

Synapse

Le journal pensé pour être en connexion avec vous

N° 35 - Novembre 2023

Dossier spécial

Tumeurs cérébrales : mieux comprendre leurs spécificités pour parvenir, un jour, à les traiter efficacement

P. 4

Portrait

Pr Marc Sanson
et Dr Emmanuelle Emmanuelle Huillard

P. 11

Recherche

La maladie d'Alzheimer pourrait
trouver son origine dans
le neurodéveloppement

P. 18

Générosité

Un nouveau chapitre transatlantique
initié par Martine Assouline



Les cancers ont longtemps été considérés comme des ennemis redoutables mais indifférenciés, qui colonisent un ou plusieurs organes comme un raz de marée et dont il faut stopper la progression par tous les moyens. Depuis une vingtaine d'années, les chercheurs et les médecins ont considérablement révisé cette conception.

Nous savons maintenant que tous les cancers sont différents, que les traitements très agressifs échouent souvent et que les tumeurs ne sont pas de simples agrégats de cellules anormales, mais d'authentiques écosystèmes miniatures qui se comportent différemment en fonction des patients. Ceci, pour détourner les défenses immunitaires à leur avantage, s'adapter puis résister aux traitements et continuer de croître.

À l'Institut du Cerveau, les chercheurs tentent de mettre à jour les mécanismes qui permettent aux tumeurs cérébrales malignes d'être toujours changeantes et d'échapper aux outils thérapeutiques les plus avancés. Mais pour cerner cette complexité, il faut plusieurs regards. Seule l'étroite collaboration entre chercheurs et cliniciens permet de faire le portrait d'une tumeur particulière – afin de proposer au patient un traitement personnalisé qui attaque la bonne cible et préserve au maximum les tissus sains.

Ces collaborations interdisciplinaires sont aujourd'hui mûres et multiples. Les experts de l'Institut sont maintenant capables d'établir la carte d'identité moléculaire des cellules de glioblastome – le cancer du cerveau le plus fréquent chez l'adulte – dans le but de prédire l'efficacité d'une molécule thérapeutique et de faire bénéficier les patients des composés les plus prometteurs. D'autres projets en cours visent à faciliter le passage des médicaments à travers la barrière hémato-encéphalique ou à mieux caractériser l'environnement inflammatoire de la tumeur.

L'objectif est clair : saisir les mille et une formes que peuvent revêtir les tumeurs cérébrales, anticiper leur progression, leurs points faibles et intervenir de manière rapide et efficace. Il s'agira d'abord d'allonger la durée de vie sans symptômes et d'augmenter le taux de survie – des avancées inestimables pour tous les patients et leur famille. À terme, les progrès les plus spectaculaires sont désormais envisageables. Mais avant d'anticiper l'avenir, nous resterons modestes, prudents et transparents, en toutes circonstances.

Pr Gérard Saillant
Président de l'Institut du Cerveau

Le Brain Fund, fonds d'investissement au profit de l'Institut du Cerveau, clôt une première levée de fonds de 25M €

Créé au printemps 2022 à l'initiative du Comité des Amis de l'Institut du Cerveau, un comité de vingt experts grands donateurs, le Brain Fund est un fonds professionnel de capital investissement (FPCI) dont la mission est de doter l'Institut du Cerveau de ressources financières pérennes, en complément des financements issus des subventions publiques, mécènes, donateurs et testateurs. Géré par la société Impact Partners, il clôt aujourd'hui une première levée de fonds de 25 millions d'euros, qui dépasse les objectifs attendus. Les plus-values de ce premier fonds, qui seront partagées entre l'Institut du Cerveau (80 %) et les souscripteurs (20 %), ne sont pas attendues avant plusieurs années mais nous sommes fiers d'annoncer d'ores et déjà une deuxième levée de fonds pour 2025 et une troisième pour 2028.



European Research Council
Established by the European Commission

Trois jeunes chercheuses et chercheurs, lauréats d'un financement européen

Le Conseil Européen de la Recherche (ERC) a décerné trois de ses prestigieuses bourses « Starting grants » à des chercheuses et chercheurs de l'Institut du Cerveau : Thomas Andrillon (chercheur Inserm) de l'équipe « MOV'IT » pour son projet sur la fatigue « Sleeping Awake, Dormir éveillé », Sara Bizotto, de l'équipe « Génétique et physiopathologie de l'épilepsie » pour son projet « LINMOS » portant sur l'identification des processus cellulaires au cours du développement du cerveau humain et Dafni Hadjieconomou, cheffe d'une équipe dédiée à l'axe cerveau-intestin, pour son projet « GutSense ». Pour en savoir plus sur leurs projets : <https://institutducerveau-icm.org/actualite>



Interglitches 3

Le marathon de jeux vidéo caritatif est de retour ! Plus motivée que jamais, l'équipe du French Restream se mobilise pour une 3^e édition haute en couleurs au profit des recherches de l'Institut du Cerveau. Le rendez-vous est donné les 27, 28 et 29 octobre pour 70 heures de jeux vidéo en solo ou à plusieurs, de défis et de records de vitesse depuis l'auditorium Edmond et Lily Safra de l'Institut. Venez nombreuses et nombreux assister à cette mobilisation qui plaira à tous les publics et permettra, grâce à un programme d'ateliers ludiques, de découvrir la pratique du speedrun, de connaître les métiers de la recherche et ses activités... Un bon moment en famille ou entre amis pour la bonne cause ! Plus d'informations sur <https://institutducerveau-icm.org/fr/actualite>

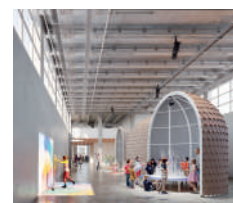
SYNAPSE est le journal de l'Institut du Cerveau envoyé à ses donateurs. N° 35 - 2023. Comité de rédaction : Jean-Louis Da Costa, Marion Doucet, Astrid Crabouillet, Isabelle Rebeix, Marie Simon, Claire Pennelle, Lauriane Gallier, Carole Clément, Emma Kavcic Mondoloni et Aurélie Grosse. Réalisation : adfinitas. Imprimeur : Imprimerie Jean Bernard. Tirage : 115 000 exemplaires. © Istockphoto : ktsimage / laflor / janiecbros / alvarez / ProfessionalStudioImages - adobestock : okrasiuk / Pauline B / dell - Institut du Cerveau



Pierval Santé, la SCPI à fonds de partage fête ses 10 ans de soutien innovant

Jean-Jacques Olivié, Président d'Euryale, a toujours eu la conviction qu'il était possible d'allier la performance financière d'un fonds d'investissements avec le fait de contribuer au développement d'une société en meilleure santé. De sa rencontre avec le Professeur Saillant, naissait en France, il y a 10 ans, la première SCPI à fonds de partage agréée par l'AMF. « Ce qui est intéressant dans Pierval Santé, raconte Jean-Jacques Olivié, c'est que nous avons réussi à créer une cohérence entre la thématique du véhicule (investir dans des établissements cliniques, EHPADs, établissements d'hébergement spécialisés...) et les activités de recherche de l'Institut du Cerveau. Le tout, en apportant à la recherche médicale le financement continu et sur le long terme dont elle a besoin ». En reversant chaque année un pourcentage de la collecte de Pierval Santé, en suggérant aux épargnants de la SCPI de donner aussi à titre personnel et en contribuant en tant que Société de Gestion, Euryale est rapidement devenu un soutien pérenne pleinement aligné sur une valeur cardinale : l'innovation. Depuis lors Euryale, en sa qualité de Grand Mécène de l'Institut du Cerveau, n'a de cesse de conjuguer finance et philanthropie à travers des dons exceptionnels et en développant un nouveau produit à fonds de partage, la SC Trajectoire Santé. Toute l'équipe d'Euryale est mobilisée pour accompagner, sur le long terme, les chercheurs dans leur lutte contre les maladies neurodégénératives.

<https://www.euryale-am.fr/>



L'Institut du Cerveau au Palais de Tokyo

Le 16 septembre dernier, Dr Lara Migliaccio, neurologue et chercheuse à l'Institut du Cerveau est intervenue au Palais de Tokyo dans le cadre des « Tables rondes Palais Vivant »

pour parler du lien entre l'art et les maladies neurodégénératives, et plus spécifiquement sur la réserve cognitive chez les patients atteints de dégénérescence fronto-temporale (DFT), qui est l'un de ses sujets d'étude actuels. Au travers de cet événement, le Palais de Tokyo souhaite ainsi penser le futur de l'institution en prenant en compte le point de vue des personnes vulnérables. L'Institut du Cerveau est ravi de pouvoir diffuser ses connaissances auprès du grand public, l'une de ses missions.

18 513

C'est le nombre d'entrées réalisées par le film *Invincible été** après 6 semaines en salle. L'intégralité des bénéfices seront reversés à l'Institut du Cerveau.

*réalisé par Stéphanie Pillonca qui suit le quotidien d'Olivier Goy, atteint de la SLA.

Le chiffre

Suivez-nous



vu sur le Web

Plus d'informations sur la rubrique « Actualités » de notre site Internet.



- Comment nos goûts influencent notre créativité
- Les liens entre attention et perception consciente mis en évidence dans les réseaux fronto-pariétaux
- De l'art de déambuler chez les vertébrés : nouvelle cartographie des neurones impliqués dans la locomotion

vidéos



- ▶ Conférence donateurs du 21/09/23 sur la maladie d'Alzheimer
- ▶ Conférence Science Art et Culture du 15/06/23 : « Faire une découverte : Pourquoi ? Comment ? » avec le Pr Yves Agid, neurologue, membre fondateur de l'Institut du Cerveau
- ▶ Just Published : « Comment nos goûts influencent notre créativité ? »

agenda

Les 27, 28 et 29 octobre

Interglitches 3 : marathon de jeux vidéo caritatif organisé par Le French Restream au profit et à l'Institut du Cerveau. Événement ouvert au public. Plus d'informations sur <https://institutducerveau-icm.org/fr/actualite>

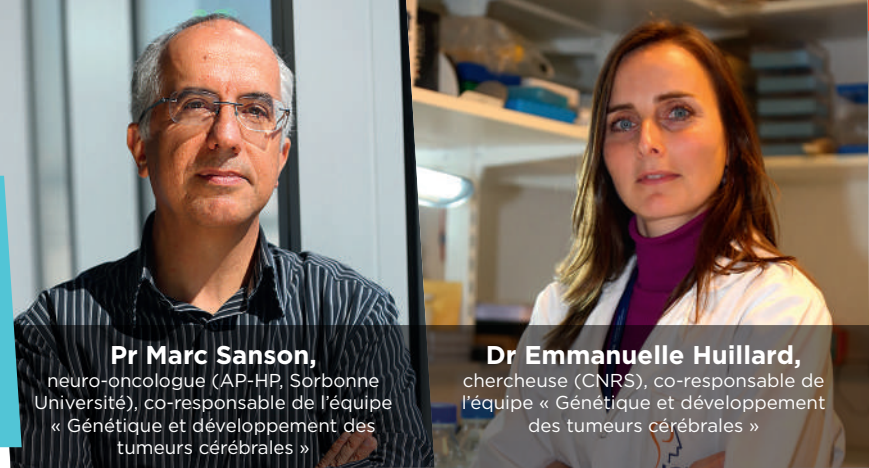
Mardi 5 décembre

Conférence Les Matinales sur la santé mentale ; inscription obligatoire sur cercle@icm-institute.org ou par téléphone +33 (0)1 57 27 40 32

Mercredi 6 décembre

Journée française de la maladie d'Huntington

Un continuum d'expertises au bénéfice des patients



Pr Marc Sanson,
neuro-oncologue (AP-HP, Sorbonne Université), co-responsable de l'équipe « Génétique et développement des tumeurs cérébrales »

Dr Emmanuelle Huillard,
chercheuse (CNRS), co-responsable de l'équipe « Génétique et développement des tumeurs cérébrales »

Comment la collaboration entre la recherche fondamentale et la recherche clinique au sein de votre équipe crée-t-elle une synergie ?

M.S. Mon activité clinique me permet d'être en contact avec des patients atteints de tumeurs cérébrales et donc de bien connaître la maladie et ses symptômes. Mais pour aller plus loin dans leur prise en charge, nous avons besoin de thérapies efficaces, en particulier dans le domaine des tumeurs cérébrales. C'est ce que permet la recherche.

E.H. La recherche fondamentale que je mène sur les mécanismes de développement des tumeurs cérébrales nécessite des échantillons biologiques issus de patients très bien caractérisés sur le plan clinique. La collaboration avec le service de neuro-oncologie, et en particulier avec le Pr Sanson, est pour cela indispensable. Nous étudions l'effet des mutations observées dans les tumeurs prélevées sur les patients suivis dans le service de neuro-oncologie afin de mieux comprendre comment ces cancers se développent et d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques.

M.S. Notre équipe mène des projets de recherche intégrés grâce aux expertises

complémentaires de chacun. Cela permet des allers-retours réguliers entre les résultats du laboratoire et la pratique clinique. Au laboratoire, nous essayons de reconstituer l'histoire de la tumeur d'un patient donné.

Chaque histoire est différente du fait de l'hétérogénéité des cancers du cerveau et c'est pourquoi notre objectif est de développer des thérapies ciblées et personnalisées. Pour cela, la recherche que mène la Dr Emmanuelle Huillard est primordiale.

E.H. Les travaux de l'équipe ont quatre objectifs majeurs qui demandent un continuum d'expertises :

- améliorer le diagnostic et les traitements en développant une base de données moléculaires ;
- caractériser la fonction des nouvelles mutations identifiées dans les gliomes grâce à un « pipeline » d'analyses développé par l'équipe ;
- identifier les mécanismes cellulaires intrinsèques et liés au micro-environnement à l'origine de l'apparition et de la progression des tumeurs ;
- développer de nouveaux modèles expérimentaux de validation de nouveaux traitements.

M.S. Notre espoir est de pouvoir traiter chaque patient de façon ciblée, c'est-à-dire lui administrer le traitement adapté au type de tumeur dont il est atteint, pour un pronostic optimal.

« Au laboratoire, nous essayons de reconstituer l'histoire de la tumeur d'un patient donné. »

Pr Marc Sanson



Les tumeurs cérébrales, un défi scientifique et thérapeutique à relever

Bien que de grands progrès thérapeutiques aient été réalisés en oncologie au cours des 10 dernières années, les tumeurs malignes du cerveau restent la 1^{re} cause de mortalité due à un cancer chez les personnes de moins de 35 ans. Le défi aujourd'hui est de mieux les caractériser pour un traitement personnalisé efficace.

Tumeurs cérébrales : mieux comprendre leurs spécificités pour parvenir, un jour, à les traiter efficacement

Aujourd'hui en France, près de 5 000 nouveaux diagnostics de tumeurs primitives sont réalisés chaque année et on estime à 240 000 le nombre de patients atteints d'un cancer du cerveau.

Il existe plus de 100 types de tumeurs primitives du cerveau, c'est-à-dire dont l'origine est cérébrale, à distinguer des tumeurs secondaires qui sont des métastases d'un cancer qui s'est développé dans un autre organe (poumon, sein, peau...).

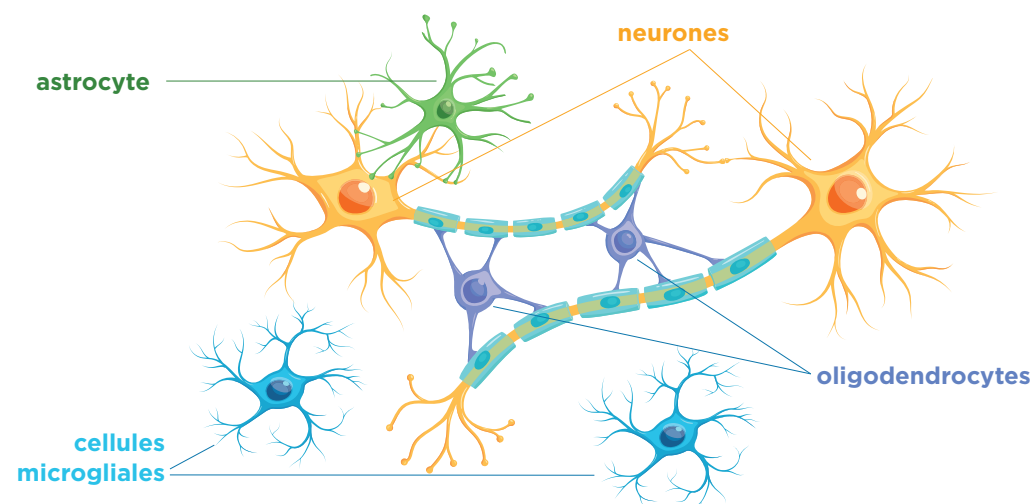
30 % des tumeurs primitives du cerveau sont des méningiomes, tumeurs généralement non cancéreuses (malignes dans 25 % des cas seulement) qui n'envahissent pas le tissu cérébral

mais compriment le cerveau entraînant divers symptômes selon leur localisation et la partie du cerveau comprimée.

Les plus fréquentes (34 %) sont des gliomes dont l'origine est une multiplication incontrôlée de cellules gliales telles que les oligodendrocytes et les astrocytes.

Il est à noter que les gliomes n'entraînent que rarement des métastases dans d'autres organes.

Le cerveau humain est constitué d'environ 2 000 milliards de cellules. On en distingue quatre types : les neurones, les oligodendrocytes, les astrocytes et les cellules microgliales.



Les symptômes liés au développement d'un gliome sont variables et dépendent de la localisation et de la vitesse de croissance de la tumeur.

On distingue généralement trois types de symptômes :

- **Les maux de tête**, souvent associés à des nausées et des vomissements. Ils sont liés à une augmentation de la pression intracrânienne due à la tumeur et sont inhabituels, persistants et résistants aux antalgiques classiques.

- **Les crises d'épilepsie** liées à une inflammation du cerveau due à la présence de la tumeur. Elles sont inhabituelles, soudaines, généralisées ou partielles et récurrentes.

- **Les symptômes neurologiques** liés à la localisation de la tumeur. Ils résultent d'une altération du fonctionnement de la région cérébrale envahie par la tumeur et sont souvent déficitaires : paralysie, troubles visuels, du langage, de l'équilibre ou encore confusion mentale.

SYMPTÔMES ASSOCIÉS À LA LOCALISATION DE LA TUMEUR

Lobe pariétal

Troubles sensitifs, de la marche, de la vision, de l'audition

Lobe frontal

Troubles de la mémoire, de l'attention, du comportement, du langage, déficit moteur

Lobe temporal

Troubles de la mémoire, du comportement alimentaire, social, sexuel

Cervelet

Troubles de l'équilibre, de la coordination et de la précision des mouvements

Tronc cérébral

Troubles respiratoires, cardiaques



SYMPTÔMES ASSOCIÉS À LA COMPRESSION DU CERVEAU PAR LA TUMEUR

Crise d'épilepsie

Nausées, vomissements

Maux de tête fréquents et intenses

Le diagnostic d'une tumeur cérébrale repose sur un examen radiologique par IRM et surtout sur l'analyse du tissu tumoral obtenu par biopsie ou exérèse (ablation par intervention chirurgicale) totale ou partielle de la tumeur.

L'analyse cellulaire et moléculaire des tumeurs renseigne sur plusieurs critères indispensables au diagnostic mais également à l'orientation de la thérapie.

Pour les tumeurs bien délimitées dans l'espace et non envahissantes, l'ablation totale de la tumeur est possible et peut permettre la guérison.

Cependant le plus souvent, les cellules tumorales ont envahi le tissu cérébral et nécessitent une radiothérapie (destruction des cellules cancéreuses par radiations) et/ou une chimiothérapie (traitement par médicaments).

Dans le cas des tumeurs cérébrales, l'efficacité de la chimiothérapie est diminuée par deux facteurs inhérents à ces cancers :

- leur localisation au sein du cerveau, organe hautement protégé de la circulation sanguine par la barrière hémato-encéphalique composée de cellules dont le rôle est d'empêcher l'entrée d'agents nocifs pour le cerveau comme les virus,

les bactéries mais également des substances toxiques ;

- l'instabilité moléculaire des cellules qui les composent, c'est-à-dire une haute capacité à changer la composition de leur génome.

« On peut aujourd'hui séquencer la totalité du génome de chaque cellule qui compose la tumeur pour identifier toutes les mutations à l'origine du cancer, car il existe une variabilité moléculaire au sein de la tumeur. Cette hétérogénéité rend très difficile l'identification des cibles thérapeutiques. C'est pourquoi l'un des objectifs de nos travaux de recherche est de caractériser très finement chaque cellule de chaque tumeur afin de proposer un traitement personnalisé à chaque patient. »

Pr Marc Sanson, neuro-oncologue (AP-HP, Sorbonne Université), co-responsable de l'équipe « Génétique et développement des tumeurs cérébrales »

La recherche à l'Institut du Cerveau : vers une médecine personnalisée de précision

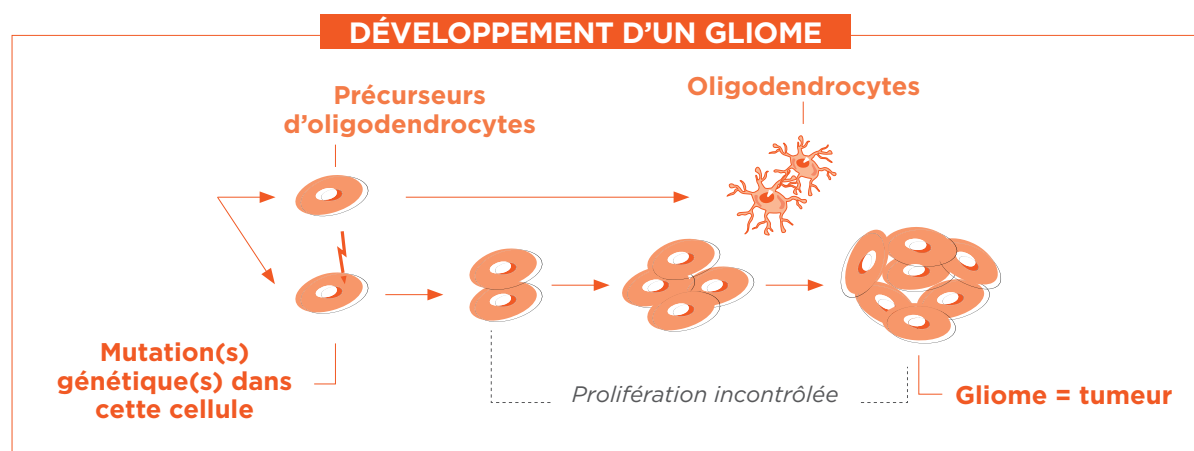
Les traitements actuels associent généralement chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie mais n'aboutissent pas toujours à une guérison définitive. Les raisons de ces échecs thérapeutiques sont multiples.

Comprendre comment se développent les tumeurs, comment mieux prévoir leur agressivité et développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les cibler spécifiquement, représentent des enjeux majeurs dans la prise en charge des tumeurs cérébrales.

Au cours du développement, les cellules de notre

organisme se multiplient et se différencient pour former les différents types de cellules spécialisées nécessaires au fonctionnement de l'organisme.

La survenue d'un cancer est liée à une ou plusieurs mutations dans l'ADN d'une cellule donnée et sur des gènes spécifiques. Ces mutations ne sont présentes que dans les cellules du cancer et non dans l'organisme entier. Ces altérations du génome redonnent à la cellule concernée sa capacité de multiplication, perdue au cours du processus normal de différenciation et entraîne une prolifération incontrôlée formant une tumeur.



Les mutations à l'origine de la prolifération tumorale sont très variables d'une tumeur à l'autre, voire au sein des cellules composant une même tumeur. Cette hétérogénéité est une des causes de l'échec de la chimiothérapie.

A l'Institut du Cerveau, l'équipe « Génétique et développement des tumeurs cérébrales » allie recherche fondamentale et recherche pré-clinique avec pour objectifs :

- d'améliorer la classification et d'identifier de nouveaux biomarqueurs d'agressivité des tumeurs ;
- de comprendre les mécanismes du développement et de la récurrence des tumeurs cérébrales ;
- d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour développer des thérapies personnalisées et préserver les cellules saines ;

- d'évaluer de nouvelles thérapies anti-tumorales grâce à des essais cliniques.

« Nous souhaitons développer des thérapies moléculaires ciblées innovantes qui vont agir uniquement sur les cellules tumorales en respectant au maximum les cellules normales de l'organisme. »

Dr Emmanuelle Huillard,
chercheuse (CNRS) et
co-responsable de l'équipe
« Génétique et développement
des tumeurs cérébrales » à
l'Institut du Cerveau



Des recherches fondamentales : éliminer les cellules sénescents ralentirait la progression des tumeurs

L'une des pistes prometteuses récente pour traiter les glioblastomes consiste à éliminer une population de cellules tumorales dites sénescents, qui ne se divisent plus.

En effet, ces cellules, principalement localisées dans les zones de prolifération des cellules malignes, sécrètent de nombreuses molécules qui contribuent à l'irrigation du tissu cancéreux et favorisent donc la prolifération des cellules tumorales.

« À terme, nous pourrions envisager de traiter les patients avec des molécules qui détruisent les cellules sénescents » Isabelle Leroux, Chercheuse CNRS à l'Institut du Cerveau



Des études pré-cliniques : le projet GLIOTEX

GLIOTEX (GLIOblastome et Thérapies EXpérimentales), co-coordonné par le Pr Ahmed Idbaih, neuro-oncologue et Maïté Verreault, chercheuse, permet d'établir la carte d'identité moléculaire des lignées cellulaires de glioblastomes issues de patients afin de corréler un profil moléculaire à une réponse ou à une résistance à une molécule thérapeutique. Ces données moléculaires permettent également d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Ce projet permet ainsi d'établir des preuves de concepts d'efficacité thérapeutique de nouvelles molécules ou de médicaments existants, visant à rapidement développer et appliquer les composés les plus prometteurs du laboratoire au lit du patient.



Des essais cliniques : le projet SonoFIRST

SonoFIRST est le premier essai clinique européen de phase II, mené sur des patients atteints de glioblastome, implantés du dispositif à ultrason développé par le Pr Alexandre Carpentier, neurochirurgien et créateur du SonoCloud®.

L'ouverture transitoire de la barrière hémato-encéphalique par les ultrasons avec ce dispositif prévoit l'augmentation de la pénétration du témozolomide dans le cerveau et la stimulation de l'immunité cérébrale avec comme perspective d'améliorer la survie des patients atteints de tumeur cérébrale. Le projet qui a débuté fin 2021 durera trois ans et inclura 66 patients européens.



Partagez votre expérience

Les tumeurs cérébrales sont-elles héréditaires ?

Bien qu'il soit question de génétique et de mutations dans les cancers du cerveau primitif, les tumeurs cérébrales ne sont pas héréditaires dans 90% des cas. Les altérations de l'ADN à l'origine du processus tumoral ne sont présentes que dans les cellules cancéreuses et non dans l'organisme entier. Elles ne peuvent donc pas être transmises dans la famille par descendance.



Quels sujets ou pathologies souhaiteriez-vous voir abordés dans les prochains numéros de Synapse ?

Envoyez-nous par e-mail vos suggestions de thématiques. Votre sujet sera peut-être traité dans le dossier spécial de l'un de nos prochains numéros.

► contact@icm-institute.org

La maladie d'Alzheimer pourrait trouver son origine dans le neurodéveloppement

Khadijeh Shabani et le Pr Bassem Hassan (Inserm) ont montré que la maladie d'Alzheimer pourrait imprimer sa marque dès le stade embryonnaire, via des anomalies dans l'orchestration de la neurogenèse par la protéine précurseur de l'amyloïde (APP).

Dans le cortex cérébral, la neurogenèse, c'est-à-dire la formation de cellules neurales à partir de cellules souches, commence à partir de 5 semaines de gestation, et est presque achevée vers 28 semaines. Par rapport aux autres espèces, il s'agit chez l'humain d'un processus particulièrement long et délicat.



Jusqu'ici, les chercheurs ignoraient comment, durant cette période, l'équilibre entre prolifération des cellules souches et différenciation en différents types cellulaires (neurones, cellules gliales, oligodendrocytes...) était régulé. Et surtout, si la temporalité de la neurogenèse humaine pouvait faire le lit de

vulnérabilités propres à notre espèce, comme les maladies neurodégénératives.

Khadijeh Shabani, le Pr Bassem Hassan et leurs collègues de l'équipe « Développement du cerveau » ont résolu cette énigme dans une nouvelle étude. Ils montrent que la protéine précurseur de l'amyloïde, ou APP, joue un rôle de chef d'orchestre dans la neurogenèse : elle la retarde. En son absence, les cellules souches neuronales produisent plus de neurones, plus rapidement.

L'APP est impliquée dans des processus biologiques variés, tels que la réparation des lésions cérébrales, la réponse cellulaire après une privation d'oxygène ou un AVC, ou encore le contrôle de la plasticité cérébrale. Mais elle est également connue dans un cadre plus défavorable : sa fragmentation produit les fameux peptides amyloïdes, dont l'agrégation toxique est associée à la mort neuronale

observée dans la maladie d'Alzheimer.

Des anomalies liées à l'APP pourraient ainsi provoquer, au stade embryonnaire, une neurogenèse prématurée et un stress cellulaire important, dont les conséquences ne seraient observables que bien plus tard dans l'existence. D'ailleurs, les régions cérébrales dans lesquelles apparaissent les signes précoces de la maladie d'Alzheimer sont aussi celles dont la maturation est la plus longue au cours de l'enfance et de l'adolescence.

Les chercheurs estiment que des perturbations précoces de la temporalité de la neurogenèse pourraient, chez certains individus, induire des vulnérabilités qui ne se révèlent qu'à l'âge adulte. Cela bouleverse notre regard sur la maladie d'Alzheimer : elle pourrait désormais être considérée comme un trouble du neurodéveloppement... à la manifestation particulièrement tardive.

L'appréciation de l'humour aurait une signature cérébrale spécifique

Le Pr Lionel Naccache (Sorbonne Université, AP-HP) et Vadim Axelrod à l'université Bar-Ilan de Tel-Aviv ont découvert que les séquences les plus drôles d'une œuvre de Charlie Chaplin étaient associées à une orchestration électrique distincte dans le cerveau.

L'humour est un état d'esprit essentiel pour apaiser les tensions interpersonnelles, diminuer le stress, soulager une souffrance physique et morale, voire améliorer la réponse immunitaire de l'organisme. Au vu de ce rôle central dans nos existences, il est souhaitable de mieux comprendre les mécanismes cognitifs et neuronaux sur lesquels il repose.

Or, les ressorts comiques de l'humour non-verbal – comme les gesticulations, imitations, chutes – sont particulièrement efficaces pour faire rire, indépendamment de l'âge, de la langue ou de la culture.

Le Pr Lionel Naccache, responsable de l'équipe « PICNIC - Neuropsychologie et neuroimagerie fonctionnelle » à l'Institut du Cerveau et Vadim Axelrod, de l'université de Bar-Ilan à Tel-Aviv, ont donc choisi d'exploiter les mystérieux pouvoirs du cinéma muet pour étudier l'humour... au niveau cérébral.

Pour ce type de recherches, l'IRM fonctionnelle était jusqu'ici la technique de choix. Cependant, le signal obtenu par ce biais ne permet pas d'étudier l'activité cérébrale à travers l'ensemble du spectre des ondes électromagnétiques générées par le cerveau : une partie de l'information est perdue.

Pour pallier ce manque, les chercheurs ont eu recours à l'analyse d'enregistrements électrophysiologiques intracérébraux, obtenus grâce à des électrodes cérébrales profondes implantées chez treize patients épileptiques, dans le cadre du bilan pré-chirurgical d'une épilepsie pharmaco-résistante.

Ils ont ainsi demandé aux patients de regarder un extrait de trois minutes du film *Le Cirque* de Charlie Chaplin, tandis que leur activité cérébrale était mesurée en direct. Préalablement, le caractère amusant (ou non) de chaque séquence avait été évalué, plan par plan, par un groupe de volontaires sains.

Résultat ? Les séquences les plus drôles du film étaient associées à une augmentation de l'activité neuronale à haute fréquence, que l'on observe d'ordinaire dans les tâches qui demandent beaucoup d'engagement cognitif, comme le travail. À l'inverse, les scènes les moins amusantes étaient associées aux basses fréquences, caractéristiques de l'introspection et de l'inattention.

Les chercheurs estiment aujourd'hui que le traitement de l'humour repose sur deux mécanismes complémentaires. D'abord, la détection d'un élément incongru de la réalité, puis, le surgissement d'une émotion positive liée à cette incongruité. Ce qui est drôle serait donc à la fois inattendu et agréable, et impliquerait deux circuits neuronaux : cognitif et émotionnel. Des études supplémentaires seront nécessaires pour valider cette hypothèse et compléter les résultats déjà obtenus.



Une onzième plateforme technologique au service de la recherche

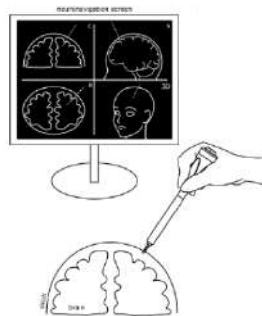
La plateforme R&D Unit La plateforme R&D unit (anciennement FabLab) de l'Institut du Cerveau a été créée en janvier 2023 dans le but de développer de nouveaux outils innovants et non commercialisés afin de lever des freins technologiques à l'avancée de la recherche. Elle vise à développer des technologies propres à l'Institut du Cerveau à partir des besoins et des idées des chercheurs grâce à un personnel qualifié en ingénierie (électricité, mécanique, prototypage, design).

Cette plateforme est amenée à évoluer tant en personnel qu'en équipement en fonction des besoins. Comme les autres plateformes de l'Institut, son activité est soumise à un comité d'experts, chargé d'orienter les décisions importantes de la plateforme en adéquation avec les objectifs scientifiques de l'institut.

Un des objectifs majeurs de cette plateforme est de soutenir les équipes de recherche et de permettre de diminuer significativement les délais de mise sur le marché des outils scientifiques et technologiques développés à l'Institut.

Ce processus accéléré repose sur la capacité de cette unité d'ingénierie à fabriquer un seul exemplaire du prototype, ce qui serait impossible à réaliser en externe, et sur sa grande réactivité entre le moment de réflexion de la conception (*brainstorming*) avec l'équipe de recherche demandeuse et la création des premiers prototypes. Cette mission repose sur des techniques de fabrication rapides et adaptées à une faible production tels que l'impression 3D ou la découpe laser.

Un exemple de réalisation :



Un outil, destiné à faciliter et à diminuer le temps d'implantation d'électrodes intracérébrales de 60 %, a été développé en collaboration avec une équipe de recherche et un neurochirurgien. Un brevet a été déposé pour cette innovation technologique.

LE CARNOT INSTITUT DU CERVEAU : ACCÉLÉRER L'INNOVATION GRACE A UNE OFFRE ALLIANT EXPERTISE D'EXCELLENCE ET TECHNOLOGIES DE POINTE

Le Carnot Institut du Cerveau est l'un des cinq Instituts Carnot entièrement dédiés à la santé humaine. S'appuyant sur une recherche en neurosciences forte, ancrée dans la plus grande communauté de neurologie française, il propose à ses partenaires une vaste offre de développement de produits et de services, allant du diagnostic moléculaire à la santé digitale. Protocoles de stimulation intracérébrale profonde, ultrasons thérapeutiques mais également séquençage haut débit, neuroimagerie in vivo, validation de nouvelles cibles thérapeutiques...

Le développement de l'expertise technologique du Carnot Institut du Cerveau est guidé à la fois par la créativité scientifique et la finalité thérapeutique, notamment pour améliorer le diagnostic, prédire les réponses aux traitements et développer une médecine personnalisée et ciblée.

- 25 équipes de recherche
- 11 plateformes technologiques
- + de 30 prototypes développés
- + de 5 000 molécules évaluées
- 32 startups en 2022



Encourager l'interdisciplinarité : l'école d'été « Brain to Market » pour l'innovation en santé

L'école d'été « Brain to Market » est un programme de formation intensif de 5 jours proposé par l'Open Brain School, le pôle éducation de l'Institut du Cerveau.

Durant une semaine d'immersion, des étudiant.e.s en neurosciences ou en business, des jeunes chercheur.se.s, ingénieur.e.s, designers, apprennent à articuler **neurosciences** et **entrepreneuriat** pour concevoir, par équipe, des solutions innovantes à destination des patients, des familles, ou du personnel soignant.

Une équipe pédagogique pluridisciplinaire

Dans un premier temps, les participant.e.s bénéficient de présentations de haut niveau en neurosciences, grâce à des scientifiques et des clinicien.ne.s de l'Institut du Cerveau. Ils découvrent les défis quotidiens de la maladie grâce à des témoignages d'associations de patients ou fondations. Ils s'initient à l'entrepreneuriat scientifique grâce aux experts du **Collège des Ingénieurs**, et de la **Direction de**

Innovation de l'Institut. Enfin, ils rencontrent des startups, des industriels, et des structures de financement. Dans la deuxième partie de la semaine, les participant.e.s réparti.e.s par équipes, mettent leurs expertises en commun pour concevoir des projets rapidement développables.

2023, une école d'été dédiée à la maladie d'Alzheimer

Du 11 au 15 septembre dernier, une cinquantaine de participants ont expérimenté les étapes clés d'un projet innovant pour répondre aux problématiques de la **maladie d'Alzheimer**. A l'issue des 5 jours de cette école d'été, ils ont proposé des solutions pertinentes pour les patients, leurs familles ou pour les soignants, solutions viables et d'intérêt d'un point de vue scientifique et économique.



Un nouveau chapitre transatlantique initié par Martine Assouline

Martine Assouline, à la tête des Editions Assouline, a rejoint le Comité de Campagne de l'Institut du Cerveau en 2020 en tant que co-Présidente et impulse une dynamique internationale.

Quel est votre rôle en tant que co-Présidente du Comité de Campagne ?

M.A. Je suis honorée de participer activement à cette aventure. J'ai été profondément inspirée par l'engagement de Maurice Lévy, qui m'a convaincue de rejoindre cette cause. Notre engagement commun envers l'Institut du Cerveau découle de notre conviction que la recherche sur le cerveau est une priorité majeure pour l'humanité. Mon rôle en tant que co-Présidente consiste à mobiliser des ressources nouvelles et à coordonner des actions stratégiques pour soutenir la mission de la campagne The Brain Challenge : comprendre et réparer le cerveau. Notre ambition est d'attirer de nouveaux talents et d'assurer aux équipes de recherche des conditions de travail innovantes et compétitives.

Vivant à New York, je suis convaincue de l'importance des collaborations entre l'Institut du Cerveau et les États-Unis. La recherche sur le cerveau transcende les frontières et les découvertes réalisées en France ont un impact mondial. C'est pourquoi je soutiens cette campagne visant à mobiliser nos réseaux pour soutenir le développement de l'Institut du Cerveau à l'international.

Quelle forme prend ce développement international ?

M.A. Il se concrétise d'abord à travers le lancement cet automne aux États-Unis de Paris Brain Institute America, un relais essentiel pour mobiliser de nouveaux soutiens et

encourager les collaborations scientifiques transatlantiques.

En effet, les mécanismes existants de financement de la recherche ne permettent aujourd'hui pas, ou alors de façon très limitée, de soutenir des projets interdisciplinaires et transfrontaliers. Nous voulons lever ces barrières, pour permettre aux chercheurs de travailler ensemble en toute liberté et flexibilité. L'ambition est de mutualiser les expertises afin d'accélérer la recherche au bénéfice du plus grand nombre. La création du Paris Brain Institute America est une étape essentielle pour encourager la philanthropie à l'international et financer ces projets qui ne pourraient pas voir le jour autrement.

Quelle est votre ambition dans le cadre de la campagne The Brain Challenge ?

M.A. La recherche nous concerne tous. Si l'Institut jouit d'une solide réputation sur le plan scientifique, nous souhaitons le faire connaître à un public plus large à l'international.

The Brain Challenge est bien plus qu'une campagne. C'est un engagement collectif pour mettre à la disposition des chercheurs les ressources et les plateformes nécessaires pour prévenir, traiter, et finalement guérir des millions de personnes à travers le monde.

Nous espérons que vous serez nombreux à nous rejoindre dans ce voyage !



Lancement de Paris Brain Institute America : pour une recherche sans frontières

A l'initiative de Martine Assouline, une nouvelle organisation à but non lucratif, Paris Brain Institute America, vient de voir le jour aux États-Unis.

Cette structure de collecte de fonds a pour mission de faire progresser la recherche sur le cerveau en soutenant financièrement des projets transdisciplinaires et transfrontaliers novateurs dans le domaine des neurosciences, entre l'Institut du Cerveau et des universités et des centres de recherche américains. Paris Brain Institute America aura également vocation à soutenir les échanges entre scientifiques de part et d'autre de l'Atlantique.

Grâce à son statut de 501(c)(3), Paris Brain Institute America est en mesure d'accepter des dons déductibles des impôts aux États-Unis ainsi que des legs.

Le lancement de Paris Brain Institute America marque une nouvelle étape du développement de l'Institut du Cerveau et vient soutenir l'ambition internationale de sa stratégie médicale et scientifique.

Pour en savoir plus, rendez-vous sur parisbraininstitute-america.org



VOTRE CONTACT DÉDIÉ
au Bureau du Cercle des Amis

Madame Emma Kavcic Mondoloni
+33 (0)1 57 27 40 32
cercle@icm-institute.org

F.A.Q. ?

Comment puis-je utiliser mon réseau pour aider l'Institut ?

En tant que grand donateur, vous avez probablement des ressources, des contacts ou une influence qui pourraient être bénéfiques à nos efforts. Nous sommes ouverts à discuter de la manière dont vous pouvez utiliser vos connexions ou votre expertise pour renforcer notre impact et atteindre nos objectifs communs. N'hésitez pas à contacter le Bureau du Cercle au +33(0)1 57 27 40 32.

Je souhaite participer à un essai clinique sur la maladie de Parkinson, comment puis-je faire ?

Les patients et les individus sains pouvant participer aux essais cliniques doivent répondre à beaucoup de critères spécifiques fixés en amont de l'essai par l'investigateur et le promoteur tels que l'âge, le sexe, la durée d'évolution de la maladie, le type de symptômes, la prise de médicaments... Votre neurologue connaît la liste des essais en cours au niveau national et il est le seul à pouvoir déterminer si vous pouvez être intégré dans l'un d'entre eux. Nous vous invitons donc à vous rapprocher de votre neurologue pour en savoir plus.



Ensemble, repoussons les limites de la neuroscience et **inventons** la médecine de demain.

Le Cercle des Amis de l'Institut du Cerveau réunit les femmes et les hommes d'exception soucieux d'aider la recherche à repousser les limites de la neuroscience à travers leur engagement financier et humain et autour de valeurs partagées, parmi lesquelles : la générosité, l'efficacité et l'innovation au service de l'Humain.

Notre Cercle a vocation à s'agrandir. Voilà pourquoi nous vous proposons de rejoindre notre Cercle, VOTRE Cercle, au sein duquel nous créons un lien privilégié avec les médecins-chercheurs, les start-up nées à l'Institut et ses membres impliqués et engagés. La médecine de demain se construit aujourd'hui, pour vous et grâce à vous. **Merci.**

Martine ASSOULINE et Maurice LÉVY
Co-présidents du Comité des Amis de l'Institut du Cerveau

Contre les maladies du système nerveux, investissez intelligemment dans l'avenir.

75 % du montant de votre don sont déductibles de l'IFI.
66 % du montant de votre don sont déductibles de l'Impôt sur le Revenu.

Bureau du Cercle : +33 (0)1 57 27 40 32 - cercle@icm-institute.org

BULLETIN DE SOUTIEN

Merci de libeller votre chèque à l'ordre de l'Institut du Cerveau et de nous l'adresser accompagné de ce bulletin à l'Institut du Cerveau - Hôpital Pitié-Salpêtrière - CS 21414
75646 Paris cedex 13 - France



Oui, je souhaite aider les chercheurs de l'Institut du Cerveau à aller encore plus loin dans la recherche contre les maladies du cerveau et de la moelle épinière.

Je vous adresse un don de : €
(montant à ma convenance)

RÉDUCTION FISCALE DE 66 %
Un don de 5 000 € ne vous coûte que 1 700 €

M^{me} M. M. et M^{me}

Nom : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

E-mail : @

Je désire recevoir gratuitement des informations sur les legs et donations.

Vous souhaitez faire un don au titre de votre entreprise ?

Merci d'indiquer la raison sociale et le numéro de SIREN :



La Fondation Institut du Cerveau adhère aux règles de déontologie du Comité de la charte du don en confiance.

Les informations recueillies sur ce bulletin sont enregistrées dans un fichier informatisé sous la responsabilité de l'Institut du Cerveau, ceci afin de pouvoir vous adresser votre reçu fiscal, vous rendre compte de l'utilisation de votre don, vous inviter à des conférences ou événements, faire appel à votre générosité et parfois à des fins d'études pour mieux vous connaître, recueillir votre avis et améliorer nos pratiques. Ces données, destinées à l'Institut du Cerveau, peuvent être transmises à des tiers qu'il mandate pour réaliser l'impression et l'envoi de vos reçus, nos campagnes d'appel à don ou des études. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression, d'opposition, de limitation ou de portabilité des données personnelles vous concernant, en vous adressant au Bureau du Cercle des Amis de l'Institut du Cerveau - Hôpital Pitié-Salpêtrière - CS 21414 - 75646 Paris Cedex 13 - France. Vous avez aussi la possibilité d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle. L'Institut du Cerveau attache la plus grande importance à la protection de vos données personnelles et au respect de vos souhaits. L'Institut du Cerveau ne transmet ni n'échange les coordonnées de ses grands donateurs.