

Paris, le 23 janvier 2019

# Dossier de presse

*Le volume du cerveau fœtal  
augmente pendant la parturition  
et la naissance chez l'autiste*



Batiment Beret-Delaage  
Zone Luminy Biotech, Case 922  
13288 Marseille cedex 09

[contact@neurochlore.fr](mailto:contact@neurochlore.fr)  
[neurochlore.fr](http://neurochlore.fr)  
[leblogdebenari.com](http://leblogdebenari.com)



---

## Pyramidal neurons growth and increased hippocampal volume during labor and birth in autism

---

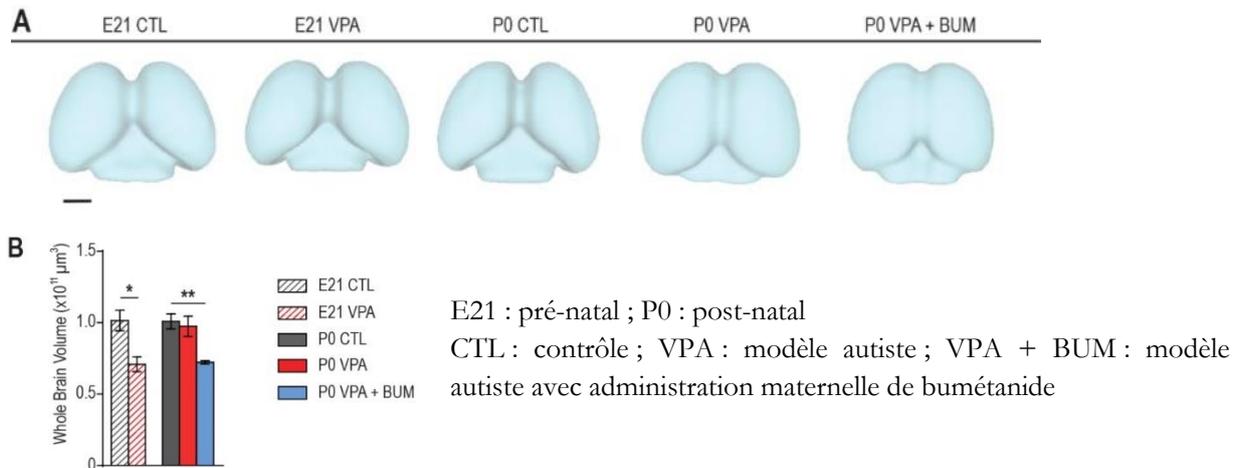
Cloarec et al, *Pyramidal neurons growth and increased hippocampal volume during labor and birth in autism*, Science Advances, 23rd January 2019

**Yehezkel Ben-Ari et l'équipe de Neurochlore démontrent pour la première fois que chez un animal naïf, le volume cortical et des neurones ne sont pas impactés par le travail et la naissance. En revanche, dans un modèle animal d'autisme, le cortex et les neurones sont plus grands que la veille, attestant d'une croissance neuronale pendant le travail et la naissance. La bumétanide, qui atténue le syndrome autistique, réduit cette croissance. L'autisme est donc généré in utero, le mécanisme pathologique impacte la naissance modifiant le cerveau du nouveau-né. Ces observations confirment l'importance de la naissance comme période critique et valide notre approche thérapeutique basée sur la bumétanide pour restaurer l'inhibition.**

La parturition et la naissance sont parmi les processus biologiques les plus complexes chez les mammifères, avec des modifications électriques, immunitaires et du microbiote qui doivent intervenir rapidement. Pourtant, malgré son importance fondamentale et clinique, nous ne savons pas comment le cerveau se prépare à la naissance, et si et comment ce processus est impacté dans l'autisme, affectant alors les premiers contacts entre la mère et l'enfant. Utilisant une technique de transparençisation du cerveau appelée iDISCO qui permet de le visualiser en 3D, nous avons comparé les cerveaux avant et après la naissance, chez des rats naïfs et chez un modèle animal d'autisme. Nous avons également reconstruit des neurones corticaux afin de déterminer s'ils subissent des modifications durant cette période.

*Chez les rats naïfs*, le volume du cerveau et la taille des neurones sont semblables avant et après la naissance. Ces résultats sont en accord avec des observations faites sur des prématurés : le cerveau ne croît pas pendant la naissance, ce qui exerce probablement un rôle protecteur pendant une période vulnérable.

*Dans un modèle animal d'autisme*, à la naissance, les volumes corticaux et les neurones sont plus grands que la veille, suggérant une croissance paradoxale pendant cette période. La bumétanide, dont nous avons montré l'efficacité à atténuer le syndrome autistique chez l'homme et l'animal, abolit cette croissance aberrante. Il est proposé que le mécanisme protecteur qui prépare le cerveau à la naissance est impacté dans l'embryon du futur enfant autiste le rendant plus vulnérable. Ce travail montre l'impact du processus pathogène intra-utérin sur la naissance et illustre l'importance de cette période dans l'autisme.



*Figure : Visualisation et quantification des altérations volumétriques du cerveau*

**Conclusions :** Ces travaux démontrent pour la première fois l'événement intra-utérin qui génère l'autisme impacte le travail et la naissance. Ils confirment le concept de Neuro-archéologie, selon lequel nombre de maladies neurologiques et psychiatriques sont dues aux déviations de la maturation cérébrale produites in utero et/ou pendant la naissance et aux neurones qui n'ont pas mûri à cause de ces événements. Les nouvelles thérapies seront basées sur des agents comme la bumétanide qui bloquent sélectivement l'activité de ces neurones effectuant une chirurgie pharmaceutique sélective.

**Perspectives :** Nous projetons de construire des cartes 3D du cerveau dans différentes maladies neurologiques et psychiatriques et notamment en relation avec la prématurité ou l'inflammation intra-utérine qui augmentent l'incidence de l'autisme. Nous poursuivrons aussi des essais cliniques d'autres maladies développementales partant du même concept de Neuro-Archéologie.



---

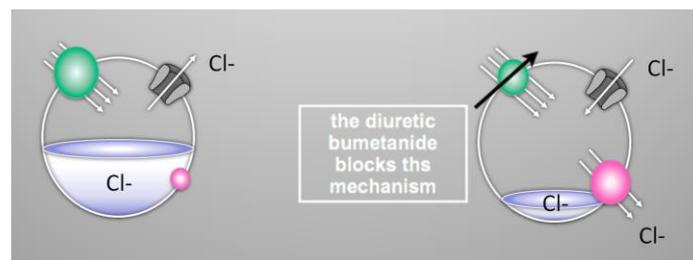
## Le concept de Neuro-archéologie

---

Pendant le développement du cerveau, les neurones se divisent, se différencient et migrent vers leur zone cible pour former des synapses et activer les réseaux neuronaux. Cette séquence d'évènement est contrôlée à la fois par des programmes génétiques et par des facteurs environnementaux. Des altérations de cette séquence dues à des mutations ou des agressions environnementales mènent à la formation de circuits mal connectés. Yehezkel Ben-Ari, qui est à l'origine du concept de Neuro-Archéologie, propose que de nombreuses maladies neurologiques et psychiatriques, telles que l'épilepsie infantile, le retard mental, la maladie de Parkinson ou l'autisme pourraient, au moins en partie, débiter durant les stages précoces du développement, bien avant l'apparition des symptômes.

## Essai clinique : Effets de la bumétanide sur les fonctions neuro-développementales des enfants et adolescents présentant des troubles autistiques

Depuis plusieurs décennies, le professeur Ben-Ari a montré sur des modèles animaux que, dans de nombreuses maladies neurologiques et psychiatriques, les cellules nerveuses avaient des taux élevés de chlore intracellulaire (et non extracellulaire). Ceci entraîne des modifications de l'excitabilité neuronale qui est à la source de nombreuses manifestations cliniques. Il a donc été envisagé qu'un diurétique, qui baisse le chlore dans les cellules notamment au niveau des reins d'où son action diurétique, pourrait atténuer les symptômes délétères.



Suite à cette découverte, un essai clinique a été réalisé sur des enfants souffrant des Troubles du Spectre Autistique.

Une phase IIA (57 enfants de 3 à 11 ans) a été menée avec succès en 2012 par le Pr. Eric Lemonnier, suivi d'une phase IIB (87 enfants de 2 à 18 ans dans 6 centres spécialisés) (*Lemonnier et al, 2012, 2017*).

Le sirop a été administré en double aveugle, personne ne sachant ce qui était administré (sauf l'entreprise qui le distribue). 3 échelles d'évaluation ont été utilisées: la CGI (Clinical Global Impression), faite par le médecin qui examine l'état général de l'enfant et son amélioration sous l'effet du traitement ; la CARS (Childhood Autism Rating Scale), faite par le psychiatre qui évalue tous les mois à partir d'une série de critères si la sévérité du syndrome a été atténuée ou aggravée ; le SRS (Social Responsiveness Scale), faite par les parents à l'aide d'une échelle qu'ils notent en détail (communication, visuelle, mouvements excessifs, comportement général...).

Il y a une atténuation des 3 échelles, avec une nette amélioration de la sociabilité et une baisse des mouvements stéréotypés. Il existe des effets secondaires: diurèse et parfois déshydratation, et surtout baisse du potassium dans le sang (hypokaliémie) qu'il est important de traiter avec du

gluconate de potassium ou une alimentation riche en potassium (bananes). Il y a également eu quelques cas de diarrhée.

Suite à la réussite de cette phase IIB, une phase III finale en Europe est prévue, en collaboration avec Servier (400 enfants de 2 à 18 ans dans plusieurs pays de l'Union). Il s'agit d'une première mondiale, ouvrant la voie au premier traitement pharmaceutique de la maladie.

Les centres français retenus pour cette phase III sont :

---

# Neurochlore

---

## La société

*Une jeune société française spécialisée dans la neurobiologie développementale*

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

## Recherche clinique

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

Neurochlore développe actuellement un traitement, produit en France, qui sera capable d'améliorer les TSA chez l'enfant et l'adolescent. La société a déjà mené avec succès une étude monocentrique (Lemonnier *et al.*, Translational Psychiatry, 2012). Plus récemment, dans le but de confirmer l'efficacité et la tolérance de ce nouveau traitement, un essai clinique de phase II s'est déroulé dans 6 centres français (Lemonnier *et al.*, Translational Psychiatry, 2017). Une étude de phase III randomisée en double aveugle sera bientôt menée qui, si elle est concluante, permettra de faire une demande d'enregistrement auprès des autorités de santé européennes. La durée de traitement sera d'un an, et tous les patients recevront le traitement actif au moins pendant six mois. Pour cet essai, quatre cents patients (enfants et adolescents) seront recrutés dans plusieurs pays européens.

## Recherche fondamentale

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

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



---

# Yehezkel BEN-ARI

---

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

---

## Etudes et diplômes

---

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

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

Diplôme de Master : Université hébraïque de Jérusalem, Israël

---

## Carrière

---

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

Depuis 2011 : Fondateur, Président & Directeur de Neurochlore

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

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

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

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

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

---

## Prix et distinctions

---

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

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

2010 : Grand Prix de la société européenne d'épilepsie

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

2009 : Grand Prix de l'INSERM

2006 : Prix de la Fondation Rotary de France

2002 : Grand Prix de la Santé d'EDF

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

---

## Publications principales

---

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

Plus de 28 000 citations

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

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

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

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

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

---

## Pour plus d'informations

---

[www.leblogdebenari.com](http://www.leblogdebenari.com)

[histoire.inserm.fr/les-femmes-et-les-hommes/yehezkel-ben-ari](http://histoire.inserm.fr/les-femmes-et-les-hommes/yehezkel-ben-ari)

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

Twitter : [@Benari\\_Y](#)

---

## Biographie

---

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

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