

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



Jeudi 19 juin 2014

RÉSUMÉS

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



Judi 19 juin 2014

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

▸ 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 Laumonnier, 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-Brilhaut, 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 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.

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 du développement cérébral induites par la neuroinflammation périnatale toucheraient différentes structures cérébrales mais en particulier le cervelet et le télencéphale.

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 transcrânienne 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 Neurosciences 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 utéro (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 randomized controlled study on the treatment of autism with bumetanide Translational Psychiatry 2012, 2 e202.

