

INSTITUT DU CERVEAU
ET DE LA MOELLE ÉPINÈRE

**RAPPORT
ANNUEL**

2 0 1 5

CHERCHER, TROUVER, GUÉRIR, POUR VOUS & AVEC VOUS.



RAPPORT ANNUEL

•
2015

*« L'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière – ICM a été créé pour permettre
aux hommes de rester libres de leurs pensées et de leurs mouvements. »*

Pr Gérard Saillant, Président de l'ICM



6

INTERVIEWS

- 6 • Pr Gérard Saillant, *Président de l'ICM*
- 8 • Pr Alexis Brice, *Directeur Général de l'ICM et de l'IHU-A-ICM*
- 10 • Frédéric Salat-Baroux, *Président de l'IHU-A-ICM*
- 12 • Pr Jean-Yves Delattre, *Directeur du pôle des maladies du système nerveux de la Pitié-Salpêtrière et Directeur Médical de l'ICM*

84

INTERVIEW

Pr Jean-Christophe Corvol, *Directeur du Centre d'Investigation Clinique - CIC*

88

INTERVIEW

Alexis Genin, *Directeur des Applications de la recherche*

14

LE MODÈLE ICM

16

LA RECHERCHE

18

LES PATHOLOGIES ET LES ÉQUIPES

- 18 • Maladies neurodégénératives
- 30 • La sclérose en plaques (SEP)
- 34 • Les tumeurs cérébrales
- 38 • Les épilepsies
- 40 • Cognition, comportement et maladies psychiatriques
- 44 • Fonctionnement du système nerveux
- 48 • Modélisation
- 50 • Maladies rares
- 54 • Publications
- 58 • Équipes et soutiens à la recherche

64

LES PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES

- 66 • Exploration moléculaire
- 68 • Exploration cellulaire
- 72 • Imagerie cellulaire
- 74 • Exploration fonctionnelle
- 78 • Exploration fonctionnelle préclinique phenoparc
- 80 • Bioinformatique iCONICS
- 82 • Centre de ressources biologiques

92

LES CHIFFRES CLEFS

- 94 • La collecte de fonds
- 95 • Le CER
- 96 • Le bilan financier

100

LA VIE DE L'ICM

- 102 • Communication
- 104 • Gouvernance et contrôle : Conseil d'Administration, Membres Fondateurs, Conseil Scientifique, Comité de la charte
- 106 • Le Cercle des Amis de l'ICM
- 107 • Donateurs et partenaires



...
Président de l'ICM

Pr Gérard SAILLANT

5 ans après l'inauguration de l'ICM, quel constat tirez-vous de ce premier quinquennat ?

Le constat est très positif ! L'ICM est aujourd'hui un concept viable qui a des résultats : les découvertes scientifiques et les publications sont au rendez-vous, l'attractivité et la reconnaissance internationale comme un partenaire crédible est avérée, malgré la jeunesse de l'Institut, et les finances sont à l'équilibre grâce notamment au soutien des donateurs. Nous pouvons être satisfaits de cette première étape même si le combat ne fait que commencer.

Et maintenant ?

Nous devons continuer et même accélérer le développement de l'ICM pour faciliter la vie des chercheurs, notamment grâce à un plan de convergence permettant la fusion des différentes structures, vers une seule et même entité. C'est une étape cruciale dans le modèle que nous avons imaginé et nous sommes convaincus que cela sera extrêmement bénéfique à la gestion quotidienne des travaux de recherche et des résultats attendus.

Les objectifs que vous vous étiez fixés avec les Membres Fondateurs lors de la création du projet ont été tenus. L'ICM est-il aujourd'hui l'Institut que vous aviez imaginé il y a 10 ans ?

C'est incroyable à dire, mais oui, nous avons aujourd'hui devant nous un Institut symbole d'une fusion entre le rêve et la réalité ! Les résultats scientifiques sont à la hauteur de nos espérances et la viabilité du modèle « de rupture » nous encourage à persévérer et à voir toujours plus loin. Nous comptons également sur nos partenaires institutionnels : l'AP-HP, le CNRS, l'INSERM et l'UPMC, qui nous accompagnent chaque jour pour réunir en un même lieu, le meilleur du public et du privé.

Enfin, que dire de la générosité de nos 100 000 donateurs, que nous considérons comme de réels partenaires, et qui nous soutiennent depuis l'origine ? Je dois dire que ce point nous touche particulièrement et que leur engagement fidèle et précieux nous honore et nous en mesurons toute l'importance pour continuer notre mission : chercher, trouver et guérir les maladies du cerveau et de la moelle épinière. De plus, les équipes de recherche commencent véritablement à « s'approprier » l'ICM et à développer un sentiment d'appartenance fort, c'est pour nous une grande fierté que de les voir porter les couleurs de l'Institut, à l'image des grandes écoles françaises ou américaines.

À le voir en application depuis septembre 2010, pensez-vous que le modèle de recherche de l'ICM permettra un jour de réparer le cerveau ?

Notre grande réussite et notre plus belle raison de croire que nous réussirons à réparer le cerveau, c'est le développement et la mise en application de la recherche translationnelle. Partir du laboratoire pour arriver au malade et du malade pour atteindre le laboratoire, nous ne sommes que de très rares centres dans le monde à le proposer. Et nous avons qui plus est la chance de pouvoir développer cela au cœur d'un Hôpital, celui de la Pitié-Salpêtrière à Paris, berceau de la neurologie, qui accueille chaque année plus de 100 000 patients, uniquement dans cette discipline. Cette approche de rupture de la recherche nous a donné, en 5 ans, des avancées et des espoirs extraordinaires, nous allons continuer nos efforts et notre mobilisation pour atteindre notre but.

Quelles sont vos ambitions pour les 5 prochaines années ?

Il n'y a qu'une seule priorité, c'est la science ! Et tous les moyens doivent être mis en œuvre pour elle. Nous devons maintenant passer de la découverte à la réalisation des moyens thérapeutiques efficaces pour prévenir et réparer les maladies du cerveau et de la moelle épinière.

Pour cela il faut finir le chapitre important de la compréhension du cerveau normal — comment pourrions-nous parvenir à soigner ce que l'on ne comprend pas ? — et nous pourrions ensuite mettre en place les meilleurs traitements pour le cerveau malade. Si dans 5 ans, une équipe de l'ICM parvient à me dire « On a compris comment fonctionne le cerveau », nous aurons gagné une première bataille.

Comment y parvenir ?

Nous allons continuer de grandir en quantité et surtout en qualité grâce à des recrutements performants, l'accueil de nouvelles équipes et d'importants partenariats internationaux.

Avez-vous quelque chose à ajouter ?

J'aimerais vous assurer, à vous qui nous faites confiance, que nous sommes entièrement dévoués à la tenue de nos promesses et que nous mettons tout en œuvre chaque jour, pour continuer de développer un Institut de référence entièrement dédié aux maladies du système nerveux, et dont la transparence reste la priorité. Je souhaite enfin vous proposer de découvrir dans ce rapport annuel les avancées exceptionnelles réalisées cette dernière année, qui attestent de l'excellence des équipes, de leur rigueur et de leur dévouement. J'aimerais enfin vous dire que ces avancées ont été rendues possible grâce à vous : elles sont les vôtres, et je souhaite vous en remercier très sincèrement.

« Il n'y a qu'une seule priorité, c'est la science ! Et tous les moyens doivent être mis en œuvre pour elle. »



Pr Alexis
BRICE

...

Directeur Général de l'ICM et de l'IHU-A-ICM

L'ICM fêtait ses cinq ans en 2015, en trois mots, comment qualifieriez-vous ces cinq années d'existence ?

L'excellence, en cinq ans, l'ICM est devenu un acteur clef de la recherche sur le système nerveux et ses pathologies. Nous avons largement dépassé les objectifs fixés avec plus de 500 publications en 2015, des avancées scientifiques et médicales majeures que vous découvrirez dans ce rapport et de nombreuses récompenses et prix pour nos chercheurs.

L'attractivité, l'ICM attire de nombreux chercheurs français et étrangers ainsi que des « visiting Professors » issus des plus grands instituts. Les 26 équipes de l'ICM comptent 50 % de chercheurs post-doctorants étrangers. Et nous sommes très heureux d'accueillir cette année, Bassem Hassan, chercheur de renommée internationale en tant que chef d'équipe.

La visibilité, l'ICM est internationalement reconnu dans le monde des neurosciences, ce qui nous a permis de nouer des alliances stratégiques, d'organiser des échanges d'étudiants, de chercheurs et de cliniciens, de mettre en place une école d'été et des workshops internationaux. Cette dynamique internationale est indispensable pour favoriser des collaborations et des échanges fructueux.

Chercher, Trouver, Guérir, pour vous et avec vous, est le mot d'ordre de l'ICM depuis sa création, comment mettez-vous en œuvre cette philosophie au quotidien ?

L'ICM est situé au cœur de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, cette implantation stratégique est un atout majeur pour développer une recherche translationnelle de pointe. Cet aller-retour entre la recherche fondamentale et la recherche clinique permet aux patients de bénéficier plus rapidement des innovations diagnostiques et thérapeutiques. Notre collaboration quotidienne avec le pôle des maladies du système nerveux de la Pitié-Salpêtrière, dirigé par le Pr Jean-Yves Delattre, qui reçoit chaque année près de 100 000 patients, favorise ce brassage et ces échanges entre chercheurs et médecins. L'humain est au cœur de la philosophie de l'ICM.

Notre ambition est de devenir un institut de recherche leader en neurosciences à l'international. Quels sont les moyens mis en œuvre pour atteindre cette ambition ?

Cette année, la création d'un comité de pilotage scientifique au sein duquel le Pr Jean-Yves Delattre a été nommé directeur médical et Alberto Bacci, directeur scientifique permet un rapprochement des acteurs de la recherche et de la clinique ainsi que leur implication directe dans les orientations scientifiques de l'Institut. Nos plateformes technologiques de pointe contribuent à la réalisation des projets de recherche très compétitifs menés à l'ICM. Les entreprises de la pépinière iPEPS constituent un véritable accélérateur pour transformer les découvertes scientifiques en applications thérapeutiques. Ce modèle unique, l'écosystème de l'ICM, dans lequel ressources et connaissances sont rassemblées en un même lieu et mutualisées, facilite le développement de solutions innovantes et leurs mises à disposition pour les patients.

Quelles sont les grandes orientations de la stratégie scientifique de l'ICM ?

Notre stratégie vise à répondre au défi de santé publique que représentent les maladies du système nerveux. Comprendre le fonctionnement du cerveau normal est indispensable pour comprendre et mieux traiter son fonctionnement altéré chez le sujet malade. Etre à la pointe des dernières révolutions technologiques et élaborer des outils innovants pour mieux diagnostiquer et soigner les pathologies du système nerveux, enfin transformer les découvertes scientifiques en solutions thérapeutiques. Notre stratégie s'organise autour d'axes forts qui mettent en œuvre les projets transversaux et multidisciplinaires. Parce que je suis convaincu qu'une découverte réalisée pour une maladie peut être à l'origine d'avancées sur les autres pathologies, le modèle

ICM prône une recherche décloisonnée.

Pouvez-vous nous donner des exemples de projets transversaux menés à l'ICM ?

À travers une approche collaborative entre biologistes, cliniciens et scientifiques, le groupe neuro-immunologie à l'ICM ambitionne de comprendre le rôle du système immunitaire dans le développement de différentes maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique et dans la sclérose en plaques. Cette compréhension permettra, à terme, d'explorer de nouvelles pistes thérapeutiques pour combattre ces maladies. Un autre projet transversal est l'utilisation du « modèle prion » pour comprendre les mécanismes biologiques responsables des pathologies neurodégénératives. En effet, la plupart des maladies neurodégénératives, de la maladie d'Alzheimer à la maladie de Parkinson en passant par la sclérose latérale amyotrophique, partagent des caractéristiques communes avec les maladies à prions. Elles auraient toutes pour origine l'accumulation dans le cerveau de protéines anormales, mal repliées, capables de se propager d'un neurone à un autre et toxiques pour ceux-ci. Ce « modèle prion » est donc un modèle de choix pour étudier des mécanismes communs à ces différentes pathologies. Enfin, l'étude des maladies neurologiques rares peut servir de modèle pour comprendre et identifier des traitements pour d'autres maladies neurologiques. Par exemple, le traitement qui s'est révélé efficace dans le traitement de la sclérose en plaques progressive, développé par la start up Medday fondée par Guillaume Brion et Frédéric Sedel, avait initialement été mis au point pour lutter contre des encéphalopathies très rares.

Un appel à projets conjoint entre l'ICM et l'IHU, le Big Brain Theory, illustre parfaitement cette recherche innovante et interdisciplinaire. Pouvez-vous nous en parler ?

Cet appel à projets visait à faire émerger des projets innovants, originaux et à haut risque grâce à de nouvelles collaborations entre différentes équipes et plateformes de l'Institut. 15 projets ont été sélectionnés et financés par l'ICM et l'IHU pour explorer de nouveaux champs de recherche. Parmi eux, des collaborations entre des spécialistes de la maladie d'Alzheimer et des mathématiciens pour modéliser l'évolution de la maladie d'Alzheimer afin de mieux la diagnostiquer et la traiter ou encore entre des généticiens et des cliniciens pour développer un outil innovant de pronostic et d'orientation thérapeutique dans la sclérose en plaques.

Comment la valorisation de la recherche se fait-elle au sein de l'ICM ?

L'ambition de l'ICM est de mener une recherche d'excellence qui accélère la mise au point de nouveaux traitements. L'équipe des applications de la recherche, dirigée par Alexis Genin, détecte les résultats scientifiques porteurs d'espoir, crée des partenariats avec les entreprises, protège par des brevets les « pépites » de la recherche et stimule les projets de développements de nouvelles solutions thérapeutiques, médicaments, objets connectés... Pour valoriser l'ensemble des travaux et donner l'opportunité aux chercheurs de l'Institut de créer leur start-up, l'incubateur iPEPS-ICM établit une passerelle entre la recherche et les applications concrètes qui en résultent.

Si vous deviez retenir trois faits marquants pour 2015, quels seraient-ils ?

Le recrutement de Bassem Hassan, chercheur de renommée internationale qui travaille sur la compréhension du développement du cerveau et son influence sur le comportement individuel. La validation de notre modèle économique avec l'atteinte d'un équilibre financier. La création du living lab où cliniciens, chercheurs, patients et développeurs travaillent main dans la main pour identifier les challenges et développer des prototypes pour la prise en charge des patients.

Un challenge pour 2016 ?

Notre challenge pour 2016 est le développement de la neuro-informatique, une discipline qui vise l'application aux neurosciences de techniques mathématiques et informatiques avancées, rassemblées parfois sous les termes de smart data ou big data. La neuro-informatique assure la collecte de milliers de données provenant de patients ou de sujet normaux, les organise, les stocke, les analyse et les interprète en utilisant des méthodes innovantes. L'intégration multimodale de ces données permettra d'explorer des territoires inconnus conduisant à des découvertes scientifiques et à la création de nouveaux outils technologiques pour le système de santé. La comparaison des données d'un patient aux modèles permettra de personnaliser son diagnostic, son pronostic et de proposer un traitement adapté. C'est l'objectif de la médecine de précision. Nos plateformes de Bioinformatique et nos équipes technologiques sont en première ligne dans ce développement piloté par un groupe de travail coordonné par Stanley Durrleman. La neuro-informatique est un domaine clef de la médecine de demain.



...
Président de l'IHU-A-ICM

Frédéric SALAT-BAROUX

Quelle est la mission de l'IHU-A-ICM ?
L'IHU-A-ICM a pour missions de conduire un projet d'excellence en matière de soins, de formation et de transfert de technologie dans le domaine de la recherche sur les maladies du système nerveux. Sa priorité est de favoriser le développement de produits et procédés préventifs, diagnostiques ou thérapeutiques innovants.

2015 était l'année de l'évaluation de mi-parcours de l'IHU-A-ICM, quel est le bilan de ces trois années d'existence ?

Le bilan de ces trois années d'existence est extrêmement positif. Elles ont permis le développement d'une recherche de niveau international dans le domaine des maladies du système nerveux, en neurologie et en psychiatrie, la création de plateformes technologiques de pointe, la mise en place de partenariats de recherche avec les industriels, la formation de futurs professionnels de santé, et le transfert des soins de l'hôpital jusqu'au domicile des patients.

Pouvez-vous nous donner des exemples de grands projets menés par l'IHU-A-ICM ?

L'IHU-A-ICM a participé à la mise au point et à la réalisation d'essais cliniques de grande envergure grâce à sa participation aux réseaux nationaux, européens et internationaux de différentes maladies. Nous pouvons citer notamment l'étude INSIGHT en partenariat avec Pfizer, une étude innovante sur la maladie d'Alzheimer, l'une des premières au monde à suivre des sujets sains à risque, et porteuse de grandes ambitions en matière de compréhension de la maladie.

La cohorte ICEBERG est au centre du projet clinique Parkinson de l'IHU qui a pour objectif d'étudier des facteurs prédictifs de conversion et de progression de la maladie de Parkinson. Nous poursuivons les grands projets qui nous tiennent à cœur concernant les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, la sclérose en plaques pour identifier des stratégies thérapeutiques de réparation de la myéline, l'épilepsie pour comprendre et anticiper les crises et les troubles du comportement qui interviennent dans de nombreuses pathologies neurologiques, notamment grâce à la mise en place de la plateforme Prisme.

Quelles sont les avancées en matière de soins ?

En matière de soins, l'IHU-A-ICM a montré des avancées spectaculaires avec la création de l'Unité Neuropsychiatrique Comportementale. Afin de mieux comprendre l'origine et les mécanismes de ces troubles et d'y apporter des solutions thérapeutiques, neurologues, psychiatres et chercheurs collaborent au sein de cette unité. Le dialogue entre neurologues et psychiatres permet de mieux prendre en charge les patients, de leur offrir un meilleur diagnostic et des solutions thérapeutiques adaptées.

Quelles sont les priorités scientifiques de l'IHU-A-ICM ?

Nous avons identifié plusieurs domaines pour lesquels nous souhaitons renforcer notre action : la neuro-immunologie, les cellules souches, la biologie moléculaire et la biologie des systèmes ainsi que la modélisation et les biostatistiques. Notre stratégie scientifique interdisciplinaire est fondée sur nos outils technologiques très performants, des big data à l'imagerie à haute résolution en passant par l'optogénétique, l'électrophysiologie et les interfaces cerveaux-machines.

En 2015, l'IHU-A-ICM a lancé la première édition de son école d'été, « Brain to Market », pouvez-vous nous en parler ?

Organisée par l'IHU-A-ICM et le Collège des ingénieurs « The Brain to Market » a réuni scientifiques et ingénieurs pour leur permettre de partager leurs connaissances et de produire un projet commun. La thématique choisie pour cette première édition était la Sclérose en Plaques (SEP). Les participants ont bénéficié de l'intervention de chercheurs et de spécialistes de la SEP, mais également de professionnels issus d'entreprises et de startups telles que Sanofi, Genzyme, Ad Scientiam ou encore Brain e-Novation, entreprises incubées à l'ICM. Guidés par un coach, les participants ont créé en équipes pluridisciplinaires un projet répondant aux

problématiques de la pathologie et à fort potentiel valorisable. Ces projets ont fait l'objet d'une évaluation par un jury d'experts et certains d'entre eux sont actuellement en cours d'étude de faisabilité. Cette École d'été, véritable lieu de rencontre pour créer un réseau sur le long terme et catalyseur de projets innovants est un véritable succès et la première d'une longue série à venir.

Quelles sont les trois réussites majeures de l'IHU-A-ICM en 2015 ?

Nos réussites sont nombreuses, citons par exemple, le Big Brain Theory, un appel à projet conjoint entre l'ICM et l'IHU-A-ICM qui a permis de faire émerger et de soutenir quinze projets transversaux innovants et originaux.

L'arrivée du PET-IRM, premier équipement mixte clinique et recherche sur un site français, qui contribuera à la fois à la recherche sur les maladies neuro-dégénératives et à l'amélioration des soins. Cette technique d'imagerie innovante permet d'améliorer les performances diagnostiques, de suivre l'évolution des lésions dans le cerveau et de tester l'efficacité des médicaments. Son acquisition a été possible grâce à une levée de fonds exceptionnelle en collaboration avec deux de ses membres fondateurs, l'AP-HP et la Fondation pour la Recherche sur Alzheimer.

Un rapprochement et un renforcement de la collaboration avec l'ICM via la mise en place d'une direction administrative, d'un bureau de transfert de technologies et d'un conseil scientifique commun.

Quelle est votre vision de l'avenir ?

Notre ambition est de devenir un Institut de recherche translationnelle, lien essentiel entre la recherche fondamentale et la recherche clinique, leader en neurosciences au niveau international. Nous voulons transformer les découvertes en applications concrètes répondant aux besoins des patients et du personnel soignant, pour cela l'incubateur d'entreprises iPEPS et le Living Lab sont deux atouts majeurs. Nous sommes au cœur d'un réseau de collaborations fortes établies avec cinq institutions phares en neurosciences, l'UPMC, l'AP-HP, INSERM, le CNRS, la FRA (Fondation pour la Recherche sur Alzheimer). Grâce à ces multiples coopérations institutionnelles et industrielles, nous mettons tous les moyens en œuvre pour mieux prévenir et guérir les maladies du système nerveux.





...

Directeur du pôle des maladies du système nerveux de la Pitié-Salpêtrière et Directeur Médical de l'ICM

Pr Jean-Yves DELATTRE

Vous venez d'être nommé directeur médical de l'ICM et vous êtes directeur du pôle des maladies du système nerveux de la Pitié-Salpêtrière, que souhaitez-vous développer avec votre nouvelle fonction ?

Le pôle des maladies du système nerveux (MSN) regroupe tous les services de Neurologie, de Psychiatrie, de Soins de suite et rééducation, ainsi que les services de Neurophysiologie et de Neuropathologie du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière. Il représente une force de soins considérable avec près de 500 lits, plus de 1 000 agents et près de 250 médecins.

Mon objectif clef est que le pôle MSN, qui est un pôle hospitalo-universitaire, et l'ICM unissent leurs expertises au service de la recherche clinique et de l'innovation thérapeutique. C'est une opportunité unique pour nos patients et pour notre pays. C'est à mes yeux la priorité absolue.

En quoi votre pratique quotidienne de la médecine influence-t-elle vos travaux de recherche ?

Le contact quotidien avec les hommes souffrants et mourants modifie notre vision de la recherche. D'une part, la recherche est source d'espérance pour le patient et pour nous. Il est parfaitement justifié d'y croire ! Qui aurait dit, il y a peu, que l'immunothérapie, après des décennies d'échec, allait révolutionner la prise en charge de certains des plus terribles cancers ? Qui aurait dit que la thrombectomie, après une dure phase de mise au point, allait s'imposer comme un progrès majeur dans la prise en charge de certains accidents vasculaires cérébraux ? On pourrait ainsi multiplier les exemples. D'autre part, pour le médecin, la bonne recherche est celle qui aide son patient ! Il

n'y a pas pour nous de hiérarchie dans la recherche. Nous avons besoin de cerveaux pour comprendre et concevoir mais nous avons tout autant besoin de cerveaux pour élaborer et conduire des essais cliniques rigoureux. Si une de ces composantes manque, il n'y a pas d'avancée pour le patient.

Si vous deviez retenir trois faits marquants pour 2015, quels seraient-ils ?

Je n'en retiens qu'un qui est au dessus de mes thèmes d'intérêt : la solidarité de la nation autour des valeurs de la république. L'incroyable force que nous dégagons quand nous sommes unis !

Quels sont vos espoirs pour 2016 ?

Obtenir le feu vert pour construire un nouveau bâtiment « Paul Castaigne » qui permettra de regrouper toute la Neurologie du site Pitié-Salpêtrière et profiter collectivement de ce grand chantier pour repenser nos organisations en associant de façon beaucoup plus étroite, au lit du patient, la prise en charge médicale et la recherche clinique. Permettre aux équipes paramédicales et médicales du pôle de mieux se reconnaître dans l'ICM. C'est « notre ICM » !

Quelle est votre vision de l'avenir ?

Quelle sera pour vous la médecine de demain ?

Prédictive et « sur mesure » chez des patients parfaitement informés et décideurs. La médecine a toujours progressé en identifiant des entités différentes accessibles à des thérapies différentes dans ce qui apparaissait au début comme un cadre commun. Il n'y a pas de raison que cela change.

Je pense aussi que la parole des patients sera de plus en plus forte et écoutée, y compris lorsqu'il s'agira, face à la maladie incurable et invalidante, de décider de l'avenir.

Une semaine type avec Jean-Yves Delattre même s'il y a toujours beaucoup d'impondérables !

Lundi

- Réunion du « bureau de pôle MSN » avec tous les acteurs de l'exécutif pour discuter de l'organisation du pôle
- Comité de direction ICM
- Comité exécutif local avec mes collègues chefs de pôle et la direction du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière pour décider de la stratégie globale de l'hôpital

Mardi

- Suivi de l'animation d'un centre de référence national sur les tumeurs cérébrales rares
- Suivi des essais cliniques en cours
- Réunion de service
- Groupe dédié au développement des soins de support et d'accompagnement
- Réunion de concertation pluridisciplinaire nationale sous forme de web conférence avec mes collègues du pays pour des tumeurs cérébrales rares

Mercredi

- Consultation toute la journée.

Jeudi

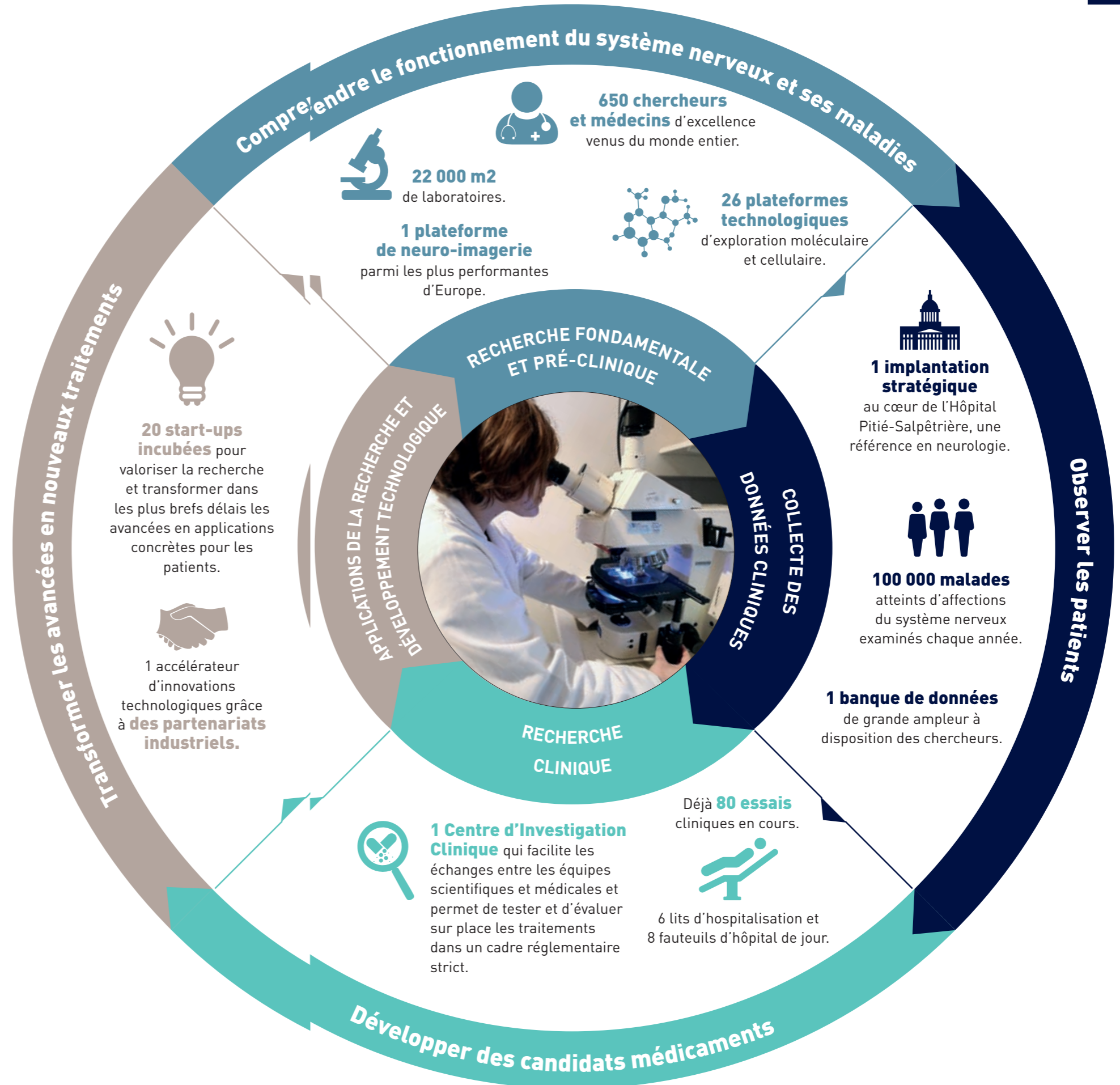
- Conférence des praticiens du pôle pour discuter de l'organisation médicale
- Secrétariat de pôle
- Réunion médicale du pôle
- Animation de la réunion de concertation pluridisciplinaire de Neuro-Oncologie

Vendredi

- Réunion de recherche au laboratoire de Neuro-Oncologie expérimentale à l'ICM
- Réunion de recherche clinique de Neuro-Oncologie

L'ICM UN MODÈLE UNIQUE CRÉÉ POUR ET AVEC CHAQUE PATIENT

L'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) est un centre de recherche de dimension internationale, sans équivalent dans le monde, innovant dans sa conception comme dans son organisation. En réunissant en un même lieu malades, médecins et chercheurs, l'objectif est de permettre la mise au point rapide de traitements pour les lésions du système nerveux afin de les appliquer aux patients dans les meilleurs délais. Venu de tous les horizons et de tous les pays, les meilleurs scientifiques y développent les recherches les plus à la pointe dans ce domaine. Pour permettre aux chercheurs d'avancer dans leurs travaux et donner un réel espoir aux patients, il faut que nous nous impliquions tous : pouvoirs publics, entreprises privées, particuliers. Tous, sans exception, parce que ce combat concerne chacun de nous.



La recherche —

LES PATHOLOGIES ET LES ÉQUIPES



• 18 —

Les maladies neurodégénératives

La maladie d'Alzheimer

La maladie de Parkinson

La sclérose latérale amyotrophique (SLA)

• 30 —

La sclérose en plaques (SEP)

• 34 —

Les tumeurs cérébrales

• 38 —

Les épilepsies

• 40 —

Cognition, comportement
et maladies psychiatriques

• 44 —

Fonctionnement du système nerveux

• 48 —

Modélisation

• 50 —

Maladies rares

• 54 —

Publications

• 58 —

Équipes et soutiens à la recherche

Alzheimer, Parkinson et Sclérose latérale amyotrophique sont toutes les trois des maladies dues à la dégénérescence de différents types de neurones. Quels sont les facteurs de risques de ces pathologies ? Comment détecter et distinguer ces maladies précocement, voire les prédire ? Quels sont les mécanismes responsables de la perte des neurones ? Et comment les contrer pour stopper l'évolution de la maladie ? Les chercheurs et cliniciens mettent à profit l'environnement de l'ICM et ses plateformes technologiques de pointe pour répondre à ces questions et combattre la maladie.

#Alzheimer

Avec près de 860 000 personnes souffrant de démences de type Alzheimer en France, cette maladie est aujourd'hui au centre des préoccupations. Elle se caractérise par une lente dégénérescence des neurones qui débute au niveau d'une région bien précise puis s'étend au reste du cerveau. Comment lutter contre la formation des lésions et ralentir la progression de la maladie ?

LES RÉPONSES DE L'ICM :



#PRÉVENIR L'APPARITION
#DIAGNOSTIQUER
#ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

- ♦ **Identifier des facteurs de risque pour mieux diagnostiquer voire prévenir l'apparition de la maladie** avec l'équipe de Bruno Dubois.
- ♦ **Comprendre les mécanismes mis en jeu dans la propagation**, à la fois de la maladie d'Alzheimer et des maladies à prions et mettre au point des modèles expérimentaux pour diagnostiquer la maladie et tester de nouvelles approches thérapeutiques avec l'équipe de Marie-Claude Potier et de Stéphane Haïk.
- ♦ **Étudier le rôle des lipides dans la maladie d'Alzheimer afin d'identifier des cibles thérapeutiques** avec l'équipe de Marie-Claude Potier et de Stéphane Haïk
- ♦ **Étudier le rôle du système immunitaire** pour trouver des moyens de lutter contre la maladie avec Cécile Delarasse dans l'équipe de Bertrand Fontaine et Sophie Nicole.
- ♦ **Tester de nouveaux médicaments** lors d'essais thérapeutiques multicentriques nationaux et internationaux avec l'équipe de Bruno Dubois.

! LES FAITS MARQUANTS

Des lésions de la maladie d'Alzheimer 20 ans avant son apparition ¹

Plusieurs études récentes confirment que la présence de plaques amyloïdes permet de diagnostiquer les personnes qui souffrent de la maladie d'Alzheimer, voire de prédire qui développera la maladie. Dans une étude internationale, Harald Hampel – également titulaire de la chaire AXA/UPMC sur la maladie d'Alzheimer – et ses collaborateurs ont identifié un stade silencieux de la maladie d'environ dix années, où aucun signe clinique ne se déclare, mais où des marqueurs biologiques sont observables, indiquant qu'il est possible de détecter plus précocement la maladie d'Alzheimer. Identifier des marqueurs diagnostiques voire prédictifs de la maladie d'Alzheimer, notamment 20 à 30 ans avant les symptômes de démence, est aujourd'hui un enjeu majeur concernant cette pathologie.

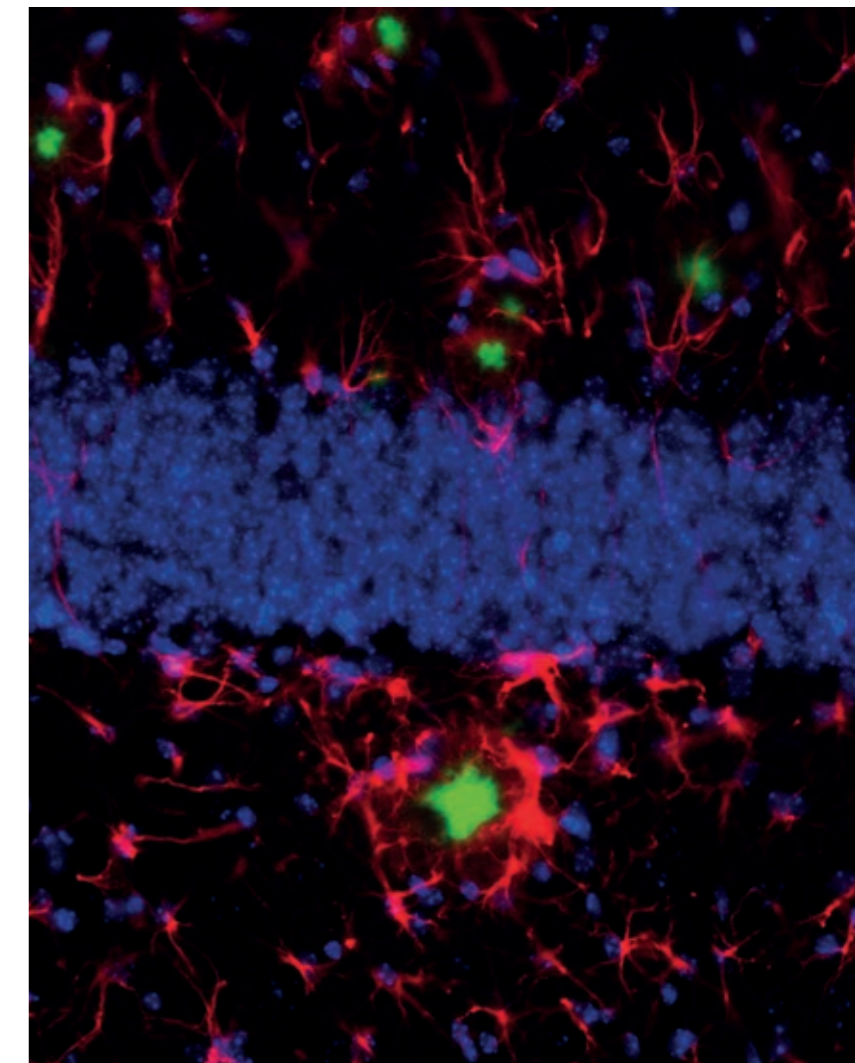
Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer grâce à une prise de sang ? ²

L'identification de marqueurs sanguins pour diagnostiquer la maladie d'Alzheimer à un stade précoce et prévoir son évolution est un enjeu majeur. Une étude de l'équipe de Marie-Claude Potier montre pour la première fois que les cellules sanguines de patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent des altérations morphologiques spécifiques. Cette découverte soulève l'espoir de pouvoir diagnostiquer la maladie grâce à une simple prise de sang.

Démences ou Alzheimer : un test simple pourrait les différencier ³

Les patients atteints de démences fronto-temporales nécessitent une prise en charge médicale bien spécifique et adaptée. Pourtant, cette maladie est encore trop souvent confondue avec la maladie d'Alzheimer. Des chercheurs et cliniciens de l'ICM et de l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (IM2A*), en collaboration avec une équipe internationale, viennent de montrer que des tests simples évaluant l'empathie permettraient d'orienter le diagnostic.

*L'IM2A est soutenu par l'Association pour la recherche sur Alzheimer.



#Alzheimer

DU CÔTÉ DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Mieux comprendre les causes de la maladie

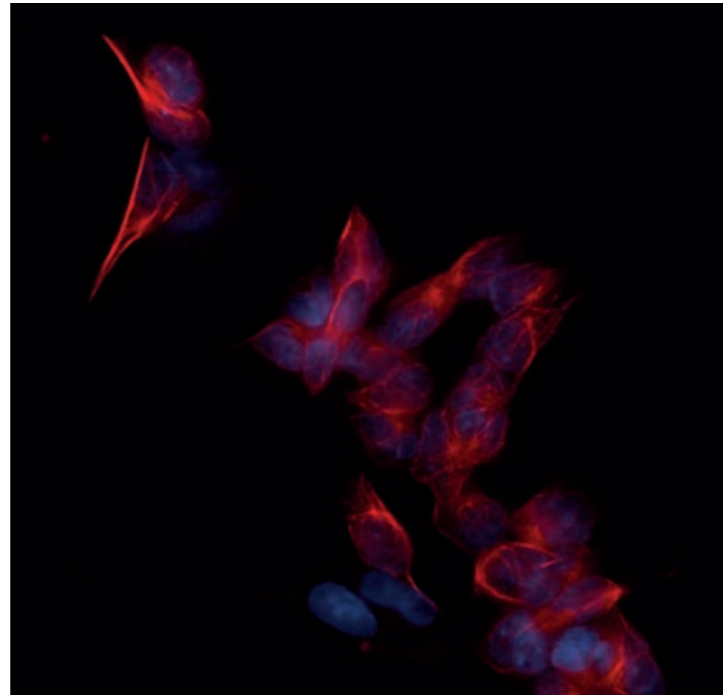
L'étude INSIGHT, réalisée en partenariat avec l'IHU, l'Institut de la Mémoire (IM2A), la Fondation Plan-Alzheimer, AMIVID et Pfizer et coordonnée par le Pr Dubois, est une étude innovante sur la maladie d'Alzheimer. C'est en effet l'une des premières au monde à suivre plus de 320 sujets sains à risque dans le but de comprendre pourquoi et comment la maladie d'Alzheimer se déclare chez certaines personnes et non chez d'autres et d'identifier les facteurs de déclenchement de la maladie d'Alzheimer. Cette étude est porteuse de grandes ambitions en matière de compréhension de la maladie.

Un premier essai thérapeutique pour prévenir l'apparition de la maladie

Bruno Dubois et Isabelle Le Ber, en collaboration avec le Pr Hannequin au CHU de Rouen, mènent une étude multicentrique internationale visant à tester l'efficacité d'un médicament neuro-protecteur dans les formes génétiques rares de la maladie d'Alzheimer. Sa spécificité est de proposer aussi le traitement aux sujets sans symptôme mais à risque car porteurs sains d'une mutation responsable de la maladie. C'est le premier essai thérapeutique de neuro-prévention jamais proposé chez l'homme.

Effet d'un médicament sur la progression de la maladie d'Alzheimer au stade léger

Le protocole Solane, coordonné par Bruno Dubois vise à tester l'effet du solazenumab, un médicament qui pourrait diminuer ou ralentir la formation des plaques amyloïdes dont on pense qu'elles sont une des causes des symptômes de la maladie d'Alzheimer. L'objectif de cette étude est de tester l'efficacité de ce médicament sur la progression de la maladie au stade léger : permet-il de ralentir le déclin mental et fonctionnel associé à la maladie ?



Un rôle protecteur précoce du système immunitaire⁴

Une étude menée en collaboration avec le Centre hospitalier Sainte-Anne, le CEA, le centre de recherche Saint-Antoine et Roche et coordonnée par le Pr Marie Sarazin montre, grâce à une technique innovante d'imagerie cérébrale, le rôle bénéfique et protecteur du système immunitaire au cours des stades précoces de la maladie d'Alzheimer. Cette étude souligne l'importance de diagnostiquer la maladie au plus tôt et ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques pour ralentir, voire empêcher son évolution.

→ DU CÔTÉ DE LA VALORISATION DE LA RECHERCHE

Une nouvelle molécule

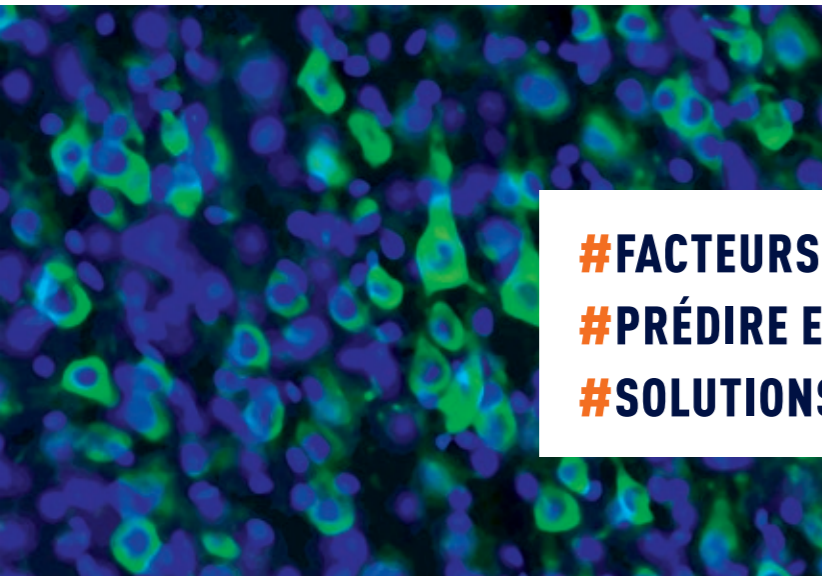
En collaboration avec MEDDAY, start up fondée par Guillaume Brion et Frédéric Sedel, un projet de recherche a démarré pour tester le potentiel thérapeutique d'une nouvelle molécule, le MD1105, contre la maladie d'Alzheimer.



#Parkinson

Deuxième cause de handicap moteur avec plus de 150 000 personnes atteintes en France, la maladie de Parkinson se caractérise par la mort d'une population de neurones, appelés dopaminergiques. Ces neurones produisent une substance, la dopamine, jouant un rôle dans la transmission de l'information entre les neurones, et indispensable au contrôle harmonieux des mouvements. La maladie se manifeste par un ralentissement des gestes, une raideur des membres, un tremblement et des troubles de la marche et de l'équilibre. Comment ralentir sa progression et alléger les symptômes des patients ?

LES RÉPONSES DE L'ICM :



- #FACTEURS GÉNÉTIQUES
- #PRÉDIRE ET RALENTIR LA PROGRESSION
- #SOLUTIONS THÉRAPEUTIQUES

- ♦ **Identifier les facteurs de risque génétiques** pour mieux diagnostiquer voire prévenir la maladie et pour développer des traitements personnalisés avec l'équipe d'Alexis Brice.
- ♦ **Identifier des marqueurs pronostiques et prédictifs et comprendre les mécanismes mis en jeu** grâce à une approche intégrée combinant des informations de nature génétique, métabolique, physiologique et clinique avec l'équipe de Marie Vidailhet et de Stéphane Lehericy.
- ♦ **Développer des approches technologiques innovantes** pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques avec l'équipe de Philippe Ravassard.
- ♦ **Empêcher la dégénérescence des neurones** et tester l'effet protecteur de différentes molécules avec l'équipe d'Etienne Hirsch.
- ♦ **Traiter les troubles de la marche et de l'équilibre** grâce à la stimulation cérébrale profonde avec l'équipe de Brian Lau et de Carine Karachi.

! LES FAITS MARQUANTS

Un nouveau gène impliqué dans une forme précoce et très sévère de la maladie de Parkinson ⁵

Suzanne Lesage et Olga Corti dans l'équipe d'Alexis Brice ont identifié un nouveau gène, VPS13C, impliqué dans une forme précoce de maladie de Parkinson. La protéine qu'il code est indispensable à la protection des neurones à travers le maintien de la fonction mitochondriale. Ces résultats apportent une meilleure compréhension des mécanismes menant à la dégénérescence des neurones, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques. Par ailleurs, ils permettront la mise en place d'un outil diagnostique pour ces formes rares et très sévères de la maladie afin de les prendre en charge au plus vite.

Un mécanisme qui protège les neurones du stress ⁶

Des chercheurs de l'équipe d'Alexis Brice ont découvert un mécanisme qui protège les neurones de la mort cellulaire. Olga Corti et ses collaborateurs viennent de décrire un mécanisme naturel de protection des mitochondries dans un modèle expérimental de la maladie de Parkinson. Ce mécanisme implique le maintien de l'expression d'une enzyme mitochondriale protectrice, HSD17B10, sous l'effet de la Parkine, dont le rôle dans la dégradation de mitochondries endommagées est par ailleurs bien décrit. La perte de ce nouveau mécanisme protecteur contribuerait au dysfonctionnement des mitochondries et à la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson causée par la mutation du gène de la Parkine.

Un régulateur des rythmes veille-sommeil, facteur de survie des neurones à dopamine ⁷

Une fraction importante des neurones hypothalamiques qui produisent l'orexine, un neuropeptide impliqué dans la régulation des rythmes veille-sommeil, disparaît dans la maladie de Parkinson. Des chercheurs de l'équipe d'Etienne Hirsch ont démontré une interaction directe de ces neurones avec les neurones à dopamine de la substance noire, ceux-là même dont la perte est à l'origine des troubles moteurs caractéristiques de la maladie. Ces chercheurs ont aussi découvert que l'orexine agissait comme un facteur de survie des neurones à dopamine par un mécanisme mettant en jeu un récepteur spécifique. Ces observations suggèrent qu'une approche thérapeutique permettant de restaurer la neurotransmission à orexine chez les patients parkinsoniens, pourrait enrayer l'évolution de la maladie.

Traiter les troubles de la marche par la stimulation cérébrale profonde ⁸

Les troubles de la marche, de l'équilibre et les chutes qui leurs sont associées, causés par la maladie de Parkinson, constituent un problème majeur de santé publique. Des chercheurs de l'ICM ont récemment mis en évidence qu'une région du tronc cérébral est impliquée dans le contrôle de la marche chez l'Homme et que sa stimulation permettrait de réduire les troubles qui peuvent survenir. La stimulation cérébrale profonde de cette région améliore les troubles de la marche et de l'équilibre chez certains patients atteints de la maladie de Parkinson. Ces résultats préliminaires renforcent la connaissance de cette région du tronc cérébral humain et ouvrent la voie au développement de nouveaux traitements.

#Parkinson

DU CÔTÉ DE LA RECHERCHE CLINIQUE

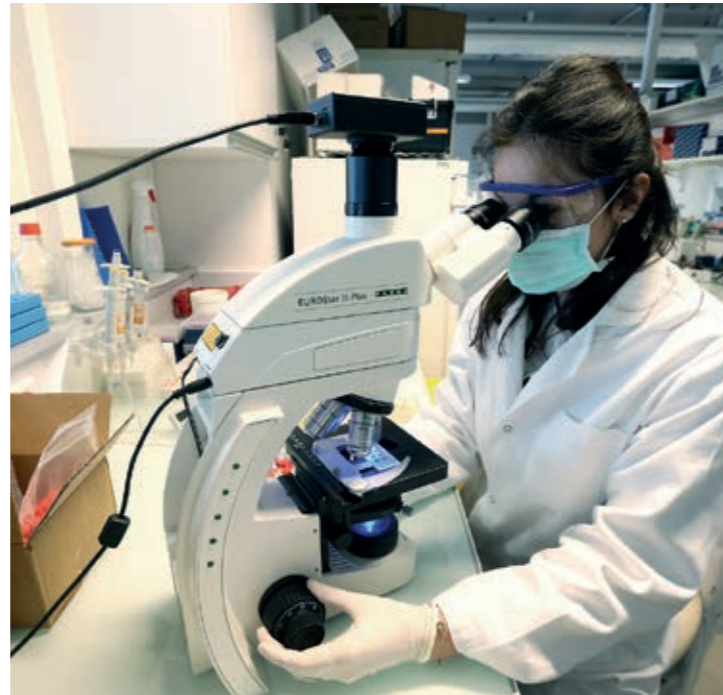
Identifier des marqueurs pour suivre et prédire la progression de la maladie ?

L'étude ICEBERG menée par Marie Vidailhet et Stéphane Lehericy à l'ICM sur 330 patients, personnes à risque et sujets sains sur 7 ans a pour but d'identifier et de valider des marqueurs permettant de prédire et de suivre la progression des lésions causées par la maladie de Parkinson, de l'apparition des premiers symptômes jusqu'à la phase d'expression clinique. L'étape actuelle se concentre sur la recherche de biomarqueurs. Un marqueur a été identifié dans une forme pré-symptomatique de la maladie de Parkinson, dans laquelle les patients présentent des troubles isolés de comportement en sommeil paradoxal. Les chercheurs ont, en effet, mis en évidence, par imagerie cérébrale, une diminution du signal dans une petite structure du tronc cérébral. Le défi majeur des prochaines années est de pouvoir :

- Ralentir l'évolution de la maladie de Parkinson, limiter les troubles et développer une médecine personnalisée ;
- Prévenir l'apparition des symptômes chez les sujets à risque grâce à la mise au point d'outils diagnostiques efficaces et au développement de thérapeutiques ciblées.

Comprendre la cause des troubles compulsifs causés par les médicaments

L'étude Badge-PD menée sur 310 patients a pour objectif de rechercher des potentielles causes génétiques pouvant expliquer les troubles compulsifs présentés par certains patients en réponse aux traitements anti-parkinsoniens. Les résultats de cette étude multicentrique et institutionnelle coordonnée par le Pr Corvol sont actuellement en cours d'analyse et permettront d'améliorer la prise en charge des patients.



→ DU CÔTÉ DE LA VALORISATION DE LA RECHERCHE

Un jeu thérapeutique pour réduire les patients

Le jeu TOAP RUN développé par BRAIN e-novation, laboratoire commun entre l'ICM et le groupe GENIOUS, codirigé par Marie-Laure Welter et Pierre Foulon a été créé pour lutter contre les troubles de la marche et de l'équilibre et les chutes dans la maladie de Parkinson. Dans ce jeu interactif, le patient est un petit animal, une Toap sportive, qui doit récolter des pièces mises sur son chemin, tout en évitant les obstacles ! Les premiers résultats de l'essai clinique en cours au sein de l'ICM sont extrêmement encourageants, ils montrent une très bonne acceptabilité et adhérence au jeu et une forte réduction des chutes chez les patients, une amélioration objective de la marche et de l'instabilité avec une réduction de la peur de tomber. Ce projet est lauréat du Concours Mondial d'Innovation – Phase 1.

Lutter contre les mouvements involontaires

L'ICM et CleveXel Pharma, société pharmaceutique dirigée par Christian Bloy, viennent de débiter un essai clinique de phase II au sein du CIC, pour évaluer l'efficacité d'une molécule, le CVXL-0107 contre les fluctuations motrices et les mouvements involontaires (dyskinésies) induits par le traitement de référence de la maladie de Parkinson, la L-Dopa.

Une application smartphone pour le suivi des patients au quotidien

Une application développée par AD SCIENTIAM, start up incubée à l'ICM et dirigée par Liouma Tokitsu, permet d'étudier les fluctuations des symptômes des patients parkinsoniens au quotidien. Cette application est diffusée au niveau national dans tout le réseau NS-PARK. Ce réseau regroupe 24 centres de recherche cliniques qui prennent en charge des patients atteints de la maladie de Parkinson et de troubles du mouvement. Il a pour but de favoriser les essais cliniques pour développer des médicaments qui améliorent la vie des patients.



Sclérose latérale amyotrophique (SLA)

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA), ou maladie de Charcot, affecte les motoneurones, c'est-à-dire les neurones qui partent du cerveau et de la moelle épinière pour commander les muscles. Les patients atteints de SLA souffrent par conséquent d'un handicap moteur progressif allant jusqu'à une paralysie. Quels sont les facteurs responsables du développement et de la progression de la SLA ?

LES RÉPONSES DE L'ICM :



#CAUSES GÉNÉTIQUES

#DIAGNOSTIC

#PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

- ◆ **Identifier les facteurs de risques** afin de pouvoir modéliser la maladie et élucider les mécanismes mis en jeu dans sa progression avec les équipes de Séverine Boillée et d'Edor Kabashi.
- ◆ **Identifier les facteurs impliqués dans l'évolution de la maladie pour trouver de nouvelles cibles thérapeutiques** avec l'équipe de Bertrand Fontaine et Sophie Nicole.
- ◆ **Ralentir la progression de la SLA** grâce à la compréhension du rôle des processus inflammatoires dans la dégénérescence des motoneurones avec l'équipe de Séverine Boillée.
- ◆ **Découvrir de nouveaux traitements** grâce, d'une part, à la mise au point d'un modèle de poisson-zèbre par l'équipe d'Edor Kabashi et d'autre part de cultures de motoneurones humains générées à partir de cellules souches pluripotentes induites dérivées de patients par l'équipe de Séverine Boillée. Ces modèles permettent de tester différentes molécules pour combattre la maladie.

! LES FAITS MARQUANTS

Découverte d'un nouveau gène ¹⁰

De nombreux facteurs génétiques sont à l'origine de la SLA, dont les plus fréquents sont les gènes *C9orf72* et *SOD1*. Stéphanie Millecamps dans l'équipe de Séverine Boillée a participé à la découverte d'un nouveau gène, *TBK1*, identifié dans des formes familiales de la SLA associées ou non à des démences fronto-temporales. La perte de fonction de la protéine *TBK1*, liée au système immunitaire et à l'autophagie (dégradation des protéines anormales au sein de la cellule), est l'un des mécanismes qui pourrait participer à la maladie et entraîner la mort des neurones. La découverte de ce gène permet de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu dans la maladie et d'affiner les outils diagnostiques.

Identification d'un facteur toxique pour les motoneurones ¹¹

Dans la SLA, comme dans toutes les maladies neurodégénératives, une réponse immunitaire pour protéger l'organisme est observée dans le système nerveux central. Comment cette réaction immunitaire devient nocive et participe à la mort des neurones ? L'équipe de Séverine Boillée a montré que, dans le cas d'une mutation causant la SLA, les cellules responsables de la protection du système nerveux libèrent des facteurs toxiques qui entraînent la mort des motoneurones. En bloquant la libération de ces facteurs, les chercheurs parviennent à ralentir l'évolution de la SLA dans un modèle expérimental. La mise en évidence de ce mécanisme d'action ouvre la voie à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Un défaut de dégradation des protéines, cause de la SLA ? ¹²

L'équipe d'Edor Kabashi a développé le premier modèle de poisson zèbre exprimant une mutation du gène *Sqstm1*. L'inactivation de ce gène entraîne une perte des fonctions motrices chez le poisson zèbre et un déficit des neurones moteur, ce qui mime les symptômes de la SLA. Grâce à ce modèle, les chercheurs ont mis en évidence qu'une stimulation de l'autophagie (dégradation des protéines anormales au sein de la cellule) rétablit la motricité normale chez le poisson-zèbre. La dérégulation de l'autophagie pourrait causer la SLA. Ces résultats très encourageants pourraient représenter une perspective thérapeutique pour les patients atteints de SLA. Ce modèle permet également de tester des molécules candidates

Cibler la jonction neuro-musculaire, un espoir pour la SLA ? ¹³

Gaëlle Bruneteau dans l'équipe de Bertrand Fontaine et Sophie Nicole et ses collaborateurs ont montré qu'il existait des anomalies morphologiques précoces des jonctions neuromusculaires chez les patients atteints de SLA. Ces anomalies pourraient significativement contribuer à l'altération de la fonction motrice. La jonction neuromusculaire représente en effet le lien entre le motoneurone et la fibre musculaire, et son activation rend possible la contraction des muscles. De plus, la surexpression d'une protéine au niveau du muscle, Nogo-A, s'associait à des anomalies plus marquées des jonctions neuromusculaires avec une perte du contact entre nerf moteur et muscle plus fréquente ; et à un moins bon pronostic fonctionnel. L'accumulation musculaire de Nogo-A, observée chez les patients atteints de SLA pourrait donc être un facteur de mauvais pronostic.

#Sclérose latérale amyotrophique (SLA)

DU CÔTÉ DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Identifier des biomarqueurs pour prédire la progression de la maladie

L'étude multicentrique nationale PULSE ARS1, financée par l'ARSLA et coordonnée par David Devos et menée sur une cohorte de 1 000 patients vise à identifier des biomarqueurs de la progression de la maladie. Cette étude a pour objectif de mieux préciser les différents symptômes cliniques de la maladie, de suivre l'évolution spécifique de chacun d'eux et de déterminer des paramètres prédictifs et pronostics de l'évolution de la maladie (biomarqueurs). Elle permettra la mise en place d'une banque nationale de données regroupant les paramètres caractérisant les personnes qui évoluent lentement et les personnes qui évoluent rapidement, et à terme de pouvoir prédire l'évolution de la maladie pour chacun des patients.

Identifier des biomarqueurs pour caractériser les maladies des motoneurones

Une étude coordonnée par Pierre-François Pradat a comparé le profil d'expression des gènes au niveau du muscle entre des patients souffrant de SLA, de différentes maladies du motoneurone (syndrome de Kennedy, amyotrophie spinale) et des sujets sains. L'objectif est d'établir une «signature moléculaire» des différents sous-types de maladies du motoneurone afin de pouvoir les diagnostiquer de façon précise pour mieux adapter la prise en charge.

Fabriquer des motoneurones humains à partir de fibroblastes de peau de patients¹⁴

Lucette Lacomblez coordonne une étude consistant à établir une collection de cellules de la peau (fibroblastes) de 30 patients atteints de la SLA. Delphine Bohl de l'équipe de Séverine Boillée, génère ensuite des cellules souches pluripotentes induites, appelées iPS, à partir de ces fibroblastes, et différencie ces iPS en cultures pures de motoneurones. L'objectif de cette étude est d'étudier et comparer les défauts des motoneurones des patients porteurs de différentes mutations génétiques afin de mieux comprendre l'évolution de la maladie et pouvoir disposer de nouveaux modèles pour tester l'efficacité de molécules thérapeutiques.



Améliorer l'exécution de la marche

Une étude menée sur 31 patients, coordonnée par Pierre-François Pradat et en collaboration avec Giovanni de Marco (laboratoire CeRSM, Nanterre) a évalué la marche et le contrôle postural en utilisant une approche multidisciplinaire qui combine des analyses neurophysiologiques et de neuroimagerie. L'objectif de cette étude est de développer des stratégies thérapeutiques (pharmacologique, rééducative) pour améliorer l'exécution de la marche chez les patients atteints de SLA.

Un outil pour écrire avec les yeux

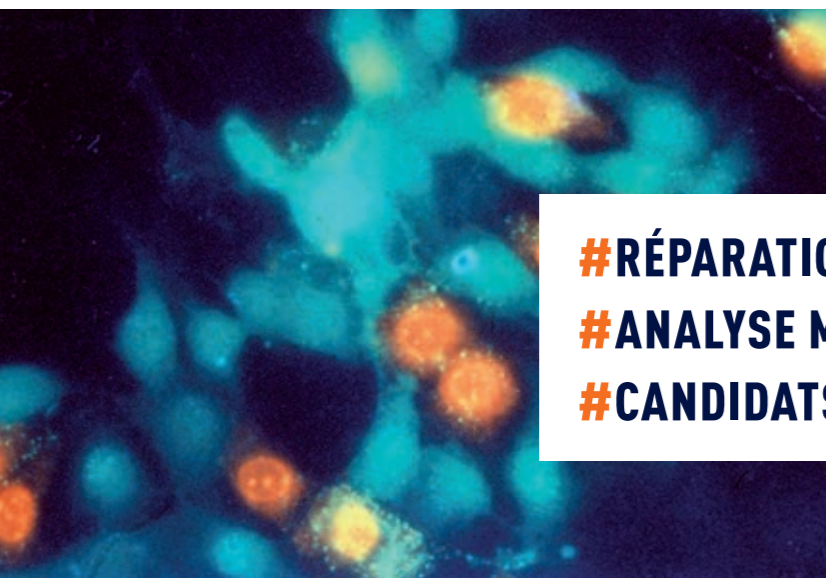
Du fait de leur handicap, les patients souffrant de SLA connaissent des difficultés pour s'exprimer. En collaboration avec Jean Lorenceau, une étude pilote, visant à apprendre aux patients souffrant d'importants troubles moteurs à écrire avec les yeux, grâce à un dispositif permettant de dessiner et d'écrire à l'aide du mouvement des yeux, a été réalisée au Centre d'Evaluation Thérapeutique par Timothee Lenglet.



Sclérose en plaques (SEP)

La gaine de myéline entoure les prolongements des neurones, les axones, et joue un rôle clef dans la rapidité de la transmission de l'influx nerveux et dans la protection des axones. Dans la sclérose en plaques (SEP), un dysfonctionnement du système immunitaire, qui se dérègle et attaque les propres éléments de l'individu, entraîne une destruction de la gaine de myéline. Cette démyélinisation, qui survient dans le cerveau mais aussi dans la moelle épinière, est la cause, en fonction de sa localisation, de troubles moteurs, sensitifs, de l'équilibre, visuels... Comment empêcher la destruction de la myéline ? Comment réparer les lésions ? Quels sont les facteurs qui interviennent dans la réparation ? Comment suivre l'évolution de la maladie et prédire la progression des lésions ? Comment la ralentir, voire la stopper ?

LES RÉPONSES DE L'ICM :



#RÉPARATION

#ANALYSE MULTI-MODALE

#CANDIDATS THÉRAPEUTIQUES

- ◆ **Déchiffrer les mécanismes impliqués dans la destruction du système nerveux** pour mieux combattre la maladie avec l'équipe de Bertrand Fontaine.
- ◆ **Comprendre les mécanismes nécessaires à la réparation de la myéline** pour identifier des cibles thérapeutiques avec les équipes de Catherine Lubetzki et Bruno Stankoff et de Brahim Nait Oumesmar et Anne Baron Van Evercooren.
- ◆ **Développer des outils performants et complémentaires permettant d'identifier des molécules réparatrices à partir d'un très grand nombre de molécules testées**, avec l'équipe de Jean-Léon Thomas et celle de Brahim Nait Oumesmar et Anne Baron Van Evercooren.
- ◆ **Réparer les dommages en favorisant la remyélinisation spontanée ou via des cellules souches** avec les équipes de Catherine Lubetzki et Bruno Stankoff et de Brahim Nait Oumesmar et Anne Baron Van Evercooren.
- ◆ **Mesurer l'évolution de la maladie grâce à des techniques de pointe** pour prédire l'évolution des patients et adapter les traitements avec l'équipe de Catherine Lubetzki et Bruno Stankoff et de Bertrand Fontaine.

! LES FAITS MARQUANTS

Des gènes qui modulent le risque de SEP¹⁵

L'équipe de Bertrand Fontaine et Sophie Nicole a participé, au sein d'un consortium international, à différentes études menées sur plus de 17 000 patients qui ont permis d'identifier des facteurs de risques génétiques impliqués dans la SEP et plusieurs gènes protecteurs. Les gènes touchés interviennent dans la reconnaissance d'éléments étrangers par l'organisme. La mise en évidence de mutations ou d'associations de mutations qui modulent le risque génétique permet de mieux comprendre le déclenchement de la maladie et d'envisager des solutions thérapeutiques. Une étude clinique chez des patients atteints de SEP et ciblés en fonction de leur terrain génétique est actuellement en cours au Centre d'Évaluation Thérapeutique.

Des outils de criblage de molécules réparatrices¹⁶

Dans le cadre du consortium NeurATRIS, Brahim Nait Oumesmar a mis au point un test in vitro de criblage à haut-débit de molécules favorisant la différenciation de cellules précurseurs d'oligodendrocyte en oligodendrocytes matures, dont le rôle est de réparer la myéline. Les molécules candidates ainsi identifiées sont testées in vivo dans un modèle original mis au point par Bernard Zalc. Ce dernier a généré un Xénope transgénique, le Xénope est un amphibien dont la myéline est très proche de celle de l'homme et chez lequel il est possible d'induire une démyélinisation. Du fait de la transparence des têtards de Xénope il est possible de suivre de visu la remyélinisation et de tester ainsi le pouvoir réparateur de molécules candidates.

Réparer les lésions de la myéline grâce aux cellules de la peau¹⁷

Transformer des cellules de la peau en cellules nerveuses pour réparer les dommages causés par la sclérose en plaques et certaines leucodystrophies, c'est le défi relevé par l'équipe de Brahim Nait Oumesmar et Anne Baron Van Evercooren. Ces résultats extrêmement encourageants permettraient d'envisager une thérapie cellulaire à partir des propres cellules de patients atteints de la maladie. Cette équipe a également mis en évidence que les cellules souches neurales humaines ont un effet thérapeutique double : anti-inflammatoire et promyélinisant.

Un facteur qui répare la myéline¹⁸

L'équipe de Brahim Nait Oumesmar et Anne Baron Van Evercooren a mis en évidence le rôle bénéfique d'une molécule, appelée Olig2 dans la réparation de la myéline. Sa surexpression stimule la régénération des oligodendrocytes, cellules responsables de la fabrication de la myéline. Cette découverte pourrait avoir des répercussions pour le développement de stratégies thérapeutiques visant à stimuler la réparation des dommages causés par la SEP.

Des cellules progénitrices à la rescousse ?¹⁹

Le système nerveux central contient une large population de cellules précurseurs d'oligodendrocytes ou OPCs. Ces cellules sont responsables de la production de nouveaux oligodendrocytes dont le rôle est de fabriquer et réparer la gaine de myéline. L'équipe de Catherine Lubetzki et Bruno Stankoff a montré, dans un modèle expérimental, que lors de la démyélinisation, les cellules précurseurs d'oligodendrocytes s'activent et expriment des facteurs inflammatoires (Ccl2 et IL1b) qui favorisent leur migration et leur différenciation en oligodendrocytes dans la zone démyélinisée. L'identification des mécanismes qui gouvernent la remyélinisation est le premier pas vers le développement de thérapies pour les patients atteints de SEP.

Mesurer l'évolution de la sclérose en plaques grâce à une technique de pointe²⁰

Grâce à un programme innovant d'imagerie multimodale en tomographie par émission de positons (PET-SCAN), l'équipe de Bruno Stankoff et Catherine Lubetzki a pu visualiser la démyélinisation et la remyélinisation des neurones. Cette méthode pourrait permettre d'identifier les patients en fonction de leur capacité à renouveler la myéline détruite, et ainsi guider la prise en charge thérapeutique. En utilisant un autre traceur (flumazenil) en PET-SCAN, les chercheurs ont réussi à quantifier la dégénérescence neuronale et à la localiser chez les patients atteints de SEP.

#Sclérose en plaques (SEP)

DU CÔTÉ DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Identifier des biomarqueurs de la maladie

Bruno Stankoff est le coordinateur d'une étude visant à découvrir des biomarqueurs différentiels de l'inflammation, de la destruction de la myéline et de la neurodégénérescence grâce à des techniques d'imagerie de pointe. L'identification de biomarqueurs permettra de prédire la progression de la maladie et la réponse des patients et ainsi de guider leur prise en charge thérapeutique.

Un traitement contre les formes primaires progressives

Le protocole Oratorio en partenariat avec Roche et coordonné par Caroline Papeix a testé l'efficacité de l'Ocrelizumab chez des patients atteints de formes primaires progressives de SEP. Les résultats extrêmement encourageants de cette étude de phase III montrent que ce médicament limite significativement la progression du handicap chez les patients avec une réduction de 24 % du risque d'aggravation du handicap.



→ DU CÔTÉ DE LA VALORISATION DE LA RECHERCHE

Un traitement améliore l'état de santé des patients

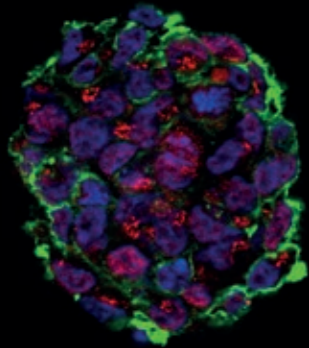
Pour la première fois, un médicament développé par MEDDAY, le MD1003, ralentit la progression de la maladie et améliore l'état de santé des patients atteints de sclérose en plaques progressive. Le médicament devrait être disponible sur le marché à court terme, ce qui est extrêmement encourageant pour les cliniciens comme pour les malades.



#Tumeurs

Aujourd'hui en France, près de 5 000 nouvelles personnes porteuses d'une tumeur primitive maligne du cerveau sont diagnostiquées chaque année. Comment se développent ces tumeurs ? Comment les diagnostiquer avant qu'il ne soit trop tard ? Comment mieux prévoir leur agressivité ? Quelles stratégies thérapeutiques innovantes permettraient de les cibler spécifiquement ?

LES RÉPONSES DE L'ICM :



#DÉVELOPPEMENT DES TUMEURS
#MUTATIONS GÉNÉTIQUES
#TRAITEMENTS PERSONNALISÉS

- ◆ **Identifier les causes et comprendre les mécanismes** du développement des tumeurs pour mettre en évidence des cibles thérapeutiques potentielles avec l'équipe d'Emmanuelle Huillard.
- ◆ **Développer des outils diagnostiques et pronostiques** pour détecter les mutations génétiques en cause dans les tumeurs, analyser leur valeur pronostique ou prédictive de la réponse au traitement, et fournir ainsi une information utile au clinicien avec l'équipe de Marc Sanson.
- ◆ **Développer des thérapies personnalisées** en fonction du profil génétique de la tumeur de chaque patient avec l'équipe de Marc Sanson.

! LES FAITS MARQUANTS

De nouveaux gènes impliqués dans les oligodendrogliomes : TCF12 ²¹

Grâce à une collaboration internationale et au réseau POLA coordonné par le Pr Jean-Yves Delattre à l'ICM, les équipes d'Emmanuelle Huillard et de Marc Sanson ont caractérisé un nouveau gène, *TCF12*, impliqué dans le développement d'une forme agressive de cancer du cerveau, les oligodendrogliomes anaplasiques. L'inactivation de ce facteur de transcription aboutit à la perte d'expression de gènes suppresseurs de tumeurs, et serait associée à une plus grande agressivité de la tumeur. Cette découverte ouvre une voie nouvelle dans la compréhension du développement de ces tumeurs et l'identification de leurs causes. Elle donne l'espoir à plus long terme d'un traitement personnalisé sur la base de cette altération moléculaire.

De nouveaux gènes impliqués dans les oligodendrogliomes : CIC ²²

60 % des oligodendrogliomes présentent une mutation de *CIC*, un répresseur de la transcription (une des étapes qui permet de passer de l'ADN à la protéine). Vincent Gleize de l'équipe de Marc Sanson a élucidé les mécanismes d'action de ce gène au sein des cellules tumorales. L'inactivation de *CIC* entraîne une accumulation de protéines impliquées dans la prolifération cellulaire. Cette accumulation mène à la formation de tumeur. Identifier ces mécanismes est le premier pas vers l'identification de cibles thérapeutiques potentielles.

L'espoir d'un traitement personnalisé des glioblastomes ²³

Grâce à la plateforme de thérapie expérimentale Gliotex (soutenue par la Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer et par l'Association pour la recherche sur les Tumeurs Cérébrales), co-dirigée par Ahmed Idbaih et Jean-Yves Delattre, des thérapies spécifiques en fonction du profil de mutation de la tumeur sont mises en œuvre. Dans ce cadre, l'équipe de Marc Sanson a testé un inhibiteur ciblant l'oncogène, MDM2, qui présente une amplification génique dans certaines tumeurs. Les cellules présentant cette mutation répondent de façon élective à cet inhibiteur. Ces résultats sont très encourageants pour le développement de thérapies personnalisées chez l'homme et laissent espérer la mise en place d'un essai clinique de phase 1.

Un nouveau modèle préclinique de méningiomes qui reproduit fidèlement la pathologie humaine ²⁴

Les méningiomes sont les tumeurs primitives du système nerveux central les plus fréquentes chez l'adulte de plus de 35 ans. Une grande partie de ces tumeurs sont bénignes mais certaines peuvent être plus agressives avec de multiples récurrences. Michel Kalamarides et Matthieu Peyre développent depuis longtemps des modèles précliniques de méningiomes. Ils viennent de montrer que l'inactivation de certains gènes, *Nf2* et *Cdkn2ab*, ainsi que l'activation du facteur de croissance PDGF- β au niveau des cellules méningées produit chez la souris des méningiomes qui se développent très rapidement (de grades élevés). Ce modèle unique va leur permettre de tester de nouvelles approches thérapeutiques prometteuses pour les patients.

Des nouvelles cibles identifiées dans les lymphomes cérébraux primitifs ²⁵

Khe Hoang-Xuan a identifié des mutations spécifiques et fréquentes dans les lymphomes primitifs du système nerveux central affectant les gènes *MYD88* et *CD79B*. Ces mutations activent deux voies de signalisation qui semblent jouer un rôle important dans la genèse de ces lymphomes. Elles constituent non seulement des biomarqueurs diagnostiques mais ouvrent également la voie à des essais de thérapies innovantes ciblées.

DU CÔTÉ DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Une thérapie spécifique et personnalisée

Un essai clinique, « TARGET », coordonné par Marc Sanson a débuté au niveau national et pourrait s'étendre au niveau européen. Il vise à tester une thérapie spécifique et personnalisée auprès de patients atteints de glioblastomes exprimant une anomalie hautement oncogénique, c'est-à-dire responsable du développement des tumeurs. Cette étude est réalisée en partenariat avec Astra-Zeneca et l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Un essai de virus oncolytique

Un essai clinique de phase I, « ONCOVIRAC » piloté par Ahmed Idbaih testant un virus oncolytique, c'est-à-dire un virus modifié pour détruire spécifiquement les cellules cancéreuses, chez les patients souffrant de glioblastome va prochainement débiter¹. Cet essai résulte d'un partenariat entre la société Transgène qui a développé le virus et l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Une méthode de diagnostic non invasif par IRM

La mutation du gène IDH1 est spécifique des gliomes et affecte 40 % d'entre eux. Elle joue un rôle majeur dans le développement de ces tumeurs et se caractérise par l'accumulation d'un métabolite, le D-2HG dans la tumeur. L'essai « IDASPE » coordonné par Marc Sanson et réalisé en collaboration avec le CENIR, a mis au point la détection du D-2HG dans la tumeur par spectroscopie IRM, fournissant ainsi un outil de diagnostic non invasif qui pourra très prochainement être utilisé en clinique.



→ DU CÔTÉ DE LA VALORISATION DE LA RECHERCHE

La libération prolongée de molécules anti-cancéreuses

GECKO BIOMEDICAL, dirigé par Christophe Bancel, met au point une technologie permettant la libération prolongée de molécules anti-cancéreuses lors de la chirurgie pour des applications dans le glioblastome.

Les ultrasons, révolution du traitement des tumeurs cérébrales ?

Grâce à l'utilisation des ultrasons, il est possible d'ouvrir la barrière hémato encéphalique sur demande pour permettre aux médicaments d'atteindre les zones malades du cerveau. Le dispositif SonoCloud® a été développé par l'entreprise CarThera implantée à l'ICM sur la base des travaux du Professeur Alexandre Carpentier, neurochirurgien à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière. Cette avancée permettra d'augmenter significativement l'efficacité des médicaments qui, aujourd'hui ne parviennent pas à franchir la barrière hémato encéphalique qui protège le tissu cérébral. Cela pourrait rendre les traitements des tumeurs cérébrales et des maladies neurodégénératives bien plus efficaces. Des essais cliniques de phase 1 sont actuellement en cours.



Les épilepsies

L'épilepsie est une des maladies neurologiques les plus fréquentes qui touche près de 1 % de la population. Une crise d'épilepsie correspond à une activité électrique excessive et brève d'un ensemble de neurones corticaux. Cette décharge peut être circonscrite à une zone du cortex (épilepsie focale) ou s'étendre à l'ensemble du cortex (épilepsie généralisée). Comment prédire les crises d'épilepsie ? Quels sont les gènes responsables ? Comment la crise se met en place ? Quels sont ses mécanismes ?

LES RÉPONSES DE L'ICM :



ANTICIPATION DES CRISES

FACTEURS GÉNÉTIQUES

EFFET DES TRAITEMENTS

- ◆ Identifier les gènes responsables pour développer des outils diagnostics et thérapeutiques avec l'équipe d'Eric Leguern et Stéphanie Baulac.
- ◆ Comprendre les mécanismes des crises et développer des modèles pour tester de nouveaux traitements avec l'équipe de Richard Miles.
- ◆ Étudier les dynamiques du cerveau lors des crises et comprendre leur impact sur les processus cognitifs avec l'équipe de Stéphane Charpier

→ DU CÔTÉ DE LA VALORISATION DE LA RECHERCHE

Un vêtement intelligent et connecté pour diagnostiquer les crises

C'est une révolution, un vêtement intelligent et connecté, le Neuronaute, développé par Bioserenity, dirigé par Pierre Frouin, en collaboration avec Michel Le Van Quyen de l'équipe de Stéphane Charpier, ouvre la possibilité du diagnostic, de la prise en charge personnalisée et du suivi des patients épileptiques à distance. Grâce à cette technologie, le suivi de l'épilepsie serait accessible à un plus grand nombre de patients et de médecins, et ce, à coûts réduits. Le Neuronaute sera commercialisé en 2016.

! LES FAITS MARQUANTS

Épilepsie et malformation du cortex : deux mutations au sein du même gène ²⁶

Après l'identification d'un nouveau gène, *DEPDC5*, associé à des formes d'épilepsie focale, l'équipe de Stéphanie Baulac et Eric Leguern a découvert que, dans certains cas, les mutations de ce gène causaient aussi une malformation focale du cortex cérébral. Cette lésion pourrait être due à une mutation somatique (qui n'est ni héritée, ni transmissible) de *DEPDC5* qui survient dans les cellules du cerveau au cours du développement embryonnaire et qui s'ajoute à la mutation héritée des parents. C'est la première fois qu'un tel mécanisme est décrit dans une épilepsie focale.

Rôle des lipides dans la régulation de l'activité épileptique ²⁷

L'équipe de Richard Miles explore la sclérose ou mort neuronale qui est à l'origine des épilepsies focales. Elle travaille en particulier sur le rôle des lipides, incluant le cholestérol, dans cette mort. En collaboration avec Nathalie Cartier, l'équipe de Richard Miles a montré qu'en inhibant la sortie du cholestérol depuis les neurones, on augmente l'activité épileptique et la mort neuronale dans l'hippocampe des souris.

Des marqueurs de la crise d'épilepsie ? ²⁸

Les crises d'épilepsie peuvent se déclarer à n'importe quel moment. Une question cruciale est donc la prédiction et l'anticipation des crises. En interaction étroite avec les services de neurologie clinique, l'équipe de Stéphane Charpier a mis en évidence, chez des patients atteints d'épilepsie focale, une activité particulière avant le déclenchement des crises. Grâce à des techniques d'électrophysiologie de pointe, les chercheurs ont détecté des rythmes rapides spécifiques de la région déclenchant la crise et enregistrés avant que la crise n'ait lieu. Ces rythmes rapides deviennent ainsi des marqueurs électrophysiologiques qui pourraient, à terme, permettre de mettre au point un outil pour prédire les crises d'épilepsie. Cette découverte est très importante car elle permet de comprendre quels sont les mécanismes présents en amont de la crise d'épilepsie.

DU CÔTÉ DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Traitement d'urgence des convulsions des patients épileptiques ²⁹

Un patient en état de mal épileptique, une crise d'épilepsie qui ne s'interrompt pas spontanément et qui perdure au-delà de 5 minutes, doit être traité le plus rapidement possible sous peine de provoquer des dommages sur le cerveau. Afin d'améliorer la prise en charge des patients, Vincent Navarro de l'équipe de Stéphane Charpier et plusieurs équipes de l'Assistance Publique ont coordonné une étude visant à tester l'intérêt d'adopter d'emblée un deuxième traitement antiépileptique au traitement administré en urgence (les benzodiazépines). Cet essai thérapeutique multicentrique a impliqué en France 13 équipes pré-hospitalières du SAMU et 26 équipes hospitalières accueillant des patients en état de mal épileptique. L'objectif de Vincent Navarro et de ses collaborateurs est de trouver un moyen de stopper encore plus vite les convulsions des patients épileptiques. Cette étude a révélé l'absence de différence statistiquement significative entre les deux traitements, mais elle s'inscrit

plus largement dans une volonté d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des états de mal épileptiques, et dans la perspective de renforcer des filières de soins spécifiques, comme celle de l'Unité de Neuro-réanimation à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP.

Identifier des biomarqueurs des états de mal épileptiques

D'autres études sont actuellement en cours afin d'identifier des biomarqueurs pertinents dans les états de mal épileptiques, afin d'identifier les sujets à risques de séquelles neurologiques graves. Les conséquences fonctionnelles des traitements utilisés pour interrompre les états de mal épileptique sont actuellement explorées grâce à une collaboration entre le service Réanimation Neurologique et l'Unité d'EEG et l'équipe de Stéphane Charpier.

#Cognition, comportement et maladies psychiatriques

Comprendre le fonctionnement du cerveau normal est indispensable pour comprendre et mieux traiter son fonctionnement altéré chez le sujet malade. Pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent les fonctions mentales, qu'elles soient motrices, intellectuelles ou émotionnelles, les chercheurs de l'ICM étudient le traitement de l'information par les réseaux de neurones grâce à de multiples outils, de l'analyse clinique la plus subtile aux études en électrophysiologie et en imagerie cérébrale, en passant par les tests comportementaux et l'étude de modèles expérimentaux des pathologies. Quelles sont les bases de la motivation normale et altérée ? Comment nos intentions produisent-elles un comportement ? Qu'est-ce que la conscience ? Qu'est-ce que la créativité ? Comment soulager et traiter la dépression et les troubles obsessionnels compulsifs ? Comment diagnostiquer précocement et traiter les maladies du lobe frontal, les démences fronto-temporales, qui altèrent les fonctions mentales ?

LES RÉPONSES DE L'ICM :



#COMPORTEMENT ET MOTIVATION #FONCTIONS COGNITIVES #MALADIES PSYCHIATRIQUES

♦ **Émotions, dépression et interactions sociales**, l'équipe de Nathalie George et Philippe Fossati s'intéresse aux mécanismes par lesquels les processus sociaux activent et régulent le cerveau émotionnel. De ce fait, elle s'intéresse, entre autres, à la dépression et à l'autisme.

♦ **Motivation et prise de décision**, l'équipe de Mathias Pessiglione, Sébastien Bouret et Jean Daunizeau étudient les processus qui entrent en jeu dans la motivation chez l'être humain.

♦ **Étudier les processus impliqués dans la créativité et le raisonnement** avec l'équipe de Bruno Dubois et Richard Lévy. Leur laboratoire, FRONTlab, s'intéresse aux fonctions mentales élaborées par les lobes frontaux. Ces fonctions construisent et contrôlent nos comportements les plus complexes tels que la prise de décision, la créativité, le raisonnement par analogie, la génération des comportements volontaires et l'organisation du langage.

♦ **Étudier les régions du cerveau impliquées dans le langage, la lecture et la perception visuelle** avec l'équipe de Paolo Bartolomeo, Laurent Cohen et Lionel Naccache.

♦ **Étudier les mécanismes de la conscience et de ses perturbations dans la négligence et chez les malades non communicants** avec l'équipe de Paolo Bartolomeo, Laurent Cohen et Lionel Naccache.

♦ **Identifier des cibles thérapeutiques pour la schizophrénie** avec l'équipe de Philippe Ravassard

♦ **Comprendre les mécanismes à l'origine des troubles obsessionnels compulsifs et développer des solutions innovantes pour les traiter** avec l'équipe de Luc Mallet.

♦ **Mieux diagnostiquer et traiter les démences fronto-temporales** avec les équipes de Bruno Dubois et Richard Lévy et Isabelle Le Ber dans l'équipe d'Alexis Brice.

! LES FAITS MARQUANTS

Autisme : et si l'imitation avait un effet thérapeutique ?³⁰

Être imité améliore les comportements sociaux de patients autistes via l'activation de régions stratégiques du cerveau. C'est ce que suggère une étude menée par Philippe Fossati et ses collaborateurs grâce à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Lorsque les patients autistes sont imités, les chercheurs observent l'activation d'une région du cerveau qui joue un rôle central dans les comportements sociaux et dans le développement des émotions, l'insula. En parallèle, l'activité des zones du cerveau qui fonctionnent de manière exagérée chez ces patients diminue. En suggérant que l'imitation de patients autistes a un effet thérapeutique via la modulation de zones spécifiques du cerveau, ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour le traitement de l'autisme.

Sommes-nous manipulables ? Quand les goûts dépendent du contexte³¹

Pourquoi aime-t-on un tableau ou une personne ? Notre jugement dépend-il uniquement de la valeur intrinsèque de ce tableau ou de cette personne ? Et si d'autres paramètres intervenaient ? L'équipe de Mathias Pessiglione, Sébastien Bouret et Jean Daunizeau vient de mettre à jour les mécanismes cérébraux par lesquels le contexte influence nos jugements de valeurs. Grâce à des études menées par IRM fonctionnelle chez des sujets sains, les chercheurs ont confirmé le rôle d'une région du cortex dans l'attribution des valeurs. En effet, l'activité de cette région augmente lorsqu'une chose nous plaît. Les chercheurs ont également montré que lorsque la musique d'ambiance est agréable, les sujets apprécient davantage le tableau qui leur est présenté. Le processus est simple : la musique agréable augmente l'activité de cette région clef, la prédisposant ainsi à apprécier davantage le tableau ! L'équipe a pu dégager les propriétés principales de ce système. Ces résultats ont des implications majeures en neuro-économie.

Quand l'hémisphère gauche compense une lésion de l'hémisphère droit³²

Après un accident vasculaire cérébral au niveau de l'hémisphère droit, plus de 50 % des patients agissent comme si la partie gauche du monde n'existait plus : ils souffrent de « négligence spatiale unilatérale ». Ce trouble peut devenir chronique et très invalidant et plus d'un tiers des patients ne récupèrent pas leurs capacités. Il serait dû à un déficit de l'attention visio-spatiale lié aux lésions dans l'hémisphère droit du cerveau. En suivant l'évolution de 45 patients atteints de cette pathologie

par IRM « de diffusion », l'équipe de Paolo Bartolomeo a montré que l'hémisphère gauche semble pouvoir compenser des lésions de l'hémisphère droit, grâce à des mécanismes de plasticité cérébrale, encore peu connus. En effet, les chercheurs ont montré que cette négligence est persistante lorsqu'elle est associée à une atteinte des connexions reliant les deux hémisphères, qui rendrait impossible cette compensation. L'identification de facteurs permettant de prédire la persistance de la négligence est un enjeu clinique majeur afin de proposer une rééducation adaptée aux patients, chez qui ce trouble risque de devenir chronique.

Formation des concepts : les régions du cerveau impliquées³³

En quoi une orange et une banane se ressemblent-elles ? Ce sont tous les deux des fruits, évidemment ! Les patients atteints de démences fronto-temporales (DFT) sont incapables de répondre à cette question car ils sont incapables de classer les objets par catégories. La formation de concepts correspond à notre capacité à créer des liens abstraits entre des objets différents et est indispensable à l'abstraction et à la créativité. En étudiant des patients présentant des lésions du cortex frontal, les chercheurs de l'équipe de Richard Lévy et Bruno Dubois ont mis en évidence que la catégorisation au sein du cerveau met en jeu différentes fonctions, d'une part la capacité à réunir des informations et d'autre part, la capacité à l'abstraction. Ces deux mécanismes dépendent de régions spécifiques au sein des lobes frontaux. Cette étude ouvre la voie à l'utilisation de tests de formation de concept comme outil diagnostique pour les DFT.

Étudier la compréhension du langage chez des patients non communicants³⁴

Évaluer la capacité de patients non communicants à comprendre le langage en mesurant leur activité cérébrale, c'est le pari gagné par Benjamin Rohaut et Lionel Naccache. La méthode paraît simple : les chercheurs ont fait écouter à des patients, en état végétatif ou en état de conscience minimale, deux mots ayant un lien entre eux (ruche-abeille ou luge-neige, par exemple) ou non (ruche-neige ou luge-abeille). Lorsqu'il n'y a pas de lien entre les mots, les chercheurs enregistrent deux réponses particulières au niveau de l'activité cérébrale des patients : la première survient inconsciemment, alors que la seconde semble liée à la prise de conscience du sens. Cette découverte met en évidence l'existence d'une étape inconsciente dans la compréhension du sens des mots qui peut être suivie, ou non, par une étape consciente. Les patients chez lesquels les chercheurs ont

#Cognition, comportement et maladies psychiatriques

observé les deux types de réponse ont récupéré à la fois la conscience et le langage à l'issue de six mois. Face à ces résultats très encourageants, Benjamin Rohaut et Lionel Naccache optimisent actuellement ce test pour prédire, non seulement la récupération de la conscience, mais également celle des capacités cognitives chez les patients non communicants.

DU CÔTÉ DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Les circuits impliqués dans la motivation

Une étude menée chez des volontaires sains et coordonnée par Mathias Pessiglione et Jean-Christophe Corvol a pour objectif de caractériser les circuits impliqués dans la motivation et la façon dont ils peuvent être affectés et modulés. A plus long terme, les résultats de cette étude permettraient de mieux prendre en charge des patients atteints de différentes pathologies neurologiques dans lesquelles les circuits de la motivation sont altérés.

Évaluation quantitative de l'apathie

L'apathie, définie comme une perte de motivation et d'intérêt, est un symptôme fréquemment rencontré dans de nombreuses pathologies comme la dépression, la schizophrénie mais aussi les maladies de Parkinson et d'Alzheimer. Grâce à la plateforme PRISME, un projet novateur, EcoCapture, développé par Richard Lévy vise à étudier l'apathie. Grâce à des capteurs corporels, les comportements de patients apathiques seront analysés en situation semi-écologique. L'objectif de ce travail est d'utiliser les données obtenues pour remettre au travail des personnes ayant eu un déficit neurologique, avec des troubles de la prise de décision ou du comportement.

Identifier des biomarqueurs de la dépression

L'enjeu du projet ANR SENSOCO coordonné par Philippe Fossati est de définir des marqueurs biologiques et d'imagerie cérébrale permettant de faciliter l'établissement du diagnostic de dépression. Pour identifier ces marqueurs, l'activité cérébrale (par

Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle et par EEG) et l'activité biologique (marqueurs de l'inflammation dans le sang) de patients déprimés sont mesurées. Les résultats de ce projet devraient permettre ainsi de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques au plus près des difficultés des patients. La définition de marqueurs biologiques devrait permettre de surveiller plus précisément les effets de ces interventions thérapeutiques. Les résultats de ce projet contribueront donc au développement d'une médecine personnalisée et adaptée aux besoins spécifiques du patient déprimé.

Prédire les démences fronto-temporales (DFT)

Les démences fronto-temporales sont des maladies neurodégénératives rares apparentées à la maladie d'Alzheimer. Elles se manifestent par des modifications du comportement, telles que l'apathie (perte de motivation, de prise d'initiative), des troubles affectifs et émotionnels ou une désinhibition. Isabelle Le Ber et Bruno Dubois mènent deux études, PHRC Predict-PGRN et ANR PrevDemAls, chez 200 participants visant à rechercher des biomarqueurs précoces dans les formes génétiques de DFT qui permettront de tester de nouvelles thérapeutiques au stade où elles sont le plus susceptibles d'être efficaces, c'est-à-dire avant même l'apparition des premiers symptômes. L'enjeu de ce projet est la mise en place de thérapeutiques à visée préventive, qui est une approche nouvelle, particulièrement originale et prometteuse, dans les formes génétiques de démences dégénératives.

Un essai thérapeutique contre les démences fronto-temporales (DFT)

Cet essai thérapeutique teste l'effet d'un médicament sur les formes pré-symptomatiques ou débutantes des DFT. C'est le premier essai thérapeutique mené au niveau international ciblé dans ces maladies. Il est coordonné par le Dr Isabelle Le Ber pour la France. Une trentaine de patients seront inclus dans cette première phase de l'essai dont l'enjeu est majeur pour traiter les patients mais aussi les personnes à risque issues des familles concernées par cette forme génétique.

Traiter les TOC par stimulation cérébrale profonde

Différents essais cliniques visant à évaluer l'efficacité de la stimulation cérébrale à haute fréquence ont été développés et menés à l'ICM. Carine Karachi et Luc Mallet participent à plusieurs essais multicentriques et ont coordonné un essai visant à comparer plusieurs cibles de stimulation chez les malades. Parallèlement, ils coordonnent un ensemble de recherche en électrophysiologie visant à identifier des biomarqueurs d'état et de réponse chez les patients. L'objectif de ces essais est d'optimiser le traitement des TOC par la stimulation cérébrale profonde.

→ DU CÔTÉ DE LA VALORISATION DE LA RECHERCHE

Vous jouez, la science avance

BRAiN'US est une application smartphone conçue par Jean Daunizeau pour recueillir des connaissances sur la manière dont le cerveau fonctionne. BRAiN'US regroupe 8 jeux visant à tester différentes capacités cognitives. Les données de cette expérience scientifique unique, anonymisées et confidentielles, sont en cours d'analyse grâce à des modèles mathématiques afin d'effectuer une synthèse quantitative des différents mécanismes mentaux qui déterminent la prise de décisions. Décrypter le fonctionnement normal du cerveau permettra de mieux comprendre la nature des troubles cognitifs et comportementaux des patients souffrant de pathologies neurologiques et/ou psychiatriques. BRAiN'US 2 est en préparation avec de nouveaux jeux !

Des marqueurs de l'état de conscience

L'équipe de Lionel Naccache a identifié un ensemble de marqueurs (complexité, connectivité fonctionnelle, réponses évoquées, variabilité de l'activité EEG,...) qui permettent de distinguer les patients conscients ou minimalement conscients des patients en état végétatif. Ces marqueurs sont également capables de prédire l'évolution du niveau de conscience chez ces derniers. Cette méthode pour monitorer la conscience a fait l'objet d'un dépôt de brevet européen en 2015.

Un traitement de l'apathie

Un essai thérapeutique de phase II réalisé en collaboration avec Pfizer et dont l'investigatrice principale est Alexandra Durr, le projet APACHE (Apathy and Chorea in Huntington Disease Early Stage), s'est déroulé au sein du CIC. Son objectif était d'évaluer la tolérance d'un traitement de la maladie de Huntington, le PDE10A, et son efficacité sur l'apathie chez 32 patients. Pour la première fois, cette évaluation a été réalisée en associant l'IRM fonctionnelle, des tests novateurs visant à évaluer l'apathie et développés par l'équipe de Mathias Pessiglione avec Raphael LeBouc, et une nouvelle batterie d'examen de neuropsychologie par Richard Levy. Les résultats sont en cours d'analyse et semblent prometteurs concernant l'effet de cet inhibiteur sur l'apathie.

Fonctionnement du système nerveux

Comprendre les mécanismes fondamentaux de la mise en place et du fonctionnement du système nerveux normal est indispensable pour permettre de détecter des anomalies et prévenir l'apparition de maladies neurologiques. Comment le système nerveux se met-il en place ? Quels sont les circuits recrutés lors du mouvement ? Comment se développent les différents types de cellules du cerveau ? Comment sont fabriqués les nouveaux neurones ?

LES RÉPONSES DE L'ICM :



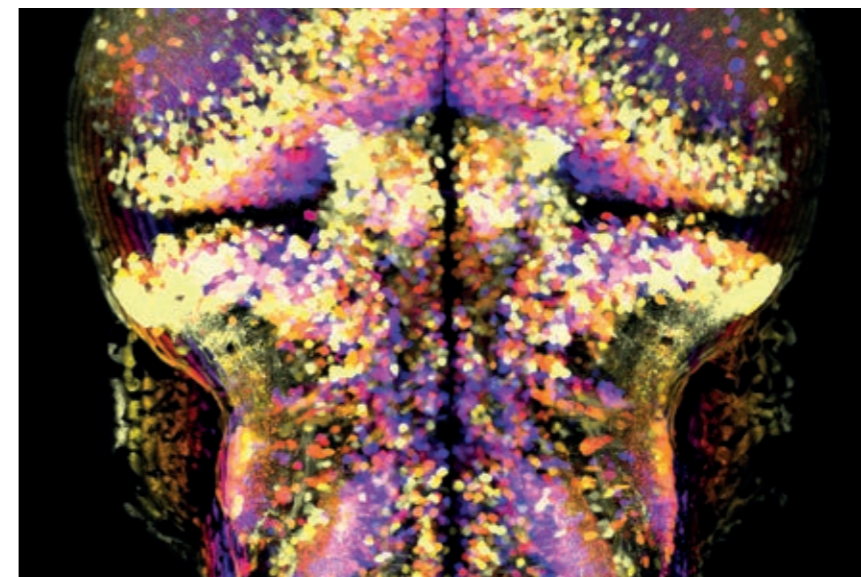
DÉVELOPPEMENT ET FONCTIONNEMENT DU CERVEAU

FABRICATION DE NOUVEAUX NEURONES

MOELLE ÉPINIÈRE ET LOCOMOTION

- ◆ **Comprendre les mécanismes génétiques qui contrôlent le développement du système nerveux** avec l'équipe de Bassem Hassan.
- ◆ **Comprendre le développement des cellules gliales**, qui assistent structurellement et fonctionnellement les neurones du système nerveux central avec l'équipe de Jean-Léon Thomas.
- ◆ **Comprendre les circuits mis en jeu dans la locomotion** avec l'équipe de Claire Wyart.
- ◆ **Comprendre la régulation des circuits du cortex cérébral** avec l'équipe d'Alberto Bacci.
- ◆ **Comprendre les mécanismes de transmission de l'information nerveuse** avec l'équipe de Catherine Lubetzki et Bruno Stankoff.

! LES FAITS MARQUANTS



Développement du cerveau : découverte d'un nouveau mécanisme³⁵

L'équipe de Bassem Hassan vient de découvrir un mécanisme inédit et très conservé entre les espèces, qui régule la neurogénèse via un contrôle temporel précis de l'activité d'une famille de protéines essentielles au développement du cerveau, les protéines proneurales. Ce mécanisme, une simple modification chimique réversible, est crucial pour la production d'un nombre suffisant de neurones, leur différenciation et la mise en place du système nerveux. La compréhension du rôle de ce mécanisme au cours de la neurogénèse chez l'adulte serait une piste prometteuse pour lutter contre les maladies dégénératives.

Un nouveau circuit neuronal impliqué dans le contrôle du mouvement³⁶

L'équipe de Claire Wyart vient de mettre en évidence la capacité de neurones sensoriels situés dans la moelle épinière à moduler le mouvement. Chez le poisson zèbre, les chercheurs ont montré que l'activation de ces neurones déclenche la locomotion lorsque l'animal est au repos et l'inhibe lorsque l'animal est en mouvement. Ces résultats suscitent l'espoir de pouvoir, un jour, stimuler précisément ces circuits pour générer un mouvement chez des patients victimes de lésion de la moelle épinière.

Fabriquer de nouveaux neurones³⁷

L'équipe de Jean-Léon Thomas a identifié un facteur de croissance, VEGF-C indispensable à la production de nouveaux neurones. Ces travaux apportent un nouvel espoir dans le développement de traitements : VEGF-C serait un bon candidat pour activer la production neuronale et compenser le déclin cognitif chez les personnes atteintes de pathologies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer.

Les mécanismes de la transmission de l'influx nerveux³⁸

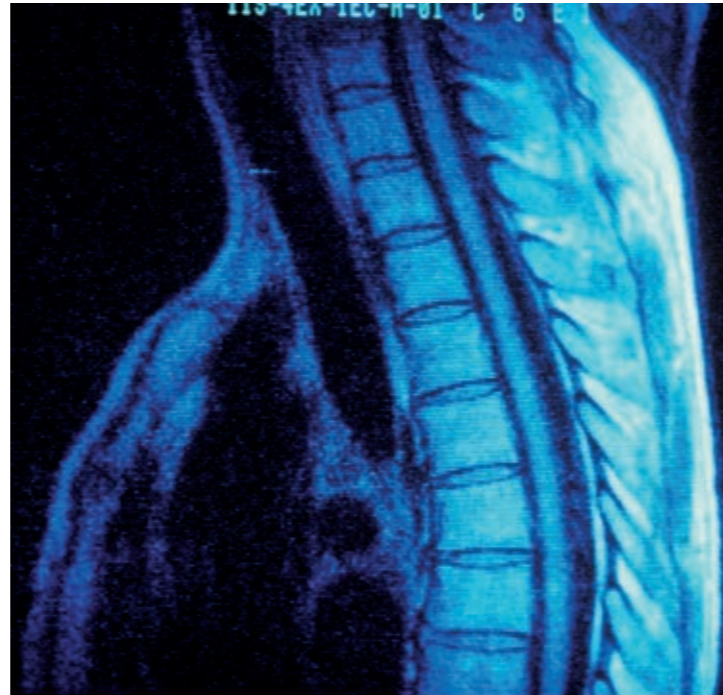
L'équipe de Catherine Lubetzki et Bruno Stankoff a mis en évidence les mécanismes initiaux de la formation des noeuds de Ranvier, structures situées entre chaque segment de myéline, et qui sont indispensables à la conduction de la transmission rapide de l'influx nerveux. Ce travail très innovant a mis en évidence l'existence de facteurs solubles qui « agrègent » les protéines constitutives des noeuds de Ranvier, et accélèrent la conduction de l'influx nerveux. Ces molécules pourraient ainsi jouer un rôle clef dans le rétablissement de la conduction nerveuse après une démyélinisation.

Fonctionnement du système nerveux

DU CÔTÉ DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Traiter les troubles de la marche et de l'équilibre

Une étude thérapeutique conduite par Carine Karachi et David Grabli a montré que la stimulation cérébrale profonde permettait d'améliorer les troubles de la marche et de l'équilibre, résistants au traitement médicamenteux, chez certains patients. Ces résultats encourageants ouvrent la voie au développement de nouveaux traitements pour des formes sévères de la maladie de Parkinson. Toutefois, la place de cette thérapeutique n'est pas encore parfaitement définie.



→ DU CÔTÉ DE LA VALORISATION DE LA RECHERCHE

Une approche non invasive pour le traitement de la spasticité et de la paralysie

La société américaine PATHMAKER Neurosystems, dirigée par Nader Yaghoubi s'est associée à l'ICM en 2015 pour développer des systèmes non invasifs pour le traitement de patients souffrant de paralysie, de la faiblesse musculaire et de la spasticité (contractions musculaires permanentes typiques chez les patients victimes d'accidents vasculaires cérébraux ou atteints de sclérose en plaques). L'entreprise a pour objectif de mettre rapidement sur le marché des traitements innovants basés sur la neurostimulation de la moelle épinière, la modulation de l'activité neuronale est réalisée par micro-stimulation électrique directe transpinale (tsDCS). Pathmaker a terminé les tests d'ingénierie et de sécurité de son premier produit et débute des essais cliniques à l'ICM



#Modélisation

Les différentes approches d'imagerie (EEG, IRM, MEG) nécessitent de développer des méthodes plus performantes d'analyse d'images pour mieux caractériser les nombreuses maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, démence fronto-temporale...), l'épilepsie et les pathologies cérébrovasculaires (démence vasculaire, accidents vasculaires cérébraux). Bien exploitées, ces images fournissent des biomarqueurs de ces maladies : à partir des images brutes, il est possible d'extraire des signaux spécifiquement associés à des maladies de manière à mieux comprendre ces dernières et à les détecter le plus tôt possible, avant même l'apparition de signes cliniques. L'intégration des données cliniques, génétiques et d'imagerie recueillies auprès des patients est l'un des défis de la médecine de demain. Comment combiner l'ensemble de ces données variées et complexes en une information utile à la recherche ? Comment corrélérer ces données entre elles pour prédire l'évolution de la maladie et adapter les traitements ?

LES RÉPONSES DE L'ICM :



- #EXPLOITATION STATISTIQUE DE DONNÉES MULTIMODALES
- #NOUVELLES TECHNOLOGIES NUMÉRIQUES
- #INTERFACE CERVEAU-MACHINE

- ♦ **Développer des méthodes plus performantes d'analyse d'images** pour mieux caractériser les nombreuses maladies neurodégénératives, voire les prédire avec l'équipe d'Olivier Colliot et Didier Dormont en collaboration avec la plateforme ICONICS bioinformatique.
- ♦ **Corrélérer entre elles les données génétiques, physiologiques, comportementales, cliniques et d'imagerie** grâce à la mise au point d'outils mathématiques performants avec l'équipe d'Olivier Colliot et Didier Dormont.
- ♦ **Modéliser les maladies pour prédire leur évolution et adapter le traitement** avec l'équipe d'Olivier Colliot et Didier Dormont.
- ♦ **Écrire avec la pensée à travers des interfaces cerveau-machine** avec l'équipe d'Olivier Colliot et Didier Dormont en collaboration avec plateforme CENIR-MEG/EEG.

! LES FAITS MARQUANTS

Modéliser les interactions de neurones pour identifier des anomalies ³⁹

Les activités cérébrales sont sous-tendues par des dynamiques spécifiques et par la plasticité des réseaux neuronaux. Comprendre la connectivité de ces réseaux est donc fondamental pour comprendre l'organisation du cerveau. Fabrizio De Vico Fallani et ses collaborateurs développent des outils mathématiques pour caractériser les réseaux complexes de connectivité cérébrale. Afin de caractériser la mise en place des réseaux neuronaux pendant le développement chez le poisson zèbre, l'équipe ARAMIS en collaboration avec l'équipe de Claire Wyart à l'ICM ont mis au point un outil mathématique permettant d'analyser et d'intégrer les échanges calciques mesurés in vivo à l'échelle du neurone. Les échanges de calcium permettent d'étudier et de mesurer l'activité neuronale. Les résultats obtenus révèlent une forte connectivité neuronale le long de la moelle épinière et confirment une organisation hiérarchisée du réseau, caractérisée par une propagation rostro-caudale (de la tête vers la queue) de l'activité nerveuse. A terme, cette approche novatrice pourrait permettre de détecter les anomalies fonctionnelles du système nerveux.

Visualiser les variations de la connectivité cérébrale ⁴⁰

Une nouvelle méthode statistique permet d'analyser simultanément la matière grise et les faisceaux de matière blanche du cerveau. Cet outil permet de visualiser la variation de la connectivité en fonction de la morphologie du cerveau. Stanley Durrleman et ses collaborateurs en collaboration avec l'équipe de Marie Vidhaillet et Stéphane Léhéricy, ont étudié des patients atteints du syndrome de Gilles de la Tourette et ont confirmé in vivo des anomalies de la connectivité entre les noyaux gris centraux et le cortex.

Mesurer l'effet d'un médicament sur le cerveau grâce à la neuroimagerie ⁴¹

Grâce à une nouvelle technologie d'analyse d'images développée par l'équipe d'Olivier Colliot et Didier Dormont, les chercheurs, en collaboration avec l'équipe de Bruno Dubois ont pu mesurer l'effet d'un médicament, le donepezil, sur la taille de l'hippocampe chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cette étude clinique, incluant plus de 200 patients sur 28 centres à travers la France, a montré que ce traitement, suivi pendant un an, permet de réduire l'atrophie de l'hippocampe de 45%. C'est la première étude multicentrique à grande échelle d'un traitement chez des patients atteints de déficience cognitive légère et c'est également la première fois que l'effet statistiquement significatif d'un médicament est rapporté sur le taux d'atrophie de l'hippocampe chez ces patients.

→ DU CÔTÉ DE LA VALORISATION DE LA RECHERCHE

Diagnostiquer et prédire les niveaux de stress chez l'homme

Un projet mené par Fabrizio de Vico Fallani et Mario Chavez de l'équipe d'Olivier Colliot et Didier Dormont a débuté en collaboration avec MyBrainTechnologies, entreprise incubée à l'ICM et fondée par Thibaud Dumas et Yohan Attal. L'objectif de ce projet est le suivi longitudinal à grande échelle des données EEG pour le diagnostic et la prédiction du niveau de stress chez l'homme.

Maladies rares

Plusieurs équipes de l'ICM se mobilisent pour lutter contre les maladies du mouvement et les maladies neurologiques rares telles que la maladie de Huntington, les ataxies cérébelleuses, les paraparésies spastiques, l'hémiplégie alternante de l'enfant, des formes auto-immunes de neuropathie, les syndromes myasthéniques congénitaux et les canalopathies neuromusculaires. Comment se développent-elles ? Quels sont les facteurs de risque ? Comment les diagnostiquer et les différencier entre elles ?

LES RÉPONSES DE L'ICM :



#MUTATIONS GÉNÉTIQUES
#CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES
#ESSAIS CLINIQUES

- ◆ **Traiter la maladie de Huntington** en améliorant le métabolisme cérébral avec l'équipe d'Alexis Brice.
- ◆ **Identifier les gènes responsables des ataxies cérébelleuses et des paraparésies spastiques héréditaires et comprendre les mécanismes impliqués pour mettre au point des traitements** avec l'équipe d'Alexis Brice.
- ◆ **Comprendre les maladies du mouvement (dystonie, syndrome des mouvements en miroir, syndrome de Gilles de la Tourette, tremblements rares) pour trouver de nouvelles pistes thérapeutiques** avec l'équipe de Marie Vidailhet et Stéphane Lehericy.
- ◆ **Mieux diagnostiquer et comprendre les maladies de l'excitabilité neuromusculaire**, comme les canalopathies musculaires, les myasthénies et la polyneuropathie demyélinisante inflammatoire chronique, pour améliorer la prise en charge des patients avec Laure Strohlic dans l'équipe de Bertrand Fontaine et Sophie Nicole.

! LES FAITS MARQUANTS

Ataxies cérébelleuses : vers l'identification d'un traitement ? ⁴²

Les ataxies cérébelleuses sont des maladies neurologiques touchant le cervelet, structure majeure du système nerveux central, intervenant dans l'équilibre et la coordination. Les patients atteints présentent des symptômes handicapant la marche ou la réalisation des mouvements fins. Giovanni Stevanin dans l'équipe d'Alexis Brice a identifié une mutation récurrente dans un nouveau gène responsable d'ataxie cérébelleuse qui code un canal calcique exprimé dans certains neurones du cervelet. De nombreux médicaments régulant l'activité des canaux calciques sont largement utilisés et cette découverte pourrait mener à des avancées thérapeutiques pour ces maladies rares.

Paraparésies spastiques héréditaires : découverte d'un nouveau mécanisme ⁴³

Les paraparésies spastiques héréditaires représentent un groupe hétérogène de maladies sur le plan clinique et génétique. Ces troubles neurodégénératifs affectent des individus de tous âges. Les signes cliniques s'installent progressivement et sont caractérisés par des troubles de la marche très invalidants dus à une raideur (spasticité) des membres inférieurs. Giovanni Stevanin et ses collaborateurs dans l'équipe d'Alexis Brice ont mis en évidence que des mutations au sein d'un même gène, *ALDH18A1*, sont associées à plusieurs types de paraparésies spastiques héréditaires et à différents modes de transmission. De plus, les chercheurs ont identifié un nouveau marqueur sanguin associé à la maladie et qui permettrait de la diagnostiquer. Ces résultats contribuent à une meilleure compréhension de la maladie et à un diagnostic plus précis.

Syndrome de Gilles de la Tourette : les tics, une mauvaise habitude ? ⁴⁴

Les tics sont les manifestations principales du syndrome de Gilles de la Tourette. Comment apparaissent-ils ? Pourquoi persistent-ils ? Yulia Worbe dans l'équipe de Marie Vidailhet et ses collaborateurs ont montré que les patients atteints d'un syndrome de Gilles de la Tourette forment davantage de comportements habituels que des sujets sains du même âge. Ces résultats apportent un nouvel éclairage sur les mécanismes à la base de la formation et de la persistance des tics, qui pourraient être en partie des actions apprises qui deviennent automatiques et qui persistent de la même manière que des mauvaises habitudes. Des altérations de certains réseaux neuronaux impliqués dans la genèse des habitudes et une transmission accrue de dopamine (neurotransmetteur intervenant dans les circuits de la récompense) pourraient expliquer l'exacerbation de ces comportements habituels chez les patients. Ces résultats permettent de développer de nouvelles approches thérapeutiques, pour lutter contre le syndrome de Gilles de la Tourette.

Canalopathies et syndromes myasthéniques congénitaux : une nouvelle mutation en cause ⁴⁵

Les canalopathies musculaires constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques qui ont en commun d'être dues à des mutations de gènes codant pour des canaux ioniques critiques pour la contraction et le relâchement musculaires. Pour la première fois, Sophie Nicole et ses collaborateurs dans l'équipe de Bertrand Fontaine ont identifié une mutation récessive dans un canal sodique responsable d'une faiblesse musculaire permanente, caractéristique d'un syndrome myasthénique congénital, associé à une paralysie périodique. Cette découverte permettra d'affiner le diagnostic de ces deux groupes de maladies génétiques hétérogènes et ouvre des voies de recherche de molécules thérapeutiques capables de booster le fonctionnement du canal sodique comme remèdes à une faiblesse permanente d'origine musculaire.

Maladies rares

DU CÔTÉ DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Un médicament contre la dystonie ⁴⁶

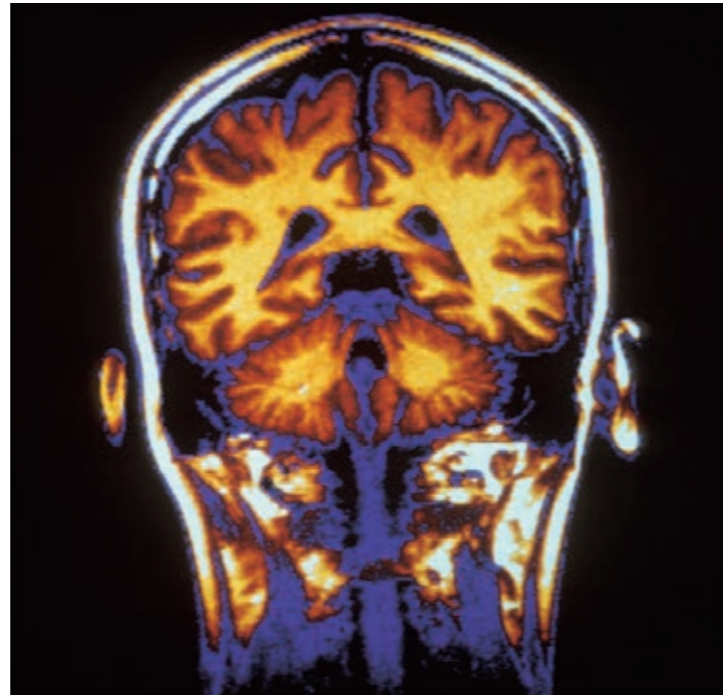
Une étude coordonnée par Emmanuel Flamand-Roze a testé l'efficacité du zonisamide, un médicament utilisé aujourd'hui pour traiter certaines formes d'épilepsie, chez 23 patients atteints d'une maladie rare du système nerveux, la dystonie myoclonique. Les résultats très prometteurs de cette étude montrent que le zonisamide réduit de façon très significative les myoclonies (secousses musculaires) et le handicap s'y rapportant. La dystonie, posture anormale de certaines parties du corps, des patients est également améliorée par ce traitement.

Effet d'un médicament sur les myotonies

Les myotonies non dystrophiques sont des maladies rares dues à des mutations génétiques des canaux ioniques des muscles conduisant à une perte de fonction des canaux. Ceci se traduit cliniquement par une difficulté à la décontraction musculaire occasionnant une raideur douloureuse. Le premier essai contrôlé, mené par Bertrand Fontaine et Savine Vicart, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de la Mexiletine dans cette maladie vient de se terminer. Les résultats très encourageants sont actuellement en cours d'analyse.

Le resveratrol pour lutter contre la maladie de Huntington

La maladie de Huntington est une affection neurodégénérative héréditaire qui se manifeste par l'apparition de troubles moteurs, comportementaux et psychiatriques progressifs. Un essai national multicentrique de phase II, REV-HD, coordonné par Fanny Mochel, a débuté en 2015 afin d'évaluer les capacités du resveratrol à ralentir la progression de la maladie de Huntington en améliorant le fonctionnement énergétique du cerveau. Une centaine de patients seront traités pendant un an avec comme critères d'évaluation des paramètres cliniques et d'imagerie.



Une huile médicament contre les mouvements anormaux d'origine métabolique ⁴⁷

L'équipe de Fanny MOCHEL, en collaboration avec Emmanuel Flamand-Roze, a testé l'efficacité de la triheptanoïne, une huile médicament chez des patients atteints d'un déficit en GLUT-1 (Glucose transporter 1) caractérisé par des troubles cognitifs et moteurs, notamment des crises transitoires de mouvements anormaux involontaires. Ce traitement réduit de 90 % l'apparition des symptômes chez les patients enfants et adultes en rétablissant le métabolisme énergétique dans le cerveau. Suite à ces résultats, une étude de phase 3 internationale multicentrique, en collaboration avec compagnie Ultragenyx, débutera d'ici la fin de l'année 2016.

→ DU CÔTÉ DE LA VALORISATION DE LA RECHERCHE

Une huile médicament contre la maladie de Huntington ⁴⁸

Le potentiel thérapeutique d'une huile synthétique, la triheptanoïne, a été démontré par Fanny Mochel et Alexandra Durr de l'équipe d'Alexis Brice chez des patients atteints de la maladie de Huntington. En améliorant le fonctionnement énergétique du cerveau, ce médicament pourrait ralentir l'évolution de la maladie. Sur la base de ces résultats, un essai thérapeutique européen, TRIHEP3, coordonné par Fanny Mochel et réalisé en partenariat avec Ultragenyx, a débuté en France et aux Pays-Bas, pour une durée d'un an chez 100 patients avec comme critères d'évaluation des paramètres cliniques et d'imagerie.



Maladie d'Alzheimer p.18

1. Jansen W.J. et al. *Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis.* JAMA, The Journal of the American Medical Association, 19 mai 2015; 313(19):1924-38

2. Corlier F. et al. *Modifications of the endosomal compartment in peripheral blood mononuclear cells and fibroblasts from Alzheimer's disease patients.* Translational Psychiatry. 7 juillet 2015 ; 5:595

3. Bertoux M. et al. *Social Cognition Deficits: The Key to Discriminate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease Regardless of Amnesia?* Journal of Alzheimer's Disease, 20 novembre 2015; 49(4):1065-74

4. Hamelin L. et al. *Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging.* Brain; 15 mars 2016 ; 139(4):1252-64

Maladie de Parkinson p.22

5. Lesage S. et al. *Loss of VPS13C Function in Autosomal-Recessive Parkinsonism Causes Mitochondrial Dysfunction and Increases PINK1/Parkin-Dependent Mitophagy.* American Journal of Human Genetics, 3 mars 2016 ; 98(3):500-13

6. Bertolin G. et al. *Parkin maintains mitochondrial levels of the protective Parkinson's disease-related enzyme 17-B hydroxysteroid dehydrogenase type 10.* Cell Death and Differentiation. Octobre 2015; 22(10):1563-76.

7. Bensaid M. et al. *Sparing of orexin-A and orexin-B neurons in the hypothalamus and of orexin fibers in the substantia nigra of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated macaques.* European Journal of Neuroscience, janvier 2015 ; 41(1):129-36.

Guerreiro S. et al. *The sleep-modulating peptide orexin-B protects midbrain dopamine neurons from degeneration, alone or in cooperation with nicotine.* Mol Pharmacol. Mars 2015 ; 87 (3):525-32.

8. Lau B., Welter M.L. et al. *The integrative role of the pedunculopontine nucleus in human gait.* Brain. May 2015 May; 138 (5):1284-96.

Welter M.L. et al. *PPNa-DBS for gait and balance disorders in Parkinson's disease: a double-blind, randomised study.* Journal of Neurology, juin 2015 ; 262(6):1515-25

9. Ehrminger M. et al. *The coeruleus/subcoeruleus complex in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder.* Brain, avril 2016 ; 139 (4):1180-8

Sclérose latérale amyotrophique (SLA) p.26

10. Freischmidt A. et al. *Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia.* Nature Neuroscience. Mai 2015; 18(5):631-6

11. Mesci P. et al., *System xC- is a mediator of microglial function and its deletion slows symptoms in amyotrophic lateral sclerosis mice.* Brain. Janvier 2015 J ; 138(1):53-68

Massie A. et al. *Main path an byways: no-vesicular glutamate release by system xc(-) as an important modifier of glutamatergic neurotransmission.* Journal of neurochemistry, JNC, décembre 2015 ; 135: 1062-1079

12. Lattante S. et al. *Sqstm1 knock-down causes a locomotor phenotype ameliorated by rapamycin in a zebrafish model of ALS/FTLD.* Human Molecular Genetics, 15 mars 2015; 24(6):1682- 90.

13. Bruneteau G. et al. *Endplate denervation correlates with Nogo-A muscle expression in amyotrophic lateral sclerosis patients.* Annals of Clinical and Translational Neurology, avril 2015; 2 (4):362-72

14. Toli D. et al. *Modeling amyotrophic lateral sclerosis in pure human iPSc-derived motor neurons isolated by a novel FACS double selection technique.* Neurobiology of Disease, octobre 2015 ; 82:269-80.

Sclérose en plaques (SEP) p.30

15. Moutsianas L. et al. *Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis.* Nature Genetics, octobre 2015 ; 47(10): 1107-1113

16. Sekizar S. et al. *Remyelination by Resident Oligodendrocyte Precursor Cells in a Xenopus laevis Inducible Model of Demyelination.* Developmental Neuroscience, 2015, 37(3):232-42

17. Mozafari S. et al. *Skin-derived neural precursors competitively generate functional myelin in adult demyelinated mice.* The Journal of Clinical Investigation, 1^{er} Septembre 2015 ; 125(9):3642-56

Marteyn A. et al. *Modulation of the Innate Immune Response by Human Neural Precursors Prevails Over Oligodendrocyte Progenitor Remyelination to Rescue a Severe Model Of Pelizaeus-Merzbacher Disease.* Stem Cells, 4 novembre 2015, 34 (4):984-996

18. Wegener A. et al. *Gain of Olig2 function in oligodendrocyte progenitors promotes remyelination.* Brain, Janvier 2015 ; 138(1):120-35.

Sclérose en plaques (SEP) p.30 – suite

19. Moyon S. et al. *Demyelination Causes Adult CNS Progenitors to Revert to an Immature State and Express Immune Cues That Support Their Migration.* The Journal of Neuroscience, 7 janvier 2015, 35(1):4 –2

20. Freeman L. et al. *The neuronal component of gray matter damage in multiple sclerosis: A [11 C]flumazenil positron emission tomography study.* Annals of Neurology, 21 août 2015

Bodini B. et al, *Benzothiazole and stilbene derivatives as promising PET myelin radiotracers for multiple sclerosis.* Annals of Neurology, 21 avril 2016, 80(1):166-7

Tumeurs p.34

21. Labreche K. et al. *TCF12 is mutated in anaplastic oligodendroglioma.* Nature Communication, 12 juin 2015 ; 6:7207

22. Gleize V. et al. *CIC inactivating mutations identify aggressive subset of 1p19q codeleted gliomas.* Annals Neurology, 27 mai 2015, 78 (3) :335-374

23. Verreault M. et al. *Preclinical efficacy of the MDM2 inhibitor RG7112 in MDM2 amplified and TP53 wild-type glioblastomas.* Clinical Cancer Research, 1^{er} mars 2016 ; 22 (5) :1185-96

24. Peyre M. et al. *PDGF activation in PGDS-positive arachnoid cells induces meningioma formation in mice promoting tumor progression in combination with Nf2 and Cdkn2ab loss.* Oncotarget, 20 octobre 2015 ; 6(32):32713-22

25. Bruno A. et al. *Mutational analysis of primary central nervous system lymphoma.* Oncotarget, juin 2014; 5(13):5065-75

Les épilepsies p.38

- 26.** Baulac S. et al. *Familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia due to DEPDC5 mutations*, *Annals of Neurology*, avril 2015 ; 77(4):675-83
- 27.** Chali F. et al. *Inhibiting cholesterol degradation induces neuronal sclerosis and epileptic activity in mouse hippocampus*. *European Journal of Neurosciences*, mai 2015 ;41(10):1345-55
- 28.** Alvarado-Rojas C. et al. *Different mechanisms of ripple-like oscillations in the human epileptic subiculum*, *Annals of Neurology*. Février 2015 ; 77(2):281-90.
- 29.** Navarro V. et al. *Levetiracetam and clonazepam in status epilepticus: A prehospital double-blind randomised trial*, *Lancet Neurology*, 2016 ; 15(1):47-55

Cognition, comportement et maladies psychiatriques p.40

- 30.** Delaveau P. et al. *Does imitation act as an oxytocin nebulizer in autism spectrum disorder?* *Brain*, juillet 2015 ; 138(7):360
- 31.** Abitbol R. et al. *Neural mechanisms underlying contextual dependency of subjective values: converging evidence from monkeys and humans*. *Journal of Neuroscience*, 4 février 2015 ; 35(5):2308-20.
- 32.** Lunven M. et al. *White matter lesional predictors of chronic visual neglect: A longitudinal study*, *Brain*, mars 2015, 138 (3):746-60
- 33.** Lagarde J. et al. *Why do patients with neurodegenerative frontal syndrome fail to answer: 'In what way are an orange and a banana alike?'*, *Brain*, février 2015 ;138(2):456-71.
- 34.** Rohaut B. et al. *Probing ERP correlates of verbal semantic processing in patients with impaired consciousness*, *Neuropsychologia*, janvier 2015 ; 66:279-92

Fonctionnement du système nerveux p.44

- 35.** Quan X.J. et al. *Post-translational Control of the Temporal Dynamics of Transcription Factor Activity Regulates Neurogenesis*, *Cell*, 28 janvier 2016 ; 164 (3): 460-475, 28
- 36.** Fidelin K. et al. *State-Dependent Modulation of Locomotion by GABAergic Spinal Sensory Neurons*, *Current Biology*, 7 décembre 2015 ; 25(23):3035-47
- 37.** Han J. et al. *Vascular endothelial growth factor receptor 3 controls neural stem cell activation in mice and human*, *Cell Reports*, 24 février 2015 ; 10(7):1158-72.
- 38.** Freeman S.A. et al. *Acceleration of conduction velocity linked to clustering of nodal components precedes myelination*. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, PNAS, 20 janvier 2015 ; 112(3):321-8

Freeman S.A. et al. *Mechanisms of sodium channel clustering and its influence on axonal impulse conduction*. *Cellular and Molecular Life Sciences*, février 2016 ; 73(4):723-35

Modélisation p.48

- 39.** Fabrizio De Vico Fallani et al. *Hierarchy of Neural Organization in the Embryonic Spinal Cord: Granger-Causality Graph Analysis of In Vivo Calcium Imaging Data*, *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, mai 2015 ; 23(3):333-41
- 40.** Durrleman S. et al. *Joint Morphometry of Fiber Tracts and Gray Matter Structures Using Double Diffeomorphisms*, *Information Processing in Medical Imaging*, 23 juin 2015 ; 24:275-87
- 41.** Dubois B. et al. *Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease*, *Alzheimers Dement*, septembre 2015 ; 11(9):1041-9

Maladies rares p. 50

- 42.** Coutelier M. et al. *A Recurrent Mutation in CACNA1G Alters Cav3.1 T-Type Calcium-Channel Conduction and Causes Autosomal-Dominant Cerebellar Ataxia*, *Am J Hum Genet*. 5 novembre 2015; 97(5):726-37
- 43.** Coutelier M. et al. *Alteration of ornithine metabolism leads to dominant and recessive hereditary spastic paraplegia*, *Brain*, 2015, 138:2191-2205
- Coutelier M. et al. *ALDH18A1 gene mutations cause dominant spastic paraplegia SPG9: loss of function effect and plausibility of a dominant negative mechanism*, *Brain*, janvier 2016; 139 (1)
- 44.** Delorme C. et al. *Enhanced habit formation in Gilles de la Tourette syndrome*, *Brain*, février 2016 ; 139 (2):605-15
- 45.** Habbout K. et al. *A recessive Nav1.4 mutation underlies congenital myasthenic syndrome with periodic paralysis*, *Neurology*, 12 janvier 2016 ; 86(2):161-9
- 46.** Hainque E. et al. *A randomized, controlled, double-blind, crossover trial of zonisamide in myoclonus-dystonia*, *Neurology*, 6 avril 2016, 86(18):1729-35
- 47.** Mochel F. et al. *Triheptanoin dramatically reduces paroxysmal motor disorder in patients with GLUT1 deficiency*, *JNNP*, mai 2016 ; 87(5):550-3
- 48.** Mawusi Adanyeguh I. et al. *Triheptanoin improves brain energy metabolism in patients with Huntington disease*, *Neurology*, 3 février 2015 ; 84(5):490-5

Équipe

« Inhibition synaptique et auto-modulation des microcircuits du cortex cérébral »

Chef d'équipe
Alberto Bacci

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

Agence nationale de recherche, Brain and Behaviour Foundation (ex Narsad), École des neurosciences Paris Ile-de-France, Fondation pour la Recherche Médicale, ICM, Ministère de l'Égalité des Territoires et du Logement.

Équipe

« Approches moléculaires et cellulaires de la réparation myélinique »

Chef d'équipe
Anne Baron Van Evercooren
Brahim Nait Oumesmar

Principal investigators
Violetta Zujovic

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques, Agence nationale de recherche ELA research foundation, ENP, Fédération pour la recherche sur le cerveau, Fondation pour la recherche médicale, Multiple Sclerosis International Federation, National Multiple Sclerosis Society via Rutgers University, OCIRP, UPMC.

Équipe

« Sclérose latérale amyotrophique : causes et mécanismes de la dégénérescence des neurones moteurs »

Chef d'équipe
Séverine Boillee

Principal investigators

Séverine Millecamps, Delphine Bohl, Christian Lobsiger, Vincent Meininger, François Salachas, Seilhean Danielle

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

Agence nationale de recherche, Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du travail, Association Française contre les Myopathies, Association pour l'étude de la culture d'embryon, Aide à la recherche des Maladies du Cerveau, Amélie Fayet, Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone, Fondation COGNACQ-JAY, France Parkinson, ICM, Institut Pasteur, M. et Mme Philippe Déboudé, MEDDAY SAS, The ALS association.

Équipe

« Bases moléculaires, physiopathologie et traitement des maladies neurodégénératives »

Chef d'équipe
Alexis Brice

Principal investigators

Olga Corti, Jean-Christophe Corvol, Frédéric Darios, Christel Depienne, Alexandra Durr, Hamid El Hachimi, Maxime Jacoupy, Morwena Latouche, Isabelle Le Ber, Suzanne Lesage, Fanny Mochel, Annie Sittler, Giovanni Stevanin

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

Agence nationale de recherche, Association Française contre les Myopathies, European Commission, Fondation Maladies Rares (ex GIS), ACTELION, AP-HP, CLEVEXEL PHARMA, Conseil Régional d'Ile-de-France, École des neurosciences Paris Ile-de-France, F-CRIN, Fondation COGNACQ-JAY, Fondation EDF, Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, France Parkinson INSERM -COSSEC, Fondation de France, Académie des sciences - Prix Lamonica, University Hospital of ULM, PSP, Fondation Roger de Spoelberch Suisse, Fondation Plan ALZHEIMER, France Alzheimer, CHDI Foundation, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, Elisabeth Badinter, DIM Cerveau et Pensée Manifestations Scientifiques, Fondation Jacques et Gloria Gossweiler, Fondation pour la recherche médicale, Instituto de Biologia Molecular e Celular, Association Française de l'Ataxie de Friedreich, Association Strümpell-Lorrain, Pfizer Pharmanet Suisse, THIN INTERFACES, UCB Pharma S,A, France, ULTRAGENIX, Association Connaître les Syndromes Cérébelleux, Fondation Edmond J. Safra (avec équipe Ravassard), Institut National de la Recherche Agronomique, Institut National Polytechnique de Toulouse, IPSEN Innovation, Tom Wahlig Stiftung.

Équipe

« Dynamique et physiopathologie des réseaux neuronaux »

Chef d'équipe
Stéphane Charpier

Principal investigators

Séverine Mahon, Vincent Navarro, Michel Le Van Quyen, Mario Chavez

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

OCIRP, Agence nationale de recherche, AXA, BPI France financement, Commission Européenne, École des neurosciences Paris Ile-de-France, EyeBrain, Fondation pour la recherche médicale, Fondation Voir et Entendre, LesHanot Haim Foundation, McDonnell Foundation.

Équipe

« PICNIC Lab : Évaluation physiologique chez les sujets sains et atteints de troubles cognitifs »

Chef d'équipe
Laurent Cohen, Lionel Naccache, Paolo Bartolomeo

Principal investigators
Jacobo Sitt

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

École des neurosciences Paris Ile-de-France, EyeBrain, Fondation pour la recherche médicale, Sylvain Héfès.

Équipe

« ARAMIS Modèles mathématiques et algorithmes pour le traitement des images et des signaux du cerveau humain »

Chef d'équipe
Olivier Colliot, Didier Dormont

Principal investigators

Mario Chavez, Marie Chupin, Sophie Dupont, Stanley Durrleman, Damien Galano, Dominique Hasboun, Hugues-Pascal Mousselard, Fabrizio Devico Fallani, Yves Sanson

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

European Commission, Agence nationale de recherche, Fondation de France, Fondation COGNACQ-JAY.

Équipe

« FRONTlab : Systèmes frontaux : fonctions et dysfonctions »

Chef d'équipe
Bruno Dubois, Richard Levy

Principal investigators

Bénédicte Batrancourt, Raffaella Migliaccio, Marc Teichman, Michel Thiebaut De Schotten, Antoni Valerocabre, Emmanuelle Volle

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

ICM, Fondation pour la Recherche Médicale, National Institutes of Health, Association PSP France, AVID, Commission Européenne, DIM Cerveau et Pensée Petits et Moyens Equipements, ERDF France, EyeBrain, Fondation de France, INSERM-COSSEC, ROCHE.

Équipe

« GEN-PHYS: Neurogénétique et physiologie »

Chef d'équipe
Bertrand Fontaine, Sophie Nicole

Principal investigators

Gaëlle Brunateau, Cécile Delarasse, Mohamed El Behi, Bruno Eymard, Emmanuel Fournier, Isabelle Rebeix, Damien Sternberg, Laure Strohlic, Savine Vicart

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

BIOGEN, ARSEP – Aide à la recherche sur la Sclérose en plaques, Association Française contre les Myopathies, Association pour la recherche sur les Nicotianées, Fondation Maladies Rares, Agence nationale de recherche, Association Française de l'Hémiplégie Alternante, Association pour la Recherche en Neuro-imagerie et Neuropsychologie, DIM Cerveau et Pensée Manifestations Scientifiques, Fondation de l'Avenir, OCIRP, OSEO, Université Claude Bernard Lyon 1.

Équipe

« Etude des émotions et interactions sociales »

Chef d'équipe
George Nathalie, Fossati Philippe

Principal investigators

Stéphanie Dubal

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

Agence nationale de recherche, DIM Cerveau et Pensée Petits et Moyens, Équipements, ENTEROME SA, Fondation pour la recherche médicale, INERIS.

Équipe

« Maladie d'Alzheimer, maladies à prions »

Chef d'équipe

Stéphane Haik, Marie-Claude Potier

Principal investigators

Nicolas Bizat, Benoit Delatour, Charles Duyckaerts, Serge Marty

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

GIS - IBISA, Agence nationale de recherche, BpiFrance Ile-de-France Paris, Fondation Claude Pompidou, Fondation pour la recherche médicale, France Alzheimer, Glaxosmithkline, ICM Institut de veille sanitaire, Institut Pasteur, LFB Biomedicaments, Ligue Européenne contre la Maladie Alzheimer, MEDDAY SAS, SATT LUTECH, Servier.

Équipe

« Thérapeutique expérimentale de la maladie de Parkinson »

Chef d'équipe

Etienne Hirsch

Principal investigators

Marion Albares, François Chantal, David Grabli, Stéphane Hunot, Annie Lannuzel, Patrick Michel, Patrick-Pierre Michel, Rita Raisman, Marie-Laure Welter

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

Agence nationale de recherche, Air Liquide Santé International, BOIRON, Fédération pour la recherche sur le cerveau, Fondation pour la Recherche Médicale, GENIOUS Systèmes, TEVA - EU, THE MICHAEL J FOX FOUNDATION, KLESIA, CLEVEXEL PHARMA, AMABIOTICS, CHU POINT À PITRE, Fondation RATP, International Essential, Tremor Foundation, France Parkinson, ICM, Servier.

Équipe

« Mécanismes cellulaires et moléculaires dans le développement des gliomes »

Chef d'équipe

Emmanuelle Huillard

Principal investigators

Brenda Rocamone Esteve

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

European Commission, Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, La Ligue nationale contre le Cancer.

Équipe

« Traitement de la sclérose latérale amyotrophique : de la génétique au poisson zèbre »

Chef d'équipe

Edor Kabashi

Principal investigators

Serena Ciura

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

Association Française contre les Myopathies, Agence nationale de recherche, Commission Européenne, Fédération pour la recherche sur le cerveau, Fondation COGNACQ-JAY, France Alzheimer, KLESIA, The Johns Hopkins University.

Équipe

« Neurochirurgie expérimentale »

Chef d'équipe

Brian Lau

Principal investigators

Carine Karachi

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

Agence nationale de recherche, European Commission, France Parkinson, INSERM - ATIP AVENIR, Institut de France, Jean-Louis et Marie-Cécile Dufloux, SANOFI-AVENTIS, Simons Foundation, Thierry Flecchia.

Équipe

« Génétique de l'épilepsie »

Chef d'équipe

Eric Leguern, Stéphanie Baulac

Principal investigators

Michel Baulac, Christel Depienne

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

Fondation pour la Recherche Médicale, Agence nationale de recherche, BIOCODEX, Fédération pour la recherche sur le cerveau, Fondation de France, Fondation Maladies Rares, Institut National Polytechnique de Toulouse, Ligue Française contre l'Epilepsie.

Équipe

« Mécanismes de myélinisation et remyélinisation dans le système nerveux central »

Chef d'équipe

Catherine Lubetzki, Bruno Stankoff

Principal investigators

Benedetta Bodini, Marc Davenne, Anne Desmazieres, Nathalie Sol-Foulon

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques, National Multiple Sclerosis Society, Agence nationale de recherche, EMD Serono research and Development Institute Inc., Fondation de France, MERCK SORONO - Allemagne, Multiple Sclerosis International Federation, NOVARTIS, Prix Marie-Ange Bouvet Labruyère.

Équipe

« Comportement, émotion et ganglions de la base »

Chef d'équipe

Luc Mallet

Principal investigators

Axel Baptista, Eric Burguiere, Margot Morgie, Karim N'diaye, Pauline Smith

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

Agence nationale de recherche, ARS Ile-de-France, Christian Poquet, Claude Felix, Fondation de l'Avenir, Fondation Fondamental, Fondation pour la recherche médicale, Maria Halphen.

Équipe

« Fondements biologiques, psychologiques et computationnels de la motivation »

Chef d'équipe

Pessiglione Mathias, Sébastien Bouret, Jean Daunizeau

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

Claude Felix, DIM Cerveau et Pensée Manifestations Scientifiques, Direction Générale pour l'Armement, École des neurosciences Paris Ile-de-France, European Commission, La Fondation Coopérative scientifique Sorbonne Université.

Équipe

« Cortex et épilepsie »

Chef d'équipe

Richard Miles

Principal investigators

Desdemona Fricker, Michel Le Van Quyen

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

Agence nationale de recherche, BioSerenity, BPI France financement, European Commission, OCIRP.

Équipe

« Biotechnologie et biothérapie »

Chef d'équipz

Philippe Ravassard

Principal investigators

Rolando Meloni

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

Agence nationale de recherche, European Commission, Fondation Maladies Rares, Fondation Philanthropique Edmond J. Safra, Novo Nordisk A/S, Servier.

Équipe

« Neuro-oncologie expérimentale »

Chef d'équipe

Marc Sanson

Principal investigators

Franck Bielle, Jean-Yves Delattre, Khé Hoang-Xuan, Ahmed Idbaih, Michel Kalamarides, Yves Samson

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

Air Liquide Santé International, AP-HP, Beta Innov, Cancéropôle Ile-de-France, CarThera, Collecte « En mémoire de Julie Rosaz », Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, Fondation pour la recherche médicale, GECKO BIOMEDICAL, La Ligue nationale contre le Cancer, Transgene SA.

Équipe

« Développement oligodendrocytaire et interactions neurovasculaires »

Chef d'équipe

Jean-Léon Thomas, Bernard Zalc

Principal investigators

Michel Mallat, Carlos Parras, Charles-Félix Calvo

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

National Multiple Sclerosis Society, Agence nationale de recherche, Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du travail, Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques, TEVA - France.

Équipe

« Mouvements anormaux et ganglions de la base : physiopathologie et thérapeutique expérimentale »

Chef d'équipe

Marie Vidailhet, Stéphane Lehericy

Principal investigators

Bertrand Degos, Isabelle Arnulf, Sabine Meunier, Pierre Pouget, Emmanuel Flamand-Roze

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

Centre Hospitalier Chrétien, Agence nationale de recherche, AP-HP, Association Française de l'Hémiplégie Alternante, Association Française du Syndrome de Gilles de La Tourette, Biogen Idec Research Limited, Fondation AREVA, Fondation BETTENCOURT SCHUELLER, Fondation EDF, Fondation NRJ, Fondation Pierre Gilles de Gennes pour la Recherche, Fondation Thérèse et René Planiol, Fonds de dotation Pierre Bergé, FONDS PATRICK DE BROU DE LAURIERE, France Parkinson, INSERM - interface, INSERM - COSSEC, Institut National de la Recherche Agronomique, IP SANTE, IPSEN Innovation, LILLY, Merz Pharma, ORKYN, PHARMADOM ORKYN, Philippe Foundation, Quintiles Benefit France, Retrophin Inc., TEVA - France, UCB Pharma S.A, France.

Équipe

« Dissection optogénétique des circuits spinaux sous-tendant la locomotion »

Chef d'équipe

Claire Wyart

Principal investigators

Pierre-Luc Bardet
Hugues-Pascal Mousselard

Cette équipe a bénéficié du soutien de :

ICM, National Institutes of Health CARCEPT PREV, École des neurosciences Paris Ile-de-France, EMBO, European Commission, Fondation d'Entreprise Michelin, Fondation pour la recherche médicale, Philippe Foundation, Région Ile-de-France, RTRA - ENP, Servier, The Human Frontier Science Program Organization, Ville de Paris, Wings for Life Spinal Cord Research Foundation



La recherche —

LES PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES

De la performance des plateformes technologiques dépend la qualité des découvertes scientifiques. Révolutionnaire dans sa conception, innovant dans son organisation, l'ICM est aussi unique par ses équipements technologiques de pointe. Les chercheurs de l'ICM travaillent à différentes échelles : de la molécule (ADN, protéines...) à l'individu, en passant par la cellule. Pour chacune de ces échelles, des technologies innovantes sont mises à disposition des chercheurs et des cliniciens. Ce réseau de plateformes de l'ICM facilite la recherche translationnelle, avec une relation importante entre chercheurs et cliniciens.

• 66 —

Exploration moléculaire

• 68 —

Exploration cellulaire

• 72 —

Imagerie cellulaire

• 74 —

Exploration fonctionnelle

• 78 —

Exploration fonctionnelle préclinique

Phenoparc

• 80 —

Bioinformatique iCONICS

• 82 —

Centre de ressources biologiques

• 84 —

Le centre d'investigation clinique – CIC

• 88 —

Les applications de la recherche



#SÉQUENÇAGE
#THÉRAPIE GÉNIQUE
#OUTILS MOLÉCULAIRES

Le silo d'exploration moléculaire offre aux chercheurs académiques ou industriels des outils et des services pour l'analyse du génome avec la plateforme iGenSeq et pour la production de vecteurs viraux avec la plateforme iVector. Chaque projet soumis par les chercheurs est étudié afin d'évaluer sa faisabilité et d'optimiser sa conception. Ces deux plateformes ont reçu la certification ISO9001 en juin 2015.

iGenSeq-Plateforme de génotypage et de séquençage

Yannick Marie et Giovanni Stevanin

iGenSeq a pour rôle le séquençage et le génotypage du génome, c'est-à-dire la lecture des longues molécules d'ADN qui forment les chromosomes. Cette lecture permet d'analyser le génome, de détecter les éventuelles mutations des gènes et d'identifier de possibles associations entre ces mutations et la manifestation des maladies neurologiques.

QUELQUES ACTIVITÉS

- PCR en temps réel
- Séquençage
- Génotypage
- Purification et l'analyse d'acides nucléiques

iVector-Plateforme de vectorologie

Philippe Ravassard et André Sobczyk

iVector offre la possibilité de construire des outils moléculaires pour le transfert de gènes afin que les chercheurs puissent réaliser leurs expériences de manipulations génétiques *in vitro* (en dehors de l'organisme) ou *in vivo* (après injection dans un organisme à la manière d'un vaccin). Ces outils dérivent notamment de virus modifiés, inoffensifs, convertis en transporteurs de gènes. Ce type de technologie est à la base des thérapies géniques (portant sur les gènes) grâce auxquelles les chercheurs de l'ICM espèrent « réparer » l'ADN malade des patients.

QU'EST-CE QU'UN VECTEUR VIRAL ?

Un vecteur viral est une particule virale rendue inoffensive qui transporte un gène artificiellement modifié. Grâce à ce transporteur, le gène d'intérêt est ainsi intégré et exprimé par la cellule cible. Les vecteurs utilisés peuvent dériver de virus animaux ou végétaux modifiés.

QUELLES SONT LES APPLICATIONS ?

Recherche fondamentale : les vecteurs viraux sont utilisés pour créer des modèles cellulaires ou expérimentaux des pathologies humaines afin d'étudier leurs mécanismes pour mieux les diagnostiquer et les traiter

Thérapie Génique : les vecteurs viraux transportent des gènes « réparateurs » dans les cellules ou tissus d'une personne atteinte d'une maladie génétique dans le but de la traiter.
Immunothérapie adoptive : les vecteurs viraux sont utilisés pour modifier *ex-vivo* (en dehors de l'organisme), spécifiquement selon le type de cancer à traiter, les lymphocytes T d'un patient (CAR-T). Le patient, chez lequel le prélèvement de ces cellules aura été effectué, recevra lors d'une réinjection appelée autologue ses propres cellules modifiées permettant de traiter son cancer.



DES CONDITIONS DE SÉCURITÉ DRASTIQUES

Manipuler des vecteurs viraux impose des normes rigoureuses à respecter : les laboratoires correspondent à des installations de biosécurité de niveau 2 et 3 (BSL2 et BSL3) pour éviter toute dissémination de particules virales dans l'environnement.

QUELQUES ACTIVITÉS

- Conception et construction de vecteurs viraux et non viraux
- Conseils techniques et réglementaires pour la conception, la production et l'utilisation de vecteurs viraux



#CELLULES SOUCHES
#ENREGISTREMENT DE L'ACTIVITÉ DES CELLULES
#HISTOLOGIE

Les recherches au sein de l'ICM nécessitent la mise en place de cultures de cellules facilement manipulables pour reproduire, de manière simplifiée, les mécanismes des pathologies nerveuses. Ces travaux requièrent d'enregistrer l'activité des cellules neuronales afin d'évaluer de possibles anomalies de transmission du signal électrique, de manipuler des cellules « souches » rendues pluripotentes pour produire d'authentiques cellules nerveuses ou gliales, et aussi d'analyser le dysfonctionnement cellulaire pathologique par des techniques d'imagerie de fluorescence sur cellules vivantes ou fixées. Le travail des chercheurs est facilité par la possibilité qu'ils ont d'utiliser des appareils à la pointe de la technologie, en particulier, un robot de culture cellulaire et des microscopes automatisés pour l'acquisition d'images à haut-débit, et leur analyse quantitative. Lorsque l'on s'intéresse au fonctionnement ou au dysfonctionnement du cerveau dans sa globalité, des techniques d'histologie sur coupes de tissu permettent d'évaluer l'intégrité des populations de neurones et de cellules gliales, au sein de différentes régions cérébrales. Pour qu'elles soient totalement efficaces, ces techniques nécessitent, au préalable, un marquage des cellules d'intérêt grâce à des anticorps ou à des colorations spécifiques. Dorénavant, la visualisation des structures cérébrales peut aussi se faire en 3D, sur du tissu cérébral rendu transparent par une technique, dite de clarification. Le silo exploration cellulaire est composé de quatre plateformes :

CELIS – Plateforme de culture cellulaire

Patrick-Pierre Michel et Laetitia Strehl

Cette plateforme offre une très large gamme de modèles cellulaires, ainsi que des technologies de pointe, d'une part pour réaliser des projets expérimentaux sur des pathologies du cerveau et de la moelle épinière et, d'autre part, pour effectuer le criblage de petites molécules, à la recherche de candidats médicaments pour ces pathologies.

QUELQUES ACTIVITÉS

- Étude des mécanismes des maladies neurodégénératives et démyélinisantes et des pathologies de la jonction neuromusculaire sur des modèles de cultures cellulaires ou des tranches de tissu cérébral
- Culture cellulaire automatisée pour le criblage de candidats médicaments
- Imagerie de fluorescence automatisée pour une analyse fine des mécanismes physiopathologiques, à l'échelle cellulaire

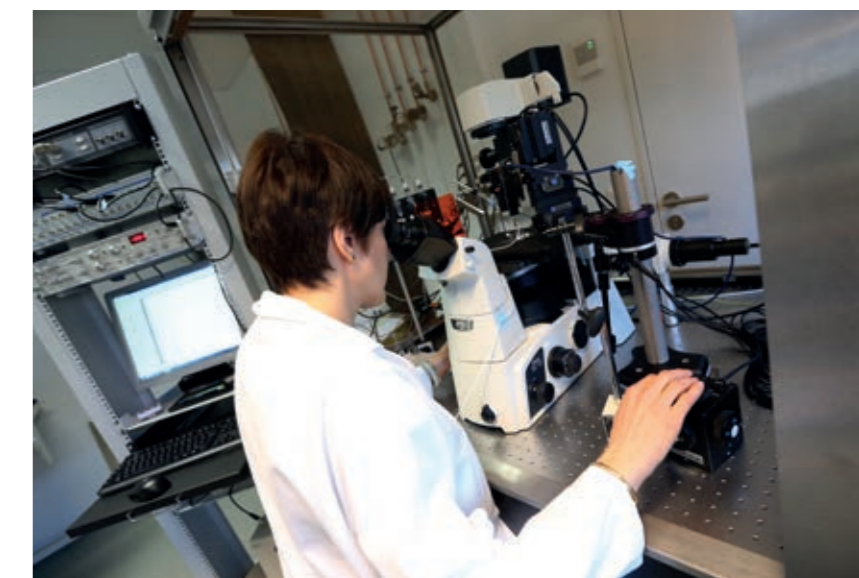
CELIS-E-PHYS, plateforme d'électrophysiologie

Carine Dalle et Patrick-Pierre Michel

CELIS-E-PHYS offre des services de haut niveau aux chercheurs et aux industriels ayant besoin de données en électrophysiologie *in vitro*. La plateforme possède un équipement de pointe pour enregistrer l'activité électrique des cellules dans différentes conditions expérimentales (cellules isolées, coupe de tissu). La plateforme est ainsi impliquée dans de nombreux projets de recherche innovant allant de la caractérisation fonctionnelle de canalopathies à celle des neurones dérivés de cellules pluripotentes humaines induites (iPSC). Ce type de données est indispensable à toutes études en neurosciences portant sur les propriétés biophysiques des canaux ioniques, la caractérisation fonctionnelle de tout type cellulaire et de façon générale à l'étude de la plasticité synaptique du système nerveux.

QUELQUES ACTIVITÉS

- Génération de données d'électrophysiologie
- Conseils spécialisés en électrophysiologie
- Formation des étudiants et ingénieurs aux techniques d'électrophysiologie



CELIS-iPS, Plateforme de production de cellules souches pluripotentes induites humaines

Delphine Bohl, Patrick-Pierre Michel et Stéphanie Bigou

Cette plateforme propose à la fois un service de prestation pour la génération de cellules souches pluripotentes induites humaines (iPS) et un service de formation et de conseils pour la culture de ces cellules. CELIS-iPS innove continuellement pour offrir de nouveaux outils et méthodologies.

C'EST QUOI UNE CELLULE SOUCHE PLURIPOTENTE ?

Les cellules souches sont naturellement présentes chez l'embryon et dans certains organes ou tissus adultes. Les cellules souches dites pluripotentes peuvent se multiplier à l'infini et se différencier en n'importe quel type de cellules de l'organisme, dont des cellules du système nerveux central telles que des neurones et des astrocytes.

QUELLES SONT LES APPLICATIONS ?

Les cellules souches pluripotentes induites humaines appelées iPSc sont produites puis différenciées en cellules d'intérêt afin de mimer, dans une boîte de culture, les maladies dégénératives du cerveau et de la moelle épinière. Cette technique permet de générer des cellules humaines qui ne sont pas accessibles autrement comme les neurones et de mieux comprendre, les mécanismes moléculaires et cellulaires à l'origine de ces affections et d'identifier des molécules ayant un intérêt thérapeutique.

QUELQUES ACTIVITÉS

- Génération et caractérisation complète de cellules iPSc
- Conseils spécialisés en électrophysiologie
- Formation des étudiants et ingénieurs aux techniques d'électrophysiologie
- Conseil scientifique et technique pour les utilisateurs

Histomics

Benoit Delatour et Annick Prigent

Histomics est une plateforme technologique en libre accès (location d'équipements) et qui réalise également des prestations de services. Les études histologiques sont effectuées grâce à des outils spécifiques pour couper les tissus (ultramicrotomes, cryostats, microtomes à congélation etc.) et pour traiter les échantillons (chambre de démasquage des protéines, le système de « transparensation » qui permet de rendre les tissus transparents etc.).

C'EST QUOI UN ÉCHANTILLON HISTOLOGIQUE ?

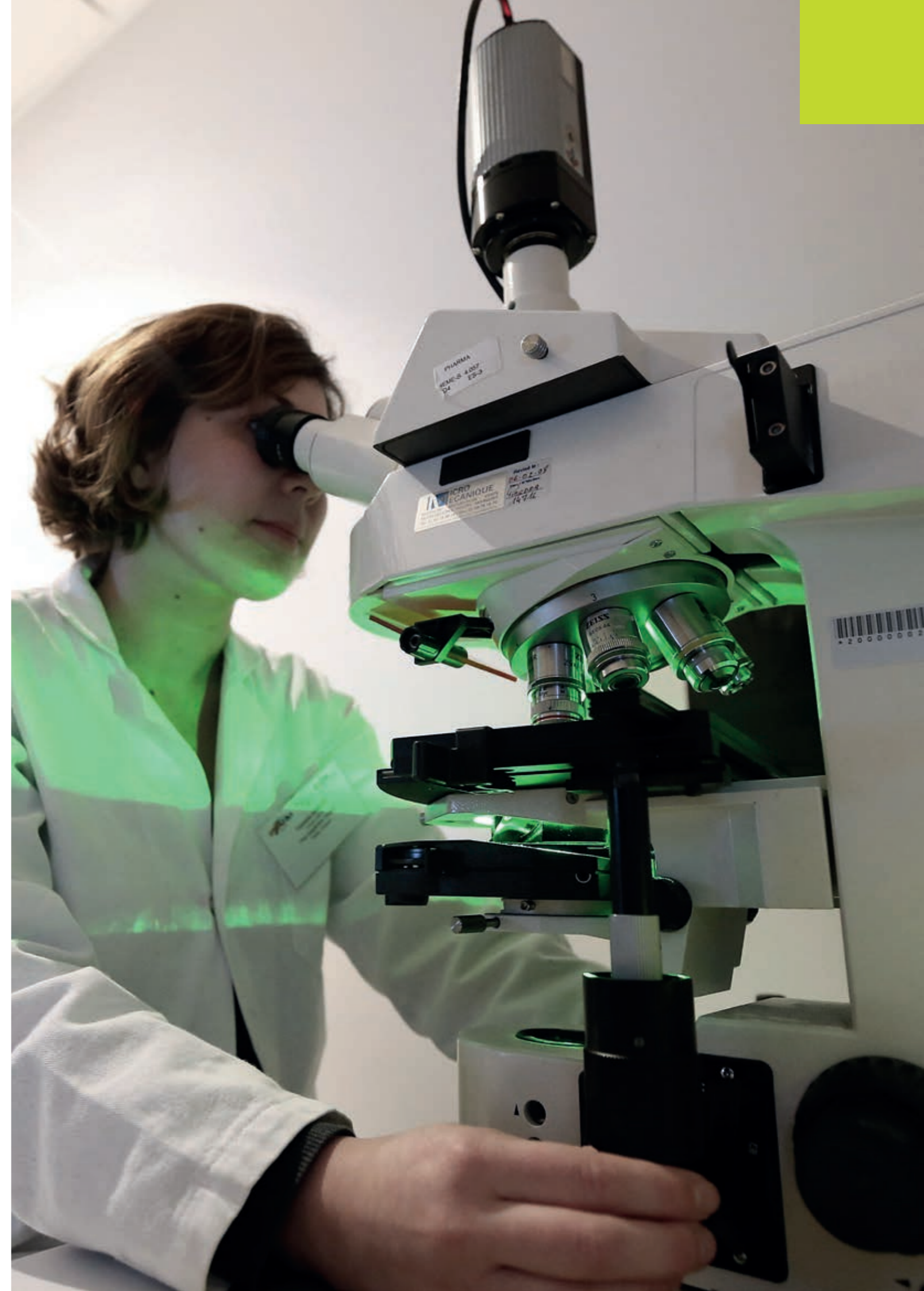
Un échantillon histologique est un échantillon d'un tissu biologique ou d'un organe.

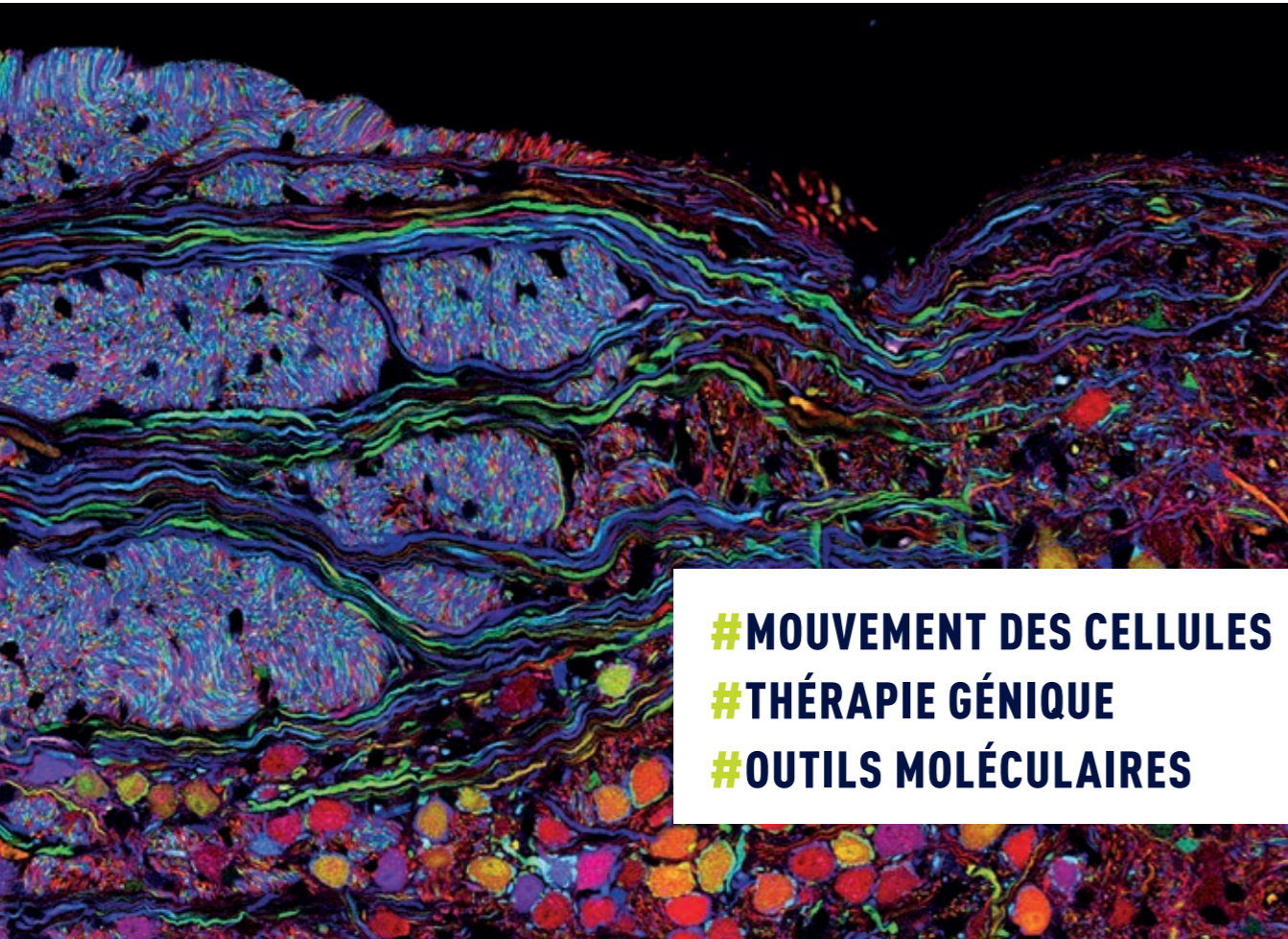
APPLICATION

L'étude microscopique de la structure de l'échantillon permet de comprendre le fonctionnement normal ou pathologique du tissu ou de l'organe étudié.

QUELQUES ACTIVITÉS

- Mise à disposition d'équipements et de réactifs pour les utilisateurs autonomes
- Formation aux différentes techniques histologiques
- Conseil par la mise au point ou l'élaboration de protocoles expérimentaux.
- Collaboration sur des projets spécifiques.





#MOUVEMENT DES CELLULES
#THÉRAPIE GÉNIQUE
#OUTILS MOLÉCULAIRES

Au sein de l'ICM, un groupe de plateformes est entièrement dédié à l'imagerie cellulaire et tissulaire. Constitué de la plateforme d'acquisition d'images, de la microscopie bi-photon optogénétique et de la plateforme PICPS (plateforme d'imagerie cellulaire Pitié-Salpêtrière), ces plateformes permettent l'accès à des techniques parmi les plus récentes grâce à un matériel d'imagerie de pointe :

- la microscopie classique : observation d'éléments microscopiques dans les tissus ;
- la vidéomicroscopie permettant de suivre les mouvements cellulaires en temps réel ;
- la microscopie à fluorescence : observation de molécules, de cellules ou coupes de tissus grâce au phénomène de fluorescence qui permet de mettre en évidence les éléments que l'on veut observer. Elle comprend la microscopie à fluorescence classique, la microscopie confocale à balayage laser, la microscopie bi-photonique, la microscopie confocale à disque tournant ;
- la microscopie électronique à transmission permet d'observer à très haute résolution les différents compartiments de la cellule (organites, virus, cristaux, molécules).

Acquisition d'image

Anne Baron-Van Evercooren et Corinne Bachelin

Cette plateforme propose aux chercheurs l'utilisation de matériels technologiques innovants tels que la microscopie en 3 dimensions et la mise à disposition de Scanners de lames.

Microscopie bi-photon optogénétique

Claire Wyart

Cette plateforme développe des méthodes sophistiquées pour contrôler optiquement l'activité des neurones *in vivo*, l'optogénétique.

QU'EST QUE L'OPTOGÉNÉTIQUE ?

L'optogénétique correspond à un nouveau domaine de recherche et d'application, associant l'optique à la génétique. L'optogénétique permet de rendre des neurones sensibles à la lumière en combinant le génie génétique et l'optique.

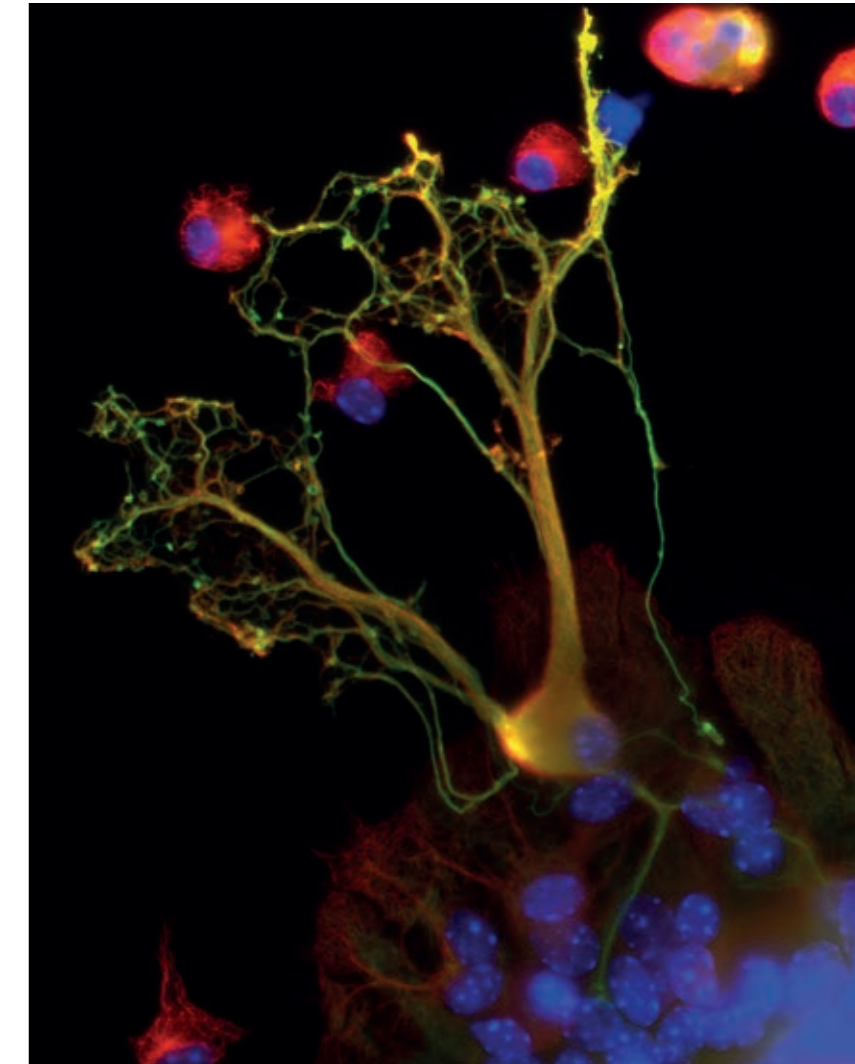
QUELLES SONT LES APPLICATIONS ?

Cette méthode permet de stimuler spécifiquement un type de neurones afin de comprendre son rôle dans le développement et le fonctionnement du système nerveux.

PICPS-Plateforme d'imagerie cellulaire Pitié-Salpêtrière

Anne Baron-Van Evercooren et Claude-Marie Bachelet

Picps met à la disposition de la communauté scientifique du site des matériels performants, du conseil, de la formation et de l'assistance en microscopie et en imagerie cellulaire.





#IMAGERIE
#COMPORTEMENT
#ACTIVITÉ CÉRÉBRALE

Les plateformes d'exploration fonctionnelle permettent de réaliser des investigations sur l'organisme vivant (*in vivo*), de manière non invasive en respectant l'intégrité du sujet. Elles sont donc particulièrement adaptées aux sujets humains – patients ou volontaires sains. Ces plateformes présentent trois axes de recherche principaux :

- la recherche clinique : étude des grandes pathologies du système nerveux et développement de traitements innovants ;
- la recherche en sciences cognitives : compréhension du fonctionnement du cerveau et étude des bases neurales de la pensée, du comportement et du vieillissement ;
- la recherche sur le traitement du signal et de l'image : développement de nouvelles méthodes d'acquisition et de traitement des données de l'activité et de l'imagerie cérébrale.

Les plateformes d'exploration fonctionnelle mettent en œuvre des techniques d'enregistrement de l'activité cérébrale avec des techniques d'Electroencéphalographie extracérébraux (EEG) ou intracérébraux (LFP), de MagnétoEncéphaloGraphie (MEG), et d'imagerie à haute résolution avec l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et de stimulations cérébrales non-invasives permettant de moduler l'activité de réseaux cérébraux (stimulation électrique, tDCS, ou magnétique, TMS, transcrânienne).

CENIR-IRM humain – Plateforme de neuroimagerie pour la recherche

Stéphane Lehericy et Eric Bardinet

Le CENIR-IRM (Centre de Neuro-Imagerie de Recherche) est la plateforme principale d'IRM pour l'imagerie *in vivo*. Avec une expertise dans les domaines des maladies neurodégénératives, des neurosciences cognitives et de l'analyse d'images, le CENIR propose aux chercheurs académiques et aux industriels des outils d'imagerie de haute qualité pour la recherche sur le cerveau et sur la moelle épinière.

CENIR-MEG/EEG-Plateforme de MEG et d'EEG pour des projets de recherche en neuroscience

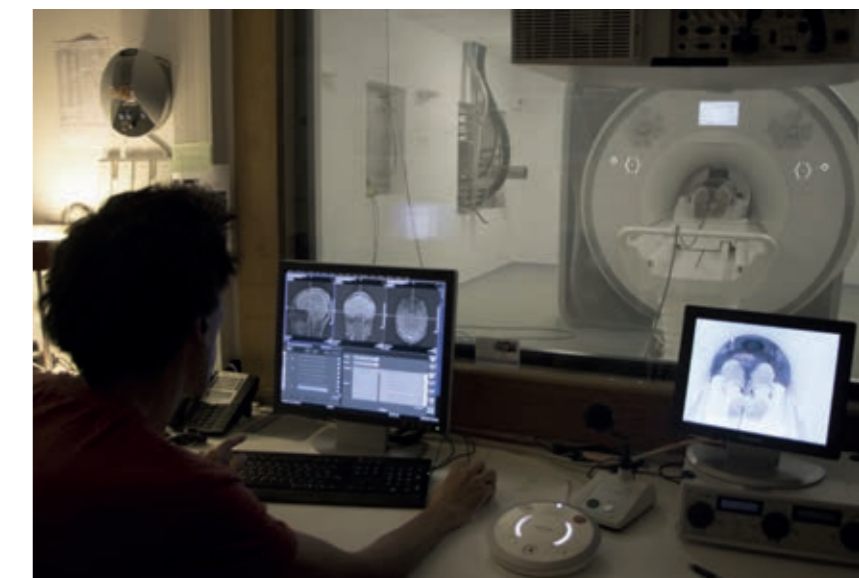
Nathalie George et Denis Schwartz

La plateforme CENIR-MEG/EEG est dédiée au développement de méthodes non-invasives qui permettent la visualisation de l'activité cérébrale avec une précision temporelle de l'ordre de la milliseconde. On peut donc grâce à cet équipement suivre les flux d'informations entre différentes aires cérébrales pour des processus normaux ou pathologiques comme des maladies neurologiques ou psychiatriques. Grâce à ces équipements de pointe, cette équipe assiste ses partenaires académiques et industriels pour élaborer et conduire leurs recherches cliniques ou fondamentales et analyser les données obtenues.

CENIR-STIM – Plateforme de stéréotaxie

Jérôme Yelnik, Carine Karachi et Sara Fernandez Vidal

CENIR-STIM offre un support d'analyse et de développement logiciel à partir de données d'imagerie stéréotaxiques (utilisées entre autre pour la stimulation cérébrale profonde, les épilepsies résistantes aux médicaments et la radiochirurgie), en offrant par exemple des outils de localisation stéréotaxique des structures cérébrales profondes aux cliniciens. L'Atlas YeB développé par Jérôme Yelnik et Eric Bardinet est un support puissant pour l'analyse des données. La plateforme est impliquée dans plusieurs protocoles de stimulation cérébrale profonde (SCP), en collaboration avec d'autres instituts de recherche et avec l'industrie.





CENIR-PANAM – Plateforme de physiologie et d'analyse de mouvement

Jean-Charles Lamy et Marie-Laure Welter

La plateforme CENIR-PANAM a une mission double :

- 1 • la recherche clinique et thérapeutique à l'aide de stimulations cérébrales non-invasives dans des maladies neurologiques et psychiatriques ;
- 2 • l'étude du contrôle moteur, dont la marche et l'équilibre couplée à des enregistrements intracérébraux chez des patients atteints de maladies neurologiques ;
- 3 • la multidisciplinarité avec le couplage des différentes techniques (i.e., TMS / EEG, tDCS / IRM, LFP / MEG...) permettant de relier les modifications de l'activité cérébrale à un comportement moteur ou cognitif.

CENIR-IRM petit animal – Plateforme IRM pour petits animaux

Alexandra Petiet et Mathieu Santin

La plateforme CENIR-IRM petit animal est dédiée à l'imagerie de modèles expérimentaux de maladies (chez le rongeur). Un très fort champ magnétique, associé à des antennes radio-fréquences de haute qualité, à une large gamme de protocoles d'imagerie et à l'analyse des données, offrent une plateforme de qualité pour l'imagerie chez les petits animaux. L'imagerie expérimentale permet notamment l'évaluation de nouveaux biomarqueurs, l'étude des mécanismes pathologiques, et l'évaluation de nouvelles

molécules thérapeutiques. L'ensemble de ces travaux a pour but d'être transposable efficacement à l'homme afin d'améliorer la compréhension des maladies du système nerveux central et d'accélérer la mise au point de nouvelles thérapies.

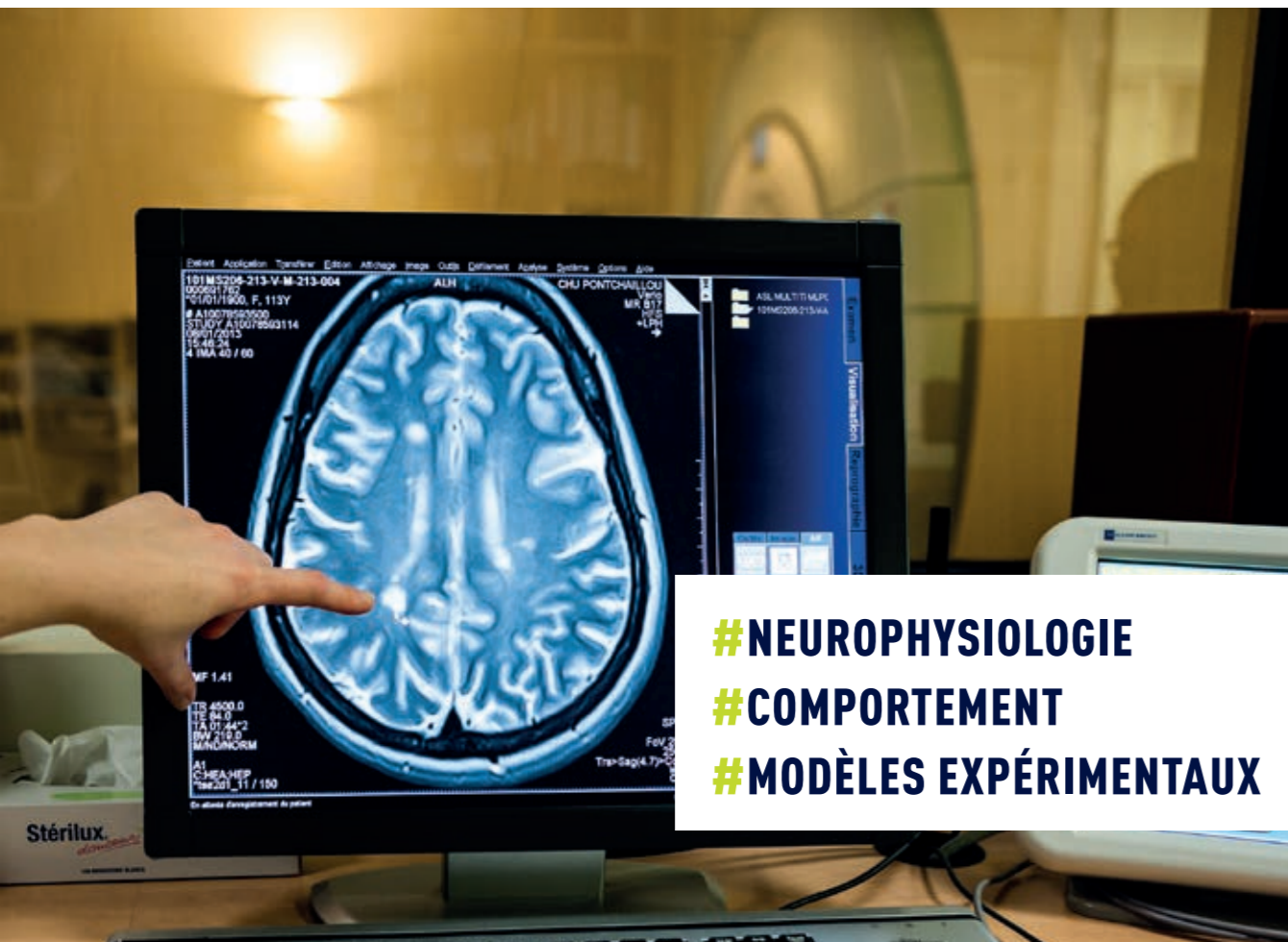
PRISME – Plateforme d'exploration du comportement humain

Mathias Pessiglione, Philippe Fossati et Pierre Leboucher

PRISME est la plateforme de l'ICM dédiée à l'exploration fonctionnelle du comportement humain. Elle comprend deux entités :

- 1 • PRISME-Réalité Virtuelle développe et adapte de nouveaux modèles de réalité virtuelle pour les neurosciences comportementales et cognitives. La plateforme met également en place de nouveaux équipements et de nouveaux protocoles thérapeutiques appliqués aux maladies neuropsychiatriques ;
- 2 • PRISME-Vie Réelle est destinée à l'étude des fonctions cognitives, du comportement humain et des interactions sociales dans des conditions écologiques. Il s'agit principalement de : tester les sujets en grand nombre pour une meilleure estimation de la population générale, de mettre en place des environnements proches de ceux rencontrés dans la vie de tous les jours, d'utiliser des systèmes de mesure sans fil pour que les participants soient libres de leurs mouvements. Les partenaires académiques et industriels peuvent accéder aux équipements et sont aidés par l'équipe à élaborer les protocoles appropriés.





#NEUROPHYSIOLOGIE
#COMPORTEMENT
#MODÈLES EXPÉRIMENTAUX

Les équipements et experts présents sur la plateforme PHENOPARC représentent un support à la recherche pour les équipes internes et externes à l'ICM de très haute qualité.

PHENO-ICMice – Plateforme modèle rongeur

Nadège Sarrazin et Brahim Nait Oumesmar

La plateforme PHENO-ICMice dispose de 1500m² dédiés à la création et au phénotypage de nouveaux modèles rongeurs, rat et souris. Les principaux domaines de recherche développés sur la plateforme sont l'étude des maladies d'Alzheimer, de Parkinson, Épilepsie, Sclérose en plaques, SLA et Huntington. La plateforme est dotée d'experts scientifiques et techniques ainsi que de dispositifs expérimentaux de pointe pour aider les équipes de recherche en réalisant des prestations sur demande. La veille sanitaire et le bien-être animal est une priorité dans le fonctionnement de la plateforme.



PHENO-ZFish – Plateforme modèle poisson zèbre

Sophie Nunes Figueiredo et Claire Wyart

Cette plateforme est dédiée à la recherche préclinique sur le poisson zèbre. Avec plus de 30 000 poissons adultes hébergés et la présence d'équipements de pointe, les équipes de recherche peuvent réaliser : de l'imagerie à l'échelle du nanomètre, des tests comportementaux, mais aussi de l'optogénétique (technique de pointe qui permet d'activer à distance et par la lumière des neurones cibles). Du personnel hautement qualifié assurent quotidiennement la veille sanitaire ainsi que le bien-être animal, et réalisent sur demande des prestations.

POURQUOI TRAVAILLER SUR LE POISSON ZÈBRE ?

Le poisson zèbre est un vertébré qui partage 70 % de son patrimoine génétique avec l'Homme. L'un de ses nombreux avantages, est le développement rapide de son système nerveux, permettant par exemple, de tester le potentiel thérapeutique de molécules. De par sa transparence, ce petit animal est particulièrement adapté à toutes les techniques d'imagerie et à l'optogénétique.

QUELQUES ACTIVITÉS

- Consulting, formation et prestation auprès de la communauté scientifique publique ou privée
- Comportement : locomotion, anxiété, dépression, mémoire, motricité, douleur...
- Neurophysiologie : enregistrement EEG, EMG, optogénétique...
- Autres : injections, prélèvements biologiques...

QUELQUES ACTIVITÉS

- Consulting, formation et prestation auprès de la communauté scientifique publique ou privée
- Élevage des poissons (croisements, récolte des œufs)
- Transgénèse et mutagenèse
- Immunohistochimie et *in situ*
- Fécondation *in vitro*



#BASES DE DONNÉES
#INTÉGRATION MULTIMODALE
#BIOINFORMATIQUE/BIOSTATISTIQUE

Au cours des deux dernières décennies, la recherche en neurosciences a été témoin d'une explosion spectaculaire des données recueillies dans les laboratoires. Recueillir des observations est une chose, les analyser et les comprendre pour mettre au point de nouvelles thérapies en est une autre. Le rôle du silo de Bioinformatique iCONICS est d'assurer la collecte de ces données de provenances diverses, puis leur stockage, leur organisation et la mise à disposition d'outils de gestion de ces données, afin de pouvoir les analyser et les interpréter à l'aide de méthodes spécialisées et de statistiques élaborées. Le silo iCONICS offre aux chercheurs et aux cliniciens un soutien analytique et crée des logiciels innovants. Cette plateforme comporte deux équipes.

Bases de données et Datawarehouse

Laure Seux et Bertrand Fontaine

L'équipe « Bases de données et Datawarehouse » rassemble les données dans des bases, toutes conçues sur le même modèle, lesquelles permettent de formater et gérer quotidiennement ces informations (clinique, génétique, imagerie, diagnostic, neuropsychologie, environnement, images, évolution de maladies, données brutes et analysées...), obtenues sur des patients atteints d'une pathologie ou non. Elle prépare ensuite ces données dans l'entrepôt de données (datawarehouse) pour leur exploitation statistique et fournit aux équipes des outils de première analyse.

Bioinformatique/Biostatistique

Ivan Moszer et Bertrand Fontaine

L'équipe « Bioinformatique/Biostatistique » développe deux types d'expertises :

- Le traitement de données génétiques/-omiques (génomique, transcriptomique, épigénomique), en particulier issues du séquençage à haut débit, par la mise à disposition d'outils logiciels et l'accompagnement de projets ;
- La biostatistique, avec un accent spécifique sur la conception et la mise en oeuvre de méthodologies avancées pour l'intégration de données multimodales (observations cliniques, génétiques/ omiques et neuro-imagerie).

DATAWAREHOUSE ET DATAMART ?

Un datawarehouse est un entrepôt de données ; il regroupe la majeure partie des informations des autres bases. Son but est de servir de référence unique et de permettre d'alimenter des datamarts, dédiés à des analyses de données précises.

QUELQUES ACTIVITÉS

- Mise en place de l'architecture pour les bases de données et les fichiers associés
- Installation et configuration de bases de données
- Développement d'interfaces Web sécurisées
- Conception de datawarehouse et datamarts
- Intégrations et transformations de données
- Développement de rapports dynamiques (BI)

QUELQUES ACTIVITÉS

- Offrir des conseils méthodologiques et une expertise dans la conception et l'interprétation d'études biomédicales
- Définir, appliquer et rendre accessible des procédures pour le traitement de données -omiques à haut débit
- Élaborer et appliquer des méthodes biostatistiques (en particulier des stratégies pour l'analyse intégrée de données multimodales)



#BANQUE D'ADN
#RESSOURCES BIOLOGIQUES
#TUMOROTHÈQUE

Les prélèvements effectués sur des patients lors de prises de sang, de biopsies, ou d'actes chirurgicaux représentent une source d'information extrêmement précieuse pour la recherche contre les maladies. L'ICM abrite 3 biobanques dont l'activité consiste à gérer ces ressources biologiques (échantillons biologiques et données associées), c'est-à-dire les collecter, les enregistrer, les traiter, les conserver et les mettre à disposition des chercheurs. Cette activité est strictement réglementée dans le respect des patients par les lois de bio-éthique et est soumise à l'accord d'un comité de protection de personnes (CPP). Les 3 Centres de Ressources Biologiques (CRB) de l'ICM sont certifiés pour leur assurance qualité selon la norme AFNOR NF S96-900. Ils sont également partenaires du réseau BioCollections de CRB en neurosciences pour la mutualisation et la valorisation des collections, ainsi que de l'infrastructure nationale BioBanques.

La banque d'ADN et de cellules

Alexis Brice, Alexandra Durr et Sylvie Forlani

Créée en 1990 et certifiée selon la norme NF S96-900 depuis 2009, la banque d'ADN et de cellules-ICM gère un ensemble de collections de ressources biologiques pour des projets de recherche médicale concernant en majorité des maladies neurologiques et psychiatriques. Ces collections regroupent les ressources biologiques issues de plus de 52 000 patients et témoins représentant environ 220 000 échantillons (ADNs extraits, cellules et fluides sanguins, fibroblastes), collectées depuis la création de la banque et augmentées en moyenne de 3500 nouveaux prélèvements par an. Elles font partie des collections les plus importantes au niveau mondial, notamment pour des pathologies telles que la maladie de Parkinson, les démences fronto-temporales, l'autisme et certaines maladies rares comme les dégénérescences spino-cérébelleuses. En 2015, la banque est impliquée dans 46 projets de recherches nationaux et internationaux. Elle dispose de grands équipements dont un extracteur automatique d'ADN.

Centre de ressources biologiques du réseau Français d'étude génétique de la sclérose en plaques (CRB-REFGENSEP) (ANR BB-0033-00019)

Bertrand Fontaine et Isabelle Rebeix

Le CRB-REFGENSEP est une banque de prélèvements dédiée à la sclérose en plaques (SEP), maladie à fort impact socio-économique. Comme pour les autres banques de l'ICM, les prélèvements mis à la disposition des chercheurs permettent de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie, améliorer les traitements existants, identifier de nouveaux traitements curatifs et affiner le pronostic d'évolution du handicap. Au cours des 6 dernières années le centre a distribué plus de 20 000 échantillons. Ces derniers proviennent de familles dites trios (un enfant atteint et ses 2 parents), multiplex (plusieurs membres d'une même fratrie atteints de sclérose), de cas sporadiques et de sujets sains servant de contrôles pour déterminer les spécificités liées à la maladie. En 2015, l'ADN de 2 700 patients, de 1 739 apparentés sains et de 700 patients-témoins était à la disposition de la communauté scientifique. Chaque ADN est associé à des données cliniques détaillées spécifiques à la SEP et à des données génétiques. Le centre est lui aussi certifié conforme à la norme NF-S 96-900, spécifique des centres de ressources biologiques. Depuis 2015, le CRB-REFGENSEP est le centre de ressources national gestionnaire de l'ADN d'un projet national visant à collecter les ressources biologiques et les données cliniques de 30 000 patients atteints de SEP.

La Tumorothèque : OncoNeuroTek

Jean-Yves Delattre, Marc Sanson et Yannik Marie

La tumorothèque, OncoNeuroTek, est une banque de ressources biologiques (AP-HP) spécialisée dans les échantillons provenant de patients atteints de tumeurs cérébrales. Il s'agit de la plus importante biobanque de tumeurs cérébrales d'Europe, avec environ 17 300 patients inclus. Cette importance est due à sa localisation sur le site de la Pitié-Salpêtrière. La banque recueille en effet des échantillons localement, et l'hôpital est l'un des plus grands centres européens pour le diagnostic et le traitement des tumeurs cérébrales. OncoNeuroTek recueille, annoté et conserve des échantillons issus de patients atteints de tumeurs cérébrales. Elle permet ainsi de constituer depuis plus de 15 ans, une collection de tissus, mais également de produits dérivés tels que les ADN et ARN tumoraux, les ADN constitutionnels et les plasmas. L'ensemble de ces échantillons et les annotations clinico-biologiques associées sont stockés dans une base de données unique, permettant le recensement et l'extraction des critères nécessaires aux projets adossés à la tumorothèque. Afin de valoriser la qualité de ses activités et le professionnalisme de ses membres, la tumorothèque OncoNeuroTek suit, depuis 2012, les principes et exigences de la norme française NF S 96-900, spécifique aux centres de ressources biologiques. Après deux ans de mise en place d'un système qualité correct et viable, la tumorothèque a été certifiée par l'AFNOR, organisme national de normalisation, certification, édition et formation. Depuis l'intégration de la tumorothèque OncoNeuroTek au sein de l'ICM, 16 collaborations ont vu le jour avec des équipes de recherches de tous horizons : régionales, nationales et internationales.



Pr Jean-Christophe CORVOL

Au premier étage de l'ICM, le Centre d'Investigation Clinique (AP-HP) représente une passerelle exceptionnelle entre recherche et soins et offre des traitements innovants aux patients touchés par des maladies neurologiques. Décryptage des essais thérapeutiques en cours en 2015 et des espoirs pour demain avec le Pr Jean-Christophe Corvol.

...

Directeur du Centre d'Investigation Clinique à l'ICM

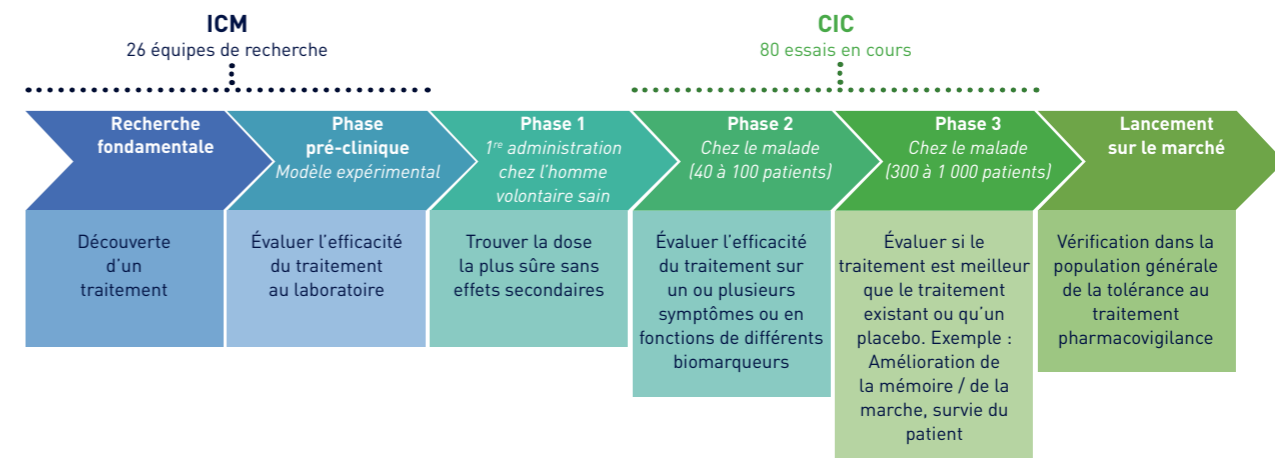
« Grâce à l'implantation du CIC au sein de l'ICM et de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, centre de référence pour de nombreuses maladies neurologiques et maladies rares, nous facilitons l'accès des patients aux dernières innovations médicales. »

Le CIC s'intègre au cœur d'un bâtiment dédié à la recherche, pouvez-vous nous rappeler le fonctionnement du CIC ? Son originalité ? Ses missions ?

Le CIC est une plateforme de recherche clinique à l'interface entre les chercheurs de l'ICM, les neurologues et les psychiatres de l'hôpital. Ses objectifs sont, d'une part de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau et des pathologies qui touchent le système nerveux chez l'homme et, d'autre part de transférer chez l'homme les découvertes réalisées par les chercheurs dans des modèles expérimentaux, afin d'améliorer la prise en charge des patients sur le plan diagnostique ou thérapeutique.

En quoi l'implantation du CIC dans le bâtiment de l'ICM et au cœur de la Pitié-Salpêtrière influence-t-elle son activité ?

Le CIC est situé dans le bâtiment de l'ICM, donc au cœur de la recherche, et a une antenne dans le pôle des Maladies du Système Nerveux de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière. Nous pouvons donc exporter facilement les technologies du laboratoire au lit du patient. Cette implantation mixte, à la fois dans la structure de soin de l'hôpital et dans la structure de recherche de l'ICM permet d'avoir des rencontres régulières entre les médecins et les chercheurs sur une thématique donnée. Les médecins et les patients ont accès aux plateformes techniques et aux innovations thérapeutiques de l'ICM. La prise en charge des patients est facilitée par le personnel médical et paramédical du CIC.



Comment un essai clinique s'inscrit-il dans le processus de la recherche scientifique ?

La recherche clinique s'inscrit dans le continuum de la recherche biomédicale qui va de la compréhension des mécanismes d'une pathologie et de l'identification de solutions thérapeutiques à l'évaluation de l'efficacité du traitement candidat chez les patients. Certaines études visent également à mieux comprendre le fonctionnement du cerveau chez l'homme. Quelles sont les régions impliquées dans la motivation, dans la lecture ? Quelles structures cérébrales contrôlent nos mouvements ? Quels sont les réseaux de neurones qui communiquent ensemble ? Les chercheurs et cliniciens de l'ICM apportent des réponses à ces questions grâce à l'utilisation de technologies de pointe qui permettent d'explorer le cerveau comme l'imagerie par IRM, l'électrophysiologie et la magnétoencéphalographie.

Vous êtes neurologue et directeur du CIC, quel est votre rôle au sein du CIC ?

Mon rôle est de m'assurer que la stratégie scientifique et médicale du CIC est cohérente avec celle de l'ICM et de l'hôpital, de partager mon expertise méthodologique sur la réalisation des études, et de m'assurer du respect des règles de sécurité, de qualité et d'éthique indispensables à la réalisation d'études de recherche chez l'homme.

...

Des conditions de réglementation drastiques : responsabilité, traçabilité, sécurité

Toutes les études sont soumises pour approbation à deux instances en France :

- Le comité de protection des personnes qui donne un avis sur l'éthique de l'étude ;
- L'agence du médicament, l'ANSM, qui donne un avis sur la sécurité de l'étude.

Par ailleurs, toutes les études sont examinées par un comité interne au CIC avant leur réalisation. Les personnels du CIC sont formés aux règles de Bonnes Pratiques de la recherche clinique.

Une semaine très rythmée avec Jean-Christophe Corvol

- Des consultations de neurologie dans le domaine de la maladie de Parkinson et maladies apparentées
- L'inclusion de patients et leur évaluation dans les études cliniques
- Des rencontres avec les chercheurs de l'ICM, des médecins de l'Hôpital et les industriels pour la mise en place de nouvelles études
- La gestion avec le personnel paramédical des processus qualité et de la continuité des soins
- L'élaboration d'outils innovants pour l'évaluation des maladies neurologiques

Le CIC en chiffres

4 médecins	11 fauteuils d'hôpital de jour
8 infirmières de recherche	6 boîtes de consultation
3 aides-soignantes	2 laboratoire pour le stockage et l'analyse des échantillons biologiques
3 techniciens de laboratoire	1 expertise méthodologique pour la mise au point et la réalisation des études cliniques (choix des patients inclus dans l'essai, durée de l'étude, doses utilisées...)
2 chefs de projet	80 essais cliniques en cours
4 techniciennes d'étude clinique	Des contacts quotidiens avec 650 chercheurs
1 interne en pharmacie	3 000 patients bénéficiant des études cliniques
6 lits d'hospitalisation	

2015 AU CIC EN TROIS FAITS MARQUANTS

Découverte d'un nouveau gène impliqué dans la maladie de Parkinson grâce à une collaboration entre les médecins neurologues et généticiens pour la collecte des échantillons d'ADN et l'évaluation des patients et des équipes de l'ICM qui ont identifié le gène VPS13C et ont testé sa pertinence dans des modèles expérimentaux. Ce projet a été coordonné par le Pr Alexis Brice et Suzanne Lesage

Efficacité d'un médicament contre les symptômes de la dystonie myoclonique, pour laquelle il n'existe aucune thérapie aujourd'hui. Cette maladie rare qui reflète un mauvais contrôle des mouvements par le cerveau, entraînent des contractions anormales des muscles. Il s'agit du repositionnement d'un médicament utilisé aujourd'hui pour traiter certaines formes d'épilepsies. Cet essai a été centralisé à l'ICM et coordonné par le Pr Emmanuel Flament-Roze.

Les premiers médicaments contre les formes progressives de la sclérose en plaques. Une étude de phase III, coordonnée par le Dr Caroline Papeix en collaboration avec Roche a montré l'efficacité de l'Ocrelizumab, qui agit en modulant le système immunitaire. Une autre étude menée sur 154 patients par MEDDAY, start-up fondée par le Dr Frédéric Sedel et Guillaume Brion, a montré l'efficacité de la biotine sur la progression de la maladie et l'amélioration de l'état de santé des patients. Ces résultats sont très encourageants quant à la mise sur le marché d'un traitement très prochainement.



...

Quels sont vos espoirs pour les prochaines années ?

Le premier espoir est de mieux caractériser les troubles du comportement communs à de nombreuses maladies neurologiques et psychiatriques. En collaboration avec l'équipe du Pr Richard Lévy, une étude est en cours pour évaluer très finement l'apathie, réduction de l'activité associée à une absence de motivation, grâce à la plateforme PRISME « vie réelle ». La stratégie consiste à mieux caractériser ce symptôme commun à des maladies psychiatriques comme la dépression et à des maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson ou les démences, pour développer des marqueurs, ou indicateurs, spécifiques et de suivre l'effet de nouveaux traitements. La meilleure caractérisation des symptômes, qui entravent la qualité de vie des patients au quotidien, est une étape cruciale qui fait défaut aujourd'hui dans le monde très technologique des neurosciences.

C'est une perspective d'avenir et une véritable révolution d'attaquer les maladies de manière transversale par leurs symptômes communs pour développer des médicaments.

Le deuxième est d'extrapoler les découvertes réalisées dans des maladies rares aux autres maladies. Par exemple, la Paralyse Supranucléaire Progressive, PSP, qui est une maladie rare est causée par une accumulation de protéines, dont certaines sont semblables à l'accumulation observée dans la maladie d'Alzheimer et qui entraînent la mort des neurones. Le concept aujourd'hui, est de cibler ces protéines dans les deux maladies. Des études visant à tester des médicaments chez les patients atteints de PSP devraient démarrer en 2016 grâce au centre de référence de la Pitié-Salpêtrière coordonné par le Pr Bruno Dubois et le Dr Isabelle Leber et à l'association de patients, PSP-France, très active, dirigée par Mr Schang.

Ces travaux représentent un espoir pour la PSP mais également pour d'autres pathologies neurodégénératives.

— Le CIC bénéficie du soutien de la Fondation EDF. —



Alexis GÉNIN

...

Directeur des Applications de la Recherche

Alexis Genin, vous êtes Directeur des Applications de la Recherche (DAR), quel est votre rôle au sein de l'ICM ?
Mon rôle est de transformer les découvertes en solutions thérapeutiques le plus rapidement possible. Cette mission passe, en premier lieu par la détection précoce des résultats de la recherche qui sont transformables en applications, leur protection par des brevets, l'attribution de sommes financières pour valider les concepts, c'est à dire passer d'une idée à une idée démontrée, et enfin la maturation des inventions et le développement de nouveaux médicaments. Tout ceci est rendu possible, entre autres, grâce aux fonds attribués par le label Institut Carnot qui soutient le développement des partenariats de recherche et le transfert de technologies entre la recherche publique et les entreprises.

Les applications de la recherche : faire le lien entre chercheurs et industriels

- Démontrer que la découverte ou l'invention fonctionne et est potentiellement intéressante
- Protéger l'invention, notamment par un brevet
- Développer une alliance avec un entrepreneur ou une entreprise capable de porter le projet, ou créer une nouvelle entreprise nous-même et la faire grandir dans l'incubateur
- Réaliser des prototypes
- Démarrer des essais cliniques

La preuve de concept ou comment passer de l'idée à l'idée démontrée

Améliorer la qualité du sommeil en stimulant le cerveau via un bandeau connecté, tel était l'idée de Michel Le Van Quyen, chercheur dans l'équipe de Stéphane Charpier.
Grâce à une aide financière de la DAR, cette idée a été testée sur des personnes hospitalisées à la Pitié-Salpêtrière.
Les chercheurs ont ainsi montré que, grâce à des stimulations sonores très subtiles, il est possible d'augmenter l'amplitude et la durée des ondes lentes pendant la phase de sommeil profond et donc d'améliorer la qualité du sommeil et, potentiellement la mémoire.
Un brevet est déposé et une étude clinique pour démontrer l'effet sur la mémorisation et sur le stress est en cours.

Bilan des cinq années ICM-Institut Carnot

Le dispositif Carnot a pour objectif de soutenir le développement des partenariats de recherche et le transfert de technologies entre la recherche publique et les entreprises.

- Une croissance exceptionnelle
- 21 entreprises dans la pépinière iPEPS-ICM
- 180 partenariats industriels
- 1 portefeuille de 50 brevets
- 2 laboratoires conjoints créés lauréats du concours « Innovation 2030 »
 - Bio-electrics lab : Analyses Big Data des signaux EEG
 - Brain eNovation : Serious games
- Création du pôle « qualité »
- Certifications de 2 plateformes et des Centres de Ressources biologiques

Au deuxième étage de l'ICM siège un incubateur d'entreprises, l'iPEPS-ICM, incubateur et pépinière d'entreprises Paris Salpêtrière, premier accélérateur d'innovation dédié aux maladies du cerveau en France. 21 entreprises nationales et internationales sont accueillies en 2015. Quel est leur objectif ? Quels sont leurs liens avec les chercheurs ?

Ces start-up développent des solutions thérapeutiques, des médicaments, des nouvelles technologies, des outils digitaux, pour accélérer la recherche et lutter contre les maladies du système nerveux. Au sein de l'ICM, elles bénéficient de l'expertise de nos chercheurs, de nos plateformes et de nos médecins pour accélérer ces développements. Un tiers des entreprises incubées sont issues de la recherche de l'ICM et ont été créées par des chercheurs ou médecins de l'Institut. En 2015, nous avons accueilli les premières entreprises venues de l'étranger, Neoneuro (Canada) et Pathmaker (Boston), ce qui illustre l'attractivité de notre institut.

Cette année, une des grandes nouveautés à l'ICM est la création du living lab « uCIL, user-Centered Innovation Lab » où patients, chercheurs, cliniciens et développeurs s'allient pour trouver des solutions thérapeutiques. Pouvez-vous nous expliquer son fonctionnement ? Ses missions ?

Le principe de fonctionnement d'un living lab, c'est l'innovation participative, les utilisateurs sont placés au centre du dispositif. Nous réfléchissons aux besoins des patients et du personnel soignant avec eux, pour imaginer, développer et créer des outils innovants. Favoriser la réhabilitation fonctionnelle des patients après leur sortie de l'hôpital, diagnostiquer un risque de perte d'autonomie pour mieux accompagner les personnes âgées, améliorer la vie à l'hôpital lors d'hospitalisations longue durée en préservant l'intimité du patient, permettre l'anticipation des crises des patients autistes, autant de projets en cours de réalisation développés grâce au Living Lab uCIL. Créer rapidement des prototypes fonctionnels mis en production et utilisés grâce à des innovations d'usage et participatives avec des délais de mises sur le marché extrêmement raccourcis, entre 6 mois et deux ans, telle est notre ambition.

...

LES TROIS FAITS MARQUANTS DE 2015

Les premières entreprises internationales à l'iPEPS
L'excellente évaluation Carnot de fin de parcours
Le démarrage du Living Lab

...

Quels sont les grands projets de la Direction des Applications de la Recherche ?

Pour l'avenir, « Accélération » est notre mot d'ordre. Afin de développer nos inventions encore plus vite, trois projets d'accélérateurs sont en cours de création. Le premier, FindMED, dans le domaine du médicament, a démarré en janvier 2016. Ce projet, regroupant 12 instituts Carnot, a pour objectif d'accélérer le développement de médicaments.

Le deuxième, NeurosensHub, dans le domaine des technologies médicales, verra le jour durant le second semestre 2016. Son objectif est d'aider à la réalisation de prototypes et à l'évaluation clinique de leur intérêt. Enfin le troisième, dans le domaine de la recherche clinique, pourrait démarrer en 2017. Evaluer très rapidement sur les phases précoces le potentiel thérapeutique de candidats médicaments est son défi. L'objectif de ces trois projets, dont l'ICM est à la fois pilote, moteur et coordinateur, est la mise en œuvre de réseaux de plateformes et d'experts pour réaliser très rapidement la preuve de concept d'une invention.



Quelle sera, pour vous, la médecine de demain ?

Probablement la médecine préventive. Aujourd'hui, quand les personnes sont diagnostiquées et arrivent à l'hôpital, il est déjà très tard et les outils à notre disposition pour les aider sont limités. Dans le futur, le médicament sera peut-être une solution, parmi d'autres. Les outils de prévention comme la nutrition, l'activité physique, la stimulation cognitive, pourraient prendre plus d'importance. Par exemple, les jeux thérapeutiques utilisés pour la rééducation des patients parkinsoniens pourraient servir à la prévention des chutes chez les personnes âgées. Beaucoup de maladies neurodégénératives ont une composante métabolique, c'est à dire qu'elles sont liées à un défaut de fonctionnement énergétique du cerveau, du métabolisme des lipides, etc. d'où l'importance de la nutrition. Le champ de la médecine préventive est encore relativement peu exploré car son modèle économique reste à construire, mais il est probablement l'avenir de notre santé.



Le Neuronaut, premier vêtement connecté permettant de diagnostiquer l'épilepsie

Success stories

MedDay : le premier traitement efficace contre la sclérose en plaques progressive

MedDay, dirigée par Frédéric Sedel et Guillaume Brion a développé le MD1003, premier traitement efficace contre la SEP progressive. Une étude clinique, menée sur 154 patients pendant un an dans 16 centres de référence pour la maladie en France a en effet mis en évidence une amélioration significative de l'état de santé des patients et un ralentissement dans la progression de la maladie. Ce traitement devrait être disponible à court terme, ce qui est extrêmement encourageant pour les cliniciens comme pour les malades.

BioSerenity : le Neuronaut, premier vêtement intelligent pour diagnostiquer l'épilepsie

Le Neuronaut développé par Bioserenity, start-up incubée à l'ICM et dirigée par Pierre-Yves Frouin, devrait être commercialisé en 2016 pour le diagnostic, la prise en charge personnalisée et le suivi des patients épileptiques à distance. BioSerenity vient également d'obtenir le financement du Concours Mondial de l'Innovation pour un projet Big DATA sur l'analyse des électroencéphalogrammes. Ce prix a permis la création de Bioelectrics Lab, laboratoire conjoint entre l'ICM et BioSerenity.

Les chiffres clefs —



- 94 —
La collecte de fonds
- 95 —
Le CER
- 96 —
Le bilan financier

COLLECTE DE FONDS

Les revenus de la collecte 2015 ont progressé de 26 % et s'élèvent à 14 M€.

En 2015, les principales conventions de mécénat signées avec des fondations ou des entreprises mécènes sont les suivantes :

- HSBC France pour soutenir la recherche sur les maladies neurodégénératives ;
- OCIRP pour le financement de programmes de recherche ;
- Fondation d'entreprise Michelin pour le financement d'un projet de recherche collaboratif entre l'ICM et l'Université d'Auvergne ;
- Edmond J. Safra Foundation pour le financement d'un projet de recherche ;
- SMUGGLER pour soutenir la mission de recherche de l'ICM.

Le Cercle des Amis de l'ICM réunit les donateurs qui se sont engagés depuis le début de l'aventure de l'ICM, en cumulant des montants de dons importants (10 000 € et plus).

Ce Cercle a été créé pour remercier de façon spécifique les grands donateurs, particuliers, entreprises et fondations, qui se sont mobilisés tout au long de la Campagne de financement lancée par l'ICM en 2008.

Il réunit actuellement 480 donateurs. Des activités exclusives sont proposées et visent à exprimer notre reconnaissance, à faire se rencontrer et échanger donateurs et chercheurs, à informer plus en profondeur sur les perspectives de recherche et l'utilisation des dons.

Le Cercle est co-présidé par Messieurs Maurice Lévy et David de Rothschild, Membres Fondateurs de l'ICM. Dans le cadre du développement du Cercle au-delà des frontières, l'ICM a organisé un dîner caritatif à Bruxelles le 20 mai 2015.

Afin d'accroître sa base de donateurs, l'ICM a poursuivi en 2015 sa stratégie de marketing direct initiée en 2010. Les campagnes d'appels à dons ont permis de collecter sur l'exercice 5,7 M€ et d'accroître la base de donateurs pour la porter à 105 000 donateurs à fin 2015.

Enfin, l'ICM est particulièrement reconnaissant et remercie les proches qui ont organisé des collectes de dons in memoriam au profit de l'Institut.

MÉCÉNAT EN NATURE ET SPONSORING

De nombreuses entreprises nous ont apporté leur soutien en apportant leur savoir-faire dans leur domaine d'activité, ou en nous offrant gracieusement leurs produits.

Dans cette rubrique, figurent également les artistes ou les collectionneurs qui ont fait des dons d'œuvres d'art afin que celles-ci soient vendues au profit de l'ICM.

L'ICM a donc bénéficié :

- D'espaces média auprès de Air France, Reedexpo/FIAC, Euronews ;
- De prestations à titre gratuit : 1000 Mercis, Publicis, Ticemed, Orrick Rambaud Martel, Quaterback, Sodexo, IDEC, Axeria prévoyance.

L'ICM EN RÉGIONS

L'ICM a poursuivi son déploiement régional. En 2015, trois délégations régionales (Limousin, Basse-Normandie et Auvergne) se sont organisées autour des objectifs suivants :

- Renforcer la visibilité, la notoriété et l'attractivité de l'ICM auprès des donateurs, du grand public et des acteurs économiques et politiques ;
- Contribuer au développement des ressources financières de l'ICM afin d'accélérer les avancées scientifiques au travers de ses propres équipes de recherche et de ses partenaires régionaux, nationaux et internationaux ;
- Favoriser le rapprochement de l'ICM avec des partenaires de recherche en neurosciences en région et valoriser ces collaborations.

Cette démarche sera étendue progressivement à d'autres régions sur différentes thématiques liées aux maladies du système nerveux.

COMPTE D'EMPLOI DES RESSOURCES (CER) - ANNÉE 2015

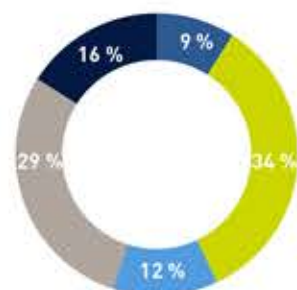
EMPLOIS	Emplois 2015	Affectation par emplois des ressources collectées auprès du public en 2015	RESSOURCES	
			Ressources collectées 2015	Suivi des ressources collectées et utilisées 2015
1. Missions Sociales	21 372 369	6 611 803		
<i>Actions réalisées directement</i>				
Programmes de recherche	11 615 091	652 812		
Plateformes Technologiques de recherche	7 096 211	3 817 122		
Application de la recherche et incubateur	1 059 501	666 645		
Autres missions sociales	1 601 566	1 475 224		
2. Frais de recherche de fonds	3 180 074	2 929 208		
Frais d'appel à la générosité du public	2 834 646	2 829 486		
Frais de recherche des autres fonds privés	237 164			
Charges liées à la recherche de subventions et autres concours publics				
Frais de communication	108 263	99 723		
3. Frais de fonctionnement de l'organisme	2 495 945	743 667		
I. TOTAL DES EMPLOIS DU COMPTE DE RESULTAT	26 940 125	10 284 677		
II. DOTATION AUX PROVISIONS				
III. ENGAGEMENTS À REALISER SUR RESSOURCES AFFECTEES	7 464 986			
IV. EXCÉDENT DE RESSOURCES DE L'EXERCICE	765 690			
V. TOTAL GÉNÉRAL	35 170 802			
Part des acquisition d'immobilisations de l'exercice financées par les ressources collectées		13 587		
Neutralisation des dotations aux amortissements des immobilisations financées par les ressources collectées		-2 502		
TOTAL DES EMPLOIS FINANCES PAR LES RESSOURCES COLLECTEES AUPRES DU PUBLIC		10 295 762		
1. Ressources collectées auprès du public	10 400 009	10 400 009		
Dons manuels non affectés	9 902 339	9 902 339		
Dons manuels affectés	495 506	495 506		
Legs et autres libéralités non affectés	2 164	2 164		
Legs et autres libéralités affectés		0		
Autres produits liés à la générosité du public		0		
2. Autres fonds privés	10 384 825			
Mécénat	3 282 022			
Partenariat	5 817 172			
Subventions privées	1 285 632			
3. Subventions et autres concours publics	3 720 250			
4. Autres produits	6 080 715			
Produits financiers	305 777			
Prestations de services	2 971 969			
Autres produits	2 802 969			
I. TOTAL DES RESSOURCES DU COMPTE DE RÉSULTAT	30 585 799			
II. REPRISES DES PROVISIONS				
III. REPORT DES RESSOURCES AFFECTÉES NON UTILISÉES DES EXERCICES ANTÉRIEURS	4 693 266			
IV. VARIATION DES FONDS DEDIEES COLLECTEES AUPRES DU PUBLIC				-126 416
V. INSUFFISANCE DE RESSOURCES DE L'EXERCICE				
V. TOTAL GÉNÉRAL	35 279 065	10 833 368		
TOTAL DES EMPLOIS FINANCES PAR LES RESSOURCES COLLECTEES AUPRES DU PUBLIC				10 295 762
SOLDE DES RESSOURCES COLLECTÉES AUPRES DU PUBLIC NON AFFECTÉES ET NON UTILISÉES EN FIN D'EXERCICE				537 606
ÉVALUATION DES CONTRIBUTIONS VOLONTAIRES EN NATURE				
Missions sociales	36 960		Bénévolat	36 960
Frais de recherche de fonds			Prestations en nature	
Frais de fonctionnement			Dons en nature	

LES RESSOURCES 2015

Les ressources 2015 s'élèvent à 35,3 M€, elles comprennent 30,6 M€ de produits de l'exercice et 4,7 M€ de report de ressources affectées et non utilisées au cours d'exercices antérieurs. Les produits de l'exercice correspondent essentiellement aux revenus de la collecte (13,7 M€ soit 45 %), soit auprès du grand public (10,4 M€ soit 34 %), soit auprès d'entreprises et de fondations privées (3,3 M€ soit 11 %).

Ils comprennent également :

- Les revenus des activités issus des plateformes technologiques (3 M€), et de collaborations de recherche avec des partenaires industriels (5,8 M€) ;
- Des subventions publiques (3,7 M€) ;
- Des subventions privées (1,3 M€).

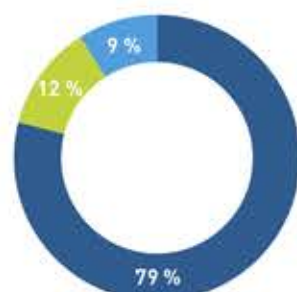


- Collecte grand public
- Collecte fondations privées et entreprises
- Revenu des activités
- Subventions publiques et privées
- Autres produits

LES EMPLOIS 2015

Le total général des emplois 2015 s'élève à 34,5 M€ : 27 M€ utilisés en 2015 et 7,5 M€ à réaliser ultérieurement sur les ressources affectées. Des emplois 2015, le montant des emplois consacrés aux missions sociales s'élève à 21,4 M€, représentant 79 % du total des emplois de l'exercice. Les missions sociales de l'ICM concernent :

- Les projets de recherche (55 %)
- Les plateformes technologiques (33 %)
- L'animation scientifique et la mise en œuvre d'alliances internationales (7 %)
- L'incubation d'entreprises innovantes (5 %)



- Missions sociales
- Frais de collecte et de communication
- Frais de fonctionnement

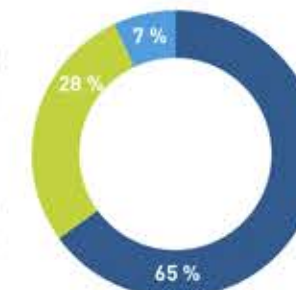
Les financements de projets de recherche sont dédiés principalement aux maladies du système nerveux et aux traumatismes de la moelle épinière. Les plateformes technologiques (neuroimagerie, vectorologie, séquençage génotypage, culture cellulaire et histologie) viennent en soutien à ces projets. Les frais de recherche de collecte et de communication correspondent aux charges engagées pour collecter des fonds auprès des particuliers (dons et legs) et des entreprises et fondations privées (correspondant aux actions de mécénat et parrainage), ainsi qu'aux actions de communication. Ils représentent 12 % des emplois.

Les frais de fonctionnement correspondent aux charges des équipes supports (finances, ressources humaines, juridique, informatique et logistique) qui représentent 9,2 % du total des emplois de l'exercice. Les engagements à réaliser sur ressources affectées (7,5 M€) correspondent principalement à des dons d'entreprises et de fondations reçus pendant l'année qui seront utilisés ultérieurement pour des programmes de recherche pluriannuels spécifiques.

AFFECTATION DES RESSOURCES COLLECTÉES AUPRÈS DU GRAND PUBLIC

Les ressources collectées auprès du grand public utilisées en 2015 se sont montées à 10,3 M€.

En résumé, sur 100 € de ressources collectées auprès du grand public, 65 € ont été utilisés pour financer les missions sociales et les investissements, 28 € ont servi à couvrir les frais de la collecte de fonds et de la communication et 7 € à couvrir les frais de fonctionnement de l'ICM.



- Missions sociales et investissement
- Frais de collecte et de communication
- Frais de fonctionnement

BILAN SIMPLIFIÉ

ACTIF (EN K€)	31.12.15	31.12.14
Actif net immobilisé	9 963	10 168
Actif réalisable et disponible	35 108	32 678
TOTAL	45 071	42 846
PASSIF (EN K€)	31.12.15	31.12.14
Fonds associatifs	19 101	20 418
Résultat de l'exercice	766	-992
Fonds dédiés	7 464	4 696
Dettes	17 740	18 726
TOTAL	45 071	42 846

COMMENTAIRES

Le montant total des investissements réalisés par l'ICM depuis sa création se monte à près de 22,5 M€ principalement dédiés aux plateformes technologiques qui soutiennent la recherche. Les investissements de l'exercice s'élèvent à 2,9 M€

Principaux investissements :

- L'équipement majeur acquis en 2015 est un upgrade de l'IRM 3T Trio (mise à disposition par l'Adrec en 2011) en Prisma pour la plateforme de neuro-imagerie IRM Homme, pour un montant total de 1,2 M€ ;
- Travaux de reconfiguration des espaces des équipes de recherche et acquisition de matériel et équipements scientifiques, pour 340 K€ ;
- Acquisition de capacité de stockage informatique (scientifique) et cluster de calcul, pour 225 K€.

L'actif immobilisé net s'élève à 10 M€. Au 31 décembre 2015, le montant de la trésorerie est de 18,5 M€, montant comparable à celui de l'exercice précédent. Les fonds propres de l'ICM s'établissent à 19,9 M€. Ils progressent de 2,6 % grâce au résultat positif de l'exercice 2015. Ils comportent les fonds associatifs pour 11,7 M€ complétés par des subventions d'investissement de 2,3 M€ et par un report à nouveau de 5,9 M€. La dotation non consommable de l'ICM est de 1,2 M€. À la clôture de l'exercice les fonds dédiés (les fonds restant à engager sur les programmes) se montent à 7,5 M€.

BILAN (SUITE)

Politique de réserve

À sa création en 2006, la fondation ICM a bénéficié d'une dotation de 11,7 M€. La politique des membres du conseil d'Administration en terme de préservation des réserves est extrêmement prudente. Les réserves de l'ICM représentent 26 % du total du bilan 2015. Elles sont placées en valeurs mobilières de placement (contrat de capitalisation souscrits auprès d'établissements bancaires de premier plan, garantis en capital et 100 % en fonds euros).

Contributions volontaires en nature

- Bénévolat :

L'ICM a bénéficié d'heures de bénévolat au cours de l'exercice, notamment au titre des actions de communication menées à Paris et dans les trois délégations régionales. Le volume est évalué à 1,4 ETP, soit sur la base d'un SMIC horaire, un montant de 37 K€.

- Mise à disposition de matériel :

L'ICM bénéficie d'une mise à disposition à titre gratuit d'une IRM 3T par l'ADREC.

Particulièrement attaché au maintien de l'excellence, l'ICM a mis en place des procédures de contrôle interne et externe afin de garantir la rigueur et l'efficacité de sa gestion : adhésion au Comité de la Charte du Don en confiance et appel à un commissaire aux comptes indépendant.

COMITÉ DE LA CHARTE

L'ICM a reçu, le 3 novembre 2010, l'agrément du Comité de la Charte du Don en Confiance renouvelé le 12 septembre 2013. Ce Comité exerce depuis plus de 20 ans la mission de régulation professionnelle de l'appel à la générosité publique. Son action se fonde sur 3 engagements : les organismes agréés doivent respecter des règles de déontologie, ils doivent se plier à une discipline collective vis-à-vis des donateurs, et accepter le contrôle continu des engagements souscrits.



La vie de l'ICM —



• 102 —

Communication

• 104 —

Gouvernance et contrôle :
Conseil d'Administration,
Membres Fondateurs,
Conseil Scientifique,
Comité de la charte

• 106 —

Le Cercle des Amis de l'ICM

• 107 —

Donateurs et partenaires

CAMPAGNE DE COMMUNICATION, PRESSE ET NOUVEAU SITE INTERNET



En 2015, la campagne de communication réalisée en 2014 comprenant un film publicitaire mettant en scène des chercheurs se déshabillant et interpellant le grand public avec la question « *Faut-il en arriver là pour financer nos recherches sur le cerveau et la moelle épinière ?* » a continué d'être diffusée, accompagnée des deux annonces presse entretenant le même ton humoristique et décalé avec le message : « Sauvez les deux hémisphères avant qu'il ne soit trop tard » et « Faites un don, sauvez un hippocampe ». Le spot publicitaire a par ailleurs reçu une distinction européenne, le Prix Epica.

À l'occasion des journées mondiales, des actions de communication ont été menées auprès des donateurs de l'Institut et envers le grand public : Parkinson (11/04), sclérose en plaques (26/05), Alzheimer (21/09), dépression (08/10) ou encore Epilepsie (4/11). Ces actions ont permis de confirmer le positionnement de l'ICM comme acteur majeur de la recherche sur les maladies du système nerveux et d'en faire un interlocuteur de référence pour les médias. Par ailleurs, le succès de l'événement trimestriel « Votre rendez vous à l'ICM », invitant les donateurs de l'ICM à des moments de rencontres avec les chercheurs et la direction de l'Institut, s'est confirmé tout au long de l'année.

#NOUVEAU SITE INTERNET

#BRAiN'US

#QUI VEUT GAGNER DES MILLIONS ?

Une large opération de communication a été menée pour accompagner le projet BRAiN'US, premier projet de science participative porté par Jean Daunizeau, chef d'équipe Inserm à l'ICM. Deux passages TV (BFM et le Magazine de la Santé sur France 5) ainsi que des articles de presse ont aidé le grand public à « faire connaissance » avec les chercheurs de l'Institut.

Un autre temps fort a été marqué par la diffusion de l'émission « *Qui veut gagner des millions ?* » sur TF1 avec la participation exceptionnelle de Jean Réno et Richard Berry, parrains de l'ICM.

Enfin, le nouveau site internet de l'Institut a été dévoilé en mai 2015 avec une nouvelle ergonomie et des rubriques plus adaptées à la consultation des informations mises en lignes.



ÉVÉNEMENTS SPORTIFS ET CULTURELS, PRODUITS PARTAGE



De nombreux événements sportifs et culturels ont été organisés au bénéfice de l'ICM. Parmi ces événements, les plus importants, un dîner de charité à été organisé à Bruxelles au sein de la chapelle musicale Reine Elisabeth et une opération intitulée *Un Circuit pour le Cerveau* organisée sur le circuit de Bresse. De plus, l'ICM a convié ses grands donateurs à un petit déjeuner de levée de fonds exceptionnel lors de l'ouverture de la Foire Internationale d'Art Contemporain (FIAC) au Grand Palais.

Enfin, les produits partage se sont développés, la vente de la Montre Centigraphe Souverain (Journe) a continué de reverser 5 % du prix de chaque montre à l'ICM et la marque de costumes Smuggler a choisi de reverser 10 € pour chaque costume et veste vendus.

DÉLÉGATIONS RÉGIONALES

Les chercheurs de l'ICM collaborent avec plusieurs équipes implantées en régions Basse Normandie, Limousin et en Auvergne. Ces délégations régionales sont un soutien important pour l'ICM et organisent de nombreux événements au profit de l'Institut. En 2015, le Limousin a organisé ou a été partenaire, d'une dizaine d'événement comme le Tour du Lac de Vassivière, semi-marathon dont 2 € par inscription ont été reversés à l'ICM. Un partenariat avec le tour du Limousin 2015, célèbre compétition de vélo a également été établi pour la 48^e édition de cette course. La délégation régionale de la Basse-Normandie compte, quant à elle, l'organisation et le partenariat de 3 événements en 2015. Elle est notamment partenaire du Rétrofestival de Caen, événement dédié à l'exposition de voitures de sports et de collections. Pour un tour en voiture de sport, 5 € étaient reversés à l'ICM. La région Auvergne élargit depuis peu le cercle des délégations de l'ICM, elle est par ailleurs soutenue par la fondation d'entreprise Michelin.

CONSEIL D'ADMINISTRATION

Gérard SAILLANT

Professeur de chirurgie orthopédique et traumatologique, Président de l'ICM

Collège des fondateurs

Serge WEINBERG

Jean GLAVANY

Jean-Pierre MARTEL

Gérard SAILLANT

Jean TODT

Collège des personnalités qualifiées

Pierre CORVOL

Collège de France

Richard FRACKOWIAK

École Polytechnique Fédérale de Lausanne

Elisabeth TOURNIER-LASSERVE

Université Paris Diderot

Jean TODT

Président de la FIA, Vice-Président de l'ICM

Collège des membres de droit

Bernard POULAIN

Représentant du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)

Thierry DAMERVAL

Représentant de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)

Bruno RIOU

Représentant de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC)

Ali FERHI

Représentant de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)

Collège des Amis de la Fondation

Maurice LÉVY

Jean-Philippe HOTTINGUER

David de ROTHSCHILD

Commissaire du gouvernement

Philippe RITTER

Membres Fondateurs

Gérard SAILLANT

Professeur de chirurgie orthopédique et traumatologique, Président de l'ICM

Jean TODT

Président de la FIA, Vice-Président de l'ICM

Yves AGID

Professeur honoraire de neurologie et de neurosciences

Luc BESSON

Réalisateur

Louis CAMILLERI

Président d'Altria

Jean GLAVANY

Ancien ministre, Député des Hautes-Pyrénées

Maurice LÉVY

Président du Directoire de Publicis groupe, Co-président du Comité des Amis de l'ICM

Olivier LYON-CAEN

Professeur de neurologie, ancien Directeur du Pôle des Maladies du Système Nerveux du CHU Pitié-Salpêtrière

Jean-Pierre MARTEL

Avocat, Membre Fondateur de l'ICM

Max MOSLEY

Ex-Président de la FIA

Lindsay OWEN-JONES

Président d'honneur de L'Oréal, Président d'Honneur du Comité des Amis de l'ICM

David de ROTHSCHILD

Président de la Banque Rothschild & Cie, Co-président du Comité des Amis de l'ICM

Michael SCHUMACHER

Pilote de Formule 1

Serge WEINBERG

Président de Weinberg Capital Partners, Trésorier de l'ICM

L'Association des Amis de l'ICM

Gérard SAILLANT

Professeur de chirurgie orthopédique et traumatologique, Président de l'ICM

Jean TODT

Président de la FIA, Vice-Président de l'ICM

Lindsay OWEN-JONES

Président d'honneur de L'Oréal, Président d'Honneur du Comité des Amis de l'ICM

Lily SAFRA

Présidente d'Honneur, Présidente de la Fondation philanthropique Edmond J. Safra

Maurice LÉVY

Président du Directoire de Publicis groupe, Membre Fondateur, et Co-président du Comité des Amis de l'ICM

David de ROTHSCHILD

Président de la Banque Rothschild & Cie, Membre Fondateur et Co-président du Comité des Amis de l'ICM

Jean-Pierre MARTEL

Avocat, Membre Fondateur de l'ICM

Serge WEINBERG

Président de Weinberg Capital Partners, Membre Fondateur et trésorier de l'ICM

Les Parrains

Jean RENO

Acteur

Michèle YEOH

Actrice

Conseil Scientifique international

Pr Michael SHELANSKI

Président du CSI, Neuropathology Columbia University, New York, USA

Pr Peter BROWN

ION, University College of London, UK

Pr Ray DOLAN

FIL, University College of London, UK

Pr Magdalena GÖTZ

Münich Center For Neurosciences, München, Germany

Pr Steve HAUSER

UCSF School Med, San Fransisco, USA

Pr Heidi JOHANSEN-BERG

FMRIB, Univ Oxford, UK

Pr Dimitri KULLMAN

ION, University College of London, UK

Pr Bertram MÜLLER MYHSOK

Max-Planck Institute, München, Germany

Pr Hideyuki OKANO

Keio University, Japan

Pr William D. RICHARDSON

University College of London, UK

Pr Peter ST-GEORGE-HYSLOP

Tanz Center for Neurodegenerative Diseases, University of Toronto, Ontario, Canada

Pr Martin E. SCHWAB

Brain Research Institute, University & ETH Zürich, Switzerland

Pr Gabor TAMAS

University of Szeged, Hungary

Pr Patrick VUILLEUMIER

Neuroscience Center, University Hospital, Geneva, Switzerland

Pr Hartmut WEKERLE

Max Plank Institute für Neurobiologie, München, Germany

Pr Huda Y. ZOGHBI

Baylor College of Medicine, Houston, USA

Comité d'Audit

Serge WEINBERG

Président du Comité d'Audit

Thierry DAMERVAL

Directeur Général délégué de l'INSERM

Jean GLAVANY

Ancien ministre, Député des Hautes-Pyrénées

Jean-Pierre MARTEL

Avocat, Membre Fondateur de l'ICM

Comité de Coordination de la Fondation avec ses partenaires publics

Gérard SAILLANT

Professeur de chirurgie orthopédique et traumatologique, Président de l'ICM

Ali FERHI

Représentant de l'AP-HP

Bernard POULAIN

Représentant du CNRS

Thierry DAMERVAL

Représentant de l'INSERM

Bruno RIOU

Représentant de l'UPMC

NOUS REMERCIONS L'ENSEMBLE DES 497 GRANDS DONATEURS, MEMBRES DU CERCLE DES AMIS DE L'ICM, POUR LEUR SOUTIEN GÉNÉREUX.



Le Cercle des Amis de l'ICM réunit les 480 grands donateurs de l'Institut (particuliers, entreprises, fondations et associations). Véritables partenaires, ils offrent les moyens à l'ICM de renforcer ses programmes de recherche, de recruter les meilleurs scientifiques, d'attirer les jeunes talents et de mettre à leur disposition des équipements à la pointe de la technologie.

Le Cercle des Amis de l'ICM est international. L'ICM a un accord avec le Transnational Giving Europe (TGE), partenariat de fondations et d'associations européennes, qui permet à un donateur fiscalisé dans l'un des pays partenaires du TGE de soutenir l'ICM et de bénéficier des avantages fiscaux prévus par la législation de son pays de résidence.

Tout au long de l'année sont proposées aux membres du Cercle des visites privées des laboratoires, des conférences scientifiques et culturelles et des rencontres avec les chercheurs.

Le Comité des Amis de l'ICM

Il a pour mission de mobiliser des nouveaux soutiens afin de donner à l'ICM les moyens de ses ambitions. Ses membres :

Pr Gérard Saillant, *Président de l'ICM* • Jean Todt, *Vice-Président de l'ICM* • Maurice Lévy, *Co-Président du Comité des Amis de l'ICM* • David de Rothschild, *Co-Président du Comité des Amis de l'ICM* • Lindsay Owen Jones, *Président d'Honneur* • Cédric de Bailliencourt • Jean Bousquet • Jean Burelle • Sylvain Héfès • François Henrot • Jean-Philippe Hottinguer • Eric Neubauer • Christian Schmidt de la Brélie • François Thomé • Isabelle Weill • Serge Weinberg • Alain Wicker.

Quelques temps forts

20 mai 2015 – Concert privé suivi d'un dîner en soutien à l'ICM à la Chapelle Musicale Reine Elisabeth à Waterloo en présence de SAR le Prince Lorenz de Belgique. De nombreux invités ont rejoint le Cercle des Amis à l'occasion de cette soirée, dont l'ambassadeur était Jean-Philippe Thierry.

21 octobre 2015 – Petit-déjeuner en soutien à l'ICM autour d'une performance « Art-science » au Mini Palais le jour de l'inauguration de la FIAC. Mehdi Cibille, street artiste, a conçu en collaboration avec Claire Wyart, chercheuse et chef d'équipe à l'ICM, quatre œuvres inspirées de ses travaux de recherche sur le poisson zèbre et l'optogénétique. **La FIAC a soutenu l'ICM pour la cinquième année.**

24 novembre 2015 – Petit-déjeuner du Cercle des Amis de l'ICM chez PUBLICIS

Le Pr Bruno Dubois, neurologue et chef d'équipe à l'ICM a présenté ses travaux de recherche sur la maladie d'Alzheimer.

Conférences scientifiques à l'ICM précédées d'un temps d'échange privilégié dans la bibliothèque Charcot avec le Président et le Directeur Général de l'ICM. Les grands donateurs ont été informés des avancées de la recherche sur Parkinson (09 avril 2015), la sclérose en plaques (28 mai 2015), la sclérose latérale amyotrophique (19 juin 2015), Alzheimer (06 octobre 2015) et l'épilepsie (26 novembre 2015).

GRANDS MÈCÈNES

Maria Rosa Bemberg – CARCEPT PREV – FIA FOUNDATION FOR THE AUTOMOBILE AND SOCIETY – FONDATION BETTENCOURT-SCHUELLER – FONDATION GROUPE EDF – FONDATION LILY SAFRA – F.P. JOURNE – INVENIT ET FECIT – FONDATION EDMOND J. SAFRA – HSBC France – IPGM – IPRIAC – KLESIA – Docteur Léone Noëlle Meyer – OCIRP – ORRICK RAMBAUD MARTEL – Lindsay Owen-Jones – PUBLICIS – Edouard et Martine de Royère – Michael Schumacher – 1 anonyme

MÈCÈNES

AIR France – Elisabeth Badinter – Luc Besson – BOUYGUES – Lucienne Collin – FÉDÉRATION FRANÇAISE DU SPORT AUTOMOBILE – FONDATION AREVA – FONDATION COGNACQ-JAY – FONDATION D'ENTREPRISE MICHELIN – FONDS DE DOTATION PIERRE BERGÉ – M. et Mme Jacques Garaialde – Sylvain et Michèle Héfès – François Henrot – M. et Mme Alain Joly – Serge Kampf – Christiane Laborie et Roger Lionnet – Maurice Lévy – Dominique Mars et Danièle Lienhart – Richard Mille – ORACLE – PATHÉ – PHILIPPE FOUNDATION, INC. – RACE OF CHAMPIONS – RATP – David de Rothschild – SCHNEIDER ELECTRIC – Jean Todt et Michelle Yeoh – Serge Weinberg – 1 anonyme

BIENFAITEURS

ACCOR – AMAURY MEDIAS – Yvon André et Annette Gellé – Famille Jan Aron – ASSOCIATION DEMAIN DEBOUT – ASSOCIATION RMC BFM – ASSOCIATION SOGNO DI CAVALLINO – M. et Mme Guy Autran – AXA RESEARCH FUND – AXERIA PRÉVOYANCE – BANQUE PICTET – Anne Bardinon – Jean-Paul Baudecroux – Gérard Bertinetti – Marie-Claire Blanckaert – Christian et Marie-Claire Blanckaert – M. et Mme Pascal Boileau – BOLLORÉ – Micheline Bridel – Famille Bucaille – Jean et Anne-Marie Burelle – Louis Camilleri – CAMPENON BERNARD CONSTRUCTION – CAPGEMINI – Marella Caracciolo Agnelli – P. et J.P. Carle – Olivier Carre – Patrick Charpentier – Suzanne Charpentier – M. et Mme Léon Cligman – COMITÉ NATIONAL OLYMPIQUE ET SPORTIF FRANÇAIS – CRÉDIT AGRICOLE D'ILE-DE-FRANCE MÈCÉNAT – CRÉDIT MUTUEL NORD EUROPE – CREPA RETRAITE – Jean-Patrice et Marie-Anne Dalem – Claude Demole – Aline Derbesse – Jean-Louis et Marie-Cécile Dufloux – Michel Duhoux – Rena et Jean-Louis Dumas – FERBLANC FUNDRAISING – Emilio Ferré – FINETFO SA – FONDATION AIR LIQUIDE – FONDATION ARPE – FONDATION MARIE-ANGE BOUVET LABRUYÈRE – FONDS PATRICK DE BROU DE LAURIÈRE – Dimitri et Maryvonne Fotiadi – Marie-Pierre Fournier – Jean-René Fourtou – GALORI TRUST – GIULIANI S.p.A – GLAXO SMITH KLINE – Mina Gondler – GROUPE G7 – GROUPE IDEC – GROUPE LUCIEN BARRIÈRE – GROUPE PRÉVOIR – Monique Guérinat et FISA – Mireille et René Hadjadje – Jean-Marie et Laurence Hennes – HUMANIS – IWC SCHAFFHAUSEN – Marie-Jeannine Jacobson – Alain Kahn – M. et Mme François Lafon – Bernard Lange – LIGUE DE FOOTBALL PROFESSIONNEL – Georges Louviot – M. et Mme Bertrand Meunier – Eric et Hervé Neubauer – NOVALIS – Gilles et Sylvie Péliçon – Jean-Luc Petithuguenin – PHILIP MORRIS INTERNATIONAL – Jacques Popper – Christian Poquet – RELAIS & CHATEAUX – Jean Reno – ROTHSCCHILD & CIE BANQUE – RSI PROFESSIONS LIBÉRALES ET ARTISANS – Hubert Sattiel – Guy Savoy – SODEXO – SoLidAir's – Jean-Cyril Spinetta – Yannick Tarondeau – Jean-Philippe Thierry – François Thomé – Albert Uderzo – Thierry Varène – Antoine Virgili – Dominique Vizzaino – YVES ROCHER – Famille Yoël Zaoui – 15 anonymes

DONATEURS

ACCURACY – Benoit Abdelatif – Pascal Abensour – ALB ASSURANCES – Marie José Alfandari – Colette Amram – Benoît André – Philippe André – Christine André – ASSOCIATION JEAN-CLAUDE DUSSE – ASSOCIATION MUSIC PASSION PARKINSON – ASSOCIATION PAUL ET PHILIPPE PERROT – ASSOCIATION SPORTIVE ET CULTURELLE DE L'AIR – AUTOMOBILE CLUB DE FRANCE – Nicole Ayanian Schneider – BANQUE DE LUXEMBOURG – Frédéric Banzet – M. et Mme Pierre-René Bardin – M. et Mme Rémy Baschet – Laurent Baud/TECHNOMARK – M. et Mme Arnaud Benoist – Robert Bensoussan – Fernande Benveniste – Gérard Bequin – Claude Berda – Anne et Raymond Bert – BIOCDEX – Jean-Claude Biver – Alain et Blandine Bizot – Gaby Blum – BMENERGIE – M. et Mme André Bohm – Tatiana et Adrien de Boisanger – M. et Mme Philippe Boitet – Chantal Bolloré – M. et Mme Michel Yves Bolloré – Irène Bonnet – Jean-Marie Borzeix – Yves Boucheny – Monique Bourven – Thierry et Isabelle Bourvis – Jean Bousquet – Jean-Jacques Branger – François Brière – M. et Mme Jean-Jacques Brunet – Dr André Buyse – CB

RICHARD ELLIS – CELIO – CHAMPAGNE LAURENT-PERRIER – Jean-Bernard Champeau – Amaury et Alix de Chaumont Quiry – Dominique Chedal – Jean-Loup Cherel – Dr André Chérot – Brigitte Chichignoud – Prince et Princesse de Chimay – Philippe Clément – Bertrand Collomb – COMBATTRE LA PARALYSIE – Françoise de Combret – COTY INC. – Mme Dominique Coulon-Temkine – M. et Mme Robert Counoy – Charlie Coutouly – CRÉDIT AGRICOLE CENTRE OUEST – Françoise Crouzet – Olivier Dassault – Vicomte Olivier Davignon – Annette Decroix Lavour – Famille Dehove – Ghislaine Delattre – Jean-Louis Delvaux – Micheline Deschamps – Danielle Dubuit – Jacques Dumas – M. et Mme Claude Dumas Pilhou – Michel Dupuis – Marcel Dupuis – Henri Dura – Cécile et Christophe Durand-Ruel – M. et Mme Claude Elmaleh – EMERAUDE INTERNATIONAL – ERIC HOLDING – Gérard Erstein – Jacques-Arthur Essebag – EXELGYN SA – Olivier et Nathalie Favre – Amélie Fayet – FÉDÉRATION FRANÇAISE DE TENNIS – FEDEX CORP – Claude Félix – FINANCIÈRE DE L'ECHIQUIER – FINANCIÈRE POCH – Thierry Flecchia – Jean Floresco – FONDATION PLENUM – FONDATION VENTE PRIVÉE – Philippe Foriel-Destezet – FRANCE GALOP – M. et Mme Fredouille – Patrick Fuchs – GAGNERAUD PÈRE & FILS – Jeanne Galli – M. et Mme Gilles Gantois – André Gaubert – Philippe Genève – Francis Thomas Gleeson – GLG Partners – Christian Gloz – Jean-François et Dominique Gouédard – Allan Green – GROUPE BABILOU – GROUPE LHOIST – Jérôme Guerrand-Hermès – Pierre Guichet – Catherine Guillouard – Vivien de Gunzburg – Christian Haas – Maria Halphen – M. et Mme Thierry Hannecart – Bob Harfin – Alice Henry – Mairiniac – Paul Hermelin – Violette Hirsch – M. et Mme Bernard Hours – Jean-Pierre Hutin – Eve Icole – M. et Mme Jean Iribarren – Robert Jamain – Christophe Karvelis Senn – Daniel Kouzo – Sophie et Frédéric Krebs – M. et Mme Patrice de Laage de Meux – M. et Mme Antoine Labbé – LABORATOIRES ECLAIR – Jean-François Labrousse – M. et Mme Michel Lacoste – M. et Mme Etienne Lafon – Pauline Lamonica – Christian Langlois-Meurinne – Jacques Larcher – Philippe Lassus – LE CHEVAL FRANÇAIS – Martin Lebeuf – Bernard Lefebvre – Angélique Lenain et Fabrice de Gaudemar – LES VOILES DE SAINT BARTH – Maurice Lesaffre – Haim Leshanot – Jean-Jacques Lestrade – Hubert et Catherine Lévy-Lambert – LIONS CLUB DES ESSARTS – Jacques et Irène Lombard – L'OREAL – Francis Lotigie-Browaays – Daniel Louppe – M. et Mme Yves Loussouarn – Hugues et Jocelyne Mallet – Gilles de Margerie – M. et Mme Hervé Margolis – Monsieur Marinopoulos – Pierre Martinet – M. et Mme Patrick Martin-Michaud – Yves Mathieu – Bernard Maurel – Florent Menegaux – Alain Menoncin – MILLE MERCIS – Thierry et Natacha Millemann – François Mombosse – Majlis de Montgolfier – Gérard Morand – Bernard Moreau – Georges-Michel Mouries – Jean Claude Muret – Isabelle Murray – Yves Néron-Bancel – NEUROLOGUE – Jack Noirtin – NOVARTIS – Nahed Ojeh – Jean-Claude Olivier – Jacques Olivier – ONDRA PARTNERS – Jérôme Paris – René Pascal – David Pastel – Philippe Pataud – Guy Paucot – Daniel Payan – M. et Mme Claude Peaudeau – Valérie Péresse – Claude Pequart – Guy Percie du Sert – Jacques Perrin – Jean Peter – Laurent Pétin – ORKYN – M. et Mme Patrice Piccon – Luciano Pietropoli – Yves Piquet Ruinet – Janine Pion-Goureau – Caroline et Olivier Plantefève – PMU – Philippe Pourchet – PRODUCTION ET MARCHÉS – Jean de Quatrebarbes – Paul Raingold – Alain Ranval – Alain Rauscher – M. et Mme Jean-Pierre Raynal – Laurent Richier – Jean-Paul Ringard – Jacques et Annie Riou – Aldo Robotti – Bruno Roger – ROMEO SA – Patrick Roque – Martin Rosdy – ROTARY CLUB ORLÉANS VAL-DE-LOIRE – M. et Mme Bernard Rouer – Nelly Rouyrès – M. et Mme Ruckstuhl – Igor Rybakow – Jean-Pierre Sabardu – Claire Sarti – M. et Mme Christian Schlumberger – Colette Schumacher – SFR – SICA2M – François Silvestre de Sacy – SOCAUSUD – SOPAREXO – SORIN GROUP – SPB – SPEBI – Eric Spielrein – Giuliana Spotorno – STADE France – Alain Tachot – Claude Taittinger – Henri de Termont – Pascal Tétard – Alain Thinet – TRACE ONE – Janine Tristant – Nicolas de Turckheim – M. et Mme Guy Ullens – Isabelle Valeani-Portes – Patrick Vegeais – VERTU – M. et Mme Gilbert Vidal – Corinne et Ramon Villagrasa – VINCI CONCESSIONS – Gérard Viquel – M. et Mme Wierre – Charles Moore Wilson – XO ÉDITIONS – ZENITHOPTIMEDIA – Gérard Zimmerlin – 75 anonymes

Nous avons effectué de nombreuses vérifications pour nous assurer de l'exactitude de chaque information. Si toutefois vous constatez une erreur nous vous prions de bien vouloir nous en excuser et nous en informer.

Bureau du cercle des Amis de l'ICM :
Lucie Moutier, cercle@icm-institute.org • +33 (0)1 57 27 40 32

INSTITUT DU CERVEAU ET DE LA MOELLE ÉPINIÈRE — ICM

Hôpital Pitié-Salpêtrière
47, boulevard de l'Hôpital
75013 PARIS – France

Tel : +33 (0)1 57 27 40 00

Email : contact@icm-institute.org

www.icm-institute.org