



L'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière est l'accomplissement et la concrétisation d'un projet que nous avons initié avec mon ami le Professeur Gérard Saillant, puis concrétisé avec une « dream team » composée des Membres Fondateurs. Aujourd'hui, notre rêve est devenu plus qu'une réalité, il est devenu un véritable espoir pour les personnes atteintes des maladies du système nerveux.

Si nous voulons que la recherche progresse, si nous souhaitons que chacun d'entre nous vive plus longtemps et en bonne santé, il est nécessaire de donner les moyens aux chercheurs. Je suis fier du chemin que nous avons parcouru jusqu'à ce jour, des efforts mutualisés du secteur public et du secteur privé. Bien entendu, tous ces défis ne sauraient être relevés sans la générosité et la confiance des dizaines de milliers de donateurs qui nous ont rejoints depuis 2010.

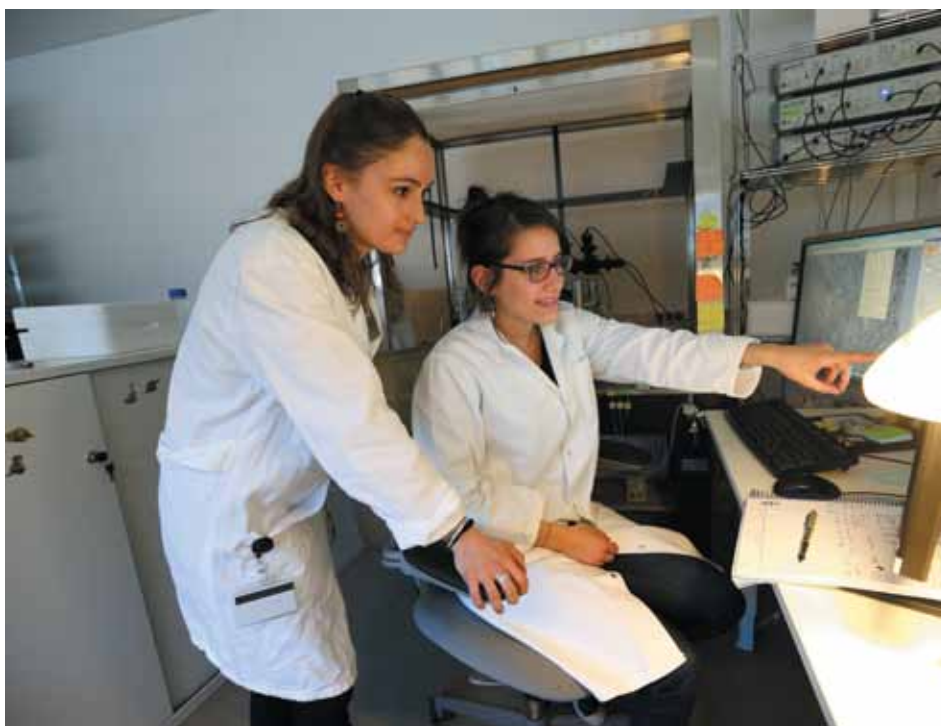
Aussi, l'ICM s'engage à respecter la charte de déontologie et à répondre aux exigences de contrôle du Comité de la Charte du Don en Confiance. Dans ce numéro, nous avons souhaité vous rendre compte de la bonne utilisation des ressources issues de la collecte de vos dons en 2013.

Par ailleurs, le 21 septembre prochain sera la Journée mondiale sur la Maladie d'Alzheimer. Rappelons que 860 000 personnes souffrent de cette maladie en France, et c'est sans compter les difficultés que rencontrent leurs aidants familiaux. Nous vous proposons dans cette lettre d'information de faire le point sur la recherche dans ce domaine et d'essayer de vous apporter de nouvelles réponses.

Je vous remercie sincèrement pour votre engagement à nos côtés et aux côtés des chercheurs et vous exprime notre profonde gratitude.

Jean Todt
Membre Fondateur
et Vice-Président de l'ICM

LA MALADIE D'ALZHEIMER, LA RECHERCHE AVANCE



De nombreuses maladies neurodégénératives présentent un grand nombre de points communs. Outre la destruction des cellules nerveuses, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou encore la sclérose latérale amyotrophique partagent le fait qu'elles sont dues à l'accumulation de protéines mal repliées. Une conséquence majeure puisque ces protéines qui n'ont plus leur forme initiale ne sont plus en mesure d'assurer leur fonction primaire. Elles deviennent alors inactives voire toxiques pour les neurones et sont à l'origine de leur dégénérescence.

La maladie d'Alzheimer est aujourd'hui au centre des préoccupations. Véritable enjeu de santé publique à l'échelle mondiale, les conséquences socio-économiques sont importantes. Synonyme de détérioration cognitive, elle est difficile à vivre tant pour le patient que pour l'entourage qui se sent souvent démuné devant le comportement de leur proche auquel il n'est pas toujours aisé de s'adapter. L'ICM fait le point et vous explique les avancées de la recherche médicale.

La maladie d'Alzheimer fut décrite pour la première fois en 1906 par le neurologue allemand Alois Alzheimer (voir encadré). Il s'agit d'une maladie neurodégénérative dont la cause reste encore inconnue et qui touche fréquemment le sujet âgé. L'allongement de la durée de vie moyenne permis par l'amélioration des conditions de vie est en partie une des raisons qui expliquent l'augmentation du nombre de personnes touchées par la maladie d'Alzheimer. Et ces chiffres vont considérablement augmenter.

Aujourd'hui, on estime que **860 000 personnes souffrent de démences de type Alzheimer en France, et 35 millions de malades dans le monde**. Alors que sa survenue avant 65 ans est rare (0,5 %), sa fréquence est de 2 à 4 % une fois passé cet âge. Ensuite, elle augmente proportionnellement avec celui-ci, pour dépasser 15 % à 80 ans. Cette maladie touche de plus en plus de femmes (1 femme

sur 4 et 1 homme sur 5 après 85 ans). **En 2020, le nombre de malades est estimé à deux millions uniquement pour la population française**. La dépendance intervient dans les 3 ou 5 ans suivant l'apparition des premiers symptômes. Il s'agit donc d'un enjeu médical, scientifique, social mais également économique qui préoccupe tous les pays développés où l'espérance de vie augmente régulièrement depuis un siècle.

La maladie d'Alzheimer se caractérise par une lente dégénérescence des neurones qui débute au niveau de l'hippocampe puis s'étend au reste du cerveau. Cette dégénérescence est le résultat de la progression concomitante de deux types de lésions : d'une part l'accumulation anormale à l'extérieur des cellules nerveuses d'une protéine appelée **peptide β -amyloïde** (ou encore **peptide A-bêta** ou **peptide A β**) conduisant à la formation de « **plaques amyloïdes** » encore appelées « **plaques séniles** », et d'autre part l'accumulation anormale de la **protéine TAU** dans les neurones conduisant à leur dégénérescence. L'accumulation progressive de ces lésions est à l'origine des symptômes engendrés par la maladie.

La perte de mémoire est souvent le premier symptôme dont se plaignent les personnes et qui permet d'orienter le diagnostic. Ensuite, surviennent des troubles des fonctions exécutives, des troubles de l'orientation spatio-temporelle, puis progressivement s'installent des troubles du langage (*aphasie*), de l'écriture (*dysorthographe*), du mouvement (*apraxie*), du comportement, des troubles de l'humeur (*anxiété, dépression, irritabilité*) et des troubles du sommeil avec une insomnie.

Des études conjointes entre la maladie d'Alzheimer et les maladies à prions, pourquoi ?

La maladie d'Alzheimer et les maladies à prions sont toutes deux des **maladies neurodégénératives** qui partagent certains signes clinico-pathologiques et des mécanismes communs de propagation des lésions et de toxicité vis-à-vis des neurones. Les deux groupes de pathologies se traduisent cliniquement par une démence le plus souvent sporadique, sans cause apparente, avec un petit pourcentage de formes génétiques. Sur le plan lésionnel, elles se caractérisent toutes deux par la présence de plaques amyloïdes dans le système nerveux central, formées par l'accumulation de protéines mal repliées. Les plaques observées dans

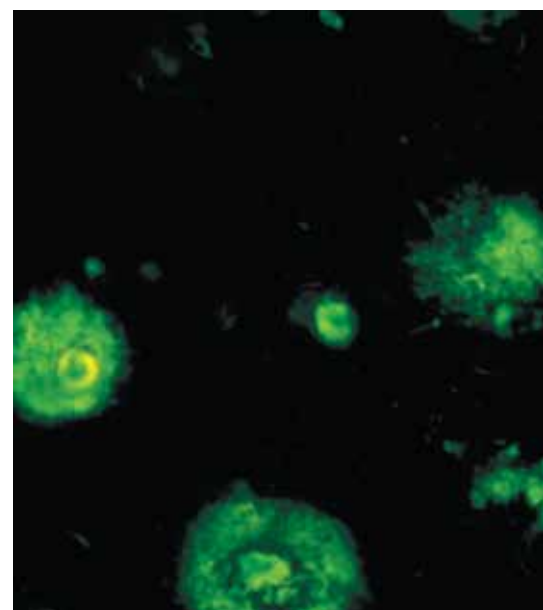


la maladie d'Alzheimer sont composées de peptides A β tandis que celles des maladies à prions sont constituées principalement de **protéines du prion sous une forme anormale, appelées protéines prions scrapie ou PrP^{sc}**. Les peptides β -amyloïdes et la PrP^{sc} exercent un effet toxique dans le cerveau conduisant la mort des neurones à l'origine des principaux

Un peu d'histoire :

En 1901, le neurologue allemand Alois Alzheimer examine pour la première fois une femme de 51 ans souffrant de troubles de mémoire, du langage et d'autres signes psychologiques. En 1906, après avoir obtenu l'autorisation de la famille, le docteur pratique une autopsie et observe au microscope deux types de dépôts anormaux qui apparaissent à l'intérieur et entre les cellules nerveuses. C'est à cette époque lors d'une conférence devant ses homologues qu'il évoque pour la première fois « la maladie particulière du cortex cérébral ».

Le nom de la maladie est seulement donné en 1910 par Kraepelin qui poursuit les travaux d'A. Alzheimer dans son 8^{ème} livre de psychiatrie dans lequel il décrit le syndrome.



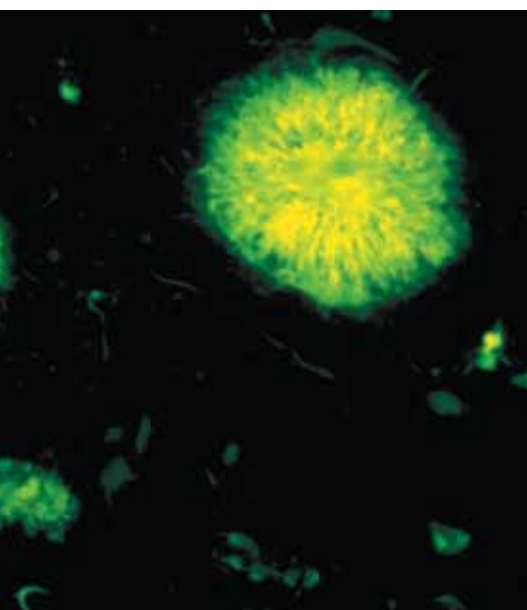
Plaques séniles ou plaques amyloïdes observées en fluorescence dans un cas de maladie d'Alzheimer. Elles proviennent d'une accumulation du peptide β -amyloïde, formé de 42 acides aminés.



signes cliniques caractéristiques de ces maladies.

Et la recherche ?

Au sein de l'ICM, l'équipe de **Stéphane Haïk** et **Marie-Claude Potier** étudie les maladies à prions et la maladie d'Alzheimer en parallèle



Pour mieux comprendre

- Le **peptide β -amyloïde** (ou encore **peptides A-bêta** ou **peptide A β**) est un fragment de protéine insoluble qui ne peut être dégradé efficacement par les cellules environnantes. Il s'accumule à l'extérieur des cellules, formant des « **plaques séniles** » ou « **plaques amyloïdes** ». Le peptide β -amyloïde est neurotoxique.
- **Les protéines TAU** sont présentes normalement dans notre organisme et favorisent la polymérisation des microtubules (micro-fibrilles constituant le squelette cellulaire et permettant l'acheminement de molécules au sein des cellules et de leurs prolongements). Les protéines TAU ont un rôle de régulation cellulaire et sont nécessaires pour stabiliser les microtubules. Dans la maladie d'Alzheimer, les protéines tau modifiées forment des **lésions neurofibrillaires** qui sont associées à une désorganisation des microtubules et entraînent la mort des neurones.

du fait des grandes analogies biologiques qu'elles partagent. Les avancées faites récemment sur les maladies à prions dont la forme la plus fréquente est la maladie de Creutzfeldt-Jakob, sont d'une aide précieuse pour mieux comprendre les mécanismes biologiques de développement de la maladie d'Alzheimer.

Cette équipe de recherche s'intéresse particulièrement aux mécanismes moléculaires impliqués dans la propagation des prions : phénomène de conversion de la protéine normale vers une forme toxique conduisant à la mort des neurones. Ce phénomène de propagation ayant été mis en évidence dans d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, **sa compréhension représente un enjeu majeur pour tenter de le bloquer et de trouver des traitements adaptés à ces pathologies.** Pour comprendre ce phénomène de propagation, l'équipe a développé des systèmes cellulaires qui permettent une meilleure observation de ce processus et de comprendre les mécanismes de mort neuronale. Ils étudient par ailleurs les interactions entre la protéine prion et d'autres facteurs majeurs impliqués dans la maladie d'Alzheimer que sont le **peptide β -amyloïde** responsable de la formation des plaques séniles et la **protéine TAU** dont l'agrégation est responsable de la dégénérescence des neurones. En étudiant comment ces molécules s'accumulent respectivement à l'extérieur et l'intérieur des neurones, les chercheurs tentent de trouver des moyens pour inverser ce phénomène.

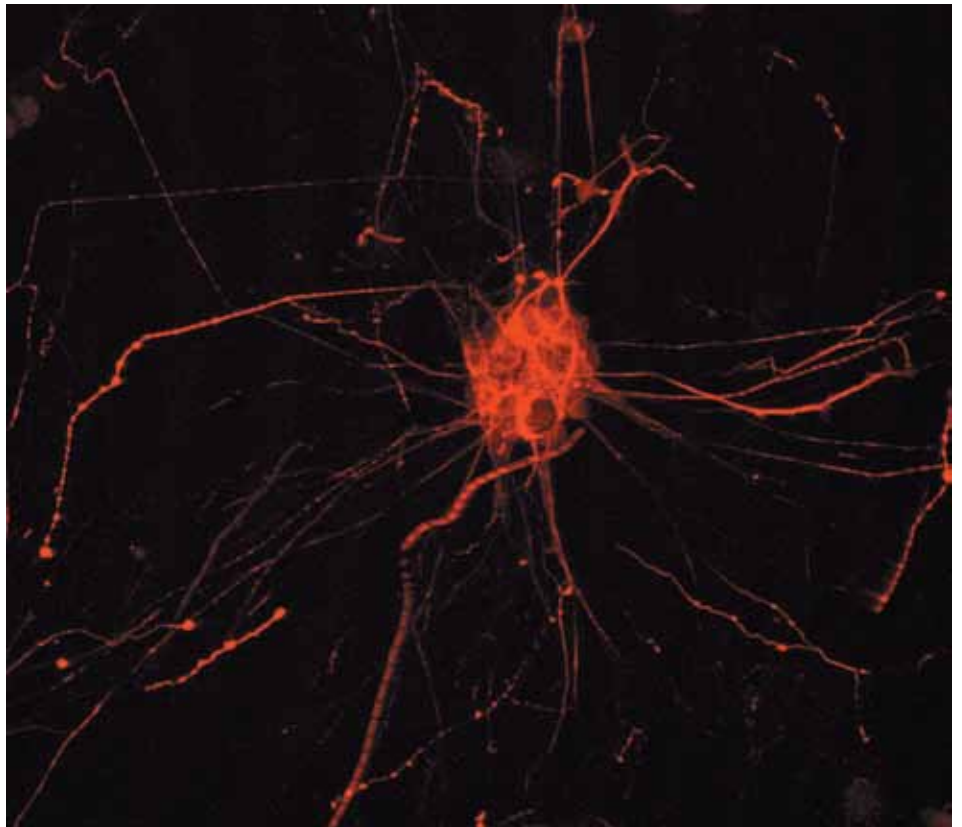
Dans la maladie d'Alzheimer, des **lésions TAU neuro-fibrillaires** sont toujours présentes mais on peut parfois les retrouver dans certaines maladies à prions comme le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker d'origine génétique. Certaines mutations de la protéine prion entraînent en effet une pathologie TAU neuro-fibrillaire qui est la lésion la plus importante dans l'expression clinique de la démence dans la maladie d'Alzheimer. L'équipe de Stéphane Haïk et Marie-Claude Potier essaie de comprendre comment ces protéines anormales peuvent induire une pathologie TAU neuro-fibrillaire. La propagation des prions s'explique par le fait qu'une protéine prion mal conformée, riche en feuillet β , peut s'agréger, recruter la forme normale de la protéine puis la convertir en forme pathologique ; les prions peuvent alors se propager de proche en proche, de neurones en neurones, d'une région cérébrale à l'autre, voire d'un individu à un autre individu en cas de contamination ou d'inoculation. Dans la maladie d'Alzheimer, on a pendant très longtemps mal compris comment les lésions A β et TAU pouvaient ainsi se disséminer dans le temps et dans l'espace. Les chercheurs ont récemment mis en évidence des mécanismes de type prion, concernant le peptide β -amyloïde et la protéine TAU agrégée et qui tous deux peuvent se propager de proche en proche, tout comme un prion. Un dernier point intéressant dans la recherche est la **notion de toxicité**. Dans les maladies à prions, on sait que la toxicité dépend de l'expression de la protéine du prion présente à la surface des neurones. Des

résultats ont montré que la toxicité du peptide β -amyloïde sous une forme oligo-mérique (plusieurs chaînes polypeptiques) pouvait être également dépendante de la présence de cette protéine du prion à la surface des neurones.

L'équipe coordonne le **Centre national de référence des agents transmissibles non conventionnels** également appelé prions et pilote le **réseau national de surveillance des maladies à prions** en France. Fort est de constater qu'il y a très peu d'équipes sur le territoire national qui s'intéressent aux maladies à prions humaines. **Dans le prolongement de ces travaux menés à l'ICM, cette équipe réalise également une recherche translationnelle visant à exploiter les méthodes et les résultats obtenus grâce à la recherche fondamentale. L'objectif est de développer des approches diagnostiques et thérapeutiques grâce à une recherche clinique directement appliquée aux patients.**

Comme dans beaucoup de maladies neurogénéralives, un trouble du métabolisme des lipides est une hypothèse de recherche solide. Depuis plusieurs années, l'équipe s'intéresse au cholestérol. Ici, il s'agit du **cholestérol cérébral**, sans comparaison avec le cholestérol périphérique qui lui entre dans la composition cellulaire et qui est impliqué dans les processus biochimiques. Une augmentation du taux de cholestérol cérébral a été observée chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. **Cette découverte a donc permis aux chercheurs d'orienter leurs travaux de recherche dans cette nouvelle direction** : à partir des systèmes cellulaires développés par l'équipe, une augmentation même transitoire du cholestérol à la surface de la membrane des neurones entraîne, notamment une augmentation de la production du peptide amyloïde. L'étude de ces mécanismes va permettre d'aller un peu plus loin pour tenter d'inhiber les effets lipidiques sur la production du peptide amyloïde.

De plus, **en 2013, l'équipe a mis au point une cartographie permettant de co-localiser différentes molécules dans le cerveau des patients**, dont le peptide β -amyloïde et le cholestérol cérébral. Cette cartographie a permis de mettre en évidence un taux de cholestérol important au niveau des plaques amyloïdes signifiant probablement l'existence d'une interaction entre le cholestérol et la dégénérescence des neurones. **Les chercheurs travaillent actuellement sur des**



Marquage fluorescent de la protéine Tau dans une cellule humaine hNT

mutations dans le précurseur des peptides amyloïdes qui vont aider à mieux comprendre ces mécanismes d'interaction.

Par ailleurs, les études sur le cholestérol cérébral ont permis de découvrir une modification d'un sous compartiment cellulaire dans la maladie d'Alzheimer que

l'on appelle le **compartiment endosomal**. Les endosomes sont des organites de la cellule, qui jouent un rôle de tri et de recyclage. Le compartiment endosomal permet de faire entrer dans la cellule des fragments de membranes ; c'est à ce niveau que sont produits les peptides amyloïdes. Les études menées sur les endosomes ont



Stéphane Haïk,

Neurologue et Directeur de recherche à l'INSERM
co-dirige l'équipe « Maladies d'Alzheimer et maladies à prions » avec Marie-Claude Potier

« Notre ambition est de comprendre comment se développent les agents pathogènes mis en cause dans ces deux maladies et de mettre au point de véritables outils diagnostiques et thérapeutiques. »

amené les équipes vers des recherches sur la **trisomie 21**. En effet, les personnes porteuses de trisomie 21 ont un risque plus élevé de déclarer la maladie d'Alzheimer. A 60 ans, environ 45% des personnes atteintes de trisomie 21 présentent une démence de type Alzheimer, tandis que dans la population générale, la prévalence au même âge est de moins de 5%. Ces recherches permettent de comprendre en partie pourquoi ces personnes sont plus touchées par la maladie d'Alzheimer.

Quels espoirs grâce aux recherches menées à l'ICM?

Actuellement, les équipes qui travaillent au sein de l'ICM s'attachent tout particulièrement à trouver un moyen d'intervenir le plus précocement possible afin de stopper le développement de la maladie d'Alzheimer. Pour réduire le temps d'application de la recherche et trouver un traitement, il est nécessaire d'approfondir le travail de collaboration entre cliniciens, chercheurs et patients. C'est pour cette raison que l'équipe du **Pr Bruno Dubois étudie les sujets au stade initial de la maladie, voire même au stade prodromal**, période pendant laquelle un ensemble de symptômes précurseurs, annoncent la survenue de la maladie. En collaboration avec l'équipe du Pr Bruno Dubois, le **Centre d'Investigation Clinique – CIC dirigé par le Dr Jean-Christophe Corvol** (cf lettre d'information n°26) réalise également **des études chez les sujets présymptomatiques porteurs de formes génétiques de la maladie** ; l'objectif est **d'affiner le diagnostic**



Marie-Claude Potier,

Directeur de recherche au CNRS et biologiste moléculaire et cellulaire, co-dirige l'équipe « Maladies d'Alzheimer et maladies à prions » avec Stéphane Haïk

« L'ICM nous permet de mener des recherches translationnelles en étroite collaboration avec les cliniciens du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière sur lequel l'ICM est implanté et d'accélérer nos travaux plus fondamentaux grâce à ses plateformes technologiques couvrant les domaines de la biologie moléculaire à l'imagerie. »

INSIGHT, une étude d'envergure mondiale

Les équipes de l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (IM2A) et de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), rassemblées au sein de l'IHU-A-ICM et en collaboration avec Pfizer réalisent une étude unique au niveau mondial visant à mieux comprendre les facteurs de déclenchement de la maladie d'Alzheimer, l'étude INSIGHT. L'objectif de cette Etude est de suivre 400 sujets sains volontaires âgés de 70 ans à 85 ans, se plaignant de troubles de la mémoire sans pour autant être atteints de la maladie d'Alzheimer avec différentes exploitations dont l'imagerie PET amyloïde du fait de leur risque afin d'observer et comprendre l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer.



précoce voire même prédictif et mettre en place de **nouvelles stratégies ciblées sur les thérapies anti- β -amyloïde ou anti-TAU**.

Les avancées des travaux menés à l'ICM ont également permis l'identification de nouvelles mutations dans le gène codant pour la protéine du prion, conduisant soit une maladie à prions classique, soit à une maladie à prions associée à une pathologie TAU neuro-fibrillaire. **Cette nouvelle découverte va permettre de comprendre comment les lésions amyloïdes induisent ces fameuses dégénérescences neuro-fibrillaires responsable de la démence**. Récemment, l'équipe de Stéphane Haïk et Marie-Claude Potier a identifié en collaboration avec

d'autres pays une forme très particulière de maladie d'Alzheimer, caractérisée par une évolution tellement rapide que le diagnostic de maladie de Creutzfeldt-Jakob avait été évoqué. Ils essayent à l'heure actuelle d'identifier les facteurs qui contrôlent cette vitesse d'évolution.

L'ambition de l'équipe est de mieux comprendre comment se propagent les prions dans le système nerveux, qu'ils soient constitués de protéines du prion ou d'autres protéines qui s'agrègent dans les maladies neurodégénératives, comme celles impliquées dans la maladie d'Alzheimer. Les chercheurs veulent comprendre comment ces protéines mal conformées peuvent cibler spécifiquement certaines régions cérébrales et y induire une mort neuronale. Enfin, Ils utilisent les concepts issus du domaine des prions et les techniques développées au sein de leur laboratoire à l'ICM pour mieux comprendre comment les lésions TAU neuro-fibrillaires se développent dans la maladie d'Alzheimer, et entraînent la démence. Enfin, ils cherchent à **dériver les différentes technologies développées pour la recherche vers des applications utiles au diagnostic et au traitement des maladies du cerveau liées à un mauvais repliement des protéines chez l'Homme**.

LE POINT SUR LA RECHERCHE

VERS L'IDENTIFICATION DES SIGNATURES CÉRÉBRALES DE LA CONSCIENCE AU LIT DU MALADE

Les équipes de Lionel Naccache et de Stanislas Dehaene ont pu identifier certaines signatures cérébrales de l'état de conscience chez les patients victimes de lésions cérébrales sévères. Ces informations cliniques seront précieuses pour diagnostiquer l'état de conscience et en prédire la récupération chez ces malades.

Face à un malade victime d'une lésion cérébrale sévère (ex : traumatisme crânien, arrêt cardiaque, hémorragie cérébrale massive,...), il est parfois très difficile de déterminer son état de conscience à l'aide des seules données de l'examen clinique, même expert. Comment savoir si ce malade est conscient du monde qui l'entoure et à fortiori de lui-même s'il ne communique pas ? Cette question recouvre des enjeux diagnostics, pronostics et éthiques considérables pour les patients, leurs proches et les personnels soignants. Depuis une quinzaine d'années, plusieurs équipes élaborent de nouvelles mesures de l'activité cérébrale susceptibles d'apporter des éléments de réponse objectifs et fiables à cette redoutable question. Les équipes de **Lionel Naccache (ICM, CHU Pitié-Salpêtrière, Université Paris 6)** et de **Stanislas Dehaene (NeuroSpin, Collège de France)** travaillent ainsi de concert dans cette direction.

En 2009, ils ont publié un nouveau test consistant à mesurer les réponses cérébrales à différentes formes de nouveauté auditive en enregistrant au lit du malade l'activité cérébrale (EEG) à l'aide d'un casque d'électrodes. Au cours des années suivantes, leurs équipes ont pu valider la très grande spécificité de ce test chez de nombreux malades végétatifs, minimalement conscients ou conscients. Dans un travail paru en juin 2014 dans la prestigieuse revue *Brain*, ils ont franchi un nouveau palier à partir de l'analyse extensive de près de 200 enregistrements EEG de malades en état végétatif ou en état de conscience minimale. Pour

chaque enregistrement, ils ont analysé une centaine de marqueurs EEG différents afin de déterminer lesquels d'entre eux étaient les plus à même de prédire à la fois l'état clinique actuel des malades, mais également le pronostic de conscience dans les 6 semaines à venir. Certaines de ces mesures de l'activité cérébrale sont traditionnelles (ex : potentiels évoqués, analyse spectrale), tandis que d'autres sont issues de nouvelles techniques de traitement du signal (mesures de connectivité fonctionnelle, de complexité et d'entropie ; mesures de la variabilité des réponses). A l'issue de ce travail de grande échelle réalisé par **Jacobo Sitt et Jean-Rémi King**, certaines signatures cérébrales de l'état de conscience ont ainsi pu être identifiées et validées.

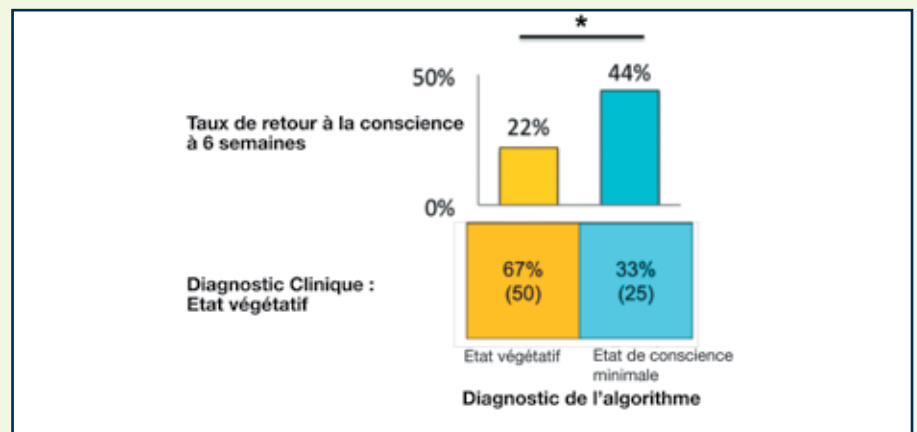
En entraînant un algorithme à distinguer, sur la base de ces mesures EEG, les patients cliniquement en état végétatif de ceux en état de conscience dite minimale, les auteurs ont analysé les performances diagnostiques et pronostiques de leur algorithme. Si la majorité des malades cliniquement végétatifs étaient identifiés comme tels par le classificateur mathématique, d'autres malades également végétatifs étaient pourtant diagnostiqués comme « minimalement conscients » par l'algorithme. Afin de mieux interpréter ces « erreurs » de classification de l'algorithme, les auteurs de l'étude ont comparé le devenir

des malades végétatifs considérés comme végétatifs par l'algorithme à ceux qui étaient considérés comme étant dans un meilleur état de conscience (voir figure). De manière surprenante, le pronostic de récupération d'un état de conscience chez ces malades en état végétatif identifiés comme minimalement conscients (données en bleu) doublait par comparaison avec celui des malades végétatifs considérés également comme végétatifs par l'algorithme (données en jaune).

Ceci suggère que les marqueurs EEG considérés apportent des informations complémentaires aux informations cliniques pour diagnostiquer l'état de conscience et pour prédire la récupération de la conscience chez ces malades.

Dans un avenir que les auteurs veulent proche, des versions simplifiées de ces analyses devraient être rendues disponibles afin de faciliter leur utilisation pour tous les départements cliniques disposant de systèmes d'enregistrement traditionnels de l'EEG. Rappelons que l'EEG est un outil médical très utilisé, peu onéreux, non invasif, répétable à souhait, et qui peut être enregistré au lit du malade.

Article: Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state, Sitt JD, King JR, El Karoui I, Rohaut B, Faugeras F, Gramfort A, Cohen L, Sigman M, Dehaene S, Naccache L. Brain (First published online June 11th 2014)



L'ICM VOUS REND DES COMPTES

Comprendre et traiter les maladies et les traumatismes du système nerveux constituent un enjeu majeur à l'échelle mondiale pour le XXI^e siècle. Aujourd'hui, la médecine soulage... Demain, il faut prévenir, guérir, et réparer.

Les enjeux

Les troubles affectent près d'un milliard de personnes dans le monde*. Avec le vieillissement de la population ce chiffre va encore augmenter. Pour exemple, en France,

l'espérance de vie a gagné près de 15 ans au cours des 50 dernières années : 1 fille sur 2 qui naît aujourd'hui sera centenaire. En 2050, 1 Français sur 3 aura plus de 60 ans (1 sur 5 en 2005).

Chaque année dans le monde, 50 millions d'individus* sont blessés ou deviennent invalides à la suite de traumatismes crâniens et médullaires. Ces chiffres sont appelés à augmenter considérablement d'ici 2020, tout particulièrement dans les pays en voie de développement.

L'ICM

22 000 m² de laboratoires
1200 m² pour la recherche clinique
(77 études, 1800 patients, 2000 visites en 2013)

1000 m² pour l'incubation des start-up

25 équipes de recherche

600 chercheurs, techniciens, Docs et Post-Docs

15 entreprises accueillies dans l'incubateur des plateformes technologiques (2 IRM 3T, MEG, EEG...)

PRINCIPES ET VALEURS DE L'ICM

EXCELLENCE SCIENTIFIQUE

Les meilleurs chercheurs sont impliqués, l'objectif est de trouver

« AU SERVICE DES PATIENTS »

Réunir les malades, les médecins, et les chercheurs

FLEXIBILITÉ

Pour permettre à la créativité scientifique de s'exprimer

OUVERTURE

Créer un foyer d'échanges, favoriser le dialogue avec la société civile et les partenaires industriels

TRANSMISSION DES SAVOIRS

A l'échelle nationale et internationale

L'ICM, UN MODÈLE AU CŒUR DE LA DÉMARCHE DE SOINS

► AMBITIEUX

Traiter et guérir un jour les affections du système nerveux nécessitent l'existence de grands centres de recherche capables de travailler en réseau

► INTERNATIONAL

Au sein de l'ICM, un comité scientifique international est en charge du recrutement des talents de haut niveau. Cette sélection rigoureuse constitue l'une des principales garanties de son excellence scientifique

► UNIQUE

Dans un souci de raccourcir les délais d'application de la recherche fondamentale à la thérapeutique, un même lieu permet de réunir malades, médecins et chercheurs

► ORIGINAL

L'ICM est une fondation privée reconnue d'utilité publique (décret du 13 septembre 2006), implanté au sein même du centre Hospitalo-Universitaire de la Pitié-Salpêtrière et bénéficie de soutiens financiers à la fois publics et privés

► MULTIDISCIPLINAIRE

A l'ICM, elle se traduit par une approche conjointe des différents domaines de la recherche (biologie moléculaire et cellulaire, neurophysiologique, sciences de la cognition, thérapeutique)

► SOURCE DE VALORISATION

Indispensable pour la recherche scientifique, les partenariats établis avec l'industrie, notamment pharmaceutiques, permettent une véritable accélération de la recherche



*Sources : OMS, continentalnews, sante-medecine.creapharm.psymad



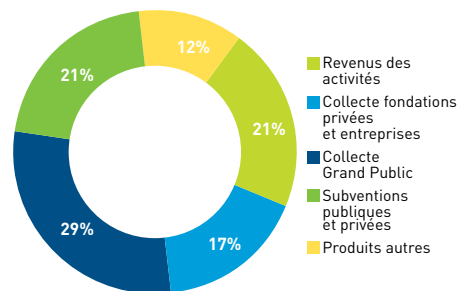
RAPPORT FINANCIER

1 LES RESSOURCES 2013

Les ressources 2013 s'élèvent à 19,5 M€, elles comprennent 17 M€ de produits de l'exercice et 2,5 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 (46%), soit auprès du grand public (29%), soit auprès d'entreprises et fondations privées (17%).

Ils comprennent également :

- Les revenus des activités issus des plateformes technologiques (1,8 M€), de collaborations de recherche avec des partenaires industriels (1,8MD)
- des subventions publiques (Commission Européenne et Plan Alzheimer) : 2,7 M€ et des subventions privées : 0,9M€
- des produits autres (refacturation de frais, contributions locatives des partenaires, produits financiers...) : 2,0M€

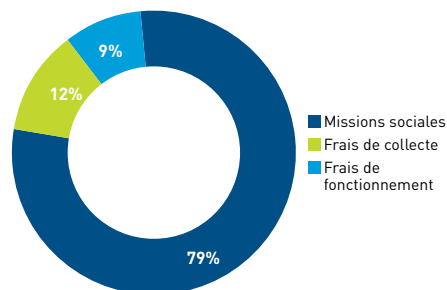


2 LES EMPLOIS 2013

Le total général des emplois 2013 s'élève à 22,6 M€ : 19,8 M€ utilisés en 2013 et 2,8 M€ à réaliser ultérieurement sur les ressources affectées. Des emplois 2013, le montant des emplois consacrés aux missions sociales s'élève à 15,5 M€, représentant 79% du total des emplois de l'exercice. Les missions sociales de l'ICM concernent :

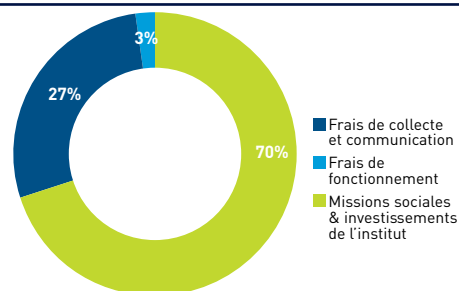
- les projets de recherche (53%)
- les plateformes technologiques (33%)
- l'animation scientifique et la mise en œuvre d'alliances internationales (8%)
- le développement des applications de la recherche et de partenariats industriels (6%)

Les financements de projets de recherche sont dédiés principalement aux maladies neurodégénératives 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 fonds 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). Ils représentent 12% des emplois. Les frais de fonctionnement correspondent aux charges des équipes-supports (finance, ressources humaines, informatique et logistique) qui représentent 9% du total des emplois de l'exercice. Les engagements à réaliser sur ressources affectées (2,8M€) 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.



3 AFFECTATION DES RESSOURCES COLLECTÉES AUPRÈS DU PUBLIC

Les ressources collectées auprès du grand public utilisées en 2013 se sont montées à 6,6 M€. **En résumé, sur 100 € de ressources collectées auprès du grand public, 70 € ont été utilisés pour financer les missions sociales et les investissements de l'Institut, 27 € ont servi à la collecte des fonds et à la communication et 3 € à couvrir les frais de fonctionnement de l'organisme.**



L'année 2013, cela a été aussi...

3 conventions de mécénat signées : avec la **Fondation Cognacq-Jay** pour le financement de 2 post doctorants sur les maladies neurodégénératives, avec le **Groupe Bolloré** qui a soutenu la mission de recherche de l'Institut et une avec **Arkea/Groupe Crédit Mutuel** qui a reversé une part des rendements de placement financiers à l'ICM.

Le **lancement du Cercle des Amis** en décembre a réunit les grands donateurs (particuliers, entreprises et fondations) et les remercie de leur mobilisation depuis le début de l'aventure.

En 2013, l'ICM rassemble 59 000 donateurs.

De nombreuses entreprises ont apporté leur soutien en apportant leur savoir-faire dans leur domaine d'activité. Des régies publicitaires

et site web ont offert à l'ICM de l'espace média gracieux. Des artistes et collectionneurs ont aussi fait des dons d'œuvres au profit de l'Institut.

Dans le cadre du déploiement régional, deux délégations se sont organisées en 2013, autour des points suivants :

- Renforcer la visibilité de l'ICM.
- Contribuer au développement des ressources de l'ICM.
- Favoriser le rapprochement de l'ICM avec des partenaires de recherche en neurosciences en région.

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



MERCI DE VOTRE GÉNÉROSITÉ

BILAN SIMPLIFIÉ

Actif (en K€)	31.12.13	31.12.12
Actif net immobilisé	11 778	14 441
Actif réalisable et disponible	27 822	20 486
Total	39 600	34 927

Passif (en K€)	31.12.13	31.12.12
Fonds associatifs	23 720	24 488
Résultat de l'exercice	-3 112	-1 241
Fonds dédiés	3 884	3 579
dettes	15 108	8 101
Total	39 600	34 927

COMMENTAIRES

- 20M€ investis depuis la création de l'ICM
- Ces investissements ont été principalement dédiés aux plateformes technologiques, indispensables au développement de la recherche. Au cours de l'année 2013, l'ICM a acquis une cryosonde pour l'imagerie, complété son équipement pour la plateforme d'expérimentation fonctionnelle et terminé l'aménagement de sa pépinière d'entreprises.
- La trésorerie est de 10,6M€, montant comparable à celui de l'exercice précédent.
- Les fonds propres s'établissent à 20,6M€. Ils comportent les fonds associatifs pour 11,7M€ complétés par des subventions d'investissements (2,8M€) et par un report à nouveau (6,1M€).

Extrait du rapport 2014
du contrôleur
au Comité de la Charte
pour le don
en confiance



"La période triennale précédente a été celle du déploiement rapide et courageux des missions sociales de la Fondation, dans un immeuble superbe avec l'accueil des équipes de haut niveau et l'installation de leurs équipements. La fondation a offert aux chercheurs des facilités auxquelles ils n'avaient pas auparavant accès et renforce sous diverses modalités, des perspectives d'internationalisation de leurs travaux.

La nouvelle période qui s'ouvre est caractérisée par la volonté de mettre désormais en place une organisation stable, basée sur un partenariat public /privé rationnel et concerté, dotée de bases financières équilibrées, tout en gardant les mêmes ambitions de hautes performances dans la sphère de la recherche scientifique nationale et internationale."

Toutes les informations de ce document
sont issues du rapport annuel et du rapport sur la situation morale
et financière de l'année 2013.

Le rapport annuel 2013 est disponible sur le site internet de la
Fondation (icm-institute.org)
ou sur simple demande écrite.

« Votre confiance
nous engage »

ACTUALITÉS

MANIFESTATIONS SPORTIVES ET CULTURELLES

- La 7^{ème} édition des **Classic Days**, qui s'est déroulée les 3 et 4 mai derniers sur le Circuit de Magny-Court, a remporté un grand succès et a grandement aidé à faire progresser la recherche.
- Le 3 et 4 mai, ce sont de nouveau réunis propriétaires de Ferrari et amateurs de belles voitures pour les ballades de **Sogno di Cavallino** à Boiry-Sainte-Rictrude et ont soutenu l'ICM à cette occasion.
- Du 14 au 16 mai, l'ICM a organisé différentes manifestations dans le cadre des 50 ans de l'INSERM.
- Le 17 mai 2014, le **concert « Rappelle-toi Barbara »**, a été organisé par le Lions Club d'Aixe sur Vienne en hommage à l'artiste Barbara et au profit de l'ICM en présence de notre délégation régionale.
- Du 17 au 24 mai 2014, se sont déroulés les **Internationaux de Strasbourg**, tournoi de tennis féminin qui, grâce aux organisateurs, a continué de soutenir l'ICM.
- La 1^{ère} édition française du **festival Pint Of Science** s'est déroulée du 19 au 21 mai, 3 soirées durant lesquelles le public a rencontré le Pr. Yves Agid, le Dr Hartmann et le Dr Grabli pour échanger sur les neurosciences.
- Le 27 mai 2014, l'ICM a parrainé la demi-finale du **championnat de France de basket** opposant Dijon à Limoges, vainqueur de ce championnat.
- Le 6 juin, le Professeur Gérard Saillant, accompagné de Patrick Timsit ont été les invités d'Honneur du grand tournoi de **Roland Garros**, organisé par la Fédération Française de Tennis.
- Le 22 juin 2014, l'**association « La Tête c'est le pied »** a renouvelé son soutien à l'Institut en participant à un tournoi sportif mêlant course, marche à pied... à Châtres.
- Le **Rallye des teufs teufs du cœur** ont roulé une nouvelle fois pour l'ICM le 22 juin 2014.



7^{ème} édition du rallye des Teufs Teufs du Cœur, organisé par le Lions Club des Essarts le Roi.

CERCLE DES AMIS

CERCLE
DES AMIS
DE L'ICM



4 juillet 2014, le Cercle des Amis a été inauguré au sein de l'Institut et a permis de réunir les Membres Fondateurs, les Membres du Comité des Amis et les grands donateurs présents depuis le début de l'aventure ICM.

AU CŒUR DE L'ICM

- Les chercheurs en herbe



Le 4 juin 2014 a eu lieu le mini congrès ainsi que la remise des diplômes des « chercheurs en herbe ». A cette occasion, les élèves ont reçu leurs diplômes pour leur travail réalisé pendant toute l'année scolaire.

- Le 12 juin 2014 s'est déroulée la 1^{ère} édition **santé connectée**, organisée par la startup Ad Scientiam, incubée au sien de l'iPEPS-ICM et a permis de se faire rencontrer cliniciens, chercheurs et acteurs du numérique.

ILS ONT VISITÉ L'ICM

Le vendredi 27 juin 2014, **M. Benoît Hamon**, Ministre de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, et **Mme Geneviève Fioraso**, secrétaire d'État chargée de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, ont visité l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière – labellisé Institut Carnot

DU CÔTÉ DE L'IPEPS-ICM

- **Iltoo Pharma** et **MedDay** ont été sélectionnées parmi 7 entreprises dans la rubrique « Start up Espoir » des 11^{èmes} rencontres d'affaires de l'AP-HP. 3 nominées sur les 7, Iltoo, MedDay et inFine. MedDay ressort lauréate.
- **Alexandre Carpentier, Carthera**, a reçu son titre officiel de brevet accordé aux USA « laser et épilepsie » (acronyme « EpiLITT ») « Sonde pour la détection sEEG et le traitement photothermique laser sous IRM de l'épilepsie pharmacorésistante »
- **Ad Scientiam** a été retenu dans le cadre d'un appel à démonstrations de produits connectés et **Benjamin Pitrat** a pu présenter Ad Scientiam lors du Workshop « Médecins et pharmaciens connectés ».



ILS SE MOBILISENT

- « **The Bonk & Zumarika Team for ICM** » continuent leur ascension sportive à travers l'Hexagone jusqu'au 6 septembre 2014. Le dimanche 29 juin, 4 membres de l'équipe participaient à l'Ironman de Nice.
- **Blandine Tissot** participera en coureur solitaire aux 24 Heures de Grenoble, un ultra marathon qui se tiendra le 4 et 5 octobre 2014 et par la même occasion soutiendra la recherche menée à l'ICM.

VOS QUESTIONS À...



CAROLE CLÉMENT,

Responsable des libéralités et des relations avec les testateurs

TOUT SAVOIR SUR LE LEGS

Un legs vous permet de transmettre une partie ou la totalité de vos biens. Pour être prise en compte, votre volonté de léguer doit faire l'objet d'un testament. Celui-ci peut être modifié ou annulé par vos soins à tout moment.

Que puis-je léguer à l'ICM ?

Vous êtes libre de léguer ce que vous voulez. Il suffit de le mentionner avec précision dans votre testament. Vous pouvez décider de transmettre la totalité ou une partie de votre patrimoine à l'ICM : un appartement ou une maison, une somme d'argent, une assurance-vie, un portefeuille de titres ou un objet d'art...

Pourquoi est-il recommandé de rédiger un testament ?

En l'absence de testament, vos biens seront automatiquement répartis entre vos héritiers selon les dispositions légales. **Si vous n'avez aucun héritier, et en l'absence de testament, votre patrimoine reviendra intégralement à l'Etat. Un testament vous permet donc de désigner le ou les bénéficiaires de votre héritage quand vous ne serez plus là.**

Pourquoi se faire conseiller par un notaire ?

Pour effectuer un legs, le notaire peut vous donner des conseils spécifiquement adaptés à votre situation. **Il pourra notamment enregistrer votre testament au fichier central des dispositions de dernières volontés ce qui vous assure qu'il soit trouvé et pris en compte.**

Puis-je transmettre des biens si j'ai des enfants ?

Oui, bien-sûr. Selon votre situation familiale, si vous avez des héritiers directs dits réservataires (conjoint(e), enfants, petits-enfants, arrière petits-enfants), la loi prévoit qu'une partie de votre patrimoine, appelée « réserve », leur revient de droit. **Mais vous disposez d'une part, dite « quotité disponible », que vous pouvez transmettre à l'ICM. N'hésitez pas à contacter votre notaire.**

Vous avez d'autres questions ? N'hésitez pas à contacter directement Mme Carole Clément au 01 57 27 44 87 ou carole.clement@icm-institute.org

Elle se tient à votre entière disposition pour vous accompagner personnellement dans votre démarche de transmission, sans engagement de votre part.

A retenir :

En tant que fondation reconnue d'utilité publique, l'ICM est habilité à recevoir des legs, des assurances-vie et des donations en étant totalement exonéré du paiement des droits de succession. Votre legs sera donc intégralement consacré aux avancées de la recherche.



MON DON RÉGULIER

Merci de compléter ce bulletin et de nous le retourner, accompagné de votre Relevé d'Identité Bancaire (RIB), à l'adresse suivante : Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Hôpital Pitié Salpêtrière - 47, bd de l'Hôpital - 75013 PARIS

OUI, en 2014, je soutiens dans la durée les chercheurs de l'ICM en faisant un don de :

10 € 20 € 30 € 40 €

Autre montant :€

Chaque mois Chaque trimestre

À partir du 05/...../2014*

* Date pouvant être décalée à un mois ultérieur selon les délais de mise en place d'un premier prélèvement.

IMPORTANT

N'oubliez pas de joindre votre RIB (BIC-IBAN)

MANDAT DE PRÉLÈVEMENT SEPA

Type de paiement : Récurrent - Référence unique de mandat⁽¹⁾ :

⁽¹⁾ celle-ci vous sera communiquée dès l'enregistrement de votre mandat

Créancier : INSTITUT DU CERVEAU ET DE LA MOELLE EPINIERE
N°ICS :FR25 ZZZ 535582

MES COORDONNÉES

Nom : M., Mme, Mlle Prénom

Adresse :

Code postal : Ville

LES COORDONNÉES DE MON COMPTE (BIC - IBAN)

Numéro d'identification international du compte bancaire - IBAN (International Bank Account Number)

Code international de votre banque - BIC (Bank Identifier code)

Date⁽²⁾ :

Lieu⁽²⁾ :

⁽²⁾ Mention obligatoire

Signature⁽²⁾

En signant ce formulaire de mandat, vous autorisez l'ICM à envoyer des instructions à votre banque pour débiter votre compte, conformément aux instructions de l'ICM. Vous bénéficiez du droit d'être remboursé par votre banque selon les conditions décrites dans la convention que vous avez passée avec elle. Une demande de remboursement doit être présentée dans les 8 semaines suivant la date de débit de votre compte pour un prélèvement autorisé, sans tarder et au plus tard dans les 13 mois en cas de prélèvement non autorisé. Vos droits concernant le présent mandat sont expliqués dans un document que vous pouvez obtenir auprès de votre banque.



maxyma - © Gettyimages

J'AI LA CHANCE D'AVOIR TOUTE MA TÊTE !

Je lègue à l'ICM pour que chacun profite de son cerveau plus longtemps.

L'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière - ICM, est en première ligne dans le combat contre les maladies comme Alzheimer, Parkinson, la Sclérose en plaques, les AVC, les tétraplégies suite à un accident... Plus de 600 chercheurs de renommée internationale luttent au quotidien. Leur particularité ? Ils travaillent avec des patients et des médecins au cœur de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Grâce à eux on risque bientôt d'avoir toute sa tête beaucoup plus longtemps.

VOTRE CONTACT pour toute question sur les legs
Madame Carole Clément : 01 57 27 44 87
carole.clement@icm-institute.org

Crédits photos : INSERM / Jean-Philippe Pariente / ICM

Plus d'informations sur notre site internet : icm-institute.org/menu/aidez/legsetdonations



BULLETIN DE DON PONCTUEL

Merci de compléter ce bulletin et de nous le retourner à l'adresse suivante :
Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Hôpital Pitié-Salpêtrière - 47, bd de l'hôpital 75013 PARIS



OUI, je soutiens les programmes de recherche de l'ICM
sur les maladies du cerveau et de la moelle épinière

Je vous adresse un don de :

..... €

Par chèque bancaire ou postal, libellé à l'ordre de l'ICM

Par carte bancaire CB BLEUE VISA MasterCard

N° de votre carte bancaire

3 derniers chiffres au verso de votre carte bancaire Date de validité

Date :/...../.....

Signature (obligatoire)

Nom : M., Mme, Mlle

Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Email :

Votre don à l'ICM est déductible à hauteur de **66% de l'impôt sur le revenu** (dans la limite de 20% de votre revenu imposable), ou **75% de l'ISF** (dans la limite de 50 000 euros déduits).

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

Les données recueillies vous concernant sont nécessaires au traitement de votre don et à l'émission de votre reçu fiscal. Conformément à la loi Informatiques et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de radiation sur simple demande écrite à l'ICM, 47, boulevard de l'hôpital - 75013 Paris. Vous pouvez vous opposer à l'utilisation de votre adresse par des tiers en cochant la case ci-contre .