuno-inflammatoires périphériques, intestinales et centrales, ainsi que des anomalies du comportement ressemblant aux symptômes autistiques (Malkova et al, Brain Behav Immun. 2012 26 :607-16), associées à des anomalies de la migration des cellules de Purkinje dans le cervelet. Dans le cadre de l'Action Incitative Inserm (Immuno Psy), le groupe de M Neunlist (Nantes) a caractérisé les anomalies intestinales au cours d'un modèle murin d'inflammation maternelle et de stress néonatal.

Au total, ces données sont très en faveur d'un lien entre TSA et dysfonction immunitaire mais les données actuelles ont été obtenues sur des populations hétérogènes (âge, IQ, comorbidités médicales...), il y a peu de données immuno-génétiques, pas d'information sur d'éventuels changements longitudinaux des cytokines pro/anti inflammatoires, sur la sous-population des lymphocytes K anormaux et les auto-anticorps n'ont pas été explorés de manière systématique.

3. Objectif

Pour améliorer la caractérisation des mécanismes immuno-inflammatoires, nous souhaitons donc réaliser simultanément un immuno-phénotypage systématique (V Vieillard, Salpêtrière), une étude des auto-anticorps (R Tamouza, Inserm, Paris; L Groc, CNRS, Bordeaux), du background immuno-génétique (R Tamouza, Inserm, Paris), et une recherche d'infection virale persistante (C Desnues, CNRS, Marseille), sera réalisée dans un grand échantillon de patients avec TSA d'âges différents, très bien caractérisés sur le plan phénotypique (psychiatrique et somatique) afin d'identifier avec précision le ou les sous-groupes porteurs d'anomalies immunitaires. A ce bilan sanguin sera adjoint une étude du microbiote (J Doré, INRA) et des symptômes gastro-intestinaux associés.

Une fois les mécanismes immuno-inflammatoires mieux caractérisés, il sera possible de lancer des essais pharmacologiques avec des immuno-modulateurs dont l'action dans des modèles pré-cliniques pourrait être débuté très rapidement.

4. Aspects fédérateurs

Ce programme permettra de resserrer les liens entre les équipes cliniques (CRA, centres experts) qui suivent des patients de différents âges et présentant différents profils et de fédérer les compétences des différentes composantes de l'immunologie qui permettraient, si nous en avons les moyens, d'avancer rapidement pour mieux comprendre, mieux diagnostiquer et mieux soigner les personnes avec autisme porteurs de dysfonctions immunitaires. Nous proposons ici de faire le lien entre la recherche clinique et pré-clinique, entre les équipes académiques (clinique et de recherche) et industrielles, pour orienter les hypothèses et développer des stratégies thérapeutiques innovantes.

5. Infrastructures existantes

Le programme s'appuie sur des collaborations déjà existantes entre plusieurs infrastructures : le réseau des centres experts Asperger et des CRA, l'Institut d'Immunologie de la Salpêtrière (INSERM (Paris), l'étude des cytokines (CNRS, Nice), les plateformes d'études virologiques (Marseille, CNRS), les plateformes d'étude du microbiote (INRA, Métagénopolis).

6. Verrous et besoins

Les principaux verrous sont le coût de la biobanque pour stocker les échantillons biologiques et prix de fonctionnement des différentes mesures que nous voulons réaliser, ainsi que le financement des études de pré-cliniques et des essais thérapeutiques.

CONCLUSION

La recherche dans le domaine de l'autisme est en forte progression depuis ces cinq dernières années. Néanmoins, aucun scientifique aujourd'hui ne peut se prévaloir d'avoir percé les mécanismes à l'origine de cette pathologie. Une des questions fondamentales qui persiste est celle de la découverte de marqueurs biologiques. L'identification de tels marqueurs ouvrirait la voie à la connaissance des mécanismes qui sous-tendent cette pathologie, mais aussi à la mise au point d'outils de diagnostic précoce et de suivi des traitements médicaux ainsi qu'au développement de thérapies ciblées.

Etant donné les caractéristiques particulières et complexes de l'autisme, il est de plus en plus évident que les recherches doivent revêtir une dimension de pluridisciplinarité. De plus, pour faire progresser le domaine, il convient de ne pas isoler la recherche sur l'autisme de la recherche sur les pathologies du cerveau et du développement en général. Inclure cette recherche au cœur de la recherche en Neurosciences c'est lui permettre de se nourrir des connaissances et découvertes liées à d'autres pathologies.

En France, si l'essor des recherches sur l'autisme en génétique et en sciences technologiques est remarquables, certains domaines restent encore trop peu explorés: réhabilitation, science du comportement, neuroéducation... pour n'en citer que quelques uns. Tous ces domaines de recherche complémentaires s'inscrivant plus largement dans le champ des neurosciences intégratives, constituent des priorités de recherche sur le neurodéveloppement normal et pathologique.

Ce programme fédératif structurant, à dimension nationale, réunissant l'ensemble des acteurs du domaine, membres d'Aviesan, renforce la visibilité et l'excellence de la recherche sur l'autisme. Il constituera une garantie pour les financeurs (associations, fondations, programmes nationaux et européens).

Etant donné l'enjeu économique et sociétal, la demande pour une recherche spécifique sur l'autisme du fœtus à l'adulte est une priorité absolue. Ce réseau pourrait être la référence pour le volet recherche du 4ème plan Autisme.

Annexes

Membres du Réseau Recherche Autisme (Juillet 2016)

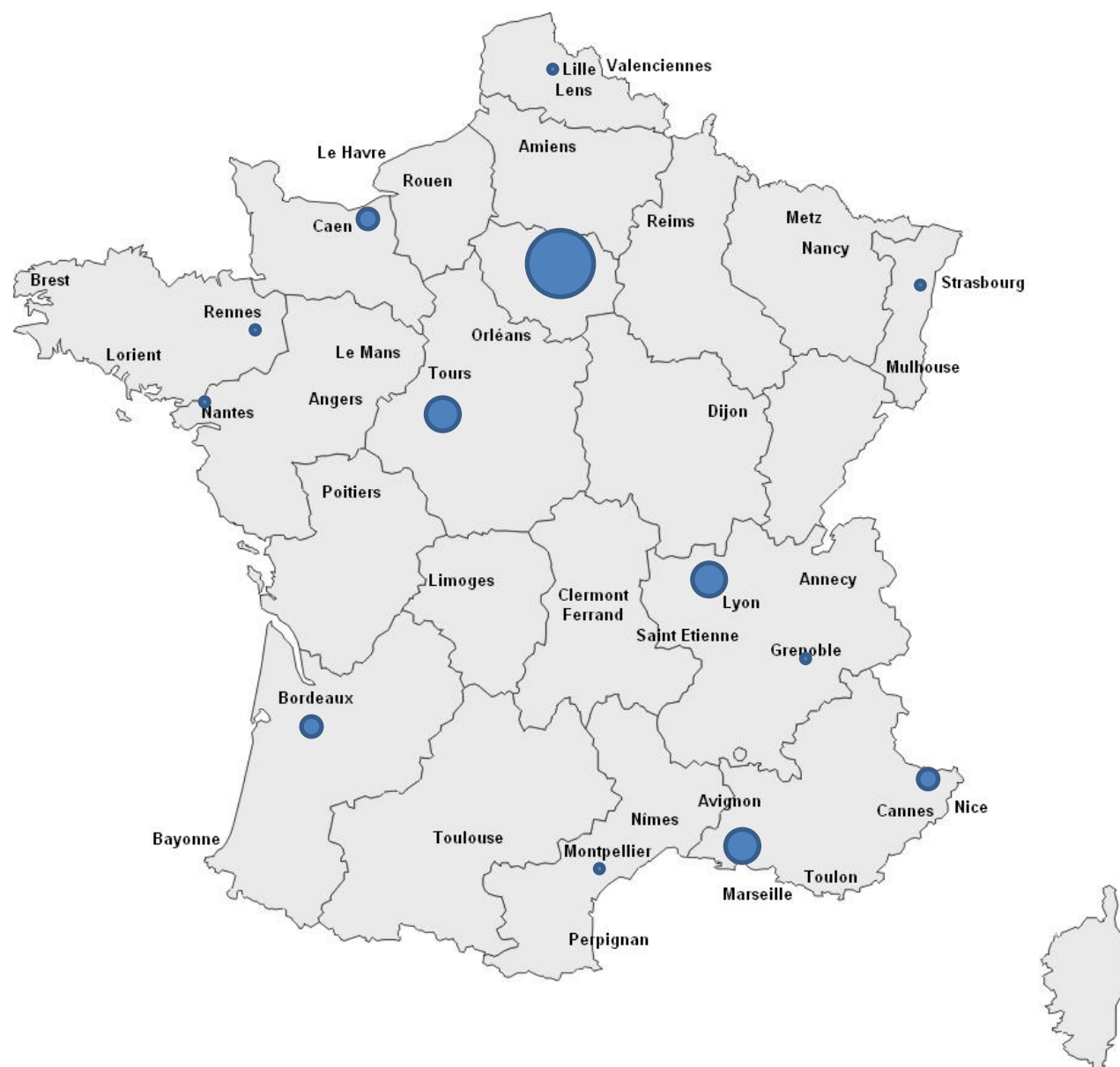
| | Nom | Fonction | Unité de Recherche/ Service | Ville | WP / Axe Transversa l |
|-----------------------|---|---------------------|--|----------|-----------------------------|
| | AMADO Isabelle | PH | CHU Sainte Anne Psychiatrie | Paris | WP3 |
| | AMESTOY Anouck | PH | CRA d'Aquitaine | Bordeaux | WP2 |
| | ASKENAZY Florence | PU-PH | Hopital Lenval | Nice | WP3 |
| | BALEYTE Jean-Marc | PU-PH | CHU Caen, Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent | Caen | WP2 |
| leader WP3 | BARTHELEMY Catherine | PU-PH | U930 Imagerie et Cerveau | Tours | WP3 |
| | BODDAERT Nathalie | PU-PH | Hopital Necker | Paris | AT1 |
| leader WP2 | BONNET- BRILHAULT Frédérique | PU-PH | U930 Imagerie et Cerveau | Tours | WP1, WP2, WP3 |
| | BOURGERON Thomas | PU | UMR3571 Gènes, synapses et cognition | Paris | WP1, WP3, WP4 |
| | BOURGIN Julie | AH | U894 Centre de Psychiatrie et Neurosciences | Paris | WP3 |
| | BOUVARD Manuel | PU-PH | CHU Bordeaux CRA d'Aquitaine | Bordeaux | WP1, WP2, WP3, WP4 |
| | CACHIA Arnaud | MCU | U894 Centre de Psychiatrie et Neurosciences | Paris | WP3 |
| | CHASTE Pauline | AH | U894 Centre de Psychiatrie et Neurosciences | Paris | WP3 |
| | COHEN David | PU-PH | Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, GH Pitié- Salpêtrière | Paris | WP3 |
| | COSTAGLIOLA Dominique | chercheur Inserm | U1136 Instituit Pierre Louis d'epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP) | Paris | WP4 |

| | | | | | |
|-----------------------|-----------------------------|--|---|---------------|------------------|
| | DA FONSECA David | PU-PH | AP-HM Psychiatrie juvénile | Marseille | WP2 |
| | DAVIDOVIC Laetitia | Chercheur CNRS | UMR7275 Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire | Valbonne | WP1 |
| | DELORME Richard | PU-PH | Hopital Robert Debré, CNRS URA 2182 | Paris | WP1, WP3, WP4 |
| | DERUELLE Christine | chercheur CNRS | UMR7289 Institut de Neurosciences de la Timone (INT) | Marseille | WP2 |
| | DESNUES Christelle | chercheur CNRS | U1095 URMITE : Unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes | Marseille | WP4, AT3 |
| | DORE Joël | chercheur INRA | MICALIS Institute | Jouy Josas | WP4 |
| | DUHAMEL Jean-René | chercheur CNRS | UMR5015 Institut des Sciences Cognitives | Bron | AT2 |
| | DURAND- ZALESKI Isabelle | PU-PH | URCECO, CHU Henri Mondor | Créteil | WP4 |
| | Francis Fiona | Chercheur CNRS | U839, Institut du fer à Moulin | Paris | |
| | GEOFFRAY Marie Maude | PH | Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent Hospitalier Le Vinatier | Bron | AT2 |
| | GEORGE Nathalie | chercheur CNRS | U1127 Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) | Paris | WP2, AT1 |
| | GEPNER Bruno | PH | LPL Aix en Provence | Marseille | WP2 |
| | GLAICHENHAUS Nicolas | PU | U1080 IMMUNOLOGIE DES MUQUEUSES ET INFLAMMATION | Nice | WP1, WP4, AT3 |
| | GOMOT Marie | chercheur Inserm | U930 Imagerie et Cerveau | Tours | WP2 |
| Leader WP1 | GRESSENS Pierre | Directeur de recherche Inserm | U1141 Neuroprotection du cerveau en développement - Protect | Paris | WP1 |

| | | | | | |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------|--|----------|----------|
| | GREZES Julie | chercheur Inserm | U960 Laboratoire de Neurosciences Cognitives | Paris | WP2 |
| | GROC Laurent | chercheur CNRS | UMR 5297 interdisciplinary research in Neuroscience | Bordeaux | WP4, AT3 |
| | GUILLERY Bérengère | chercheur EPHE, MCU | U1077 Neuropsychologie cognitive et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine | Caen | WP2 |
| | HOUENOU Josselin | PH | U955 Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB) | Créteil | WP4 |
| | JARDRI Renaud | PU-PH | CHRU Lille | Lille | WP3 |
| | KEBIR Oussama | PH associé | U894 Centre de Psychiatrie et Neurosciences | Paris | WP3 |
| leader WP3 | KREBS Marie Odile | PU-PH | U894 Centre de Psychiatrie et Neurosciences | Paris | WP1, WP3 |
| | LALLEMAND- MEZGER Valérie | chercheur CNRS | UMR7216 Epigénétique et destin cellulaire | Paris | WP1, WP3 |
| | LAUMONNIER Frédéric | chercheur Inserm | U930 Imagerie et Cerveau | Tours | WP1, WP3 |
| | LAURENT Claudine | PH | GH PitiéSalpêtrière, dept psychiatrie enfants et adolescents | Paris | WP3 |
| | Le PEN Gwenaëlle | chercheur Inserm | U894 Centre de Psychiatrie et Neurosciences | Paris | WP3 |
| leader WP4, AT3 | LEBOYER Marion | PU-PH | U955 Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB) | Créteil | WP4, AT3 |
| | MARTINEZ Gilles | PH | CHU Sainte Anne Psychiatrie | Paris | WP3 |
| leader AT1 | NADEL Jacqueline | chercheur CNRS | CNRS UMR 7225, INSERM U 11-27, UPMC UnivParis06, ICM, CHU-Pitié- Salpêtrière | Paris | WP2, AT1 |

| | | | | | |
|-------------------|--------------------------|---------------------|---|-------------|---------------|
| | NEUNLIST Michel | chercheur Inserm | U913 Neuropathies du système nerveux entérique et pathologies digestives: implication des cellules gliales entériques | Nantes | WP4, AT3 |
| | NOSTEN Marika | chercheur CNRS | U839 Institut du Fer à Moulin | Paris | WP4, AT2 |
| | PASCALIS Olivier | chercheur CNRS | UMR5105 Laboratoire de Psychologie et Neurocognition (LPNC) | Grenoble | WP2 |
| | PURPER Diane | PU-PH | CHRU Montpellier | Montpellier | WP3 |
| | ROBEL Laurence | PH | U1178 Santé Mentale et Santé Publique | Paris | WP3 |
| | SCHMITZ Christina | chercheur CNRS | U1028 CRNL - Centre de recherche en Neurosciences de Lyon | Lyon | WP2 |
| | SCHRODER Carmen | PU-PH | UPR3212 Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives (INCI) | Strasbourg | WP1, WP2, WP3 |
| Leader AT2 | SIRIGU Angela | chercheur CNRS | UMR5229 Institut des sciences cognitives Marc Jeannerod | Lyon | WP1, AT2 |
| | TAMOUZA Ryad | PH | U1160 Alloimmunité-Autoimmunité - transplantation | Paris | WP4, AT3 |
| | TARDIF Carole | PU | EA3273 Centre Psyche | Marseille | WP2 |
| | TORDJMAN Sylvie | PU-PH | UMR8242 Laboratoire psychologie de la perception (LPP) | Rennes | WP3 |
| | VAIMAN Daniel | chercheur Inserm | <u>U1016 INSTITUT COCHIN</u> | Paris | WP1 |
| | VIEILLARD Vincent | chercheur CNRS | U1135 Centre immunologie et maladies infectieuses | Paris | WP4, AT3 |
| | ZILBOVICIUS Monica | chercheur Inserm | U1000 Neuroimagerie et Psychiatrie | Orsay | WP2, AT1 |

Répartition nationale des membres du Réseau recherche autisme (Juillet 2016)

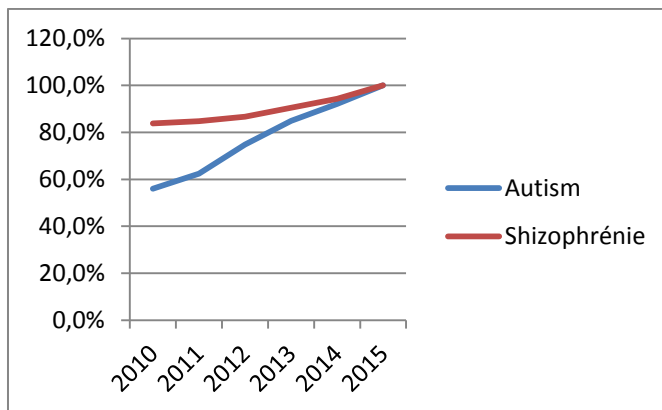


Etat des lieux de la Recherche Autisme en France et dans le monde (Aout 2016)

1) Evolution

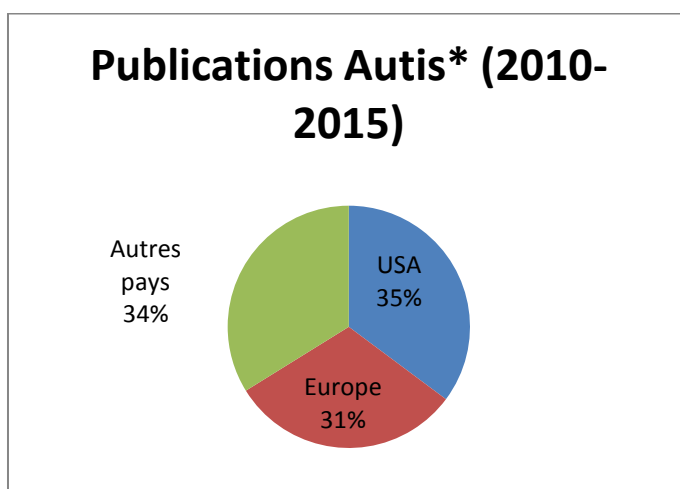
Au niveau global, les recherches sur l'autisme et les pathologies du spectre autistique sont en très grande progression comparée avec celle menées sur la schizophrénie

Sur les 6 dernières années (2010-2015) le nombre de publications scientifiques totales se rapportant à l'autisme a quasiment doublé alors que celles sur la schizophrénie n'ont progressé que de 20% sur la même période.



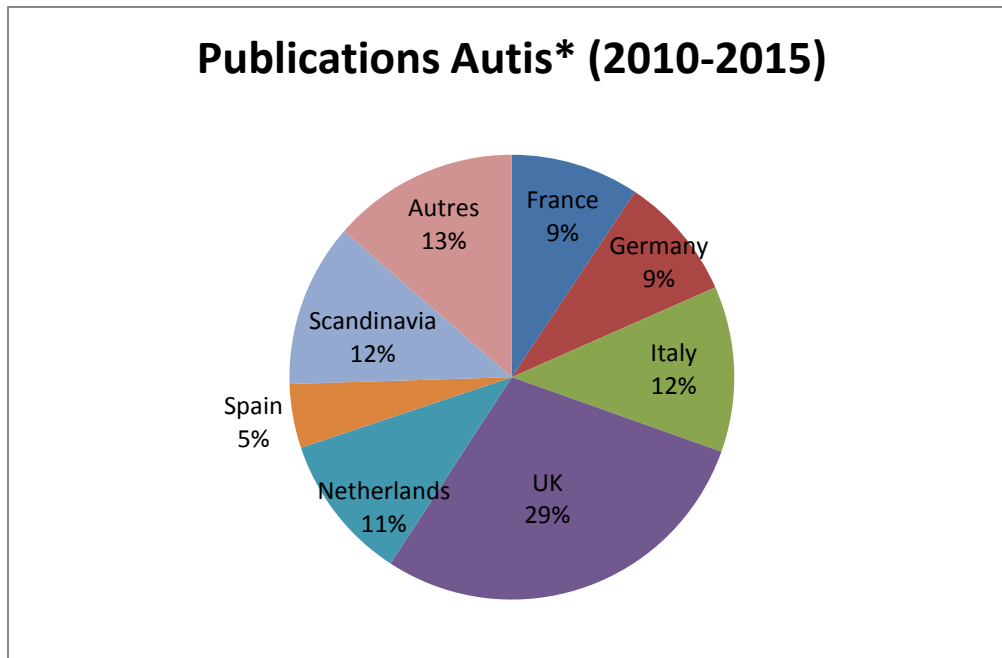
2) Distribution des publications entre les pays (source Pubmed)

Les publications se répartissent de la façon suivant entre les principaux acteurs : 1/3 pour les USA 1/3 pour les pays européens et 1/3 pour les autres pays

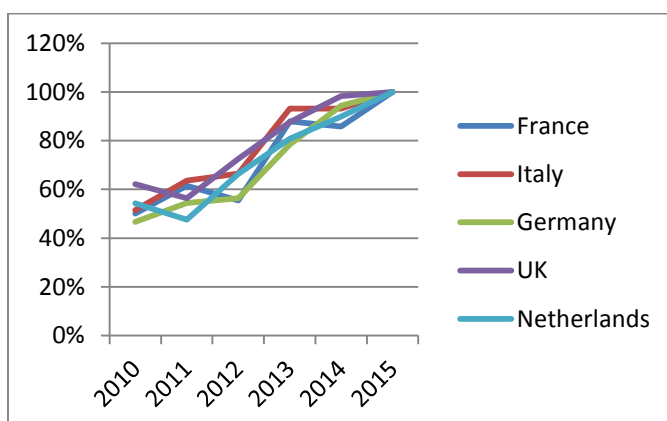


3) au niveau de l'Europe

La répartition des publications sur l'autisme au niveau de l'europe (source Pubmed)



La progression du nombre de publications est identique dans les pays européens considérés dans cette analyse (France, UK, Allemagne, Italie, Espagne, Pays Bas et Scandinavie-Danemark, Suède, Norvège) à la progression mondiale ; a noté que pour le Royaume Uni la progression est un peu plus faible.



4) Comparaison des publications entre les pays européens

Méthodologie:

Web of sciences

période 2010-2015

topic: autisme*

and address : Pays

and language English

Puis sélection type de publications: Articles , review, letter

Comparaison des domaines de recherches des publications sur autisme*

(en % des publications totales dans le pays sur autisme*)

| Domaines de Recherche | France | Germany | Italy | Eng +Scot | Netherlands |
|---------------------------------|--------|---------|-------|--------------|-------------|
| Neurosciences and Neurology | 33,4% | 41,6% | 34,2% | 22,7% | 28,1% |
| Psychology | 21,9% | 23,0% | 20,7% | 42,4% | 36,5% |
| Genetics Heridity | 19,9% | 14,3% | 14,3% | 10,0% | 14,1% |
| Psychiatry | 16,0% | 20,1% | 18,4% | 17,6% | 24,5% |
| Science technology other topics | 8,4% | 8,1% | 5,4% | 5,9% | 4,7% |
| Biochemistry Molecular Biology | 7,8% | 8,1% | 7,6% | 3,4% | 5,6% |
| rehabilitation | 6,3% | 4,2% | 12,8% | 10,8% | 12,8% |
| behavioral sciences | 6,0% | 7,3% | 6,5% | 7,1% | 6,5% |
| pediatrics | 5,7% | 3,9% | 5,0% | 5,8% | 8,7% |
| educational research | <5% | | 10,3% | 9,5% | 10,2% |

Dans le domaine de l'autisme, la France se distingue par

- Un fort pourcentage de ses publications dans le domaine de la génétique et dans les Technologies ainsi que dans le domaine des neurosciences et de la neurologie
- en revanche un faible pourcentage de ses publications dans le domaine de la réhabilitation et des sciences de l'éducation

Visibilité

Méthodologie:

Web of sciences

période 2010-2015

topic: autisme*

and adress : Pays

and language English

Puis sélection type de publications: Articles , review, letter

| | France | Germany | Italy | Eng +Scot | Netherlands |
|-----------------------------------|--------|---------|-------|--------------|-------------|
| Nbre des publications (2010-2015) | 652 | 839 | 964 | 2501 | 913 |
| moyenne citations par article | 19,14 | 22,77 | 16,2 | 16,58 | 18,12 |

Les recherches sur l'autisme jouissent d'une bonne visibilité et notoriété indiquées par le taux de citations moyen par article ; la France se classe en second derrière l'Allemagne alors qu'en nombre de publications elle est en dernier.

5) Sources de financement (données provenant du Web of science)

Globalement les recherches sur l'autisme sont financées par

les institutions nationales (ANR, PHRC, CNRS, INSERM pour la France),

le NIH,

les fonds européens,

le Wellcom Trust,

les fondations : Autism Speaks ; Fondation Orange et Fondation de France pour la France, Telethon Italy (pour l'Italie)

Publications françaises sur “Autism” dans des journaux à IF>10 2010-2016

- Fragile X Mental Retardation Protein and Dendritic Local Translation of the Alpha Subunit of the Calcium/Calmodulin-Dependent Kinase II Messenger RNA Are Required for the Structural Plasticity Underlying Olfactory Learning.
Daroles L, Gribaudo S, Doulazmi M, Scotto-Lomassese S, Dubacq C, Mandaïron N, Greer CA, Didier A, Trembleau A, Caillé I.
Biol Psychiatry. 2016
- ARID1B mutations are the major genetic cause of corpus callosum anomalies in patients with intellectual disability.
Mignot C, Moutard ML, Rastetter A, Boutaud L, Heide S, Billette T, Doummar D, Garel C, Afenjar A, Jacqueline A, Lacombe D, Verloes A, Bole-Feysot C, Nitschké P, Masson C, Faudet A, Lesne F, Bienvenu T, Alby C, Attié-Bitach T, Depienne C, Nava C, Héron D.
Brain. 2016 Jul 29.
- GABA/Glutamate synaptic pathways targeted by integrative genomic and electrophysiological explorations distinguish **autism** from intellectual disability.
Bonnet-Brilhaut F, Alirol S, Blanc R, Bazaud S, Marouillat S, Thépault RA, Andres CR, Lemonnier É, Barthélémy C, Raynaud M, Toutain A, Gomot M, Laumonnier F.
Mol Psychiatry. 2016 Mar;21(3):411-8
- CNTN6 mutations are risk factors for abnormal auditory sensory perception in **autism** spectrum disorders.
Mercati O, Huguet G, Danckaert A, André-Leroux G, Maruani A, Bellinzoni M, Rolland T, Gouder L, Mathieu A, Buratti J, Amsellem F, Benabou M, Van-Gils J, Beggiato A, Konyukh M, Bourgeois JP, Gazzellone MJ, Yuen RK, Walker S, Delépine M, Boland A, Régnauld B, Francois M, Van Den Abbeele T, Mosca-Boidron AL, Faivre L, Shimoda Y, Watanabe K, Bonneau D, Rastam M, Leboyer M, Scherer SW, Gillberg C, Delorme R, Cloëz-Tayarani I, Bourgeron T.
Mol Psychiatry. 2016
- Genetic and functional analyses demonstrate a role for abnormal glycinergic signaling in **autism**.
Pilorge M, Fassier C, Le Corrionc H, Potey A, Bai J, De Gois S, Delaby E, Assouline B, Guinchat V, Devillard F, Delorme R, Nygren G, Råstam M, Meier JC, Otani S, Cheval H, James VM, Topf M, Dear TN, Gillberg C, Leboyer M, Giros B, Gautron S, Hazan J, Harvey RJ, Legendre P, Betancur C.
Mol Psychiatry. 2016
- Tuning Eye-Gaze Perception by Transitory STS Inhibition.
Saitovitch A, Popa T, Lemaitre H, Rechtman E, Lamy JC, Grévent D, Calmon R, Meunier S, Brunelle F, Samson Y, Boddaert N, Zilbovicius M.
Cereb Cortex. 2016
- Nonrecurrent 17p11.2p12 Rearrangement Events that Result in Two Concomitant Genomic Disorders: The PMP22-RAI1 Contiguous Gene Duplication Syndrome.
Yuan B, Harel T, Gu S, Liu P, Burglen L, Chantot-Bastaraud S, Gelowani V, Beck CR, Carvalho CM, Cheung SW, Coe A, Malan V, Munnich A, Magoulas PL, Potocki L, Lupski JR.
Am J Hum Genet. 2015
- From the genetic architecture to synaptic plasticity in **autism** spectrum disorder.
Bourgeron T.
Nat Rev Neurosci. 2015 Sep;16(9):551-63
- Olfactory stem cells reveal MOCOS as a new player in **autism** spectrum disorders.

Féron F, Gepner B, Lacassagne E, Stephan D, Mesnage B, Blanchard MP, Boulanger N, Tardif C, Devèze A, Rousseau S, Suzuki K, Izpisua Belmonte JC, Khrestchatisky M, Nivet E, Erard-Garcia M.

Mol Psychiatry. 2015

- Preeclampsia, placental insufficiency, **autism**, and antiphospholipid antibodies.
Carbillon L, Lachassinne E, Mekinian A.
JAMA Pediatr. 2015
- Neuroanatomical Diversity of Corpus Callosum and Brain Volume in Autism: Meta-analysis, Analysis of the Autism Brain Imaging Data Exchange Project, and Simulation.
Lefebvre A¹, Beggiano A¹, Bourgeron T², Toro R
Biol Psychiatry. 2015 Jul 15;78(2):126-34. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.02.010. Epub 2015 Feb 17.
- An Early Postnatal Oxytocin Treatment Prevents Social and Learning Deficits in Adult Mice Deficient for Magel2, a Gene Involved in Prader-Willi Syndrome and **Autism**.
Meziane H, Schaller F, Bauer S, Villard C, Matarazzo V, Riet F, Guillon G, Lafitte D, Desarmenien MG, Tauber M, Muscatelli F.
Biol Psychiatry. 2015
- Dendritic channelopathies contribute to neocortical and sensory hyperexcitability in Fmr1(-/y) mice.
Zhang Y, Bonnan A, Bony G, Ferezou I, Pietropaolo S, Ginger M, Sans N, Rossier J, Oostra B, LeMasson G, Frick A.
Nat Neurosci. 2014
- De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy.
Nava C, Dalle C, Rastetter A, Striano P, de Kovel CG, Nabbout R, Cancès C, Ville D, Brilstra EH, Gobbi G, Raffo E, Bouteiller D, Marie Y, Trouillard O, Robbiano A, Keren B, Agher D, Roze E, Lesage S, Nicolas A, Brice A, Baulac M, Vogt C, El Hajj N, Schneider E, Suls A, Weckhuysen S, Gormley P, Lehesjoki AE, De Jonghe P, Helbig I, Baulac S, Zara F, Koelman BP; EuroEPINOMICS RES Consortium, Haaf T, LeGuern E, Depienne C.
Nat Genet. 2014
- Cntnap4 differentially contributes to GABAergic and dopaminergic synaptic transmission.
Karayannis T, Au E, Patel JC, Kruglikov I, Markx S, Delorme R, Héron D, Salomon D, Glessner J, Restituto S, Gordon A, Rodriguez-Murillo L, Roy NC, Gogos JA, Rudy B, Rice ME, Karayiorgou M, Hakonarson H, Keren B, Huguet G, Bourgeron T, Hoeffler C, Tsien RW, Peles E, Fishell G.
Nature. 2014 May 25.
- 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. 2014 Feb 7;343(6171):675-9.
- Reelin, an extracellular matrix protein linked to early onset psychiatric diseases, drives postnatal development of the prefrontal cortex via GluN2B-NMDARs and the mTOR pathway.
Iafrati J, Orejarena MJ, Lassalle O, Bouamrane L, Gonzalez-Campo C, Chavis P.
Mol Psychiatry. 2014 Apr
- SHANK3 mutations identified in autism lead to modification of dendritic spine morphology via an actin-dependent mechanism.
Durand CM, Perroy J, Loll F, Perrais D, Fagni L, Bourgeron T, Montcouquiol M, Sans N.
Mol Psychiatry. 2012 Jan;17(1):71-84

- Converging evidence for an association of ATP2B2 allelic variants with **autism** in male subjects.
Carayol J, Sacco R, Tores F, Rousseau F, Lewin P, Hager J, Persico AM.
Biol Psychiatry. 2011 Nov 1;70(9):880-7
- Early, time-dependent disturbances of hippocampal synaptic transmission and plasticity after in utero immune challenge.
Escobar M, Crouzin N, Cavalier M, Quentin J, Roussel J, Lanté F, Batista-Novais AR, Cohen-Solal C, De Jesus Ferreira MC, Guiramand J, Barbanel G, Vignes M.
Biol Psychiatry. 2011
- Mutations of the UPF3B gene, which encodes a protein widely expressed in neurons, are associated with nonspecific mental retardation with or without **autism**.
Laumonnier F, Shoubbridge C, Antar C, Nguyen LS, Van Esch H, Kleefstra T, Briault S, Fryns JP, Hamel B, Chelly J, Ropers HH, Ronce N, Blesson S, Moraine C, Géczy J, Raynaud M.
Mol Psychiatry. 2010 Jul;15(7):767-76
- Key role for gene dosage and synaptic homeostasis in **autism** spectrum disorders.
Toro R, Konyukh M, Delorme R, Leblond C, Chaste P, Fauchereau F, Coleman M, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T.
Trends Genet. 2010 Aug;26(8):363-72

Livret Atelier Autisme du 19 juin 2014

aviesan
alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé

**ITMO Neurosciences,
sciences cognitives, neurologie,
psychiatrie**

Atelier autisme : de l'intégration synaptique à la communication sociale

Jeudi 19 juin 2014

**Musée Dapper
35 bis, rue Paul-Valéry, Paris 16^e**



ATELIER AUTISME : DE L'INTEGRATION SYNAPTIQUE A LA COMMUNICATION SOCIALE

- 9h-9h15 **Introduction**
Étienne Hirsch, Bernard Poulain, Catherine Barthelemy,
Frédérique Bonnet-Brilhault
- 9h15-11h15 **SESSION I - Mécanismes moléculaires et neuronaux**
 - 9h15-9h50 La variabilité génétiques des autismes
Thomas Bourgeron, Institut Pasteur, Paris
 - 9h50-10h25 Rôle de la neuroinflammation dans la
physiopathologie des troubles Autistiques
Pierre Gressens, Hôpital Robert-Debré, Paris
 - 10h25-11h Dynamique cérébrale oscillatoire et cognition
Olivier Bertrand, CRNL, Lyon
 - 11h-11h15 **Discutants** : Nathalie George, ICM, Paris
Serge Romana, Hôpital Necker, Paris
- 11h15-11h30 **Pause café**
- 11h35-13h00 **SESSION II - Réseaux neuronaux « cibles »**
 - 11h35-12h10 Les réseaux de la sensibilité au changement :
lien physiopathologique entre le génotype
et le phénotype ? **Frédérique Bonnet-Brilhault**,
Frédéric Laumonier, Inserm, CHRU Bretonneau,
Tours

- 12h10-12h45 Stimulation magnétique transcranienne et autisme : implication du sillon temporal supérieur dans la perception sociale normale et pathologique
Monica Zilbovicius, Hôpital Necker, Paris

- 12h45-13h00 **Discutants** : **Julie Grezes**, ENS, Paris,
Manuel Bouvard, CHU, Bordeaux

- 13h00-14h30 Déjeuner

- 14h30-16h00 **SESSION III - Des mécanismes moléculaires à la thérapeutique**

- 14h30-15h05 Oxytocin modulation in healthy and in autistic brain
Angela Sirigu, Centre de neuroscience cognitive, Bron

- 15h05-15h40 Gènes et activité neuronale dans la maturation cérébrale et l'autisme
Yehezkel Ben-Ari, INMED, Marseille

- 15h40-16h00 **Discutants** : **Jacqueline Nadel**, CNRS, Paris
Catherine Barthelemy, Inserm, Tours

- 16h00-17h00 **Table ronde**
Catherine Barthelemy, **Bernard Bioulac**, **Frédérique Bonnet-Brilhault**, **Étienne Hirsch**, **Marie-Louise Kemel**, **Marie-Odile Krebs**, **Marion Leboyer**, **Bernard Poulain** et intervenants de la journée

- 17h00-18h00 Cocktail

FINANCEMENT DE PROJETS

Afin de favoriser la recherche translationnelle, l'Institut Thématique Multi-Organisme (ITMO) Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie organise un atelier « **Autisme : de l'intégration synaptique à la communication sociale** ».

Cet atelier s'inscrit dans les priorités stratégiques de l'ITMO qui ont été définies dans sa contribution au document de Stratégie Nationale de Recherche que vous pouvez consulter sur notre site web. En Europe, avec 800 Milliard d'€/an, les maladies du cerveau et du système nerveux représentent le premier poste de dépense de santé toutes pathologies confondues. Les enjeux médicaux sont donc immenses et l'ITMO a proposé deux priorités: 1- **Comprendre le fonctionnement / dysfonctionnement du système nerveux et des organes des sens** (développement, maturation, vieillissement) **en interaction avec le génome et l'environnement**. 2- **Identifier les mécanismes à l'origine des maladies neurologiques, psychiatriques et des organes des sens pour de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques au travers d'une recherche translationnelle performante**.

Des recherches récentes ouvrent de nouvelles pistes vers la compréhension des mécanismes cérébraux impliqués dans la genèse de l'autisme. L'enjeu de cet atelier qui réunira scientifiques et cliniciens experts du domaine, est de dégager des orientations vers des thérapies ciblées.

Pour initier cette démarche, l'ITMO Neurosciences propose de financer soit **deux projets de recherche** translationnelle d'un montant de 15 000 euros chacun soit un projet de structuration de la communauté « Autisme ». La décision du type de financement sera prise lors de la table ronde qui clôturera cet atelier.

Si l'option financement de projet est adoptée, vous trouverez les conditions et les renseignements pratiques pour répondre à cet appel à financement de projet sur le site de l'ITMO au lien suivant à partir du 26 juin 2014: <https://itneuro.aviesan.fr/index.php?pagendx=715>

M. Etienne Hirsch & M. Bernard Poulain



Co-directeurs de l'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie

INTRODUCTION

CATHERINE BARTHELEMY

FRÉDÉRIQUE BONNET-BRILHAULT

L'Institut Thématique Multi-Organismes (ITMO) Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie organise cet atelier « Autisme » qui réunit une communauté de praticiens et chercheurs de divers champs disciplinaires très engagés dans des travaux cliniques et biologiques ouvrant des perspectives novatrices pour la compréhension et le traitement de cette pathologie.

L'autisme est un syndrome qui se caractérise dès le plus jeune âge, classiquement avant 3 ans, et tout au long de la vie, par des altérations des fonctions essentielles de communication et d'adaptation sociale. Ces troubles sont partagés par des personnes très différentes selon leur degré de sévérité mais aussi du fait de leur association à d'autres pathologies : retard mental et maladies neurologiques en particulier. On parle maintenant de trouble du spectre de l'autisme (TSA, DSM-5 2013). Ce trouble neuro-développemental, reconnu comme handicap en France depuis 1996 par la loi Chossy, constitue un enjeu majeur de santé publique : 1 nouveau né sur 150 serait concerné selon la Haute autorité de santé (HAS, 2012). Le diagnostic est clinique, encore trop souvent tardif. Il n'existe ni marqueur biologique ni thérapeutique spécifique validée à ce jour.

A la lumière de récents résultats de la recherche, de nouvelles pistes sont ouvertes vers l'identification des mécanismes cérébraux impliqués dans la genèse de ce syndrome. Les données issues notamment de travaux d'imagerie structurale et fonctionnelle cérébrale, de biologie cellulaire et moléculaire sous-tendent les nouvelles hypothèses physiopathologiques. Par exemple, des anomalies anatomo-fonctionnelles cérébrales apparaissent comme les témoins de perturbations très précoces dans les cascades neurodéveloppementales. Plusieurs centaines de gènes codant des protéines agissant notamment sur la structure et la fonction synaptique sont à l'étude. De plus, l'environnement proche de la cellule neuronale pourrait être affecté et l'implication d'altérations de nature neuro-inflammatoire et d'hyperactivation microgliale est suspectée.

Via les synapses et les réseaux neuronaux, l'enjeu est, pour les scientifiques et les cliniciens de l'autisme de dégager des orientations vers des thérapeutiques ciblées. Cet atelier prend place au moment où le gouvernement français met en œuvre le 3ème plan « Autisme » 2013-2017. Il s'inscrit parfaitement dans les objectifs « Recherche » de celui-ci.

SESSION 1

**MÉCANISMES MOLÉCULAIRES
ET NEURONAUX**

GENETIC BUFFERING AND SYNAPTIC HOMEOSTASIS IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS

THOMAS BOURGERON

*Human Genetics and Cognitive Functions, Institut Pasteur,
CNRS URA 2182,
Univ. Paris Diderot*

The diagnosis of autism spectrum disorders (ASD) is based on impairments in reciprocal social communication, and repetitive behaviours. But beyond this unifying definition lies an extreme degree of clinical and genetic heterogeneity. Our previous studies pointed at one synaptic pathway associated with the disorder. Among the causative genes, synaptic cell adhesion molecules (neuroligins and neurexins) and scaffolding proteins (SHANK3) are crucial for synapse formation/maintenance as well as correct balance between inhibitory and excitatory synaptic currents. In parallel, we identified genetic mutations that disrupt the serotonin-N-acetylserotonin-melatonin signalling in a subset of patients. This pathway is known to have pleiotropic effects, which include the regulation of circadian rhythms such as sleep-wake cycles, the modulation of synaptic circuits, as well as the protection against free radicals and brain injury.

In this presentation, I will present recent results coming from human genetics and mouse models studies that shed new light on the inheritance of ASD and on the phenotypic consequences of a synaptic defect. Based on these results, I propose that abnormal genetic buffering and synaptic homeostasis are risk factors for ASD. Genetic buffering is the ability of a genome to accumulate mutations without phenotypic impact. Synaptic homeostasis is the ability to regulate the level of synaptic strength through a cross talk between the pre- and post-synaptic sides. At the genome level, both the genetic background (the frequent variants observed in the genome) and the rare or private deleterious mutations might act in concert to increase the risk of ASD. Similarly at the synapse, both a weak homeostatic control and the presence of deleterious components of the synapse might act in concert to increase the risk of a synaptic disorder. If synaptic homeostasis is altered in ASD, environmental factors that influence this regulatory process could also modulate its severity. For example, the impact of a synaptic mutation causing an imbalance of excitatory/inhibitory currents could be revealed or amplified by an alteration of the serotonin-N-acetylserotonin-melatonin pathway and/or abnormal sleep homeostasis.

To date, we know little on the genetic/epigenetic and environmental factors that can alter synaptic homeostasis and how these factors interact with each other to increase the risk for ASD. Our main goal is now to understand why some genomes can buffer deleterious synaptic mutations while other cannot. This knowledge should improve the diagnosis, care and integration of patients with ASD.

ROLE DE LA NEUROINFLAMMATION DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES AUTISTIQUES

PIERRE GRESSENS

UMR 1141 Inserm-Université Paris Diderot, Paris
Centre for the Developing Brain, KCL, Londres, RU

Des mutations dans plusieurs gènes, des translocations génomiques, et des variations du nombre de copies ont été impliquées dans les troubles autistiques (TA), mais chaque facteur génétique n'est responsable que d'une petite fraction de cas (Betancur, Brain Res 2011;1380:42). En outre, il est évident que les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans la pathogenèse des TA (Gradbrucker, Front Psychiatry 2013;3:118). Il est donc essentiel de développer et caractériser de nouveaux modèles des TA qui intègrent les facteurs environnementaux impliqués dans l'augmentation de l'incidence des TA et d'élucider les mécanismes moléculaires par lesquels ils conduisent à un phénotype de TA. Cela nous permettrait de mettre en évidence l'existence de mécanismes communs par lesquels les facteurs environnementaux modulent les facteurs génétiques, ce qui devrait conduire à un meilleur dépistage des patients à risque et à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Un facteur environnemental fortement associée aux TA est la naissance prématurée, les bébés prématurés ayant un risque 10 fois plus élevé de développer des TA comparé à des enfants nés à terme (Moster et al, N Engl J Med 2008;3:262). Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents ne sont pas connus mais différents éléments ont émergé dans de la littérature, nous permettant de formuler ensuite des hypothèses : i) la naissance prématurée spontanée se déroule le plus souvent dans un contexte de chorioamniotite conduisant à un syndrome inflammatoire fœtal et néonatal (Goldenberg et al, Lancet 2008;371:75); ii) différentes équipes ont montré un lien expérimental entre inflammation fœtale et développement ultérieur de signes comportementaux compatibles avec les TA (Depino, Mol Cell Neurosci 2013;53:69; Meyer et al, Pediatr Res 2011;69:33); iii) les gènes identifiés dans l'autisme codent pour plusieurs d'entre eux pour des protéines synaptiques suggérant fortement que les TA sont des maladies de la connectivité et du fonctionnement synaptique (Delorme et al, Nat Med 2013;19:685); iv) des travaux récents ont démontré que les cellules microgliales (macrophages du cerveau) sont essentielles pour la maturation synaptique normale (Kettenmann et al, Neuron 2013;77:10); v) les modèles animaux ont permis de montrer que ces cellules microgliales s'activaient fortement en cas d'inflammation périnatale, cette activation

massive ayant un impact potentiellement délétère sur la production and stabilisation synaptiques ; vi) il existe de plus en plus de preuves de l'implication spécifique du cervelet dans les TA ; vii) chez l'homme, il y a une croissance rapide du cervelet durant le troisième trimestre qui est perturbée par un accouchement prématuré (Rakic, J Comp Neurol 1971;141:283).

Une hypothèse originale basée sur ces différents éléments de preuve propose que la neuroinflammation chez les prématurés dérégule le développement normal du cerveau, incluant la modulation par la microglie du développement des synapses, ce qui conduit à des troubles du comportement tels qu'observés dans les TA. Ces anomalies de développement cérébral induites par la neuroinflammation périnatale toucheraient différentes structures cérébrales mais en particulier le cervelet et le télencéphale.

DYNAMIQUE CEREBRALE OSCILLATOIRE ET COGNITION

OLIVIER BERTRAND

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, équipe DYCOG

Les processus mentaux sont connus pour activer des réseaux distribués de structures cérébrales spécialisées. Bien que les techniques de neuroimagerie fournissent des images de plus en plus précises de ces réseaux dans diverses situations sensorielles et cognitives, les mécanismes neuronaux sous-tendant leur dynamique d'activation et d'interactions sont encore mal connus.

Depuis plusieurs années, une hypothèse de travail propose que la coopération à l'intérieur et entre aires cérébrales impliquées dans un même processus pourrait s'appuyer sur la synchronisation dynamique des populations neuronales sous-jacentes, sur un mode oscillatoire en particulier dans les gammes de fréquence beta et gamma (20-150 Hz). Cette hypothèse est étayée par des résultats expérimentaux obtenus à différents niveaux d'observation : enregistrements de potentiels d'action ou de potentiels de champs proches chez l'animal, et à des niveaux intermédiaires - mésoscopiques - (électro-encéphalographie stéréotaxique intracérébrale, SEEG) ou plus macroscopiques (electro- et magnéto-encéphalographie de surface, EEG-MEG) chez l'Homme. Les activités oscillatoires générées par un stimulus peuvent avoir différentes dynamiques temporelles, et peuvent être modulées par des processus « bottom-up » ou « top-down », liés par exemple à l'intégration perceptive, l'attention ou la mémoire. Elles peuvent être limitées à des aires sensorielles de bas-niveau (synchronisation locale) ou encore distribuées sur des réseaux plus étendus pour des processus de plus haut niveau (interactions à longue distance). Les couplages (synchronisations, par exemple) oscillatoires entre régions cérébrales, ou les couplages entre bandes de fréquences pourraient participer à la construction dynamique de réseaux fonctionnels.

Parmi les rythmes corticaux enregistrés en EEG, MEG ou SEEG, les rythmes alpha (8-12 Hz) semblent également jouer un rôle important dans les processus attentionnels, en particulier lors de l'anticipation et la prédiction d'un stimulus cible. Dans ces mêmes gammes de fréquences, il a été montré que les rythmes sensorimoteurs mu et beta présentent une désynchronisation lors de l'exécution d'actions et également lors de leur observation. Ces suppressions de mu et de beta pourraient refléter l'activation de systèmes de neurones miroirs qui par la simulation intérieure de l'action observée donneraient accès à la compréhension de l'action (y compris la prédiction de l'action à venir et l'inférence de l'intention de l'autre dans un contexte d'interactions sociales).

Ces activités oscillatoires observées dans différentes situations sensorielles et cognitives constituent des marqueurs intéressants donnant la possibilité de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques des troubles envahissants du développement et de l'autisme.

Ces troubles sont caractérisés par des difficultés à décoder les intentions des autres, qui pourraient être liés à des dysfonctionnements du système des neurones miroirs. Si l'étude des désynchronisations des rythmes mu et beta a pour but de tester cette hypothèse chez ces patients, l'évaluation des couplages oscillatoires à large échelle pourrait renseigner sur des possibles déficits de connectivité fonctionnelle dans ces pathologies.

A termes, une meilleure compréhension du substrat neurophysiologique des dysfonctionnements observés dans l'autisme permettrait de proposer des pistes thérapeutiques nouvelles, comme des approches de type « Neurofeedback Training » ciblant certains réseaux oscillatoires par exemple.

SESSION 2

RÉSEAUX NEURONAUX « CIBLES »

**LES RESEAUX DE LA SENSIBILITE AU CHANGEMENT :
LIEN PHYSIOPATHOLOGIQUE ENTRE LE GENOTYPE ET LE PHENOTYPE ?
FRÉDÉRIQUE BONNET-BRILHAULT 1,2,4**

MARIE GOMOT 1,4

FRÉDÉRIC LAUMONNIER 1,3,4

¹ *UMR "Imagerie et cerveau", Inserm U930, équipe 1 « Autisme », équipe 2 « Neurogénétique et Neurométabolome »*

² *Centre Universitaire de Pédiopsychiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Tours*

³ *Service de génétique, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Tours*

⁴ *Université François Rabelais, Tours*

L'hétérogénéité des phénotypes cliniques associés aux mutations NLGN4X illustre la nécessité d'identifier des étapes intermédiaires pour avancer dans la compréhension du mécanisme physiopathologique des TSA. Deux patients porteurs de mutation du gène NLGN4X, l'une exonique associée à une perte de fonction, et l'autre localisée au niveau du promoteur et associée à une surexpression de la protéine, ont été explorés sur le plan comportemental, cognitif et neurophysiologique. Ces patients au profil cognitif et développemental très différents partagent une même expression de symptômes clés de l'autisme ainsi qu'un pattern atypique de réaction au changement identifié précédemment avec la méthode des Potentiels Evoqués Auditifs.

Cet indice neurophysiologique reflète la mise en jeu de réseaux neuronaux impliquant les zones frontales et notamment le cortex cingulaire antérieur. Les études chez l'animal ont montré l'implication de la transmission glutamatergique (récepteur NMDA) dans ces réseaux de la perception du changement.

Le séquençage de l'exome a par ailleurs identifié chez chacun de ces patients des mutations associées impliquant dans un cas un récepteur postsynaptique glycinergique, et dans l'autre un facteur de la régulation de la structure chromatinienne récemment impliqué dans l'autisme. L'ensemble de ces résultats confortent la stratégie adoptée pour avancer dans la compréhension de la physiopathologie des TSA. Celle-ci doit maintenant se développer dans le cadre plus général d'un projet collaboratif associant notamment des études pré-cliniques.

STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE ET AUTISME : IMPLICATION DU SILLON TEMPORAL SUPERIEUR DANS LA PERCEPTION SOCIALE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

MONICA ZILBOVICIUS

Unité INSERM, U1000, Necker, Paris

L'autisme est caractérisé par des troubles majeurs de la communication et de l'interaction sociale. Des résultats en imagerie cérébrale suggèrent que des anomalies situées au niveau du sillon temporal supérieur (STS) seraient impliquées dans les troubles sociaux de l'autisme. Le STS est impliqué dans la cognition sociale chez le sujet sain. Ainsi, les anomalies anatomo-fonctionnelles apparaissant précocement au cours du développement cérébral pourraient constituer une des premières étapes dans la cascade du dysfonctionnement neuronal de l'autisme.

La stimulation magnétique transcranienne répétée (rTMS) est une technique utilisée à la fois dans la recherche en neuroscience cognitive et en thérapeutique dans certaines affections psychiatriques et neurologiques. Elle consiste à appliquer une impulsion magnétique sur le cerveau à travers le crâne de façon non-invasive et indolore en plaçant une bobine à la surface de la tête. Dans le cadre de la recherche en neuroscience cognitive, on s'intéresse aux modifications entraînées par la TMS dans les performances cognitives afin de mieux préciser le rôle fonctionnel de la région concernée. L'intensité de la stimulation et la fréquence des trains d'impulsions délivrées peuvent être contrôlées (fréquence < 1 Hz = effet inhibiteur; fréquence > 3 Hz = effet excitateur).

Nous étudions l'effet inhibiteur et excitateur de la TMS appliqué au niveau du sillon temporal supérieur chez des sujets sains et chez des sujets porteurs d'un autisme. Cet effet est mesuré par le comportement visuel face à des scènes sociales, avec la méthode d'eye-tracking. Chez les témoins, une TMS inhibitrice au niveau du STS devrait entraîner une diminution de la direction du regard vers la région des yeux. Chez les patients, une TMS excitatrice devrait entraîner une augmentation du regard dans cette région.

L'étude chez les témoins a été réalisée montrant l'existence d'un effet de la TMS sur la perception sociale. En effet, suite à l'inhibition du STS à droite par la TMS les sujets regardent significativement moins les yeux par rapport à la mesure de base. Cet effet n'a pas été observé dans les conditions contrôle (stimulation simulée). En termes statistiques, l'ANOVA a montré un effet de la TMS inhibitrice sur les fixations en direction des yeux ($F(1, 14) = 7.97$; $p = 0.01$).

Cela montre qu'il est possible de moduler l'activité du STS par la TMS avec des effets comportementaux mesurables sur les paramètres de perception sociale. L'étude chez les personnes avec autisme est en cours.

SESSION 3

**DES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES
À LA THÉRAPEUTIQUE**

OXYTOCIN MODULATION OF HEALTHY AND AUTISTIC BRAIN

ANGELA SIRIGU

Centre de Neuroscience Cognitive, CNRS, UMR 5229, Bron

Social skills require specific cognitive and emotional competences. Recently, it has been suggested that oxytocin, a neuromodulator, may constitute the neurobiological basis of human attachment and affiliation. In this talk I will discuss the body and brain mechanisms activated by the oxytocinergic system to promote social motivation and will try to outline the intricate interaction between oxytocin and other neurotransmitters such as serotonin also implicated in socialisation behaviour and like oxytocin in the regulation of the avoidance/approach balance. Finally, I will discuss the effects of intranasal oxytocin administration in autism and its therapeutic potential for this syndrome.

GENES ET ACTIVITE NEURONALE DANS LA MATURATION CEREBRALE ET L'AUTISME

YEHEZKEL BEN-ARI

INMED/INSERM et CEO Neurochlore

Dès les phases les plus précoces les neurones sont actifs et les courants ioniques comme les patrons de décharge suivent une séquence maturative. Nous avons proposé 2 concepts, i) que l'activité constitue un checkpoint de la construction validant le programme (Ben-Ari & Spitzer 2010) et ii) que des déviations de ces séquences produisent un arrêt de ces séquences entraînant la genèse de courants électriques immatures dans un cerveau adulte : le concept de Neuro-archéologie (Ben-Ari 2008). Ces deux concepts sont à l'origine de nos travaux. En effet, partant de la découverte de la baisse massive de chlore intracellulaire et du shift GABA excitateur à Inhibiteur à la naissance dus aux actions de l'ocytocine (Tyzio et al 2006), nous avons découvert que ce shift était abolit dans 2 modèles animaux d'autisme : l'X Fragile et le modèle produit par le valproate in utero (Tyzio et al 2014). De plus, si l'on administre un diurétique pendant la naissance afin de restaurer les taux de chlore bas et une inhibition GABAergique puissante pendant la naissance, on réduit des semaines plus tard, les taux de chlore, le GABA inhibiteur, des activités de réseau normales, et on réduit aussi les signatures comportementales de l'autisme (idem). De plus, si l'on bloque les récepteurs à l'ocytocine pendant la naissance chez un animal naïf, on reproduit l'ensemble des signes de l'autisme sur le plan électro-physiologique et comportemental chez l'adulte. En d'autres termes, la polarité du GABA et l'efficacité de l'inhibition pendant la naissance ont des effets déterminants et à long terme et participent à la pathogenèse de l'autisme. En parallèle, nous avons conduit des essais cliniques montrant que le diurétique Bumétanide améliore le syndrome autistique (54 enfants, essai double aveugle- Lemonnier et al) et un large essai approuvé par IEMA est en cours dans 5 centres.

En conclusion, ces travaux montrent l'importance de mieux comprendre les séquences maturatives et comment elles sont déviées par des mutations génétiques et/ou des insultes environnementales. A l'évidence, c'est à partir de cette connaissance que l'on pourra proposer des approches thérapeutiques innovantes. A terme, la combinaison d'un diagnostic précoce et de traitements combinés de type comportemental et avec des agents qui comme la bumétanide réduisent les activités perturbatrices que l'on pourra offrir des traitements à ces maladies gravement invalidantes qui pour l'instant n'ont pas de traitements.

Références

- Ben-Ari Y, Spitzer NC. Phenotypic checkpoints regulate neuronal development. Trends Neurosci. 2010 Nov;33(11):485-92.
- Ben-Ari Y. Neuro-archaeology: pre-symptomatic architecture and signature of neurological disorders. Trends Neurosci. 2008 Dec;31(12):626-3
- Tyzio R, Cossart R, Khalilov I, Minlebaev M, Hübne CA, Represa A, Ben-Ari Y, Khazipov R. Maternal oxytocin triggers a transient inhibitory switch in GABA signaling in the fetal brain during delivery. Science 2006 Dec 15; 314 (5806) :1788-92.
2. 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. Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring. Science. 2014 Feb 7;343(6171):675-9.
- Lemonnier et al. a A randomized controlled study on the treatment of autism with bumetanide Translational Psychiatry 2012, 2 e202.

