

POUR VOUS & AVEC VOUS

Le journal des donateurs de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière



PAGE 4

DOSSIER SPÉCIAL
LES TUMEURS CÉRÉBRALES

SOMMAIRE



P. 2 Actualités
Nouveau chef d'équipe



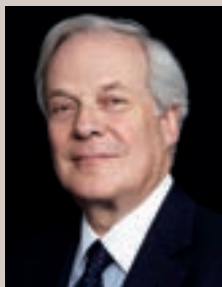
P. 4 Dossier
Les tumeurs cérébrales



P. 8 Découvrir
Comment savoir si un patient est conscient lorsqu'il est incapable de communiquer ?



P. 11 curiosités
Dispositif anti-freezing



Poussé par la volonté de créer un modèle entrepreneurial innovant basé sur un partenariat fort entre le secteur public et le secteur privé, l'ICM a construit un foyer de recherche unique de rang mondial qui accélère

considérablement la mise à disposition de solutions thérapeutiques en favorisant les liens entre recherche fondamentale et recherche clinique, entre équipes académiques et start-up ou industriels et en développant une recherche décloisonnée et multidisciplinaire.

L'ICM a prouvé la pertinence de son modèle et se distingue aujourd'hui au niveau international par l'excellence de sa recherche, son attractivité et son rayonnement comme l'illustrent ses grandes réalisations.

La force de notre Institut repose avant tout sur la qualité de ses équipes de recherche internationales de haut niveau qui s'inscrivent dans une démarche d'efficacité et de résultats.

Réactif, souple, et proche de ses donateurs, en seulement quelques années, l'ICM s'est imposé comme une référence mondiale de la recherche scientifique et médicale en neurosciences pour faire face à un enjeu de santé publique majeur : trouver des traitements efficaces à chaque patient. Les chiffres sont à ce titre, édifiants : un milliard de personnes dans le monde souffre d'une maladie du système nerveux dont 80 % ne bénéficient pas de traitements adaptés ou suffisants, et 1 personne sur 8 est concernée en France. Les défis à relever sont immenses. Tout autant que les efforts financiers pour réussir à conduire une recherche de pointe.

J'ajouterai que préserver sa tête, cela n'a pas de prix, et que l'ICM travaille à protéger la nôtre et celle de nos proches.

Le recours à la générosité publique est donc capital pour continuer de faire de l'ICM une réalité.

David de Rothschild

Membre Fondateur de l'ICM

NELSON REBOLA, NOUVEAU CHEF D'ÉQUIPE À L'ICM



Nelson Rebola a été recruté à l'ICM pour créer une nouvelle équipe de recherche nommée « Mécanismes cellulaires des processus sensoriels ». Son objectif est de déceler les mécanismes cellulaires et moléculaires de notre cerveau nous permettant de traiter les informations sensorielles, processus indispensable à nos actions quotidiennes et à nos interactions avec l'environnement.

MERCI AUX DÉCOUVREURS D'ESPOIR 2017



Cette année encore, l'opération « Découvreurs d'espoir » a rassemblé 6 048 donateurs autour des chercheurs de l'Institut, merci à tous !

OPEN BRAIN BAR



Le prochain Open Brain Bar, organisé en partenariat avec Science & Avenir, l'Obs et Le Figaro, aura lieu le 3 avril prochain. Animé par Marie-Laure Welter, Stéphane Hunot et Pierre Foulon, aura pour thématique la maladie de Parkinson. Venez profiter d'une expérience unique, d'échanges privilégiés et éclairés avec des experts de rang mondial ! Inscriptions sur icm-institute.org/fr/obb/

LABELLISATION D'UN SITE DE RECHERCHE INTÈGRE SUR LE CANCER



Un nouveau Site de Recherche Intégré sur le Cancer (SIRIC) vient d'être labellisé par l'Institut National du Cancer (INCa). Il est dirigé par le Pr Marc Sanson (Pitié-Salpêtrière- ICM) et, pour la première fois depuis la création des SIRIC, porte en avant, parmi ses objectifs prioritaires, la recherche sur les tumeurs cérébrales.

ERRATUM – DOSSIER SPÉCIAL SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES (NOVEMBRE 2017)

Identifier des biomarqueurs de la maladie

Céline Louapre, médecin déléguée au Centre d'Investigation Clinique, coordonne l'étude et non Caroline Papeix.

AdScientiam développe une application pour suivre l'évolution de la SEP et lève 2 millions d'euros

La solution digitale développée a pour nom MSCopilot®. Elle fait l'objet d'une étude clinique multicentrique coordonnée par le Dr Elisabeth Maillart et réalisée en partie au Centre d'Investigation Clinique à l'ICM.



PARTENAIRE :

L'ICM ET LA FONDATION ABEONA SIGNENT UNE CONVENTION DE PARTENARIAT QUI VA FAIRE AVANCER L'ÉGALITÉ HOMMES-FEMMES

La fondation Abeona, hébergée par la Fondation de France, soutient des projets de recherche qui utilisent la science des données pour l'égalité hommes-femmes.

Un constat : les hommes et les femmes ne sont pas égaux face à la maladie. Différences biologiques, facteurs sociaux et culturels... Par exemple, dans la Maladie d'Alzheimer, les femmes sont 1,5 fois plus touchées que les hommes, sans que l'on sache pourquoi. La science des données et l'intelligence artificielle ont le pouvoir d'améliorer la compréhension et le dépistage et d'aider à proposer des traitements individualisés. La fondation Abeona, présidée par Anne Bouverot, et l'ICM unissent leurs forces sur des projets à la pointe de l'innovation, pour la Sclérose en plaques d'une part, et les maladies neurogénétiques comme la Maladie d'Alzheimer d'autre part en scellant, ce jour, une convention de partenariat pour une durée de deux ans. Un partenariat symbolique alors que Cédric Villani, mathématicien et député, va remettre dans les prochaines semaines son rapport sur l'intelligence artificielle et les propositions de stratégies pour les années à venir dans ce domaine.

En savoir plus : www.fondation-abeona.org

Pour vous & avec vous est le journal de l'ICM envoyé à ses donateurs. N° 12 – mars 2018. Rédactrice en chef : Axelle de Chaillé. Comité de rédaction : Jean-Louis Da Costa, Natacha Bitton, Carole Clément, Claire Pennelle, Maylis Gilliot et Nicolas Brard. Réalisation : Louis. Imprimeur : BB création. Tirage : 88 200 exemplaires. © ICM – J.P. Pariente – David de Rothschild – INSERM



Vu sur le web

- Deux chercheuses de l'ICM récompensées lors d'un congrès mondial sur la SEP – Emilie Poirion et Charline Benoit/B. Stankoff
- Vers une nouvelle classification des troubles de la conscience — Lionel Naccache

VIDÉOS

- icm-institute.org/videos
- Conférence sur la SEP — Nait Oumesmar/Bodini/Ad Scientiam
- Let's Talk : Quels liens existent-ils entre Trisomie 21 et maladie d'Alzheimer ? M-C. Potier



Chaque mois, recevez les avancées de la recherche et les actualités de l'Institut grâce à la newsletter électronique de l'ICM !
Inscription : icm-institute.org

AGENDA

- 12 au 18 mars 2018
– SEMAINE DU CERVEAU
Retransmission de la conférence inaugurale le 12 mars
Ateliers à l'ICM le samedi 18 mars 2018

- 3 avril 2018
– Open Brain Bar — Parkinson
icm-institute.org/fr/obb/

- 5 avril 2018
– Conférence donateurs sur la maladie de Parkinson à l'ICM
(inscription obligatoire : lesmatineesicm@icm-institute.org)

LES TUMEURS CÉRÉBRALES

Aujourd'hui en France, près de 5 000 nouvelles personnes porteuses d'une tumeur primitive maligne du cerveau sont diagnostiquées chaque année. À l'heure actuelle, les traitements associent selon les cas la radiothérapie, la chimiothérapie et la chirurgie, mais ils ne permettent souvent pas la guérison définitive. Les équipes de l'ICM travaillent pour mieux comprendre comment se développent ces tumeurs afin de mieux les diagnostiquer et de mettre en place des stratégies thérapeutiques innovantes et personnalisées.

LES TUMEURS CÉRÉBRALES EN CHIFFRES

2%

DE L'ENSEMBLE
DES CANCERS



5 000 NOUVEAUX CAS
de tumeurs primitives malignes
du cerveau



2^E CAUSE DE CANCER
CHEZ L'ENFANT
après les cancers du sang
comme les leucémies



LES TUMEURS CÉRÉBRALES
les plus fréquentes sont des métastases –
tumeurs secondaires – provenant d'autres
tumeurs de l'organisme



LES GLIOMES
représentent 50 % à 60 %
des tumeurs primitives



240 000 PERSONNES
sont touchées en Europe

LES CHIFFRES DE L'ICM ET DU PÔLE DES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX



2 ÉQUIPES
de recherche à l'ICM



20 PUBLICATIONS
en 2017



26 ESSAIS CLINIQUE
en cours

COMPRENDRE LES TUMEURS CÉRÉBRALES

avec le Pr Jean-Yves Delattre, neuro-oncologue, Directeur du Pôle des Maladies du Système Nerveux et Directeur Médical de l'ICM et le Pr Marc Sanson, neuro-oncologue et chef d'équipe à l'ICM.



Pr Jean-Yves Delattre



Pr Marc Sanson

Qu'est-ce qu'une tumeur ?

Lorsqu'une cellule devient cancéreuse, elle se multiplie indéfiniment et de façon anarchique et finit par former une tumeur, c'est-à-dire un amas de nouvelles cellules au sein d'un tissu normal.

Une tumeur cérébrale peut se développer à partir de n'importe quelle zone du cerveau. On distingue deux types de tumeurs, les tumeurs cérébrales primitives, qui prennent naissance directement dans le cerveau et les tumeurs cérébrales secondaires ou métastatiques qui proviennent d'un cancer initialement dans un autre organe que le cerveau (par exemple dans le poumon, le colon, la peau ou le sein).

Les tumeurs malignes sont des tumeurs qui se développent rapidement et compriment ou infiltrent la région du cerveau dans laquelle elles se trouvent.

Comment les diagnostique-t-on ?

Aujourd'hui, il est encore difficile de détecter une tumeur cérébrale avant que celle-ci ne soit visible à l'IRM (technique d'imagerie par résonance magnétique).

Quelles sont les thérapies actuellement disponibles ?

Les traitements disponibles pour les tumeurs cérébrales sont essentiellement la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Certaines tumeurs sont bien délimitées et non envahissantes et la chirurgie peut alors parfois permettre la guérison. Le plus souvent cependant, elles sont mal délimitées, envahissent en partie le cerveau et nécessitent le recours à la radiothérapie et/ou la chimiothérapie. Ces traitements permettent en général une rémission de la tumeur. Néanmoins, une surveillance à vie est préconisée en raison du risque de récurrence.

Quelles sont les challenges de la recherche sur les tumeurs cérébrales ?

Le premier challenge réside dans la caractérisation des tumeurs, c'est-à-dire l'amélioration de leur classification, l'identification de nouveaux biomarqueurs et la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires du développement et de la récurrence de ces tumeurs. Vient ensuite l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour développer des thérapies personnalisées et préserver les cellules saines, l'amélioration des outils diagnostiques et l'évaluation de nouvelles thérapies anti-tumorales grâce à des essais cliniques.

En quoi consiste la médecine personnalisée pour les tumeurs cérébrales ?

Comme vous le verrez dans nos dernières avancées, la médecine personnalisée consiste en l'identification de facteurs spécifiques à la tumeur de chaque patient afin de développer une prise en charge personnalisée. Il s'agit de donner au patient le traitement qui lui convient, le plus approprié pour traiter sa maladie, au bon moment. Afin de prédire l'évolution de la tumeur et sa réponse au traitement, nous utilisons des méthodes de biologie moléculaire pour détecter des marqueurs pronostiques de l'évolution de la tumeur ou prédictifs de la réponse au traitement. Notre objectif est de développer des thérapies moléculaires ciblées innovantes qui vont agir uniquement sur les cellules tumorales en respectant au maximum les cellules normales de l'organisme. Ces traitements novateurs laissent présager une plus grande efficacité et moins d'effets indésirables chez les patients.



PRIX DE LA FONDATION NRJ-INSTITUT DE FRANCE

La Fondation NRJ pour les neurosciences, sous l'égide de l'Institut de France a récompensé la recherche sur l'apport de la génomique à la classification, la compréhension et la prise en charge des tumeurs gliales de l'adulte, en remettant son prix scientifique, doté de 100 000 euros, au professeur Jean-Yves Delattre, Chef du pôle des maladies du système nerveux et Directeur médical de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris).

LES DERNIÈRES AVANCÉES DE L'ICM

DU CÔTÉ DE LA RECHERCHE

Tumeurs cérébrales : un diagnostic plus rapide

La classification moléculaire des cancers, c'est-à-dire l'analyse des variations génétiques et épigénétiques dans les tumeurs représente un outil précieux pour le diagnostic, le pronostic et les choix thérapeutiques. À l'heure actuelle, elle requiert l'utilisation de nombreux outils et un temps assez long ralentissant donc parfois le diagnostic et difficile à intégrer dans une pratique quotidienne.

Pour résoudre cette difficulté, les chercheurs se sont penchés sur un dispositif de taille réduite utilisant une technique de séquençage particulière, le séquençage par nanopores. Cette méthode qui permet de séquencer l'ADN peut être utilisée avec de très petites quantités d'ADN, elle est très rapide, peu coûteuse et ne nécessite que peu de manipulations. Leurs résultats montrent que grâce au séquençage par nanopores, le diagnostic moléculaire des tumeurs cérébrales peut être effectué efficacement en une journée. L'utilisation d'un seul outil avec un coût moindre le rend également accessible à un grand nombre de patients.

« L'utilisation de cette technique constitue une avancée importante dans l'analyse histologique et moléculaire des tumeurs cérébrales, qui est indispensable pour orienter le traitement et mieux prendre en charge les patients, c'est à dire leur donner le bon traitement au bon moment. »

— Dr Philipp Euskirchen, Postdoc ICM et Neuro-Oncologue

De nouveaux gènes impliqués dans les tumeurs cérébrales

Les gliomes représentent environ la moitié des tumeurs cérébrales primitives. Les connaissances sur les prédispositions génétiques et le risque familial de développer un gliome ont beaucoup progressé récemment, notamment grâce aux études d'association pangénomique, qui consistent à analyser les variations génétiques chez de nombreux individus présentant la même maladie afin d'étudier leurs corrélations avec cette maladie.

Une étude multicentrique à laquelle ont participé des chercheurs de l'ICM a repris de précédentes études d'association pangénomique en les combinant à deux nouvellement réalisées. Les chercheurs ont ainsi analysé un total de 12 496 cas et 18 190 contrôles.

En plus des régions précédemment identifiées, ils mettent en évidence de nouvelles régions de l'ADN « à risque » pour le développement de gliomes. Ainsi une mutation spécifique dans ces emplacements sur l'ADN serait associée à un risque accru de développer une tumeur cérébrale de type gliome.

« Il s'agit de la plus grande étude d'association pangénomique sur les gliomes réalisée à ce jour. Ces résultats apportent non seulement des données importantes sur des associations spécifiques pour les différents sous-types de gliomes mais également des preuves du caractère polygénique, c'est-à-dire lié à un ensemble de gènes, de la prédisposition aux gliomes. »

— Pr Marc Sanson, Neuro-oncologue et chef d'équipe à l'ICM

DU CÔTÉ DE LA CLINIQUE

Lancement de l'essai Oncovirac

Très récemment, le premier patient de l'essai Oncovirac a été traité à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Cet essai évalue le potentiel d'une nouvelle thérapie utilisant le virus oncolytique TG6002 pour traiter certaines tumeurs cérébrales. Il a été conçu pour détruire spécifiquement les cellules cancéreuses. Les premiers résultats sont attendus au cours de l'année 2018.

« En combinant la lyse immunogène des cellules cancéreuses avec la production locale de chimiothérapie dans la tumeur, TG6002 a le potentiel de montrer une efficacité antitumorale tout en évitant les effets secondaires systémiques de la chimiothérapie. Nous sommes très heureux de mener ce premier essai clinique humain de cette immunothérapie innovante qui, selon nous, pourrait améliorer le pronostic des patients atteints de glioblastome récurrent tout en préservant leur qualité de vie. »

— Dr Ahmed Idbah, Neuro-oncologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière AP-HP et investigateur principal de l'essai

Des avancées prometteuses sur un type particulier de tumeurs

L'équipe de neuro-oncologie du Pr Marc Sanson s'intéresse à un gène responsable du développement de tumeurs, le gène de fusion FGFR3-TACC3, présent dans 3 % des gliomes et dans un grand nombre de cancers humains. La caractérisation de ces tumeurs sur le plan moléculaire et histologique (Bielle 2017) ouvre des perspectives innovantes de thérapie personnalisée (anti-FGFR). L'équipe a ainsi conclu la première phase d'un essai thérapeutique « TARGET » avec des résultats encourageants (avec l'AZD4547) et teste maintenant une nouvelle molécule très prometteuse, le TAS-120.

Par ailleurs des travaux récents auxquels l'équipe a également participé, montrent que cette altération conduit à une activation inédite de gènes mitochondriaux qui rend ces cellules sensibles à des inhibiteurs tel que la metformine, un antidiabétique couramment utilisé (Frattoni et al, Nature, 2018). Cette découverte ouvre de nouvelles

voies thérapeutiques par simple repositionnement de molécules déjà existantes.

DU CÔTÉ DES START-UP

Des ultrasons pour accroître la diffusion des traitements

Aujourd'hui, le traitement des tumeurs cérébrales primitives malignes permet une rémission de la maladie de durée variable selon les patients. Cependant, la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE), paroi de vaisseaux particulièrement étanche en vue de limiter l'exposition des neurones aux agents toxiques, limite le passage et donc la diffusion des traitements dans le cerveau.

Grâce au dispositif ultrasonore « SonoCloud® » inventé par le neurochirurgien Alexandre Carpentier, et développé par la société CarThera, le groupe de neurochirurgie et de neuro-oncologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Dr Ahmed Idbah), ont réussi, au cours d'un essai clinique de phase 1/2a, promu par l'AP-HP, à rendre temporairement perméables des vaisseaux sanguins cérébraux chez des patients atteints d'une tumeur cérébrale maligne en récurrence. Le traitement (deux minutes d'émission d'ultrasons) entraîne une perméabilisation de la Barrière Hémato-Encéphalique pendant 6 heures et permet une diffusion de la molécule thérapeutique dans le cerveau 5 fois plus importante que d'ordinaire sans toxicité. Cette « première » a fait l'objet d'une publication internationale prestigieuse dans le journal « Science Translational Medicine ». La poursuite des essais cliniques utilisant cette méthode représente un espoir important pour le traitement des tumeurs cérébrales et d'autres pathologies cérébrales.

« Cette méthode novatrice offre un espoir dans le traitement des cancers du cerveau, mais aussi d'autres pathologies cérébrales, comme potentiellement la maladie d'Alzheimer, pour lesquelles les molécules thérapeutiques existantes peinent à pénétrer dans le cerveau. Cette technique doit continuer son processus d'évaluation pour envisager un passage en routine clinique dans quelques années. »

— Professeur Alexandre Carpentier, Neurochirurgien et CEO de Carthera

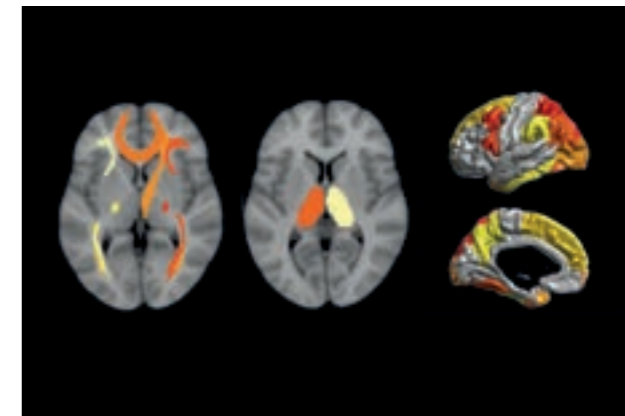
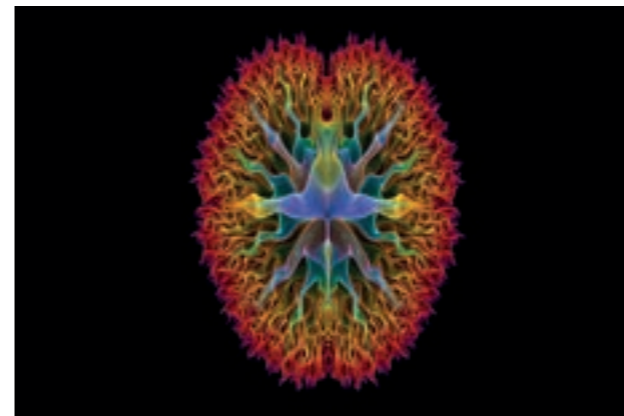
Cette technologie pourrait également s'appliquer à d'autres pathologies. Une étude SonoCloud sur la maladie d'Alzheimer vient d'être lancée à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière coordonnée par le Dr Stéphane Epelbaum dans le service du Pr Bruno Dubois.

DE LA NÉCESSITÉ D'AIDER LES AIDANTS !

La situation des aidants informels, c'est-à-dire de la famille et des proches des personnes malades, est un sujet majeur de santé publique. Une étude réalisée par Eléonore Bayen et Florence Laigle-Donadey s'est penchée sur les aidants de patients atteints de tumeurs cérébrales.

Extrait de l'interview d'Eléonore Bayen :

Les aidants, majoritairement des femmes, sont incontournables dans le parcours de soins des malades et dans ce parcours de vie qui inclue la maladie et le handicap. L'accompagnement et l'investissement remarquable de ces aidants a des répercussions sur leur santé, leur état émotionnel et sur leur insertion socio-économique, qui peuvent être évalués par différents indicateurs cliniques et économiques. En France, le financement public de l'aide au domicile du fait de la perte d'autonomie ne couvre pas la totalité des besoins de nos patients, et il existe souvent un décalage temporel entre les besoins à un moment précis et le déclenchement effectif de l'aide. Par conséquent, cette dernière est assumée par défaut, et aussi parfois par choix, par les aidants. Notre étude apporte des données chiffrées sur l'investissement des aidants dans les soins et l'accompagnement. Elle permet de rendre l'aide et la charge de l'aide sur les aidants plus visibles pour les décideurs publics, les professionnels de santé et le grand public... Une évaluation multidimensionnelle et une bonne connaissance du vécu et des besoins des aidants permettraient de promouvoir des stratégies de soutien efficaces. Il apparaît impératif de développer des programmes renforcés d'aide aux aidants. En particulier, l'information et la formation au rôle d'aidant et à l'accompagnement, le soutien psychologique par les professionnels, l'aide à la coordination, au répit et au lien social. L'anticipation des besoins et l'organisation intégrée et précoce des soins au domicile par les professionnels devraient permettre de maintenir la santé et l'insertion sociale des aidants, et par là même la qualité de vie, de fin de vie et le bien-être de nos malades.



MIEUX DÉTERMINER L'ÉTAT DE CONSCIENCE EN ÉVALUANT L'INTERACTION ENTRE LE CŒUR ET LE CERVEAU ?

Comment savoir si un patient est conscient lorsqu'il est incapable de communiquer ? L'étude des troubles de la conscience distingue l'état végétatif, dans lequel le patient est éveillé mais non conscient, et l'état de conscience minimale qui correspond à un certain degré de conscience. Distinguer ces deux états est très important pour établir un pronostic sur le devenir neurologique du patient, pour mettre en œuvre le traitement adapté et pour informer les proches.

Pour répondre à cette question l'équipe de Lionel Naccache à l'ICM, a utilisé une approche novatrice : l'exploration de l'interaction entre le cœur et le cerveau. De précédentes études avaient mis en évidence que les processus « inconscients » du système neuro-végétatif, comme la respiration ou les battements du cœur, sont en réalité modulés par les processus conscients. La perception d'une stimulation externe, auditive par exemple, pourrait donc se traduire par un effet sur l'activité cardiaque, et cela d'autant plus facilement que le sujet est conscient.

En étudiant les données de 127 patients en état végétatif ou de conscience minimale, les chercheurs ont constaté que les cycles cardiaques étaient effectivement modulés par la stimulation auditive uniquement chez les patients conscients ou minimalement conscients. Ils ont également montré que ces résultats étaient complémentaires des résultats obtenus en EEG. La combinaison de ces deux tests (test cardiaque et EEG) améliorant nettement les performances de prédictions de l'état de conscience d'un patient.

Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives sur une approche globale pour évaluer l'état de conscience des patients. Les chercheurs souhaitent à présent étendre le cadre à d'autres signaux physiologiques modulés par des processus conscients comme la respiration ou la dilatation des pupilles pour mettre au point un outil complet afin de mieux évaluer l'état de conscience au lit du patient.

CONNEXIONS ET FRÉQUENCES DU CERVEAU, UN NOUVEAU BIOMARQUEUR POUR LA MALADIE D'ALZHEIMER ?

Les chercheurs de l'ICM ont souhaité comprendre comment la dégénérescence des neurones influence les interactions fonctionnelles du cerveau et si ces modifications peuvent être prises en compte pour différencier un sujet sain d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer. Pour cela, ils ont enregistré l'activité électrique dans différentes régions du cerveau par magnétoencéphalographie (MEG) chez 25 sujets sains et 25 patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ces enregistrements se traduisent sous la forme d'oscillations à différentes fréquences. Chaque fréquence constitue un canal de communication préférentiel pour des processus neuronaux spécifiques. Par exemple, l'activité de consolidation de la mémoire va plutôt se manifester à des fréquences élevées, alors que des processus attentionnels vont plutôt impliquer des fréquences plus basses. Comment la maladie d'Alzheimer va-t-elle altérer la capacité des aires cérébrales à interagir à différentes fréquences ? Pour répondre à cette question, l'étude, menée par Jeremy Guillon sous la direction de Fabrizio De Vico Fallani, a permis de mettre au point un modèle de « réseau complexe multicouches » pour représenter ces interactions et calculer un indice de la capacité de chaque région à diffuser les informations. Cet indice est significativement plus bas chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, notamment dans les aires profondes ou impliquées dans la mémoire. L'étude, en collaboration avec l'Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer (IM2A), a montré que dans 90% des cas, cet indice est capable de diagnostiquer un patient atteint de la maladie d'Alzheimer. A terme, il pourrait constituer un nouvel outil diagnostique non invasif pour la maladie d'Alzheimer. Des études longitudinales permettront également de valider l'utilisation de cet outil comme marqueur prédictif de l'évolution de la maladie.

DÉCOUVERTE DE DEUX RÉGIONS INDISPENSABLES À LA CRÉATIVITÉ

La notion de créativité est imprégnée de deux idées contradictoires. La première considère la créativité comme un comportement volontaire dirigé vers un but et faisant appel à des fonctions élaborées pour manipuler mentalement des idées et les recombinaison tout en inhibant les propositions inappropriées. Ces fonctions élaborées, appelées « fonctions de contrôle » dépendent de la partie antérieure du cerveau, le lobe frontal. La seconde idée considère que la créativité résulte d'un relâchement des contraintes, de nos inhibitions. En relâchant les fonctions de contrôle et en laissant nos pensées vagabonder, nous faisons de nouvelles associations d'idées spontanées. Pour mieux comprendre le rôle du lobe frontal dans la créativité, les chercheurs de l'ICM ont testé les capacités créatives de 29 patients présentant une lésion circonscrite au sein du lobe frontal.

Les patients ont passé deux types de tests. Le premier consiste à trouver un lien entre 3 mots qui ne sont pas habituellement associés. Par exemple, quel mot est lié à la fois aux mots « attacher », « pont » et « social » ? La réponse est le mot « lien ». Cette tâche de créativité fait appel à la fois à des processus d'associations d'idées, et à des processus de contrôle pour sélectionner et recombinaison ces idées.

La deuxième tâche, dite « des associations libres d'idées » consiste à donner un mot au sujet et à lui demander soit le premier mot qui lui vient à l'esprit, soit un mot qui ne lui est pas habituellement associé. Ce test permet d'observer à quel point les personnes sont capables de générer des associations distantes.

Les chercheurs ont ainsi mis en évidence deux régions particulières du lobe frontal dont l'intégrité est nécessaire à la créativité verbale explorée par ces tâches. Selon la région touchée, les patients présentent des difficultés soit pour une tâche soit pour l'autre. Autrement dit, les aspects spontanés et contrôlés de la créativité dépendraient tous les deux du cortex préfrontal mais impliqueraient des systèmes différents au sein du cerveau.

IDENTIFICATION DE MARQUEURS PRÉCOCES DE MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES CHEZ DES PERSONNES À RISQUE

Les dégénérescences fronto-temporales (DFT) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA) sont des maladies neurodégénératives pouvant avoir une cause génétique commune, dont la plus fréquente est une mutation du gène c9orf72.

Il est maintenant établi que les maladies neurodégénératives causent des modifications biologiques et morphologiques plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Une étude menée à l'ICM et à la Pitié-Salpêtrière par Isabelle Le Ber, Anne Bertrand et Olivier Colliot, a cherché à identifier des marqueurs du début du processus lésionnel de la DFT et de la SLA, détectables avant le diagnostic clinique de la maladie. 80 personnes asymptomatiques, ayant un risque d'être porteuses de la mutation c9orf72, donc de développer une DFT ou une SLA ont été suivies pendant 36 mois afin d'identifier des marqueurs cliniques, biologiques, de neuroimagerie, de métabolisme cérébral... Les résultats de cette étude ont montré pour la première fois des altérations cognitives et structurelles très précoces chez les sujets porteurs de la mutation, détectables avant 40 ans soit en moyenne 25 ans avant le début des symptômes. De façon intéressante, des altérations de la substance blanche du cerveau, détectées précocement par IRM, prédominent dans les régions frontales et temporales, les régions cibles de la maladie, et pourraient donc constituer l'un des meilleurs biomarqueurs de la maladie.

La mise en évidence de biomarqueurs à des stades très précoces est une découverte majeure constituant un premier pas vers le développement d'outils nécessaires à la mise en place de nouveaux traitements à la phase précoce, afin de prévenir l'apparition de ces deux maladies chez les personnes à risque.

