

aviesan

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

ITMO Neurosciences,
sciences cognitives, neurologie, psychiatrie

Colloque

« RESEAU RECHERCHE AUTISME »



**Dynamique et pathologie
du neuro-développement dans l'autisme,
du fœtus à l'adulte : fenêtres critiques,
dysfonctionnements pivots**

10 février 2017

Avec le parrainage de l'Académie Nationale de Médecine

CEA ◊ CHRU ◊ CNRS ◊ CPU ◊ INRA ◊ INRIA ◊ INSERM ◊ INSTITUT PASTEUR ◊ IRD
ARIIS ◊ CIRAD ◊ EFS ◊ FONDATION MERIEUX ◊ INERIS ◊ INSTITUT CURIE ◊ INSTITUT MINES-TELECOM ◊ IRBA ◊ IRSN ◊ UNICANCER



Réseau Recherche autisme

Dynamique et pathologie du neuro-développement
dans l'autisme, du fœtus à l'adulte :
fenêtres critiques, dysfonctionnements pivots

Avec le parrainage de l'Académie nationale de médecine

Vendredi 10 février 2017

Salle des séances
Académie nationale
de médecine

16, rue Bonaparte, Paris 6^e

- 09h00 - 09h15 **Accueil**
Monsieur le Secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine,
Daniel Couturier
- 09h15 - 09h35 **Introduction**

 - Monsieur le Président de l'Académie nationale de médecine,
Claude Jaffiol
 - Messieurs les directeurs de l'ITMO Neurosciences, sciences
cognitives, neurologie, psychiatrie, **Etienne Hirsch et Bernard
Poulain**
- 09h35 - 10h25 **Le « Réseau Recherche autisme »**

 - **Catherine Barthélémy**, coordinatrice du réseau
 - Parrainage **Eric Courchesne**, San Diego
- 10h25 - 11h00 **Période péri-natale, prématurité : interactions précoces
gène-environnement**
Pierre Gressens
- 11h00 - 11h20 **Pause-café**
- 11h20 - 11h55 **Trajectoires de développement : explorations
neurofonctionnelles et corrélations biocliniques**
Frédérique Bonnet-Brilhault
- 11h55 - 12h45 **Présentation des associations/fondations ayant manifesté
leur intérêt à ce réseau :**
L'ARAPI, L'Association Les Amis d'Arthur, L'Association Monaco
Disease Power, La Fondation Bettencourt Schueller, Fondation de
France, La Fondation Malakoff Mederic, La Fondation Niarchos,
La Fondation Orange, La Fondation Planiol

- ▶ 12h45 - 14h00 Pause déjeuner
- ▶ 14h00 - 14h35 **Trajectoire évolutive de l'adolescence à l'âge adulte des troubles du spectre autistique**
Marie-Odile Krebs
- ▶ 14h35 - 15h10 **Explorations des anomalies immuno-inflammatoires dans les troubles du spectre autistique**
Marion Leboyer / Ryad Tamouza
- ▶ 15h10 - 15h50 **Forces transversales**
 - ▶ 15h10 - 15h30 Technologies d'exploration et thérapies émergentes
Jacqueline Nadel
 - ▶ 15h30 - 15h50 Modèles animaux primates, influence de l'ocytocine dans la pathologie de l'autisme
Angela Sirigu
- ▶ 15h50 - 16h30 **Table ronde / discussion générale**
Appels d'offres/financements...
- ▶ 16h30 - 17h00 Cocktail

Biographies

Introduction

Bernard Poulain, Directeur de l'ITMO Neuroscience, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie de l'Alliance nationale française pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan)



Bernard Poulain est né en 1958, à Avallon. Il a préparé sa thèse de doctorat sur les mécanismes de régulation de l'acétylcholine sous la supervision de Ladislav Tauc et est Docteur de l'Université Pierre et Marie-Curie à Paris (1986). Il a défendu son HDR sur les mécanismes d'actions des neurotoxines clostridiales en 1996 (Université de Strasbourg).

Il est directeur de recherche au CNRS et est actuellement co-responsable de l'équipe Physiologie des réseaux de neurones à l'Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives à Strasbourg (CNRS, en association à l'Université de Strasbourg).

Les travaux de recherche de B. Poulain sont principalement dédiés à la compréhension des aspects fondamentaux de la transmission synaptique en se concentrant sur les mécanismes cellulaires et moléculaires des formes de plasticité présynaptique fonctionnelle et sur les mécanismes par lesquels des toxines bactériennes affectent la transmission synaptique ou attaquent les cellules neurales.

B. Poulain a exercé plusieurs directions/codirections de structures. Depuis 2009, il est Directeur Adjoint Scientifique de l'Institut des Sciences Biologiques du CNRS (Paris) où il est responsable des Neurosciences et Cognition. Depuis 2012, il est aussi co-directeur de l'Institut Thématique Multi-Organismes "Neurosciences et sciences Cognitives, Neurologie et Psychiatrie" de l'Alliance nationale française pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan). En 2013 il a été élu Directeur du Neuropôle de Strasbourg.

Etienne Hirsch, Directeur de l'ITMO Neuroscience, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie de l'Alliance nationale française pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan)



Etienne Hirsch est un neurobiologiste qui développe une recherche sur la maladie de Parkinson et les troubles apparentés. Il a obtenu une thèse de l'Université Paris VI (Pierre et Marie Curie) en 1988.

Il est le directeur de l'institut multithématique Neurosciences, sciences cognitives, neurologie et psychiatrie de l'INSERM et de l'alliance pour les sciences de la vie et de la santé (AVISAN), le directeur adjoint du centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), le chef de l'équipe "Thérapeutique expérimentale de la maladie de Parkinson" à l'ICM à l'hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris et depuis Novembre 2014 Président du comité recherche du plan national maladies neurodégénératives.

Son travail a pour objectif de comprendre les causes de la dégénérescence neuronale dans la maladie de Parkinson avec un focus sur le rôle des cellules gliales, de l'inflammation et de l'apoptose. Il cherche aussi à comprendre les causes de cette dégénérescence et comment elle conduit à la symptomatologie de la maladie.

Il est membre de nombreux conseils scientifiques et a été président de la Société des Neurosciences. Il a obtenu de nombreux prix dont le prix de la Tourette Syndrome Association en 1986, Prix Young researcher de l' European Society for Neurochemistry en 1990, Grand Prix de l'Académie de Sciences, Prix de la Fondation pour la recherche biomédicale « Prix François Lhermitte » en 1999, Chevalier de l'ordre des palmes académiques en 2009, Prix Raymond et Aimée Mandé l'académie nationale de médecine en 2011, élu membre de l'académie nationale de pharmacie en 2011. Il est auteur de plus de 200 articles dans des revues à comité de lecture.

Pr. Catherine Barthélémy, coordonnatrice du « Réseau recherche Autisme »



Parcours médical et de recherche

Médecin pédiatre, psychiatre et physiologiste, Catherine, Barthélémy est actuellement Professeur Émérite à la Faculté de Médecine, Université François Rabelais de Tours, Chef de service honoraire au CHRU de Tours.

Après ses études de médecine sur le site Bretonneau du CHRU de Tours, Catherine Barthélémy a fait une partie de ses recherches au Collège de France à Paris, puis elle est revenue à Tours où elle a exercé au Centre Hospitalier Universitaire.

Catherine Barthélémy s'est spécialisée dans le domaine de l'autisme et est arrivée à la tête de l'équipe « Autisme » dans l'unité Inserm « Imagerie et Cerveau ». **Elle a été nommée professeur en 1992.**

Elle a obtenu une renommée internationale pour ses recherches en neurosciences et sa connaissance du handicap. Chef de service et responsable de l'équipe Inserm: « Autisme et troubles du développement » pendant 20 ans (1992-2011), elle a mis au point des méthodes d'observation pour l'évaluation clinique du fonctionnement et des besoins des enfants avec autisme dès le plus jeune âge et tout long de la vie. Elle a objectivé des particularités cérébrales neuro- sensorielles et motrices très handicapantes chez ces enfants. Enfin elle a développé et diffusé, avec l'équipe du CHRU de Tours, une méthode de rééducation neuro-fonctionnelle précoce de la communication : la Thérapie d'Échange et de Développement recommandée par la Haute autorité de Santé (HAS, 2012). Depuis avril 2015 elle est membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine.

Elle a participé à la création de l'association pour la recherche sur l'autisme et la prévention des inadaptations l'Arapi qui associe à parité parents et professionnels.

Les avancées dans le domaine de la compréhension de l'autisme et de sa prise en charge se sont ainsi fondées sur un véritable partenariat thérapeutique avec les parents. La contribution de Catherine Barthélémy pour modifier les regards et les pratiques dans le domaine de l'autisme, pour développer la recherche est ancrée dès le départ dans cette alliance.

Actualisation et développement des pratiques médicales : Catherine Barthélémy a fortement contribué à faire évoluer les pratiques de diagnostic, de soin et d'éducation dédiés à l'autisme de la petite enfance à l'âge adulte. Elle a dirigé la rédaction d'un ouvrage médical qui aborde pour la première fois en France l'autisme dans sa perspective vie

entière - **Barthélémy C**, Bonnet-Brilhault F (2010).L'autisme : de l'enfance à l'âge adulte. (Editions Lavoisier, Paris) 205 pages.

Au plan national, elle assure des fonctions d'expert auprès de divers organismes nationaux et internationaux pour la pratique médicale en Psychiatrie de l'enfant, dans l'autisme en particulier. Elle a participé à différents comités de pilotage de l'HAS pour la rédaction des recommandations sur l'autisme depuis 2008 (coprésidence du comité de pilotage pour l'état des lieux de 2008 à 2010). Elle est membre du comité national de suivi du plan autisme 2013-2017.

Elle a également contribué à la révision du chapitre consacré aux troubles du développement pour la classification internationale de diagnostic des maladies mentales (DSM5).

Activités de recherche et expertise scientifique : A la tête de l'équipe Inserm « Autisme » à l'Université de Tours, Catherine Barthélémy a montré que les troubles de communication sociale des personnes avec autisme étaient liés à des anomalies du fonctionnement de base de réseaux cérébraux sensoriels et moteurs. Ces troubles neurologiques altèrent dès le plus jeune âge les interactions de l'enfant autiste avec autrui. A partir de ces résultats scientifiques, elle a complété l'approche thérapeutique de rééducation fonctionnelle de la communication (Thérapie d'Echange et de Développement) qu'elle avait mis au point dès les années 80 et a proposé des explorations cliniques et cérébrales pour l'évaluation des effets thérapeutiques chez les enfants suivis.

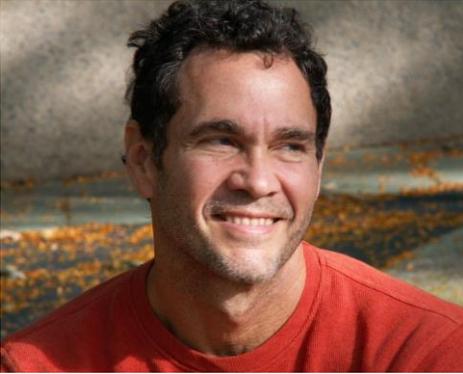
Distinctions honorifiques et prix

Palmes Académiques : Officier, juillet 1999 ; **Légion d'Honneur** : Officier, mai 2016 ; **Académie Nationale de Médecine** : Correspondant, avril 2015 ; **Prix d'Honneur de l'INSERM** : décembre 2016

Quelques références bibliographiques :

1. Bourreau Y, Roux S, Gomot M, Bonnet-Brilhault F, and **Barthélémy C** (2009). Validation of the Repetitive and Restricted Behaviour Scale in Autism Spectrum Disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry* 18, 675-682.
2. Hernandez N, Metzger A, Magne R, Bonnet-Brilhault F, Roux S, **Barthélémy C**, and Martineau J (2009). Exploration of Core Features of a Human Face by Healthy and Autistic Adults Analyzed by Visual Scanning. *Neuropsychologia* 47, 1004-1012.
3. Bruneau N, Roux S, Cléry H, Rogier O, Bidet-Caulet A, and **Barthélémy C** (2013). Early Neurophysiological Correlates of Vocal Versus Non-Vocal Sound Processing in Adults. *Brain Research* 1528, 20-27.
4. Gomot M, Blanc R, Cléry H, Roux S, **Barthélémy C**, and Bruneau N (2011). Candidate Electrophysiological Endophenotypes of Hyper-Reactivity to Change in Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 41, 705-714.
5. Meaux E, Hernandez N, Carreau-Martin I, Martineau J, **Barthélémy C**, Bonnet-Brilhault F, and Batty M (2014). Event-Related Potential and Eye Tracking Evidence of the Developmental Dynamics of Face Processing. *European Journal of Neuroscience* 39, 1349-1362.
6. Laumonier F, Barthélémy C, Bonnet-Brilhault F, Andres CR, Vourc'h P (2015) Mutation screening of the ubiquitin ligase gene RNF135 in french patients with autism. *Psychiatr Genet* 25(6):263-7.

Pr. Eric Courchesne, parrain du « Réseau recherche Autisme »



Eric Courchesne is Professor of Neurosciences in the School of Medicine at the University of California San Diego (UCSD) and Co-Director of the UCSD Autism Center of Excellence.

He is a leading expert on brain structural and functional abnormalities associated with autism.

His research has identified behavioral and neurobiological markers of autism that will allow for earlier diagnosis, more accurate prognosis and treatment leading to better clinical outcomes. His studies integrate behavioral, developmental, genetic, neuroanatomical and neurofunctional findings. His brain imaging studies have identified brain structures that are abnormal at infancy in autism and elucidated patterns of abnormal growth from infancy through adulthood. He discovered that an important biotype of autism involves early brain overgrowth, and his subsequent studies have identified the functional genomic causes of this. His studies also discovered that a key neuropathology in autism is activated microglia present in a substantial subtype of ASD individuals by ages 2 years. This finding has implications for etiology, neurobiological processes, and long-term prognosis.

Dr. Courchesne and colleagues have recently discovered specific brain activity patterns that underlie better and poorer language outcome in ASD toddlers. His MRI study of longitudinal development in ASD during the first years of life was named one of the Top Ten Autism Research Studies of 2010 by the IACC and his fMRI study of ASD toddlers was named one of the Top 10 of 2011 by the IACC. Dr. Courchesne's studies of brain tissue have discovered in children with ASD a 67% excess of prefrontal neurons, dysregulation of genetic mechanisms that control neuron numbers and patterning, and novel cellular and laminar defects in the frontal cortex. These novel specific findings are the first to conclusively demonstrate that autism begins in the womb. Other studies by Courchesne and his colleagues have identified highly accurate diagnostic genomic biomarkers of ASD in 1 to 3 year olds. His research aims to translate this new genomic evidence into a clinical test for the early screening for risk of autism in infants.

Dr. Courchesne's studies have resulted in over 200 publications and his research has been published in JAMA, Science, Lancet, Neuron, Brain, and the New England Journal of

Medicine. His work has been supported by grants from NIMH, NINDS, NICHD, Autism Speaks, and the Simons Foundation.

1. E. Courchesne, C.M. Karns, H.R. Davis, R. Ziccardi, R.A. Carper, Z.D. Tigue, H.J. Chisum P. Moses, K. Pierce, C. Lord, A.J. Lincoln, S. Pizzol. Schreiberman, R.H. Haas, N.A. Akshoomoff, and R.Y. Courchesne, Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder An MRI study, *Neurology* 2001; 57:245-254
2. Eric Courchesne and Karen Pierce, Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Current Opinion in Neurobiology* 2005, 15:225–230
3. Elizabeth Redcay, and Eric Courchesne, Deviant fMRI patterns of brain activity to speech in 2–3 year-old children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 2008, 64(7): 589–598.
4. Eric Courchesne, Peter R. Mouton, Michael E. Calhoun, Katerina Semendeferi, Clelia Ahrens-Barbeau, Melodie J. Hallet, Cynthia Carter Barnes, Karen Pierce, Neuron Number and Size in Prefrontal Cortex of Children With Autism. *JAMA*. 2011;306(18):2001-2010
5. Rich Stoner, Maggie L. Chow, Maureen P. Boyle, Susan M. Sunkin, Peter R. Mouton, Subhojit Roy, Anthony Wynshaw-Boris, Sophia A. Colamarino, Ed S. Lein, and Eric Courchesne; Patches of Disorganization in the Neocortex of Children with Autism. *N Engl J Med* 2014; 370:1209-19
6. Michael V. Lombardo, Karen Pierce, Lisa T. Eyler, Cindy Carter Barnes, Clelia Ahrens-Barbeau, Stephanie Solso, Kathleen Campbell, and Eric Courchesne; Different Functional Neural Substrates for Good and Poor Language Outcome in Autism. *Neuron* 2015, 86, 567–577
7. Tiziano Pramparo, Karen Pierce, Michael V. Lombardo, Cynthia Carter Barnes, Steven Marinero, Clelia Ahrens-Barbeau, Sarah S. Murray, Linda Lopez, Ronghui Xu, Eric Courchesne, Prediction of Autism by Translation and Immune/Inflammation Coexpressed Genes in Toddlers From Pediatric Community Practices. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):386-394.
8. Tiziano Pramparo, Michael V Lombardo, Kathleen Campbell, Cynthia Carter Barnes, Steven Marinero, Stephanie Solso, Julia Young, Maisi Mayo, Anders Dale, Clelia Ahrens-Barbeau, Sarah S Murray, Linda Lopez, Nathan Lewis, Karen Pierce & Eric Courchesne. Cell cycle networks link gene expression dysregulation, mutation, and brain maldevelopment in autistic toddlers. *Mol Syst Biol* (2015) 11: 841
9. Stephanie Solso, Ronghui Xu, James Proudfoot, Donald J. Hagler Jr., Kathleen Campbell, Vijay Venkatraman, Cynthia Carter Barnes, Clelia Ahrens-Barbeau, Karen Pierce, Anders Dale, Lisa Eyler, and Eric Courchesne, Diffusion Tensor Imaging Provides Evidence of Possible Axonal Overconnectivity in Frontal Lobes in Autism Spectrum Disorder Toddlers. *Biological Psychiatry* 2016; 79:676–684

Quatre grands axes

Période péri-natale, prématurité : interactions précoces gène-environnement

Dr Pierre Gressens, Directeur de recherche Inserm



Né en 1965, Pierre Gressens a reçu son diplôme de docteur en médecine à la Faculté de médecine de l'Université Catholique de Louvain en 1989 et son agrégation de l'enseignement supérieur à la même faculté en 1995. Il a en outre obtenu une spécialisation en neurologie pédiatrique. Il a effectué un stage de recherche post-doctoral avec le professeur Henry Webster deF aux NIH (Etats-Unis). Il travaille à l'hôpital Robert Debré depuis 1995, et à Londres depuis 2009.

Actuellement, **Pierre Gressens est le directeur de l'UMR 1141 Inserm-Université Diderot, coordinateur du Département Hospitalo-**

Universitaire PROTECT, co-directeur du Laboratoire International Associé (avec l'Indian Institute of Sciences, Bangalore, Inde), directeur adjoint de la Fondation PremUP, attaché dans le service de neurologie pédiatrique à l'Hôpital Robert Debré à Paris, et professeur de neurologie fœtale et néonatale au King's College of London. Il est également vice-doyen pour la recherche de la Faculté de Médecine Diderot.

Il a publié plus de 256 articles originaux (index H = 52) et plus de 170 articles de synthèse et chapitres de livres. Plus de 310 conférences invitées et séminaires sont à son crédit. Il a participé au dépôt de 4 brevets. Le Dr Gressens a reçu plusieurs prix dont le Prix Jean Hamburger de la Ville de Paris, le Prix Roger de Spoelberch pour les Neurosciences, et le Prix FRM Fondation Guillaumat-Piel.

Le laboratoire du Dr Gressens a été impliqué dans les aspects fondamentaux et appliqués de la recherche dans le domaine des maladies du cerveau en développement. Il a proposé de nouveaux concepts pour la compréhension de la physiopathologie des lésions cérébrales néonatales et de ses conséquences neurologiques et psychiatriques. Ses intérêts actuels visent à améliorer les stratégies thérapeutiques pour traiter ces lésions cérébrales.

Sélection de dix publications originales

1. Gressens P, Hill JM, Gozes I, Fridkin M, Brenneman DE. Growth factor function of vasoactive intestinal peptide in whole mouse cultured embryos. **Nature**, 1993, 362: 155-158.

2. Gressens P, Hill JM, Paindaveine B, Gozes I, Fridkin M, Brenneman DE. Blockade of vasoactive intestinal peptide function in early mouse embryo induces a severe microcephaly. **J. Clin. Invest.**, 1994, 94: 2020-2027.
3. Gressens P, Marret S, Hill JM, Brenneman DE, Gozes I, Fridkin I, Evrard P. Vasoactive intestinal peptide prevents excitotoxic hypoxic-like cell death in the murine developing brain. **J. Clin. Invest.**, 1997, 100: 390-397.
4. Baes M, Gressens P, Baumgart E, Casteels M, Franssen M, Carmeliet P, Evrard P, Fahimi D, Declercq PE, Collen D, Van Veldhoven PP, Mannaerts GP. Peroxisome deficiency induces abnormal brain development and intrauterine growth retardation in Zellweger mice. **Nat. Genet.**, 1997, 17: 49-57.
5. Laudenbach V, Calo G, Guerrini R, Lamboley G, Benoist JF, Evrard P, Gressens P. Nociceptin/orphanin FQ exacerbates excitotoxic white matter lesions in the murine neonatal brain. **J. Clin. Invest.**, 2001, 107: 457-466.
6. Passemard S, El Ghouzzi V, Nasser H, Verney C, Vodjdani G, Lacaud A, Lebon S, Laburthe M, Robberecht P, Nardelli J, Mani S, Verloes A, Gressens P*, Lelièvre V*. VIP blockade disrupts Mcph1-Chck1 signaling leading to microcephaly in mice. **J. Clin. Invest.**, 2011, 121: 3071-3087.
7. Carlsson Y*, Schwendimann L*, Vontell R, Rousset C, Wang X, Lebon S, Charriaud-Marlangue C, Supramaniam V, Hagberg H*, Gressens P*, Jacotot E*. Genetic inhibition of caspase-2 reduces hypoxic-ischemic and excitotoxic neonatal brain injury. **Ann. Neurol.**, 2011, 70: 781-789.
8. Favrais G, van de Looij Y, Fleiss B, Ramanantsoa N, Bonnin P, Stoltenburg-Didinger G, Lacaud A, Saliba E, Dammann O, Gallego J, Sizonenko S, Hagberg H, Lelièvre V*, Gressens P*. Systemic inflammation disrupts the developmental program of the white matter. **Ann. Neurol.**, 2011, 70: 550-565.
9. Kaindl AK*, Degos V*, Peineau S*, Gouadon E, Chhor, V, Loron G, Le Charpentier T, Josserand J, Ali C, Vivien D, Collingridge GL, Lombet A, Issa L, Rene F, Loeffler JP, Kavelaars A, Verney C, Mantz J, Gressens P. Activation of microglial NMDA receptors triggers inflammation and neuronal cell death. **Ann. Neurol.**, 2012, 72 : 536-549.
10. Degos V, Peineau S*, Nijboer C*, Kaindl AM, Sigaut S, Favrais G, Plaisant F, Teissier N, Gouadon E, Lombet A, Saliba E, Collingridge GL, Maze M, Nicoletti F, Heijnen C, Mantz J, Kavelaars A*, Gressens P*. GRK2 and group I mGluR mediate inflammation-induced sensitization to excitotoxic neurodegeneration. **Ann. Neurol.**, 2013, 73 : 667-678.

Trajectoires de développement : Explorations neurofonctionnelles et corrélations biocliniques

Pr Frédérique Bonnet-Brilhault



Frédérique Bonnet-Brilhault, médecin psychiatre, professeur de neurophysiologie à la Faculté de Médecine de l'Université François Rabelais de Tours est chef de service du Centre Universitaire de Pédopsychiatrie du CHRU de Tours, médecin coordonnateur du Centre de Ressources Autisme de la Région Centre et responsable de l'Equipe « Autisme » de l'Unité INSERM 930.

L'équipe INSERM qu'elle dirige a pour projet de préciser, dans l'autisme, les relations qui existent entre les anomalies comportementales, cognitives et socio émotionnelles et les dysfonctionnements neuronaux sous-jacents. Pour ce faire, ce groupe développe des méthodes originales d'évaluation des différents secteurs du développement et met en œuvre des techniques non invasives d'explorations neurofonctionnelles pour étudier le fonctionnement cérébral. Ces recherches concernent non seulement les enfants mais également les adultes avec autisme et ce quelle que soit la sévérité de leur autisme et du retard éventuellement associé. Ces recherches concernent également l'évaluation des processus de maturation cérébrale au cours de la thérapie et ont pour but d'objectiver les modifications des réseaux neuronaux liées aux interventions thérapeutiques.

L'équipe Autisme a ainsi publié sur les cinq dernières années, plus de 60 articles dans des revues internationales, et a rédigé 40 chapitres de livres et coordonné 4 ouvrages.

Principales publications dans le domaine de l'autisme

1. Fletcher-Watson S, Apicella F, Auyeung B, Beranova S, Bonnet-Brilhault E, Canal-Bedia R, Charman T, Chericoni N, Conceicao IC, Davies K, Farroni T, Gomot M, Jones E, Kaale A, Kapica K, Kawa R, Kylliainen A, Larsen K, Lefort-Besnard J, Malvy J, Manso de Dios S, Markovska-Simoska S, Millo I, Miranda N, Pasco G, Pisula E, Raleva M, Roge B, Salomone E, Schjolberg S, Tomalski P, Vicente AM, Yirmiya N (2017) Attitudes of the Autism Community to Early Autism Research. **Autism** 21(1):61-74.

2. Bonnet-Brilhault 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 (2016) GABA/Glutamate synaptic pathways targeted by integrative genomic and electrophysiological explorations distinguish autism from intellectual disability. **Mol Psychiatry** 21(3):411-8.
3. Salomone E, Beranova S, Bonnet-Brilhault F, Lauritsen MB, Budisteanu M, Buitelaar J, Canal-Bedia R, Felhosi G, Fletcher-Watson S, Freitag C, Fuentes J, Gallagher L, Primo PG, Gliga F, Gomot M, Green J, Heimann M, Jonsdottir SL, Kaale A, Kawa R, Kylliainen A, Lemcke S, Markovska-Simoska S, Marschik PB, McConachie H, Moilanen I, Muratori F, Narzisi A, Noterdaeme M, Oliveira G, Oosterling I, Pijl M, Pop-Jordanova N, Poustka L, Roeyers H, Roge B, Sinzig J, Vicente A, Warreyn P, Charman T (2016) Use of Early Intervention for Young Children with Autism Spectrum Disorder across Europe. **Autism** 20(2):233-49.
4. Thillay A, Lemaire M, Roux S, Houy-Durand E, Barthélémy C, Knight RT, Bidet-Caulet A, Bonnet-Brilhault F (2016) Atypical brain mechanisms of prediction according to uncertainty in autism. **Front Neurosci** doi: 10.3389/fnins.2016.00317.
5. Bruneau N, Bidet-Caulet A, Roux S, Bonnet-Brilhault F, Gomot M (2015) Asymmetry of temporal auditory T-complex: Right ear-left hemisphere advantage in Tb timing in children. **Int J Psychophysiol** 95(2):94-100.
6. Thillay A, Roux S, Gissot V, Carreau-Martin I, Knight RT, Bonnet-Brilhault F, Bidet-Caulet A (2015) Sustained attention and prediction: distinct brain maturation trajectories during adolescence. **Front Hum Neurosci** 9:519. doi: 10.3389/fnhum.2015.00519.
7. Guimard-Brunault M, Hernandez N, Roche L, Roux S, Barthelemy C, Martineau J, Bonnet-Brilhault F (2013) Back to Basic: Do Children with Autism Spontaneously Look at Screen Displaying a Face or an Object? **Autism Res Treatment** doi:10.1155/2013/835247:835247.
8. Bidet-Caulet A, Barbe PG, Roux S, Viswanath H, Barthelemy C, Bruneau N, Knight RT, Bonnet-Brilhault F (2012) Dynamics of Anticipatory Mechanisms During Predictive Context Processing. **Eur J Neurosci** 36(7):2996-3004.
9. Cortese S, Castelnau P, Morcillo C, Roux S, Bonnet-Brilhault F (2012) Psychostimulants for Adhd-Like Symptoms in Individuals with Autism Spectrum Disorders. **Expert Rev Neurother** 12(4):461-73.
10. Martineau J, Hernandez N, Hiebel L, Roche L, Metzger A, Bonnet-Brilhault F (2011) Can Pupil Size and Pupil Responses During Visual Scanning Contribute to the Diagnosis of Autism Spectrum Disorder in Children? **J Psychiatr Res** 45(8):1077-82.

Trajectoire évolutive de l'adolescence à l'âge adulte des troubles du spectre autistique

Pr. Marie-Odile Krebs



Le Pr Marie-Odile Krebs est Professeur de Psychiatrie à la Faculté de Médecine Paris Descartes, Praticien Hospitalier et chef de Service Hospitalo-Universitaire au Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris et présidente de l'Institut de Psychiatrie (CNRS GDR 3557).

Elle dirige le Service Hospitalo Universitaire-S14) qui s'est spécialisé dans les pathologies résistantes, les troubles cognitifs et leur remédiation et les pathologies du jeune adulte. Sous son initiative, a été mis en place le premier centre spécialisé dans l'évaluation diagnostique et thérapeutique des adolescents et jeunes

adultes en France, le C'JAAD, sur le modèle des centres d'intervention précoce des pays anglo-saxons.

Equipe pionnière dans ce domaine, les travaux de recherche associés à cette activité visent à identifier les processus sous tendant l'entrée dans la psychose, afin de repérer plus tôt les sujets nécessitant une prise en charge spécifique et d'identifier des cibles thérapeutiques à visée préventive.

Auteur de plus de 200 publications, elle codirige l'équipe « Physiopathologie des maladies psychiatriques », au Centre de Psychiatrie et Neurosciences (UMR 894 Inserm, Université Paris Descartes) et coordonne l'Institut de Psychiatrie (GDR 3557, www.institutdepsychiatrie.org), consortium national de recherche en psychiatrie. Ses travaux sont centrés sur la compréhension des interactions entre une vulnérabilité développementale et génétique et les facteurs d'environnement (en particulier le stress, le cannabis) qui mènent aux troubles psychiatriques majeurs (psychose, schizophrénie, troubles anxieux et dépressifs sévères). En adoptant une approche translationnelle et intégrative, son objectif est d'identifier les facteurs influençant l'évolutivité des troubles avec comme but ultime d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques à visée préventive ou permettant une réponse durable dans les troubles psychiatriques résistants. Le Pr MO Krebs a reçu en 2014 le premier Prix de la Fondation Philippe et Maria Halphen, Grand Prix de l'Académie des Sciences.

Principales publications dans le domaine de l'autisme

1. Kebir O*, Chaumette B*, Rivollier F, Miozzo F, Lemieux Perreault LP, Barhdadi A, Provost S, Plaze M, Bourgin J, the ICAAR team, Gaillard R, Mezger V, Dube MP, **Krebs MO** : Methylomic changes during conversion to psychosis Mol Psychiatry, 2016 Apr 26. doi: 10.1038/mp.2016.53.
2. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, Gallinat J, Giedd J, Grayson D, Heinrichs M, Kahn R, **Krebs MO**, Leboyer M, Lewis D, Marin O, Marin P, Meyer-Lindenberg A, McGorry P, McGuire P, Owen MJ, Patterson P, Sawa A, Spedding M, Uhlhaas P, Vaccarino F, Wallestedt C and Weinberger D : Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives, Nat Rev Drug Disc, 2016 Jul;15(7):485-515.
3. Chaumette, B., Kebir, O., Mam-Lam-Fook, C., Morvan, Y., Bourgin, J., Godsil, B.P., Plaze M., Gaillard, R., Jay, T. M., Krebs, MO. Salivary cortisol in early psychosis: new findings and meta-analysis Psychoneuroendocrinology 2016 Oct 16; 63:262-270.
4. Renard J, Vitalis T, Rame M, **Krebs MO**, Lenkei Z, Le Pen G, Jay TM. Chronic cannabinoid exposure during adolescence leads to long-term structural and functional changes in the prefrontal cortex. Eur Neuropsychopharmacol. 2016 Jan;26(1):55-64.
5. Alexandre C, Chaumette B, Martinez G, Christa L, Dupont JM., Kebir O, Gaillard R, Amado I, **Krebs MO**. Paradoxical improvement of schizophrenic symptoms by a dopaminergic agonist : an example of personalized psychiatry in a CNV carrying patient. Biol Psychiatry. 2015 Oct 8. pii: S0006-3223(15)00813-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.09.017.
6. Chan MK, **Krebs MO**, Cox D, Guest PC, Yolken RH, Rahmoune H, Rothermundt M, Steiner J, Leweke FM, van Beveren NJ, Niebuhr DW, Weber NS, Cowan DN, Suarez-Pinilla P, Crespo-Facorro B, Mam-Lam-Fook C, Bourgin J, Wenstrup RJ, Kaldate RR, Cooper JD, Bahn S. Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. Transl Psychiatry. 2015 Jul 14;5:e601.
7. **Krebs MO**, Morvan Y, Jay T, Gaillard R, Kebir O. Psychotomimetic effects at initiation of cannabis use are associated with cannabinoid receptor 1 (CNR1) variants in healthy students. Mol Psychiatry. 2014 Jan 21. doi: 10.1038/mp.2013.188.
8. Gay O, Plaze M, Oppenheim C, Mouchet-Mages S, Gaillard R, Olié JP, **Krebs MO**, Cachia A. Cortex Morphology in First-Episode Psychosis Patients With Neurological Soft Signs. Schizophrenia Bull 2013 Jul;39(4):820-9. (IF 8,48)
9. Girard S, Gauthier J, Noreau N, Xiong L, Zhou S, Jouan L, Dionne-Laporte A, Spiegelman D, Henrion E, Diallo O, Thibodeau P, Bachand I, Bao JYJ, Tong AMY, Lin CH, Millet B, Jaafari N, Joobar R, Dion PA, Lok Si, **Krebs MO***, Rouleau GA*. Increased exonic *de novo* mutation rate in individuals with schizophrenia. Nat Genet. 2011 Jul 10;43(9):860-3

Explorations des anomalies immuno-inflammatoires dans les troubles du spectre autistique

Pr. Marion Leboyer



Marion Leboyer est professeur de psychiatrie à l'université Paris Est Créteil, responsable du pôle de psychiatrie et d'addictologie des Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, directeur du DHU PePSY, et directeur du laboratoire de "Psychiatrie Translationnelle" Inserm U955, France.

Elle est également directeur opérationnel de la fondation FondaMental (www.fondation-FondaMental.org).

Son domaine de recherche est principalement orienté vers l'amélioration de la compréhension du terrain génétique et environnemental en cause dans les maladies psychiatriques sévères utilisant des outils comme la génétique, l'immunologie, l'imagerie ou l'épidémiologie. Elle a publié plus de 400 articles internationaux (H factor = 85). Dans le domaine de l'autisme, elle a contribué à la découverte des premières mutations des gènes synaptiques en collaboration avec l'équipe de Thomas Bourgeron, à la mise en évidence d'anomalie de la connectivité cérébrale, à la description des dysfonctionnements socio-cognitifs et récemment à la découverte d'anomalies immuno-inflammatoires.

Principales publications dans le domaine de l'autisme

1. JAMAIN S, QUACH H, BETANCUR C, RÅSTAM M, GILLBERG C, LEBOYER M, GILLBERG C, BOURGERON T, & the PARIS study, Mutations of the X-linked neuroligins *NLGN3* and *NLGN4* are associated with autism. **Nature Genetics**, 31 March 2003, 34, 27-29
2. ANDARI E, DUHAMEL J-R, ZALLA T, HERBRECHT E, LEBOYER M, SIRIGU, A Promoting Social Behaviour with Oxytocin in High-Functioning Autism Spectrum Disorders **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2010 Mar 2;107(9):4389-94.
1. ZALLA T, BARLASSINA L, BUON M, LEBOYER M. Moral judgment in adults with autism spectrum disorders. **Cognition**. 2011 Oct;121(1):115-26.
2. LEBLOND CS, ET AL Genetic and functional analyses of SHANK2 mutations suggest a multiple hit model of autism spectrum disorders. **PLoS Genet**. 2012 Feb;8(2):e1002521.
3. DELORME R, EY E, TORO R, LEBOYER M, GILLBERG C, BOURGERON T., Progress toward treatments for synaptic defects in autism. **Nat Med**. 2013 Jun;19(6):685-94.
4. GESUNDHEIT B, ROSENZWEIG JP, NAOR D, LERER B, ZACHOR DA, PROCHÁZKA V, MELAMED M, KRISTT DA, STEINBERG A, SHULMAN C, HWANG P, KOREN G, WALFISCH A, PASSWEG JR, SNOWDEN JA, TAMOUZA R, LEBOYER M, FARGE-BANCEL D, ASHWOOD P., Immunological and autoimmune considerations of Autism Spectrum Disorders. **J Autoimmun**. 2013 Aug;44:1-7.
5. FORGEOT D'ARC B, RAMUS F, LEFEBVRE A, BROTTIER D, ZALLA T, MOUKAWANE S, AMSELLEM F, LETELLIER L, PEYRE H, MOUREN MC, LEBOYER M, DELORME R., Atypical Social Judgment and Sensitivity to Perceptual Cues in Autism Spectrum Disorders. **J Autism Dev Disord**. 2014 Aug 23
6. ANDARI E, RICHARD N, LEBOYER M, SIRIGU A, Adaptive coding of the value of social cues with oxytocin, an Fmri study in autism spectrum disorder, **Cortex**. 2016 Jan 19;76:79-88. doi: 10.1016

Forces transversales

Technologies d'exploration et thérapies émergentes

Dr Jacqueline Nadel, Directeur de recherche CNRS émérite



Centre Emotion, Département de Psychiatrie, GH Pitié-Salpêtrière, Pavillon Clérambault, 47 Bd de l'Hôpital F-75013 Paris

ICM, Lab Social and Affective Neuroscience, F-75013 Paris, France

Email: jacqueline.nadel@upmc.fr

Jacqueline Nadel est directeur de recherche CNRS émérite au Centre Emotion, Département de Psychiatrie de La Salpêtrière.

Elle est particulièrement investie dans des programmes interdisciplinaires interfaçant les neurosciences sociales, la psychologie cognitive, la robotique épigénétique et les interventions cliniques en faveur des personnes non verbales présentant un autisme sévère. Ses études sont basées sur des dispositifs innovants exploitant les ressources des nouvelles technologies (hyperscanning, morphing, double interface video, robot, environnement virtuel). Ces dispositifs sont destinés à servir une approche en ligne des paramètres non verbaux de la communication, en particulier sur la base de l'imitation réciproque.

Jacqueline Nadel est l'auteur de nombreux articles et la coordinatrice d'ouvrages collectifs parus à Cambridge University Press et Oxford University Press. Son ouvrage 'Imiter pour grandir' édité par Dunod en 2011, a été publié en 2014 chez Oxford University Press dans une version anglaise actualisée sous le titre 'How imitation boots development in infancy and ASD' et une version italienne 'Imitare per crescere' vient de paraître chez Giovanni Fioriti à Rome.

Par ailleurs, elle dirige le journal scientifique ENFANCE, coordonne le réseau interdisciplinaire Autisme-Science, et est un expert pour des projets scientifiques EU.

Principales publications dans le domaine de l'autisme

1. DELAVEAU, P., ARZOUNIAN, D., ROTGE, J-Y, **NADEL, J.** & FOSSATI, P. (2015). Does imitation act as an oxytocin nebulizer in autism spectrum disorder? *Brain*, doi:10.1093/brain/awv060.
2. HAN, B., TIJUS, C., LE BARILLIER, F., & **NADEL, J.** (2015). Morphing technique reveals intact perception of object motion and disturbed perception of emotional

expressions in low-functioning adolescents with ASD. *Research in developmental disabilities*, 47, 393-403.

3. DUMAS, G. KELSO, J.A.S., & **NADEL, J.** (2014). Tackling the social cognition paradox through multiscale approaches. *Frontiers in Psychology*, July, online.
4. MAGRELLI, S., NORIS, B., JERMANN, P., ANSERMET, F., HENTSCH, F., **NADEL, J.**, & BILLARD, A. (2013). A wearable camera detects gaze peculiarities during social interactions in young children with Autism Spectrum disorders. *IEEE transactions on autonomous mental development*
5. GRYNSPAN, O., **NADEL, J.**, MARTIN, J-C., SIMONIN, J, BAILLEUL, P., WANG, YUN, GEPNER, D., LEBARILLIER, F., & CONSTANT, J; (2012). Self-monitoring of gaze in High Functioning Autism. *J. Autism Dev. Disord*, DOI 10.1007/s10803-011-1404-9
6. GRYNSPAN, O., SIMONIN, J, MARTIN, J-C., & **NADEL, J.** (2012). Investigating social gaze as an action- perception online performance. *Frontiers in Human Neuroscience*. Special issue: Towards a neuroscience of social interaction, doi: 103389/fnhum.2012.00094.
7. DUMAS, G., LACHAT, F., MARTINERIE, J., **NADEL, J.**, & GEORGE, N. (2011). From social behaviour to brain synchronization: Review and perspectives in hyper-scanning. *IRBM*, 32, 48-53
8. GRYNSPAN, O., **NADEL, J.**, CONSTANT, J., LE BARILLIER, F., CARBONELL, N., SIMONONI, J., MARTIN, JC, & COURGEON, M. (2011). A new virtual environment paradigm for high-functioning autism intended to help attentional disengagement in a social context. *Journal of Physical Therapy Education*. 25, 1, 42-47
9. DUBAL, S., FOUCHER, A., JOUVENT, R., & **NADEL, J.** (2010). Human Brain spots emotion in non humanoid robots. *Social, cognitive and Affective Neuroscience*, March1, doi:10.1093/scan/nsq019
10. DUMAS, G., **NADEL, J.**, SOUSSIGNAN, R., MARTINERIE, J., & GARNERO, L. (2010). Inter-brainsynchronizations during social interaction. *PlosOne*. 5, 8, (on line e12166)

Modèles animaux primates, influence de l'ocytocine dans la pathologie de l'autisme

Dr Angela Sirigu, Directeur de recherche CNRS



Directeur de l'Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, UMR 5229, CNRS, Université de Lyon, Lyon, France.

Notre équipe s'intéresse depuis de nombreuses années à la compréhension des bases cérébrales de l'Autisme. Dans une première étude publiée dans PNAS en 2010 et effectuée en collaboration avec le Prof Leboyer et la Fondation Fondamental, nous avons montré que l'administration d'ocytocine, une hormone que les recherches chez le rongeur ont montrée comme importante pour l'attachement et l'affiliation, améliore le comportement social des patients souffrant d'autisme. Dans la suite de ces travaux nous avons voulu mieux comprendre l'action de l'ocytocine dans le développement cérébral et comportementale.

Dans une deuxième étude nous avons montré que dans la population normale un taux élevé d'ocytocine dans le sang est un indicateur du degré de sociabilité de l'individu. En d'autre terme plus d'ocytocine circule dans notre corps, plus nous expérimentons envie et plaisir d'être avec les autres. Ces résultats suggèrent que l'ocytocine pourrait dès la naissance moduler nos tendances sociales. Dans la même étude nous avons également montré que le taux d'ocytocine corrèle avec le volume des régions impliquées dans la socialisation telle que l'amygdale, une région connue pour le codage de la peur, l'insula, important pour la perception de la douleur d'autrui et le cortex orbitofrontal crucial pour le raisonnement social. Par ailleurs dans une investigation utilisant l'imagerie par Résonance Magnétique (IRMf) nous démontrons que la prise d'ocytocine chez les patients autistes augmente de manière significative l'activité métabolique dans le cortex visuel, une région importante pour la perception visuelle et comme les données chez l'animal le démontrent, cette aire contient beaucoup des récepteurs à l'ocytocine. Ainsi l'ensemble de ces résultats suggèrent que cette hormone pourrait augmenter la sociabilité de l'individu à travers un double mécanisme : d'abord en baissant le seuil de la peur et du stress provoqué par le contact social et en parallèle en favorisant l'émergence d'une conscience perceptive accrue de notre environnement social. Nos études en cours et une récemment publiée (Mottolose et al, PNAS, 2014) montrent une interaction importante entre l'ocytocine et la sérotonine, un neurotransmetteur ayant une action clé dans la physiopathologie de la dépression et l'autisme.

Principales publications dans le domaine de l'autisme

1. Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, **Sirigu A** (2010) Promoting social behavior with oxytocin in high functioning spectrum disorder autism. ***Proc Natl Acad Sci***, 107:4389-94.
2. Andari E, Schneider FC, Mottolese R, Vindras P, Sirigu A. (2012) Oxytocin's Fingerprint in Personality Traits and Regional Brain Volume. ***Cerebral Cortex***. Feb;24(2):479-86.
3. Mottolese R, Redoute J, Costes N, Le Bars D, Sirigu A (2014) Switching brain serotonin with oxytocin. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 111:8637-8642.
4. Andari E, Richard N, Leboyer M, Sirigu A. Adaptive coding of the value of social cues with oxytocin, an fMRI study in autism spectrum disorder. ***Cortex***. 2016 Mar;76:79-88. doi: 10.1016/j.cortex.2015.12.010.
5. Lefevre A, Sirigu A. The two fold role of oxytocin in social developmental disorders: A cause and a remedy? ***Neurosci Biobehav Rev.***, 2016 63:168-76.

Associations/Fondations ayant manifestées leur intérêt à ce réseau

L'ARAPI



L'Association Les Amis d'Arthur



L'Association Monaco Disease Power

**MONACO
DISEASE
POWER**

La Fondation de France

**Fondation
de
France**

La Fondation Malakoff Mederic



La Fondation Orange



La Fondation Planiol



Fondation Planiol

La Fondation Bettencourt Schueller

La Fondation Niarchos

