

INSTITUT DU CERVEAU ET DE LA MOELLE ÉPINIÈRE

Nombreuses avancées scientifiques

Le lancement d'une étude clinique de grande envergure

Nos chercheurs qui vous parlent Développement de

des **pathologies** et de leurs avancées au

travers de vidéos illustrant nos actualités en ligne

l'optogénétique

Visites de grandes personnalités lors de différents événements

Renouvellement **Recompenses** et des **prix prestigieux** pour nos

grands soutiens

chercheurs et nos start-up incubées au sein de l'IPEPS

Manifestations scientifiques, extrascientifiques, sportives et culturelles

Découverte d'un

peptide

Maladie d'Alzheimer

signatures

d'origine virale qui donne un

première journée des

de partenariats
en région

Espoir

plateformes

pour la maladie de

Parkinson

Échanges internationaux

Nouvelle Fidélité des partenaires

campagne de

communication

PRISME

rencontres

avec

nos

do

na

teurs

RAPPORT ANNUEL 2014

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



SOMMAIRE

P 4 - ÉDITOS

P 7 - ORGANISATION DE
LA RECHERCHE AU SEIN DE L'ICM

P 15 - L'ANNÉE 2014

P 17 - LA RECHERCHE

P 59 - L'IHU-A-ICM

P 69 - LES PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES

P 97 - LE CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE

P 105 - LES APPLICATIONS DE LA RECHERCHE

P 109 - LES CHIFFRES CLEFS

P 117 - LA VIE DE L'ICM

P 125 - GOUVERNANCE, CONTRÔLE
ET TRANSPARENCE

Présentation des équipes de l'Institut

- 1
- ① - Maladies neurodégénératives
 - ② - La sclérose en plaques
 - ③ - Les tumeurs cérébrales
 - ④ - Les épilepsies
 - ⑤ - Cognition, comportement et maladies psychiatriques
 - ⑥ - Modélisation
 - ⑦ - Maladies rares
 - ⑧ - Mécanismes fondamentaux de la mise en place et du fonctionnement du système nerveux
- Lexique

- 2
- ① - Faits Marquants
 - ② - Les principales publications

- 3
- ① - Exploration moléculaire
 - ② - Exploration cellulaire
 - ③ - Imagerie cellulaire
 - ④ - Exploration fonctionnelle
 - ⑤ - Exploration fonctionnelle préclinique phenoparc
 - ⑥ - Bioinformatique et biostatistique - Iconics
 - ⑦ - Centre de ressources biologiques

- 4
- ① - Maladie de Parkinson
 - ② - Neurogénétique
 - ③ - Maladie d'Alzheimer
 - ④ - Sclérose en plaques
 - ⑤ - Sclérose latérale amyotrophique
 - ⑥ - Maladies rares
 - ⑦ - Compréhension du fonctionnement cérébral : la motivation
 - ⑧ - Médecine participative

- 5
- ① - Transformer les connaissances et valoriser la recherche
 - ② - Les entreprises iPEPS-ICM

- 6
- ① - La collecte
 - ② - Le compte d'emploi des ressources (CER)
 - ③ - Bilan

- 7
- ① - Les animations scientifiques et extra-scientifiques
 - ② - Les événements et la campagne de communication

- 8
- ① - Gouvernance et contrôle : Conseil d'Administration, Membres Fondateurs, Conseil Scientifique, Comité de la charte
 - ② - Le Cercle des Amis de l'ICM

ÉDITO



L'espoir. C'est le mot-clé de cette année 2014, grâce à l'enthousiasme et la mobilisation des chercheurs et des partenaires, toujours plus nombreux à nos côtés.

Après une année 2013 encourageante, 2014 a été riche en découvertes et en progrès, grâce à tous ceux qui font l'ICM chaque jour. Pour progresser, il faut **prendre des risques et tenter des approches dites « de rupture »**, à l'interface des différentes sciences, et pour avancer il faut être capable de **développer de nouvelles approches, non conventionnelles** et méthodologiques. C'est ce que nous avons fait, chaque jour depuis l'inauguration de l'ICM en septembre 2010.

Nombre de ces découvertes et manifestations nous ont permis de progresser sur la compréhension des maladies du cerveau et de la moelle épinière :

- La découverte d'un peptide d'origine virale donne **un nouvel espoir aux patients atteints de Parkinson** et d'autres maladies neurodégénératives. Les recherches, conduites sur le sujet, ont mis en évidence l'existence d'un peptide qui protégerait de la dégénérescence les neurones en cause dans la maladie de Parkinson. Découverte majeure, ce peptide permet d'espérer un futur très prometteur pour la prévention des maladies neurodégénératives

- Le lancement de l'étude INSIGHT, en collaboration avec l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (I2MA) et le laboratoire de Recherche Pfizer, au sein de l'IHU-A-ICM. Cette étude, qui se déroulera sur une période de cinq à six ans, a pour but **d'observer et comprendre l'évolution de la maladie d'Alzheimer chez une cohorte de patient à risque, afin de pouvoir identifier les facteurs de déclenchement de la maladie.** Dans ce but, 400 sujets sains seront sélectionnés pour participer à cette étude. L'ensemble de ces acteurs sont impliqués pour mieux comprendre et espèrent à terme pouvoir traiter la maladie.

Depuis 2012, l'ICM compte au total plus de **1000 publications scientifiques**, avec une augmentation du facteur d'impact significative et **4 chercheurs ont été promu** : Claire Wyart pour le prix Irène Joliot-Curie, Mohammed El Behi pour le prix de la Fondation Bouvet-Labruyère, Luc Mallet le prix Marcel Dassault, le prix de l'Académie des sciences attribué à Mathias Pessiglione et Lionel Naccache. Ceci atteste une fois encore de l'excellence des 600 chercheurs, ingénieurs et techniciens réunis au sein de l'Institut.

Avec **six nouvelles entreprises en 2014**, l'incubateur d'entreprises iPEPS-ICM accueille désormais 20 entreprises partenaires de l'Institut.

Cette année, les premières entreprises internationales s'installent à l'ICM : Neoventures Technologies (Ontario) qui développe des nouveaux biomarqueurs pour la maladie d'Alzheimer et PathMaker (Boston) qui travaille sur un programme de stimulation électrique spinale.

L'activité au sein de l'iPEPS-ICM a donné lieu à **sept nouveaux brevets et trois projets incubés à l'iPEPS-ICM ont été lauréats du concours mondial de l'innovation** : DREEM, Brain e-NOVATION qui crée des solutions e-santé et Bio serenity qui développe une solution de santé intelligente pour le suivi et le diagnostic de l'épilepsie.

Plusieurs événements ont également rythmé l'année 2014, une nouvelle campagne de communication est née et à nos côtés, de nouveaux soutiens sont venus se joindre à cette formidable aventure humaine et scientifique.

Je souhaite enfin saluer la **fidélité de nos partenaires, mécènes, entreprises et donateurs régulier**, petit ou grand, qui chaque jour, contribuent à écrire à nos côtés la médecine de demain.

L'année 2015 s'annonce comme une année très importante pour l'Institut qui célébra le 5^{ème} anniversaire depuis son ouverture. 2015 sera également le temps d'un premier bilan que nous devons à toutes celles et ceux qui ont accompagné le développement de ce centre de référence pour les maladies du système nerveux. Nous nous mobiliserons pour que cette année soit également synonyme de nouvelles découvertes, et riche en défis. Merci à tous ceux qui ont rendu l'aventure de l'ICM possible et qui sont engagés à nos côtés pour vaincre les maladies du cerveau et de la moelle épinière.

Professeur
Gérard Saillant
Président de l'ICM

ÉDITO



L'ICM est sur la bonne voie. Il s'impose déjà comme un **acteur majeur de la recherche sur le système nerveux et ses pathologies** à l'échelle nationale et internationale. Les faits marquants de 2014 illustrent les avancées médicales ou scientifiques dans de nombreux domaines et témoignent de la créativité et de l'engagement de nos chercheurs et personnels.

Notre nouvelle unité de recherche ICM créée au premier janvier 2014 avec nos partenaires publics (CNRS, INSERM, Université Pierre et Marie Curie) est forte de **25 équipes renouvelées**. Elles couvrent de nombreuses thématiques tant fondamentales que translationnelles. Afin de renforcer et dynamiser l'Institut, l'ICM et l'IHU-A-ICM ont lancé un **appel d'offres international** pour l'accueil d'une ou plusieurs équipes. Près d'une centaine de candidats ont postulé et plusieurs membres de notre Scientific Advisory Board sont venus auditionner la dizaine d'entre eux qui ont été présélectionnés sur la base de leur excellence scientifique. Au terme de ce processus l'équipe dirigée par **Bassem Hassan** a été sélectionnée et rejoindra l'Institut en 2015/2016. Afin d'accueillir l'ensemble des équipes, nous avons optimisé et reconfiguré les différents espaces du bâtiment. Les plateformes ont aussi vu leur organisation évoluer avec la création d'un **comité des plateformes** pour une meilleure coordination, une plus grande réactivité et anticiper les besoins des chercheurs, en participant au développement technologique. **La première journée des plateformes** a permis de faire connaître notre savoir faire tant en interne que vers un public plus large de chercheurs et d'entreprises. De plus, de nouvelles plateformes on vu le jour comme **PRISME** pour l'étude des comportements en situation écologique et la réalité virtuelle ou ont été renforcées, avec le développement de **l'optogénétique in vivo**, ou bien la mise en place d'un **centre d'évaluation thérapeutique** lié à notre centre d'investigation clinique (CIC).

La **première retraite** de l'ensemble du personnel de l'Institut a été un moment d'échange et de convivialité qui a permis à tous de découvrir les multiples facettes de l'Institut. La retraite a également été l'occasion d'accélérer le programme **ICM 2020** pour déployer un programme stratégique partagé par l'ensemble des acteurs de l'Institut. Ainsi, a été entamée une réflexion sur la **stratégie scientifique** et sur des projets transversaux dans lesquels la mise en commun de technologies et d'expertises de différentes équipes et plateformes permet d'aller plus vite et plus loin à l'interface des disciplines. Au vu du succès de ces interactions, il a été décidé de lancer dès 2015 un **appel à projet conjoint** entre l'ICM et l'IHU-A-ICM pour soutenir les projets transversaux les plus innovants et originaux. Parallèlement, des groupes de travail se sont constitués pour faire des propositions afin de mieux vivre et travailler ensemble, augmenter le rayonnement de l'Institut et développer le sentiment d'appartenance. Des mesures

concrètes ont déjà été prises grâce à une large participation des forces vives de l'Institut.

L'ICM est maintenant **internationalement reconnu dans le monde des neurosciences**, ce qui a permis de nouer des alliances stratégiques avec l'Institute of Neurology (UCL, Londres, Royaume Uni) et le DZNE (Helmholtz, Allemagne) avec lesquels l'ICM participe à des projets européens conjoints. Les échanges, en particulier d'étudiants, se développent avec le Sandler's Institute (UCSF, San Francisco, Etats-Unis), l'université de Yale (New Haven, Etats-Unis) et le Florey Institute (Melbourne, Australie). Avec le Montreal Neurological Institute and Hospital (McGill, Montréal, Canada) un workshop conjoint s'est tenu cette année à Montréal. L'appel à la générosité s'est également internationalisé avec le premier événement de collecte à Londres en avril 2014.

La qualité de **l'animation scientifique** avec des invités internationaux prestigieux est reconnue, complétée par les conférences mensuelles arts, culture et sciences qui mêlent donateurs et personnels de l'ICM. L'Institut constitue un **terrain de formation unique** adossé à l'Université Pierre et Marie Curie. De plus, grâce à l'association des étudiants et post-doctorants « les Ajités » qui organisent de nombreuses manifestations, une nouvelle dynamique d'échanges et de réflexion scientifique est enclenchée pour les plus jeunes.

Enfin, **l'ouverture sur le monde de l'entreprise** s'accélère grâce aux 20 start-up incubées dans iPEPS-ICM dont 4 spin off de l'ICM qui collaborent avec les équipes locales. De plus nous organisons des rencontres avec des entrepreneurs et l'ICM accueille de nombreuses manifestations dédiées à l'innovation et au transfert. Dans ce contexte, **la commercialisation des premières licences d'exploitation de brevets** générés à l'ICM constitue un signal encourageant.

Tous les éléments sont donc en place pour que l'écosystème original de l'ICM devienne le terreau **d'une recherche de très haut niveau** capable aussi bien de repousser les frontières de la connaissance que de développer des applications au **bénéfice des patients**.

Je tiens à remercier très sincèrement tous ceux qui nous font confiance et nous soutiennent (membres fondateurs, Cercle des amis de l'ICM, donateurs, mécènes, institutions partenaires...) pour leur confiance et leur fidélité à nos côtés afin de réussir ensemble à porter au delà des frontières l'ambition de l'ICM.

Professeur
Alexis Brice
Directeur Général de l'ICM





ORGANISATION DE LA RECHERCHE AU SEIN DE L'ICM



CHEFS D'ÉQUIPE

PRINCIPAL INVESTIGATORS

AXE MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

ÉQUIPE « CAUSES DE LA SLA ET MÉCANISMES DE LA DÉGÉNÉRESCENCE MOTONEURONALE »

Séverine Boillée

Christian Lobsiger
Delphine Bohl
Stephanie Millecamps
Danielle Seilhean
Vincent Meininger
François Salachas

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Association pour l'étude de la culture d'embryon, Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autre maladies du motoneurone, Association France Parkinson, Aide à la recherche des Maladies du Cerveau, Institut Pasteur/Labex REVIVE consortium, Institut Pasteur/Association Française contre les Myopathies

ÉQUIPE « BASES MOLÉCULAIRES, PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT
DES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES »

Alexis Brice

Morwena Latouche Hartmann
Alexandra Durr
Annie Sittler
Fanny Mochel
Christel Depienne
Isabelle Le Ber
Olga Corti
Suzanne Lesage
Giovanni Stevanin
Jean-Christophe Corvol
Fredéric Darios
Caroline Nava

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de la Recherche, AHPH, École de Neurosciences Paris Ile de France, INSERM (Cossec), Université de Toulouse, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, European Commission, UCL University et Fondation High Q. USA, University Hospital of ULM, Association Française de l'Ataxie de Friedreich, Association Française contre les Myopathies, Association des personnes concernées par le tremblement essentiel, Association Strümpell-Lorrain, Association Connaître les Syndromes Cérébelleux, Fondation de France, Fondation Maladies Rares, Fondation Plan Alzheimer, Association France Alzheimer, Association France Parkinson, Association PSP France, Fondation pour la Recherche Médicale, Prix Académie des sciences, Elisabeth Badinter, Insituto de Biologia Molecular e Cellular, Prix Fondation Roger de Spoelberch Suisse, The Michael J Fox Foundation, Fondation Carlo Besta (contrat doctoral), Fondation Jacques et Gloria Gossweiler, VERUM Fondation, Baylor Research Institute BRI, CHDI Foundation, SERVIER, SANOFI-AVENTIS, IPSEN Innovation, Pfizer Pharmanet Suisse, Pfizer, ULTRAGENIX, UCB Pharma S.A. France, Fondation EDF

ÉQUIPE « MALADIE D'ALZHEIMER, MALADIES À PRIONS »

Stéphane Haik
Marie-Claude Potier

Benoit Delatour
Charles Duyckaerts
Nicolas Bizat
Stéphane Epelbaum

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, BPI France Ile de France Paris, Institut de Veille Sanitaire, Fondation Jérôme Lejeune, Fondation pour la Recherche Médicale, Ligue Européenne contre la Maladie Alzheimer (LECMA), ROCHE, Prix Fondation Claude Pompidou, Association Robert Debré, Elisabeth Badinter, Don anonyme, LFB Biomedicaments, SERVIER, OSEO

CHEFS D'ÉQUIPE**PRINCIPAL INVESTIGATORS****ÉQUIPE « NEUROGÉNÉTIQUE ET PHYSIOLOGIE »**

Bertrand Fontaine
Sophie Nicole

Cécile Delarasse
Mohamed El Behi
Bruno Eymard
Isabelle Rebeix
Laure Strohlic

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Association Française de l'Hémiplégie Alternante, Association contre les Myopathies, ARSEP - Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques, Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone, Fondation de France (Prix Bouvet-Labruyère-ICM 2013), Fondation Maladies Rares, OSEO (defi), BIOGEN, OCIRP, Pharnext

ÉQUIPE « THÉRAPEUTIQUES EXPÉRIMENTALES DE LA MALADIE DE PARKINSON »

Etienne Hirsch

Chantal Francois
David Grabli
Stéphane Hunot
Rita Raisman
Marielaure Welter
Patrick Pierre Michel
Annie Lannuzel

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de la Recherche, INSERM (contrat d'interface), INSERM (ITMO), CHU Pointe à Pitre, ICM, European Commission, PSP France, Association pour la recherche sur les Nicotianées, Fondation RATP, Air Liquide, BOIRON, SERVIER, KLESIA, INTERNATIONAL ESSENTIAL TREMOR FOUNDATION

ÉQUIPE « TRAITEMENT DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE : DE LA GÉNÉTIQUE AU POISSON ZÈBRE »

Edor Kabashi

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Inserm Atip Avenir, European Commission, DOF (Department Of Defense), Université de Montréal via SLA, IHU-The Johns Hopkins University, Association France Alzheimer, Fédération pour la Recherche sur le Cerveau, Institut de Recherche sur la Moelle Epinière et l'Encéphale, Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone, Fondation Cognac Jay, KLESIA

ÉQUIPE « NEUROCHIRURGIE EXPÉRIMENTALE »

Brian Lau

Carine Karachi

Cette équipe a bénéficié du soutien de : INSERM ATIP Avenir, Agence Nationale de Recherche, European Commission, Association France Parkinson, Institut de France, Simons Foundation, SANOFI-AVENTIS, Jean-Louis et Marie Cécile Dufloux

ÉQUIPE « MOUVEMENTS ANORMAUX ET GANGLIONS DE LA BASE : PHYSIOPATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE »

Stéphane Lehericy
Marie Vidailhet

Isabelle Arnulf
Emmanuel Roze
Pierre Pouget
Sabine Meunier
Sophie Rivaud
Andréas Hartman

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de la Recherche, INSERM, INSERM (COSSEC), CNRS (Contrat d'interface), ICM, Association Française de l'Hémiplégie Alternante, Association Française du Syndrome de Gilles de La Tourette, Association des personnes concernées par le tremblement essentiel, Association France Parkinson, Fondation Bettencourt Schueller / Projet Ultrabrain, Fondation de l'avenir, Fondation Groupama, Fondation Maladies Rares, Fondation Pierre Gilles de Gennes pour la Recherche, Fédération pour la Recherche sur le Cerveau, Fondation pour la Recherche Médicale, 2ème contrat (PI Sabine Meunier) : 1er Janvier 2014-30 Avril 2015 (80 000€ en 2014), NEB (Naturalia et Biologia), Prix Fondation NRJ, Genzyme France, GSK Glaxosmithkline, IPSANT2, IPSEN Innovation, LILLY, Merz Pharma, Novartis Pharma, ROCHE, SERVIER, TEVA France, UCB Pharma France S.A, Fonds Patrick de Brou de Laurière, Fonds de dotation Pierre Bergé, Fondation AREVA / projet Gamma, Fondation EDF



CHEFS D'ÉQUIPE

PRINCIPAL INVESTIGATORS

**AXE EXCITABILITÉ NEURONALE, TRANSMISSION NERVEUSE
ET MALADIES ASSOCIÉES À L'ÉPILEPSIE**

**ÉQUIPE « INHIBITION SYNAPTIQUE ET AUTO-MODULATION DES MICROCIRCUITS
DU CORTEX CÉRÉBRAL »**

Alberto Bacci

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, European Commission, Ministère de l'Égalité des Territoires et du Logement, Ecole des Neurosciences Paris Ile de France, Brain and Behaviour Foundation (ex Narsad), Telethon Italia, ICM

ÉQUIPE « DYNAMIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES RÉSEAUX NEURONAUX »

Stéphane Charpier

Mario Chavez
Séverine Mahon
Vincent Navarro
Michel Le Van Quyen

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Emergence (UPMC), Fondation de France, Fondation pour la Recherche Médicale, OCIRP

ÉQUIPE « NEUROGÉNÉTIQUE ET PHYSIOLOGIE »

Bertrand Fontaine
Sophie Nicole

Cécile Delarasse
Mohamed El Behi
Bruno Eymard
Isabelle Rebeix
Laure Storchlic

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Association Française de l'Hémiplégie Alternante, Association contre les Myopathies, ARSEP - Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques, Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone, Fondation de France (Prix Bouvet-Labryère-ICM 2013), Fondation Maladies Rares, OSEO (defil), BIOGEN, OCIRP, Pharnext

ÉQUIPE « GÉNÉTIQUE DE L'ÉPILEPSIE »

Stéphanie Baulac
Eric Leguern

Sarah Weckhuysen
Michel Baulac

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Fédération pour la Recherche sur le Cerveau, Ligue Française contre l'Épilepsie, BIOCDEX

ÉQUIPE « CORTEX ET ÉPILEPSIE »

Richard Miles

Desdemona Fricker
Michel Levanquyen

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Inserm (contrat d'interface), Ecole des Neurosciences Paris Ile de France (contrat doctoral), European Commission, Fondation Française pour la Recherche sur l'épilepsie, Fondation pour la Recherche Médicale, OCIRP

ÉQUIPE « DISSECTION OPTOGÉNÉTIQUE DES CIRCUITS SPINAUX SOUS-TENDANT LA LOCOMOTION »

Claire Wyart

Pierre-Luc Bardet
Hugues-Pascal Mousselard

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Ecole des Neurosciences Paris Ile de France (contrat doctoral), Ville de Paris, European Commission, Fondation Campus Paris Saclay, The Human Frontier Science Program Organization, EMBO, Wings for Life, SERVIER, CARCEPT PREV, Fondation Bettencourt Schueller, Philippe Foundation

CHEFS D'ÉQUIPE**PRINCIPAL INVESTIGATORS****AXE DÉVELOPPEMENT, PATHOLOGIE GLIALE ET RÉPARATION****ÉQUIPE « NEUROGÉNÉTIQUE ET PHYSIOLOGIE »**

Bertrand Fontaine
Sophie Nicole

Cécile Delarasse
Mohamed El Behi
Bruno Eymard
Isabelle Rebeix
Laure Strohlic

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Association Française de l'Hémiplégie Alternante, Association contre les Myopathies, ARSEP - Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques, Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone, Fondation de France (Prix Bouvet-Labryère-ICM 2013), Fondation Maladies Rares, OSEO (defi), BIOGEN, OCIRP, Pharnext

**ÉQUIPE « MÉCANISMES CELLULAIRES ET MOLÉCULAIRES
DANS LE DÉVELOPPEMENT DES GLIOMES »**

Emmanuelle Huillard

Cette équipe a bénéficié du soutien de : INSERM ATIP Avenir, European Commission, Association pour la Recherche sur le Cancer, La Ligue Nationale contre le Cancer

**ÉQUIPE « MÉCANISMES DE MYÉLINISATION ET REMYÉLINISATION
DANS LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL »**

Catherine Lubetzki
Bruno Stankoff

Anne Desmazières
Nathalie Sol Foulon

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, 2ème contrat (PI Catherine Lubetzki) : 1er Mars 2013-29 Août 2016 (84 976e en 2014), Inserm (contrat d'interface), Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques, Multiple Sclerosis International Federation, Genzyme, VERTEX, MERCK SORONO, Prix Marie-Ange Bouvet Labryère, NOVARTIS

ÉQUIPE « APPROCHES MOLÉCULAIRES ET CELLULAIRES DE LA RÉPARATION MYÉLINIQUE »

Anne Baron Van Evercooren
Brahim Nait Oumesmar

Violetta Zujovic

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, INSERM-ITMO Aviesan, UPMC (achat gros équipement), Ecole des neurosciences Paris Ile de France, RTRA-Ecole des neurosciences Paris Ile de France (achat gros équipement), Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques, ELA research foundation, Fondation Cluny, Fondation pour la recherche sur le Cerveau, Fondation pour la Recherche Médicale, Institut de Recherche sur la Moelle Epinière et l'Encéphale, Multiple Sclerosis International Federation, National Multiple Sclerosis Society via Fondazione Centro San Raffaele, National Multiple Sclerosis Society via Rutgers University, OCIRP

ÉQUIPE « NEURO-ONCOLOGIE EXPÉRIMENTALE »

Marc Sanson

Ahmed Idbaih
Jean-Yves Delattre
Khe Hoang-Xuan

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Inca Groupement d'Intérêt Public Canceropôle, La Ligue Nationale contre le Cancer, Fondation pour la Recherche Médicale, Association pour la Recherche sur le Cancer, Beta Innov

ÉQUIPE « DÉVELOPPEMENT OLIGODENDROCYTAIRE ET INTERACTIONS NEUROVASCULAIRES »

Jean-Leon Thomas
Bernard Zalc

Michel Mallat
Carlos Parras
Charlesfelix Calvo

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de la Recherche, Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail, Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques, National Multiple Sclerosis Society via Children's national organisation, Novartis Pharma, TEVA



CHEFS D'ÉQUIPE

PRINCIPAL INVESTIGATORS

AXE COGNITION, ÉMOTION, ACTION

ÉQUIPE « PICNIC LAB : ÉVALUATION PHYSIOLOGIQUE CHEZ LES SUJETS SAINS
ET ATTEINTS DE TROUBLES COGNITIFS »

Paolo Bartolomeo
Laurent Cohen
Lionel Naccache

Jacobo Sitt

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, INSERM, Ecole des neurosciences Paris Ile de France (contrat doctoral), European Commission, Fondation Voir et Entendre, Association France Alzheimer, Fondation pour la Recherche Médicale, LesHanot Haim Foundation, McDonnell Foundation, AXA Research Fund

ÉQUIPE « FRONTLAB : SYSTÈMES FRONTAUX : FONCTIONS ET DYSFONCTIONS »

Bruno Dubois
Richard Lévy

Michel Thiebaut De Schotten
Antoni Valerocabre
Emmanuelle Volle
Benedicte Batrancourt
Marc Teichman
Harald Hampel

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Ecole des Neurosciences Paris Ile de France, European Commission, ICM, NIH, PIR, Fondation pour la Recherche Médicale, PSP, ERDF France, AXA, Pfizer AVID, ROCHE

ÉQUIPE « ÉTUDE DES ÉMOTIONS ET INTERACTIONS SOCIALES »

Nathalie George
Philippe Fossati

Stéphanie Dubal
Bruno Millet

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques Institut de recherche biomédicale des armées, Fondation pour la Recherche Médicale, Fondation de France, Fondation RATP

ÉQUIPE « COMPORTEMENT, ÉMOTION ET GANGLIONS DE LA BASE »

Luc Mallet
Jérôme Yelnik

Éric Burguiere
Karim Ndiaye

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Fondation Fondamentale, Christian Poquet

ÉQUIPE « FONDEMENTS BIOLOGIQUES, PSYCHOLOGIQUES ET COMPUTATIONNELS
DE LA MOTIVATION »

Sébastien Bouret
Jean Daunizeau
Mathias Pessiglione

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Ville de Paris, Direction Générale pour l'Armement, European Commission, Fondation Coopérative scientifique Sorbonne Université, Fondation pour la Recherche Médicale, SERVIER

CHEFS D'ÉQUIPE**PRINCIPAL INVESTIGATORS****AXE MODÈLES ET MÉTHODES POUR LES NEUROSCIENCES (AXE TRANSVERSAL****ÉQUIPE « DISSECTION OPTOGÉNÉTIQUE DES CIRCUITS SPINAUX SOUS-TENDANT LA LOCOMOTION »**

Claire Wyart

Pierre-Luc Bardet
Hugues-Pascal Mousselard

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Ecole des Neurosciences Paris Ile de France (contrat doctoral), Ville de Paris, European Commission, Fondation Campus Paris Saclay, The Human Frontier Science Program Organization, EMBO, Wings for Life, SERVIER, CARCEPT PREV, Fondation Bettencourt Schueller, Philippe Foundation

ÉQUIPE « ARAMIS MODÈLES MATHÉMATIQUES ET ALGORITHMES POUR LE TRAITEMENT DES IMAGES ET DES SIGNAUX DU CERVEAU HUMAIN »Olivier Colliot
Didier DormontMarie Chupin
Mario Chavez
Stanley Durrleman
Yves Sanson
Damien Galano
Dominique Hasboun
Sophie Dupont
Fabrizio Devico
Anne Bertrand

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, European Commission, Fondation Plan Alzheimer (projet CATI, multi-tutelles)

ÉQUIPE « BIOTECHNOLOGIE ET BIOTHÉRAPIE »

Philippe Ravassard

Rolando Meloni

Cette équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Région Ile de France, European Commission, Fondation pour la Recherche Médicale





L'ANNÉE 2014





LA RECHERCHE

- 1 Maladies neurodégénératives
- 2 La sclérose en plaques
- 3 Les tumeurs cérébrales
- 4 Les épilepsies
- 5 Cognition, comportement et maladies psychiatriques
- 6 Modélisation
- 7 Maladies rares
- 8 Mécanismes fondamentaux de la mise en place et du fonctionnement du système nerveux

Lexique

Tout au long de l'année, les 600 chercheurs, ingénieurs et techniciens de l'Institut se sont mobilisés pour tenter de trouver dans les meilleurs délais de nouvelles voies thérapeutiques pour mieux comprendre et soigner les maladies du cerveau et de la moelle épinière. Ce chapitre vous présente les avancées majeures réalisées par les équipes.



1 MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Les **maladies neurodégénératives** comme les maladies d'**Alzheimer**, de **Parkinson** et la **sclérose latérale amyotrophique** sont **chroniques** et **souvent invalidantes**. Ces maladies représentent un **problème de santé publique** en raison du **handicap du patient**, de **l'impact sur les familles** et du coût de leur prise en charge, particulièrement en regard du **vieillissement de la population**.

Quelles sont les **bases génétiques et environnementales** de ces affections et les **déterminants de leur progression** ? Quels **mécanismes** sont responsables de la **perte neuronale progressive et sélective** ? Comment **reconnaître et distinguer ces maladies** entre elles à un **stade précoce** ?

Pour répondre à ces questions, les équipes de l'ICM déterminent les **bases moléculaires** de certaines **formes héréditaires** de ces maladies et les **facteurs de prédisposition** les plus fréquents. Elles identifient également

des **marqueurs biologiques** afin de **détecter précocement** ces maladies chez les patients.

La mort neuronale peut toucher différentes zones du cerveau, associées soit aux **fonctions intellectuelles et émotionnelles** (maladie d'Alzheimer, maladie de Creutzfeldt-Jakob), soit à la **motricité** (maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot).

Le grand défi des maladies neurodégénératives est le développement de **médicaments qui stoppent leur évolution** : depuis leur **identification sur des modèles simples** au sein des laboratoires, jusqu'à l'**essai thérapeutique** chez le malade dans le **Centre d'Investigation Clinique** de l'ICM.

L'excellence des chercheurs et cliniciens de l'ICM permet de mettre ce riche environnement scientifique pleinement à profit pour les patients pour développer une **médecine personnalisée**, adaptée à chaque cas.

1. Maladie d'Alzheimer et autres pathologies provoquant un handicap intellectuel

Avec près de **860 000 personnes** souffrant de démences de type Alzheimer en **France**, et **35 millions** de malades dans le monde, la maladie d'Alzheimer est aujourd'hui au centre des préoccupations.

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 (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**, synonyme de **détérioration cognitive**.

Comprendre les mécanismes

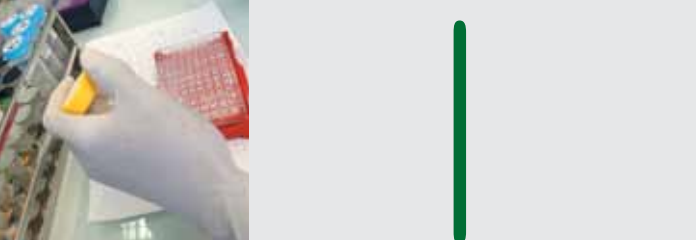
Comme dans beaucoup de maladies neurodégénératives, le **métabolisme des lipides** joue un rôle central dans la maladie d'Alzheimer. En 2014, l'équipe de **Stéphane Haïk** et **Marie-Claude Potier** a montré que l'**augmentation du cholestérol membranaire** dans des cultures de neurones reproduisait les **changements précoces** observés dans la **maladie d'Alzheimer**¹, c'est à dire une augmentation de la production et de la sécrétion du **peptide amyloïde**. Ces observations ouvrent de nouvelles voies pour la compréhension des **mécanismes de la maladie** et l'identification de cibles thérapeutiques.

Au sein de l'équipe de **Stéphane Haïk** et **Marie-Claude Potier**, **Benoît Delatour** et ses collaborateurs ont montré que des **peptides amyloïdes** injectés à des souris normales ont une diffusion très rapide dans le cerveau et induisent des **déficits cognitifs transitoires**. Ces résultats confirment *in vivo* la **toxicité** et le **pouvoir pathogène des peptides A β** qui seraient donc des **cibles thérapeutiques** de premier choix².

L'équipe de **Stéphane Haïk** et **Marie-Claude Potier** étudie conjointement la **maladie d'Alzheimer** et les

maladies à prions, comme la maladie de **Creutzfeldt-Jacob** du fait des grandes analogies biologiques qu'elles partagent. Elle s'intéresse aux **mécanismes moléculaires** impliqués dans la **propagation des prions**, et plus précisément au phénomène de **conversion de la protéine normale vers une protéine toxique mal conformée** qui s'accumule et qui entraîne la **mort des neurones**. Les chercheurs ont développé des méthodes **d'amplification des protéines mal conformées *in vitro*** afin d'observer le processus de « **misfolding** » (mauvais repliement des protéines) et de **comprendre les mécanismes de mort neuronale**. Ces méthodes permettent, d'une part d'étudier les **mécanismes de propagation** et de **modéliser les barrières de transmission de ces agents**³ et, d'autre part de **tester des molécules thérapeutiques** et de développer des **approches diagnostiques** ayant d'**excellentes sensibilité** et **spécificité**⁴. Ce phénomène de propagation ayant été mis en évidence dans d'autres maladies neurodégénératives, des études sont en cours pour transférer cette technologie aux autres **protéinopathies** du système nerveux central (maladies neurodégénératives, caractérisées par l'accumulation anormale de certaines protéines), comme la **maladie d'Alzheimer** (agrégation des peptides β -amyloïdes et de la **protéine tau**) et la **maladie de Parkinson** (agrégation de l' **α -synucléine**). Sa compréhension représente un **enjeu majeur** pour tenter de le **bloquer** et de **trouver des traitements adaptés** à ces pathologies.

Dans l'équipe de **Bertrand Fontaine** et **Sophie Nicole**, **Cécile Delarasse** s'intéresse au rôle du récepteur purinergique **P2X7R** dans la **maladie d'Alzheimer**. Ce



récepteur est impliqué dans la maturation du précurseur de la protéine β -amyloïde. Son activation clive la protéine β -amyloïde au milieu de la séquence du peptide A β , ce qui **empêche** la formation de **peptides A β neurotoxiques** et produit un **fragment soluble** qui possède des **propriétés neuroprotectrices**. Par ailleurs, **P2X7R** est impliqué dans la libération de **facteurs pro-inflammatoires** par les **cellules microgliales**, cellules du **système immunitaire inné** présent dans le cerveau. Or une réaction inflammatoire excessive peut être néfaste. **P2X7R**, de par son **rôle dans l'inflammation** et dans le **clivage de la protéine β -amyloïde** pourrait avoir un effet double dans la maladie d'Alzheimer en **fonction du stade** de la maladie. Le projet de **Cécile Delarasse** vise également à identifier l'implication des **cellules microgliales** qui sont **des cibles potentielles pour le traitement de la maladie d'Alzheimer**.

Identifier des facteurs de risque

Les personnes porteuses de **trisomie 21** ont un risque plus élevé de déclarer la maladie d'Alzheimer (à 60 ans, environ 45% des personnes atteintes de **trisomie 21** présentent une démence de type Alzheimer). Chez ces patients, une **surexpression de la protéine DYRK1A** dans le cerveau, codée par un gène présent sur le chromosome 21, avait été mise en évidence. En 2014, l'équipe de **Marie-Claude Potier** a montré que cette protéine est également **surexprimée**

dans le **cerveau** des patients atteints de la maladie d'Alzheimer⁵. Cette protéine pourrait être utilisée comme **marqueur précoce** et comme **facteur de risque** pour la maladie d'Alzheimer. En collaboration avec **Bruno Dubois**, des essais sont en cours dans la cohorte **INSIGHT** pour détecter si la variation de cette protéine apparaît avant la pathologie et pourrait donc, en plus, être un **marqueur prédictif** de la maladie.

Dans une étude menée auprès de **2600 islandais**, **Harald Hampel**, de l'équipe de **Bruno Dubois**, et ses collègues **mettent en évidence une corrélation entre la présence d'une mutation sur le gène ABCA7 et la survenue de la maladie d'Alzheimer**⁶. La protéine **ABCA7** codée par ce gène est fortement exprimée dans le système nerveux central et fait partie d'une famille de protéines impliquées dans le **transport membranaire**. Une altération du gène codant pour cette protéine représenterait un **facteur de risque** dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Ces travaux ouvrent la voie à de **nouvelles méthodes diagnostiques** pour la maladie d'Alzheimer ainsi que pour d'autres troubles neurodégénératifs.

Récemment, **Harald Hampel** et ses collègues a mis en évidence que les **interactions de deux gènes** (*APOE* et *PICALM*) sont associées à la fois à l'**atrophie du cerveau** et à la **détérioration cognitive** chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer⁷.

Visualiser l'intérieur du cerveau

L'équipe de **Stéphane Haïk** et **Marie-Claude Potier** a mis au point une méthode, appelée **CLARITY**, permettant de **visualiser en trois dimensions** l'intérieur d'un cerveau humain de patients atteint de la **maladie d'Alzheimer**⁸. Cette technique, appliquée pour la première fois à des spécimens de cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, de la banque de cerveau de la Salpêtrière **GIE NeuroCEB** dirigée par **Charles Duyckaert**, permet d'étudier l'**organisation des plaques séniles**, les **trajets des axones** et les **dégénérescences neuro-fibrillaires** sur des coupes de cerveau.

Redéfinir les critères de la maladie

Depuis 2007, **Bruno Dubois** en collaboration avec un groupe d'experts internationaux (International Working Group, IWG) s'attache à **définir les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer** afin de cerner au mieux les différentes formes de la maladie et d'intégrer les biomarqueurs dans le diagnostic. En 2014, les scientifiques **affinent ces critères diagnostiques**⁹ pour **améliorer la détection** de la maladie, privilégiant les biomarqueurs physiopathologiques (comme la quantification des dépôts β -amyloïdes en PET-SCAN et leur dosage dans le liquide céphalorachidien). Ils élaborent également des **critères spécifiques** pour les **formes atypiques** et pour les **stades précliniques** de la maladie d'Alzheimer.

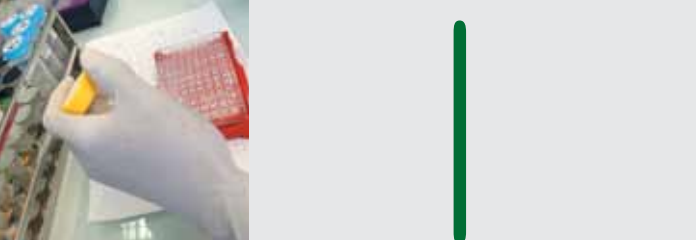
Suivre l'évolution de la maladie

En 2014, les recherches collaboratives entre **Harald Hampel** et **Michel Thiebaut de Schotten** de l'équipe de

Bruno Dubois ont été mises à l'honneur par la revue *Alzheimer's & Dementia*¹⁰. Leurs projets de recherche portent sur les **marqueurs précoces** de la maladie d'Alzheimer et les mesures de la **connectivité cérébrale** grâce à des méthodologies inédites de **neuroimagerie** de pointe pour mettre en évidence de **nouvelles empreintes**, comme des réseaux anatomiques nerveux endommagés, spécifiques des différents stades de la maladie d'Alzheimer. Ces empreintes, spécifiques d'un patient à un instant donné de la maladie, pourrait permettre la **détection précoce** et le **traitement efficace** de la maladie d'Alzheimer.

Tester l'effet des médicaments

L'équipe de **Bruno Dubois** a **mesuré l'effet d'un médicament**, le donepezil, sur la taille de l'hippocampe chez des patients atteints de la **maladie d'Alzheimer** grâce à une **nouvelle technologie** d'analyse d'images développée par l'équipe d'**Olivier Colliot** et de **Didier Dormont**. 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%** chez les patients⁹. 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.



2. Maladie de Parkinson et autres pathologies provoquant un handicap moteur

La maladie de Parkinson est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente. Elle concerne 1,5 % des personnes de plus de 60 ans et 4 % des personnes de plus de 85 ans. Elle est causée par la **mort progressive des neurones** d'une région profonde du cerveau, la **substance noire**. Ces **neurones dopaminergiques** qui produisent et utilisent la molécule de **dopamine** pour communiquer entre eux ont un rôle essentiel dans le **contrôle du mouvement**. La **maladie** se manifeste par un **ralentissement des gestes**, une **raideur des membres et du buste**, des **tremblements des mains**, des bras et des jambes, une perte de la dextérité manuelle et des **troubles de la marche**.

Si les médecins savent en partie **traiter les symptômes moteurs** des patients avec des médicaments qui remplacent la dopamine, ils ne savent pas empêcher la **mort neuronale** elle-même. Par ailleurs, cette dégénérescence neuronale ne touche pas seulement la substance noire, et elle n'est malheureusement pas non plus limitée aux neurones dopaminergiques, ou au système moteur.

Identifier des facteurs génétiques

Le groupe d'**Alexis Brice** développe une approche intégrée de la maladie de Parkinson, de ses **bases génétiques** à ses **mécanismes physiopathologiques** en utilisant un large panel de méthodes

expérimentales *in vivo* et *in vitro*. L'un des défis de l'équipe est d'étudier les **phases les plus précoces de la maladie**, avant même qu'elle ne soit détectable cliniquement, pour trouver **des biomarqueurs prédictifs** tels que des **mutations génétiques**.

Dans ce but, **l'équipe d'Alexis Brice avec Suzanne Lesage** s'est mobilisée au sein d'un **consortium international** ayant pour ambition commune de définir le **profil génétique de la maladie de Parkinson**. Ce projet a permis d'**identifier six nouveaux facteurs de risque pour la maladie de Parkinson**¹² et de **confirmer l'implication de 19 facteurs de risque génétique déjà connus**. Cette analyse, réalisée à partir des données **de plus de 100 000 individus**, représente une avancée scientifique majeure pour la **compréhension du processus d'apparition** de la maladie chez les patients et le développement de nouvelles thérapies.

En collaboration avec ce consortium international, l'équipe d'**Alexis Brice** a également mis en évidence une corrélation entre le **risque polygénique** (mutation de plusieurs gènes) dans la maladie de Parkinson et l'âge auquel se déclare la maladie¹³. Les **formes précoces** de la maladie ne sont pas seulement causées par les mutations les plus pénétrantes (par exemple des homozygotes pour la mutation *PARK2*) mais peuvent être

dues à une **accumulation polygénique de mutations plus communes** et moins pénétrantes. L'identification du risque polygénique facilite la **compréhension des interactions entre les gènes** et des interactions des gènes avec leur environnement dans l'augmentation du risque de développer la maladie.

L'équipe de **Philippe Ravassard** s'intéresse aux **neurones dopaminergiques**. Des travaux sont en cours dans un modèle murin afin de déterminer le **rôle d'un gène**, impliqué dans la schizophrénie (voir V-Cognition), **GPR88**, sur les **symptômes moteurs et non-moteurs** de la **maladie de Parkinson**.

Empêcher la dégénérescence des neurones

L'équipe d'**Etienne Hirsch** s'attaque à la **progression des lésions** dues à la **mort neuronale** et teste l'**effet protecteur** de différentes molécules sur les **neurones dopaminergiques**. Au sein de son équipe, **Stéphane Hunot** et ses collaborateurs ont mis en évidence un **petit peptide** d'origine virale qui **protège les neurones** impliqués dans la maladie de Parkinson **contre la dégénérescence**¹⁴. Ce peptide est issu d'une **protéine virale**, la protéine X, du virus Borna qui infecte les cellules nerveuses. La protéine X **inhibe la mort des neurones** assurant ainsi la **survie du virus**. L'**effet neuro-protecteur du peptide a été démontré chez la souris** via une administration intranasale. Cette méthode relativement peu invasive est très prometteuse pour les traitements futurs de **maladies neurodégénératives**.

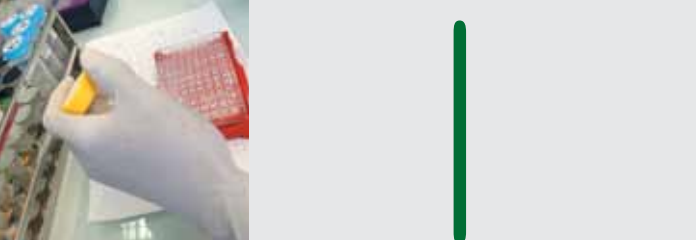
La protéine X agit en protégeant les mitochondries qui sont les « centrales énergétiques des cellules », essentielles dans la production de l'énergie cellulaire

et dont le rôle physiologique est primordial. Lorsque les **mitochondries** sont **altérées**, une **dégénérescence** et **disparition progressive** des **axones** est observée avec une **mort consécutive des neurones**. **Olga Corti** de l'équipe d'**Alexis Brice** vient de décrire un **mécanisme naturel de protection des mitochondries** dans un **modèle expérimental** de la **maladie de Parkinson**¹⁵. Ce mécanisme implique le **maintien de l'expression d'une enzyme mitochondriale**, appelée **HSD17B10**, sous l'effet de la **Parkine** (la mutation du gène de la Parkine est impliquée dans les syndromes parkinsoniens). La **perte de ce mécanisme** protecteur pourrait contribuer au **dysfonctionnement des mitochondries** et à la **neurodégénérescence** dans la maladie de Parkinson.

Traiter les troubles de la marche et de l'équilibre

L'équipe d'**Etienne Hirsch** s'intéresse également à la **mort des neurones non-dopaminergiques** dans la **maladie de Parkinson**. En effet, les **symptômes dus à des lésions non dopaminergiques, comme les troubles de la marche et de l'équilibre, ne sont pas corrigés par les traitements**. Ces troubles sont des **symptômes graves** chez les patients parkinsoniens et sont de mauvais pronostic pour l'évolution de la maladie.

En collaboration avec l'équipe de **Brian Lau**, ils ont confirmé que le **noyau pedunculopontin (NPP)**, une région du **tronc cérébral**, est impliqué dans le **contrôle de la marche** chez l'Homme et que sa **stimulation** permettrait de **réduire les troubles de la marche et de l'équilibre** chez des patients atteints de la maladie de Parkinson¹⁶.



L'équipe clinique neurologique et neurochirurgicale de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière a suivi six des patients opérés avec des électrodes de **stimulation cérébrale profonde** au sein du **NPP**. L'étude, réalisée en double-aveugle, montre une **diminution du « freezing » et des chutes** pour trois d'entre eux et une **amélioration** de leur **contrôle postural**¹⁷. Ces patients décrivent également une **amélioration** de leur **qualité de vie**. Ces résultats très encourageants ouvrent la voie au développement de **nouveaux traitements pour des formes sévères de la maladie de Parkinson**. Ils doivent toutefois être nuancés compte tenu des risques liés à la technique, mis en évidence dans cet essai.

A la suite de cette étude, **Marie-Laure Welter** de l'équipe d'**Etienne Hirsch** a obtenu un financement de la **Fondation Michael J. Fox** pour mettre en place, avec **Karine Karachi**, un **essai thérapeutique** de plus grande envergure ayant pour cible le NPP.

Identifier des marqueurs prédictifs et pronostics

Le **NPP**, intervient également dans les **fonctions du sommeil**. L'équipe d'**Etienne Hirsch** et celle de **Marie Vidailhet** et **Stéphane Léhéricy** ont montré que ses **lésions** pourraient être **impliquées dans les troubles du sommeil** observés chez les **patients parkinsoniens**¹⁸. Cette découverte est très intéressante car les **troubles du sommeil** caractérisés par une **grande**

agitation font partie des **symptômes précoces** observés chez les patients atteints de la maladie de **Parkinson**.

L'équipe de **Marie Vidailhet** et **Stéphane Léhéricy** est à la pointe des avancées techniques récentes de l'**imagerie par résonance magnétique** qui permettent de **diagnostiquer les syndromes parkinsoniens**, de **détecter la progression de la maladie** et de **comprendre la physiopathologie des maladies du mouvement**¹⁹. Le but est de **détecter des biomarqueurs** de la maladie pour **mieux la comprendre** et la **diagnostiquer le plus tôt possible** grâce à une étude multimodale physiologique, clinique et d'imagerie chez des patients atteints de maladie de Parkinson.

D'énormes avancées ont été réalisées dans la compréhension des lésions sous-jacentes aux symptômes par **leur équipe** qui a détecté, grâce à de **nouvelles techniques d'analyse**, de **petites anomalies** dans une structure appelée le **locus coeruleus**, impliquée dans le **sommeil**²⁰. Ils viennent de mettre en évidence que les mêmes anomalies peuvent être détectées dans cette structure **avant même que la maladie de Parkinson ne se déclare**. Ces **troubles du sommeil** très particuliers sont donc non seulement des **marqueurs pronostics de l'évolution** de la maladie **mais également des marqueurs prédictifs qui permettrait de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie**. Un certain nombre de collaborations ont été établies avec des

équipes internationales afin **d'identifier d'autres facteurs de risques** impliqués dans la maladie de Parkinson²¹.

D'autres structures du tronc cérébral, en particulier la **substance noire**, région qui dégénère dans la maladie de Parkinson, présentent des anomalies chez des sujets non symptomatiques porteurs d'une mutation génétique responsable de la maladie de Parkinson, avant que les symptômes n'émergent²².

L'**identification de ces marqueurs prédictifs** permet de **suivre les patients** et d'essayer de **freiner l'émergence de leurs symptômes**. C'est également une manière d'étudier les circuits de compensation qui font que, malgré les lésions, les symptômes ne sont pas visibles.

Des études utilisant la même stratégie sont en cours afin d'étudier les **circuits du tronc cérébral** mis en jeu dans les **troubles de la marche** et dans les **troubles cognitifs** de la maladie de Parkinson.

En collaboration avec **Jean-Christophe Corvol**, l'équipe de **Marie Vidailhet** et **Stéphane Léhéricy** sont impliquées au **niveau national** dans des études cliniques visant à étudier **l'efficacité de certains traitements**²³ ou à évaluer les **facteurs pronostics de la réponse au traitement**²⁴ chez les **patients souffrant de la maladie de Parkinson**.

Comprendre les maladies du mouvement

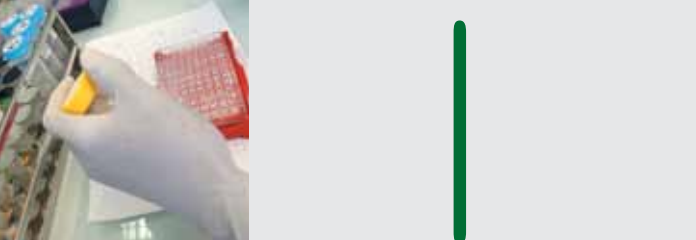
L'équipe de **Marie Vidailhet** et **Stéphane Léhéricy** s'intéresse également à d'autres maladies, plus rares, qui handicapent le mouvement comme le **tremblement essentiel**, le **syndrome de Gilles de la Tourette**, la **dystonie** ou la **maladie des mouvements en miroirs**.

Elle les étudie à la fois en termes de **circuits de neurones mis en jeu** et de **mécanismes physiopathologiques**. Ces **circuits de neurones** relient, d'une part, le **cortex cérébral et le cervelet** (situé à l'arrière du cerveau), et, d'autre part, le **cortex et les ganglions de la base** situés en profondeur (sous le cortex). L'équipe utilise une **approche intégrée** combinant des **informations de nature génétique, métabolique, physiologique, comportementale** ainsi que des **données d'imagerie** (IRM et MEG, voir les plateformes technologiques de l'ICM) et des **examens cliniques**.

Au sein de leur groupe, **Cécile Gallea** et ses collaborateurs, viennent d'analyser l'implication du **circuit cérébello-thalamo-cortical** (cervelet-thalamus-cortex) dans le **tremblement essentiel**²⁵.

Dans la **dystonie** (trouble neurologique moteur responsable d'anomalies du tonus des muscles), ce sont les **fonctions corticales** qui sont **altérées**, et les chercheurs ont identifié une **forme génétique** de dystonie, myoclonus dystonia, dont les **mécanismes physiopathologiques** diffèrent des autres formes de dystonie ce qui **singularise cette affection particulière**²⁶. De plus, dans une **tâche d'apprentissage**, l'équipe a démontré une **augmentation de la connectivité cortico-striatale** (cortex-ganglions de la base) au cours de l'entraînement moteur, celle-ci contribuant à la **consolidation de la mémoire motrice**²⁷.

Dans la maladie de **Gilles de la Tourette**, caractérisée par des **tics moteurs et vocaux** qui peuvent être associés à des troubles du comportement (troubles obsessionnels compulsifs, déficit de l'attention...), les **circuits** mis en jeu sont à la fois **moteurs, émotionnels et**



limbiques, Yulia Worbe et ses collaborateurs ont montré non seulement une **altération de la connectivité**²⁸ de ces circuits mais également une **anomalie structurale**²⁹ au niveau des sillons dans ces circuits.

Les patients atteints de la **maladie des mouvements en miroirs** font des mouvements involontaires d'un côté du corps, reproduisant les mouvements intentionnels faits par l'autre côté du

corps. Cette maladie a été **identifiée cliniquement** et **génétiquement** par les chercheurs de l'ICM, Emmanuel Roze de l'équipe de Marie Vidailhet et Stéphane Lehéricy et Christel Delpienne de l'équipe d'Alexis Brice. En 2014, différentes expressions de la maladie ont été caractérisées et **diverses mutations** au sein **des gènes RAD51 et DCC**, responsables de la maladie, ont été identifiées³⁰.

3. La Sclérose Latérale Amyotrophique

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 (4/100 000) souffrent par conséquent d'un **handicap moteur progressif** allant jusqu'à une **paralysie** et entraînant la mort en moyenne 2 à 5 ans après les premiers symptômes.

Ralentir la progression de la SLA

L'équipe de **Séverine Boillée** accompagne l'ICM dans son combat contre la maladie. Elle s'intéresse en particulier au rôle des **processus inflammatoires** dans la **dégénérescence des motoneurones**. Dans la SLA, comme dans toutes les maladies neurodégénératives, une **réponse immunitaire** est observée dans le système nerveux central. Une question primordiale est de comprendre

comment cette **réaction immunitaire** (impliquée dans la défense de l'organisme) devient **délétère** et **participe à la mort neuronale**.

Les **cellules microgliales** et les macrophages sont activés au cours de la maladie et produisent des **facteurs neurotoxiques** impliqués dans la dégénérescence des motoneurones. En 2014, l'équipe de **Séverine Boillée** a montré l'implication du « **système xC-** » dans la **progression de la SLA**³¹. Le **système xC-** est un **transporteur** qui permet la libération de **glutamate** (neurotransmetteur excitateur) par les cellules microgliales et les macrophages. Cette augmentation des niveaux de glutamate est liée à ce que l'on appelle l'**excitotoxicité** qui est une hypothèse majeure pour **expliquer la dégénérescence des motoneurones** dans la SLA. Par conséquent, le **système xC-** participe à l'**activité toxique des cellules microgliales** ce

qui signifie que le **bloquer** présenterait un **intérêt thérapeutique** pour **ralentir la progression de la SLA**.

En 2014, **Gaëlle Bruneteau**, dans l'équipe de **Bertrand Fontaine** et **Sophie Nicole**, a établi un lien entre la **surexpression d'une protéine, Nogo-A**, au niveau de la **jonction neuro-musculaire** et la **dénervation du muscle** chez des patients atteints de SLA³². Cette protéine pourrait être à la fois un **biomarqueur** permettant de mieux **diagnostiquer la maladie** et une **cible de traitement**. Une étude de phase 2 visant à tester l'efficacité et l'inocuité d'un **anticorps monoclonal dirigé contre la protéine Nogo-A** est en cours chez des patients atteints de SLA.

Identifier les facteurs de risques

Les équipes de **Séverine Boillée** et d'**Edor Kabashi** s'impliquent dans la recherche de **nouvelles mutations** afin de pouvoir **modéliser la maladie** et élucider les mécanismes mis en jeu dans sa progression.

En collaboration avec un **consortium international**, **Stéphanie Millecamps** dans l'équipe de **Séverine Boillée** a participé à la découverte d'un **nouveau gène, TBK1** (lié au système immunitaire et à l'autophagie) impliqué dans la **SLA** et dans les **démences fronto-temporales**³³ (DFT), une pathologie neurologique fréquemment associée à la SLA.

Au cours des dernières années, **29 gènes** ont été impliqués dans la maladie. Notamment, le **gène C9orf72** qui représente la **cause génétique la plus fréquente** pour la **SLA**³⁴ et les **démences fronto-temporales**³⁵(DFT). Ces 2 études ont permis de définir les **critères cliniques** permettant d'orienter rapidement les patients vers le

diagnostic moléculaire d'une mutation de *C9orf72*.

En collaboration avec l'équipe d'**Edor Kabashi**, les équipes de **Séverine Boillée** et d'**Alexis Brice**, ont déterminé la fréquence de plusieurs **causes génétiques**, dont **SQSTM1**, dans les populations de patients touchés par la SLA³⁶ et/ou les DFT³⁷. Par ailleurs l'analyse de coupes de moelle épinière de patients autopsiés a permis à **Stéphanie Millecamps** et **Danielle Seilhean** de **comparer les signes neuropathologiques associés à la présence de ces mutations**³⁷.

En 2014, d'après une étude menée sur une cohorte de plus de **1500 patients**, ces trois équipes ont mis en évidence qu'une longue répétition de glutamine (polyQ) au niveau du gène **ATXN2** était un **facteur de risque** pour le développement de la **SLA** et de la **DFT-SLA**. Par ailleurs, la concomitance des répétitions au niveau des gènes **C9orf72** et **ATXN2** pourrait avoir une influence sur le **devenir de la maladie** (SLA ou DFT-SLA plutôt que DFT), sur l'âge auquel se déclare la maladie et sur l'**espérance de vie** des patients³⁸.

Comprendre les mécanismes et traiter la maladie

L'équipe d'**Edor Kabashi** a développé le premier modèle animal vertébré de cette déficience génétique, c'est-à-dire le **knock-down** de l'expression de **C9orf72** chez le **poisson zèbre**. En 2014, les chercheurs de l'équipe ont développé un **nouveau modèle** de poisson zèbre chez lequel le gène **SQSTM1** a été **inactivé**. Dans ce modèle, ils observent une **perte des fonctions motrices** du poisson associée à un **déficit des neurones moteurs**, ce qui **mime les symptômes**



de la SLA³⁹. Ils montrent également que la stimulation de l'**autophagie** (dégradation des protéines anormales) rétablit un comportement **moteur normal chez les poissons**. L'implication d'une

dérégulation de l'autophagie a été évoquée dans la SLA. Ces résultats sont très encourageants et pourraient représenter une **perspective thérapeutique** chez les patients atteints de SLA.

2 LA SCLÉROSE EN PLAQUES

La **sclérose en plaques** (SEP) est la **première cause de handicap sévère d'origine non traumatique** du jeune adulte. Elle touche environ **80 000 personnes** en France (1 personne sur 1 000), plus de **540 000 personnes** en Europe et environ **2,8 millions** de personnes dans le monde.

C'est une **maladie inflammatoire du système nerveux central** dans laquelle le **système immunitaire**, habituellement impliqué dans la lutte contre les virus et les bactéries, s'emballe et **attaque les propres éléments de l'individu**.

Dans le cas de la SEP, la réaction inflammatoire **détruit la gaine de myéline protectrice** qui entoure les prolongements des neurones, les **axones**. Cette protection a pour but principal d'**assurer une conduction rapide de l'influx nerveux** afin que l'**information** partant du cerveau puisse **atteindre rapidement les muscles**. La **myéline** joue également un rôle important dans l'**intégrité des axones**. Des **attaques inflammatoires** répétées vont altérer

le transfert des informations et entraîner des **troubles moteurs**, des troubles **sensitifs**, des troubles **de l'équilibre**, des troubles **visuels**... Bien qu'il existe une **capacité de renouvellement de la myéline** – appelé remyélinisation – dans la SEP, ce processus demeure **inefficace** et **diminue avec la progression de la maladie**.

Les **chercheurs de l'ICM** essaient donc de **comprendre les mécanismes de dé- et re-myélinisation**, afin de non seulement **bloquer la destruction** de la myéline, mais aussi de **stimuler sa réparation**.

Identifier les facteurs de risque

L'équipe de **Bertrand Fontaine** et **Sophie Nicole** (voir aussi maladie d'Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique et maladies rares) a mis en évidence **cinq nouveaux groupes de gènes** associés à une **prédisposition à la SEP**⁴⁰. Ces **réseaux de gènes** sont impliqués dans l'**adhésion** et la **migration des cellules**

du système immunitaire, les **lymphocytes T**, dans le cerveau. L'entrée des **lymphocytes T** dans le cerveau est une étape cruciale dans le **développement de la SEP** car ils sont **responsables de la destruction** de la **gaine de myéline**. En **bloquant la migration des lymphocytes T** vers le système nerveux, on **diminue la dégradation** de la gaine de myéline, **favorisant sa réparation** et la **restauration des fonctions nerveuses**. L'un des réseaux de gènes mis en évidence grâce à cette analyse présente un intérêt majeur pour **identifier de nouvelles cibles thérapeutiques** dans la SEP.

Comprendre les mécanismes

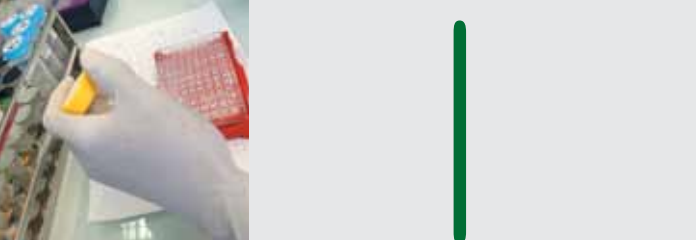
L'équipe de **Brahim Nait Oumesmar** et **Anne Baron-Van Evercooren** a mis en évidence le **rôle bénéfique de plusieurs molécules** dans la **réparation de la myéline**. La dernière avancée étant l'identification de l'effet pro-myélinisant d'un facteur, appelé **Olig2**⁴¹. La surexpression de ce facteur 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.

Les chercheurs ont également mis en évidence la présence de **connexions synaptiques** entre **neurones et progéniteurs d'oligodendrocytes** dans les lésions de démyélinisation. Leurs travaux indiquent que ces connexions **contrôlent la remyélinisation**⁴² en régulant l'état de prolifération des progéniteurs d'oligodendrocytes. Ce mécanisme permet d'**adapter la myélinisation en fonction de l'activité du circuit neuronal**.

Les chercheurs ont également participé à la mise en évidence de **l'inhibition de la remyélinisation** médiée par une molécule, l'**endothéline**⁴³ (via l'activation du récepteur Notch). Ces travaux permettent une **approche pharmacologique** de la remyélinisation et l'identification de **nouvelles cibles d'intérêt thérapeutique**.

L'équipe s'intéresse également aux **aspects cellulaires** de la dé- et re-myélinisation et a montré la **contribution des cellules du système nerveux périphérique** à la **remyélinisation du système nerveux central**. Récemment, leur recherche a mis en évidence une **niche de cellules souches dans le système nerveux périphérique**⁴⁴. Ces **cellules souches/progénitrices** peuvent générer des **cellules de Schwann** (cellules assurant la myélinisation au niveau du système nerveux périphérique) en **réponse à la démyélinisation** du système nerveux central. L'intérêt des cellules de Schwann est qu'elles ne sont pas la cible du système immunitaire dans la SEP, donc une **remyélinisation par ces cellules** pourraient avoir un **rôle bénéfique**.

Les recherches de l'équipe de **Catherine Lubetzki** et **Bruno Stankoff** portent également sur les **mécanismes cellulaires et moléculaires** de la dé/remyélinisation, notamment sur ceux contrôlant la **migration** et le **recrutement des cellules précurseurs des oligodendrocytes** dans les lésions de démyélinisation. Les chercheurs viennent de montrer que lors de la démyélinisation, les **cellules progénitrices des oligodendrocytes** sont **activées**, deviennent **plus mobiles** et **expriment des facteurs inflammatoires** (Ccl2 et IL1b) qui **augmentent leur mobilisation et leur différenciation**⁴⁵.



En collaboration avec les équipes de **Brahim Nait Oumesmar** et de **Philippe Ravassard**, les chercheurs de l'équipe de **Catherine Lubetzki** et **Bruno Stankoff** ont mis en évidence le rôle **d'une molécule de guidage**, la **nétrine**, *in vivo* dans un modèle murin. Cette molécule **inhibe le recrutement des précurseurs d'oligodendrocytes** dans les lésions de sclérose en plaque. En **bloquant cette molécule**, les chercheurs observent une **accélération de la myélinisation**⁴⁶. La recherche sur les **molécules de guidage** est extrêmement importante car **l'accélération du recrutement** des cellules progénitrices et de la remyélinisation permet de **réparer l'axone** pendant une période de temps où les **lésions sont encore réversibles**.

Un autre axe de recherche de l'équipe **Catherine Lubetzki** et **Bruno Stankoff** porte sur les **mécanismes précoces de formation des nœuds de Ranvier**, régions de l'axone qui ne sont pas myélinisées et qui permettent la **conduction rapide de l'influx nerveux**. Les chercheurs ont mis en évidence que, **avant le début de la myélinisation**, des structures, appelées **pré-nœuds**, ressemblant aux nœuds de Ranvier apparaissent⁴⁷. L'agrégation de ces structures le long de l'axone est induite par un facteur encore inconnu produit par les oligodendrocytes. Ces pré-nœuds ont un **rôle fonctionnel** puisqu'ils **accélèrent la conduction de l'influx nerveux** le long de l'axone. Le fait qu'un autre élément que la myéline puisse accélérer l'influx nerveux est

un **concept très novateur**. Une étude est en cours concernant le rôle de ces pré-nœuds lors de la remyélinisation.

Mesurer l'évolution de la maladie

L'équipe de **Catherine Lubetzki** et **Bruno Stankoff** veut mesurer ce qui n'est pas visible sur l'IRM, notamment l'évolution de la maladie. Pour cela, elle développe un **programme innovant d'imagerie multimodale** en tomographie par émission de positons (PET-SCAN) de la démyélinisation/remyélinisation. Une étude pilote a été réalisée avec un traceur capable de se fixer sur la substance blanche, le PIB marqué au carbone 11 (le PIB est également le marqueur des plaques amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer) suivi en PET-scan et couplé à l'IRM⁴⁸. Cette méthode permettrait de **mesurer la cinétique de démyélinisation/remyélinisation** et d'identifier les patients en fonction de leur capacité de remyélinisation. Cette nouvelle méthodologie pourrait servir de **marqueur prédictif** pour l'évolution de la maladie.

En combinant **plusieurs techniques d'IRM** et en analysant la **connectivité fonctionnelle** dans les faisceaux cérébraux, les chercheurs ont mis en évidence que certains de ces **faisceaux** (réseaux du mode par défaut et réseaux attentionnels) sont particulièrement **déconnectés** chez les patients présentant des **troubles cognitifs**. Cette déconnection est liée à une **dégénérescence corticale** dans des régions

particulières, qui cause la **perte des facultés cognitives**⁴⁹.

L'équipe travaille également sur un projet d'**imagerie spécifique de la neurodégénérescence**, en effet la SEP est une maladie de la myéline mais c'est la dégénérescence des neurones qui conduit au handicap. En utilisant un traceur (flumazenil) en PET-SCAN, les chercheurs ont réussi à **quantifier la dégénérescence neuronale et à la**

localiser chez les patients⁵⁰. Les chercheurs ont également réussi à **mesurer la charge inflammatoire des patients atteints de SEP**⁵¹.

Ces méthodologies permettront de **prévoir l'évolution des patients, de comprendre pourquoi ils progressent et d'évaluer des thérapeutiques ciblées sur la remyélinisation, sur la neurodégénérescence ou sur la neuro-inflammation.**

3 LES TUMEURS CÉRÉBRALES

Aujourd'hui en France, près de **5000 nouvelles personnes** porteuses d'une **tumeur primitive maligne** du cerveau sont diagnostiquées chaque année. Les symptômes dépendent de la localisation de la tumeur, de sa taille et de sa vitesse de croissance. Les neurones ne sont pas les seules cellules du cerveau, ils sont soutenus structurellement et fonctionnellement par des **cellules gliales** comme les **oligodendrocytes** qui fabriquent la myéline entourant les neurones. Avec les **lymphocytes** du système immunitaire, les cellules gliales sont à **l'origine des tumeurs cérébrales les plus agressives et les plus fréquentes**, respectivement les **lymphomes** et les **gliomes**.

Développer des outils diagnostiques et pronostiques

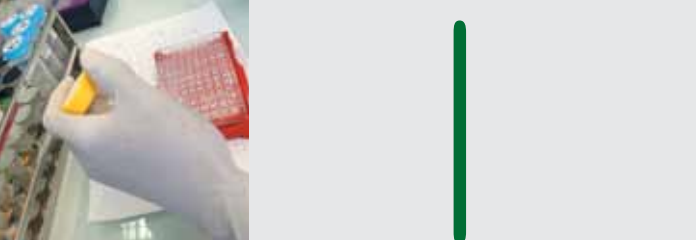
Disposant d'une des plus importantes banque d'échantillons de tumeurs cérébrales, l'**OncoNeuroTek** dirigée par **Jean-Yves Delattre**, l'équipe de Neuro-oncologie expérimentale de **Marc**

Sanson utilise la **biologie moléculaire** pour détecter les **mutations génétiques** en cause dans ces tumeurs, analyser leur **valeur pronostique** ou **prédictive de la réponse au traitement**, et fournir ainsi une **information utile au clinicien**. Une classification pronostique moléculaire a ainsi été proposée à partir d'un petit nombre d'altérations clés, notamment au niveau des gènes **IDH1** et **TERT**^{52,53}.

La mutation **IDH1** présente un intérêt supplémentaire, en effet, elle entraîne l'**accumulation** d'un métabolite spécifique, le **D-2HG**. Grâce à la collaboration avec le **CENIR**, l'équipe de **Marc Sanson** développe un outil **diagnostique basé sur la détection du D-2HG** par **spectro-IRM**.

Identifier les causes et les mécanismes

Deux **réseaux « tumeurs rares »** sont coordonnés par l'équipe de neuro-oncologie. Le premier concerne les **oligodendrogliomes** (réseau **POLA**) coordonné par **Jean-Yves Delattre**. Grâce à l'approche **génomique à haut**



débit, la recherche a fait de grandes avancées dans la compréhension du développement des tumeurs et l'identification de leurs causes. Sur la plus large population d'oligodendrogliomes jamais étudiée par la technique à haut débit, l'équipe de Marc Sanson en collaboration avec le groupe de Richard Houlston à Londres et l'équipe d'Emmanuelle Huillard, lauréate de l'appel d'offre ATIP/Avenir (Inserm et CNRS), ont confirmé l'implication de plusieurs gènes et identifié de nouveaux gènes, dont *TCF12*, dans le développement de ces oligodendrogliomes⁵⁴. Une mutation du gène *TCF12* compromet l'activité transcriptionnelle et est associée à une forme plus agressive de la tumeur. 60 % des oligodendrogliomes présentent une mutation sur un autre gène bien spécifique, *CIC*, qui est un répresseur de la transcription. Vincent Gleize de l'équipe de Marc Sanson vient de mettre en évidence les mécanismes d'action de ce gène au sein des cellules tumorales⁵⁵. Identifier ces mécanismes permet d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles.

L'autre réseau labellisé « tumeurs rares » concerne les lymphomes cérébraux primitifs (réseau LOC) et est coordonné par Khe Hoang-Xuan. L'équipe de Khe Hoang-Xuan a pu mettre en évidence pour la première fois des mutations spécifiques dans ces tumeurs rares⁵⁶ qui ouvrent des perspectives en termes de thérapie ciblée.

Développer des thérapies personnalisées

En collaboration avec l'équipe d'Antonio Iavarone à Columbia, l'équipe de Marc Sanson a caractérisé une cohorte de gliomes porteurs d'un gène de fusion, hautement oncogénique et a montré que les patients concernés par ces tumeurs, quoique rares, peuvent bénéficier d'une thérapie spécifique⁵⁷. Ce travail préliminaire conduit à un essai clinique coordonné par Marc Sanson qui débutera en septembre prochain au niveau national puis au niveau européen.

L'objectif de la plateforme de thérapie expérimentale Gliotex soutenue par l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC) et dirigée par Ahmed Idbaih est de mettre en œuvre, à partir de cultures cellulaires et de greffes chez la souris, des thérapies spécifiques en fonction du profil de mutation de la tumeur. Dans ce cadre, l'équipe a testé un inhibiteur ciblant un oncogène, *MDM2*, qui présente une amplification génique dans certaines tumeurs. Les cellules présentant cette mutation répondent de façon élective à cet inhibiteur. Un essai de phase 1 avec un inhibiteur de *MDM2* est mis en place suite à cette étude. Cette approche donne l'espoir à plus long terme d'un traitement personnalisé pour chaque patient sur la base du profil génétique de sa tumeur.

4 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 anormale** et très 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).

Comme pour les autres maladies du cerveau, les chercheurs préfèrent parler d'épilepsies au pluriel, définies selon différents aspects qui rendent leur classification complexe : le **type de crises** (crises tonico-cloniques avec une phase de contractions et une phase de spasmes-, absences de l'enfant, crises partielles...), la **cause de l'épilepsie** (tumorale, infectieuse, malformative, métabolique, génétique...), l'association à d'**autres signes neurologiques**, le tracé de l'électroencéphalogramme...

Parmi les différentes épilepsies existant dans la population, un tiers **résiste aux traitements médicamenteux** et constitue la **cible majeure** des chercheurs et cliniciens de l'ICM.

Identifier les gènes responsables

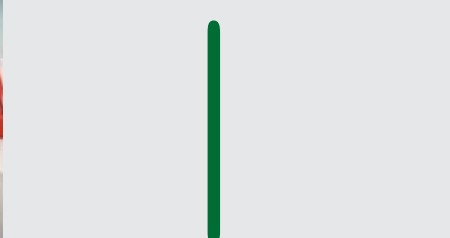
L'équipe d'**Eric Leguern** et **Stéphanie Baulac** s'intéresse aux origines **génétiques** des épilepsies. Leur objectif est d'**identifier de nouveaux gènes** responsables d'épilepsies héréditaires (génétiquement déterminées) puis de développer des **modèles expérimentaux** *in vitro* et *in vivo* afin de comprendre

les **mécanismes** de l'épilepsie et de **tester de nouveaux médicaments** pour améliorer la prise en charge des patients.

Après l'identification d'un nouveau gène, **DEPDC5**, associé à une **forme héréditaire** d'épilepsie focale, les chercheurs ont découvert que, dans certains cas, les mutations de ce gène causaient aussi une **malformation corticale**⁵⁸. Cette lésion pourrait être due à une **mutation somatique** (qui survient dans les cellules du cerveau au cours de la vie du patient) de **DEPDC5** qui **s'ajoute à la mutation héritée** des parents. C'est la **première fois** qu'un tel **mécanisme** est décrit dans une épilepsie focale.

L'équipe d'**Eric Leguern** et **Stéphanie Baulac** a identifié un autre gène **FIG4**, impliqué dans une **épilepsie héréditaire associée à des malformations corticales**⁵⁹. Ce gène a déjà été impliqué dans d'autres pathologies : une **neuropathie périphérique (la maladie de Charcot-Marie-Tooth)** et dans un **syndrome malformatif du nouveau-né**. L'équipe a mis en évidence qu'en fonction de la **localisation de la mutation** et du **type de la mutation**, l'un de ces trois syndromes se développe.

Caroline Nava et **Christel Depienne**, en collaboration avec la **plateforme d'électrophysiologie** et un **consortium Européen**, viennent de découvrir que des **mutations de novo** (non présentes chez les parents) du gène **HCN1** sont impliquées dans le **syndrome de Dravet**, une **épilepsie sévère** survenant chez le nourrisson⁶⁰. Au départ, ces enfants ont des convulsions fébriles récurrentes et



résistantes aux médicaments, auxquelles succèdent des crises d'épilepsie également résistantes aux médicaments. Vers leur deuxième année de vie, ces nourrissons développent des **troubles cognitifs**. L'identification du gène *HCN1* est très intéressante car il code pour une protéine qui participe à la formation d'un **canal neural** (canal HCN) qui contrôle l'**activité rythmique des neurones**. Cette découverte confirme le **rôle crucial** des **canaux HCN** dans les **mécanismes** impliqués dans les épilepsies chez l'homme. La découverte d'une **nouvelle cause génétique** responsable de cette maladie va, par ailleurs, permettre d'offrir un **nouveau diagnostic**.

Via leur participation au consortium **EuroEPINOMICS**, l'équipe d'**Eric Leguern** et **Stéphanie Baulac** avec **Christel Depienne** ont également identifié un autre gène, *KCNA2*, impliqué dans les **encéphalopathies épileptiques sévères**⁶¹.

L'équipe s'intéresse également aux **mécanismes pathogéniques** causés par les mutations du gène *Lgi1*. Afin d'**étudier quelle est la population de neurones impliqués** dans les épilepsies familiales focales causées par la mutation du gène *Lgi1*, les chercheurs ont développé un **modèle murin** leur permettant de muter ce gène de **façon spécifique** dans certaines sous populations. Ils ont ainsi pu montrer que l'épilepsie est liée aux **neurones excitateurs glutamatergiques**⁶² [qui utilisent le glutamate comme neurotransmetteur].

Étudier la dynamique du cerveau

L'équipe de **Stéphane Charpier** étudie les **dynamiques d'activité au sein des réseaux neuronaux du cerveau** et l'**excitabilité des neurones individuels**. L'information est codée sous forme d'**activité électrique** parcourant les neurones. Chaque neurone a pour rôle de recevoir, traiter et renvoyer des messages électriques à d'autres neurones. C'est à ce niveau d'étude que se situent certaines clés de l'épilepsie, dans laquelle l'**activité électrique anormale** empêche le **traitement de l'information**. L'équipe de **Stéphane Charpier** utilise l'électrophysiologie pour étudier l'activité électrique du cerveau à toutes les échelles spatiales et en temps réel : de l'activité électrique globale de **surface** (EEG) à l'activité **intracellulaire** du **neurone individuel**. En interaction étroite avec les services de **neurologie clinique**, cette équipe explore aussi bien les épilepsies focales que généralisées, notamment l'épilepsie-absence de l'enfant. Elle a mis en évidence, chez des patients atteints d'épilepsie focale, qu'il existe des **activités à haute fréquence** au niveau de la **zone épileptogénique** du cerveau. Ces **rythmes rapides** deviennent ainsi des **marqueurs électrophysiologiques** d'une région épileptogène puisqu'ils sont **spécifiques de la région déclenchant la crise** et sont enregistrés avant que la crise n'ait lieu⁶³. Cette découverte est très importante car elle permet de comprendre quels sont les **mécanismes présents en amont de la**

crise d'épilepsie. En effet, une question majeure dans l'épilepsie est la **prédiction et l'anticipation des crises.**

Comprendre les mécanismes

L'équipe de **Richard Miles** se concentre sur les **dysfonctionnements liés aux épilepsies focales**, avec un foyer neuronal localisé. Celui-ci est souvent situé dans l'**hippocampe**, une région profonde et cachée du cortex temporal. **Richard Miles** et ses collaborateurs cherchent à comprendre comment **les aberrations de la signalisation synaptique** entre les neurones peuvent mener aux activités épileptiques.

Les patients souffrant d'un cancer cérébral, ou **gliome**, ont souvent une épilepsie associée. Dans la **zone corticale située autour de la tumeur**, les chercheurs ont détecté des différences moléculaires de l'expression des **transporteurs de chlore**⁶⁴. Leur effet est de modifier la signalisation synaptique comme dans l'hippocampe de patients avec des épilepsies focales.

L'équipe de **Richard Miles** a mis au point une technique pour **conserver en culture des coupes de tissus de cerveau humain** de patients souffrant d'une épilepsie **focale du lobe temporal**⁶⁵. **Ces tissus humains** conservent leurs **caractéristiques morphologiques** et leurs **activités épileptiques pendant 4 à 6 semaines**. Le maintien en culture permet de **transfecter ces cellules** avec des vecteurs viraux, afin d'exprimer des **sondes d'activité neuronale**, ou de **tester l'effet des traitements** à long terme.

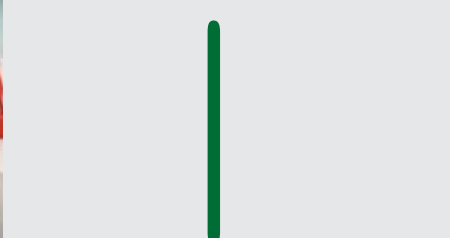
L'équipe de **Richard Miles** explore également **la sclérose ou mort neuronale** qui est à l'origine des épilepsies focales. Elle travaille en particulier **sur le rôle des lipides, incluant le cholestérol**, dans cette mort. En collaboration avec **Nathalie Cartier**, l'équipe de **Richard Miles** a montré qu'en **inhibant l'extrusion du cholestérol depuis les neurones**, on **augmente l'activité épileptique** et la **mort neuronale** dans l'hippocampe des souris⁶⁶.

5 COGNITION, COMPORTEMENT ET MALADIES PSYCHIATRIQUES

Le cerveau est une formidable machine à **traiter de l'information**, une activité qui permet la **cognition** (percevoir, réfléchir, mémoriser, décider, parler...) et dont émerge la **conscience** que nous avons de **nous-mêmes** et du **monde** qui nous entoure.

Les mécanismes qui sous-tendent les **fonctions mentales**, qu'elles soient **motrices, intellectuelles**

ou émotionnelles sont à l'origine des **comportements de l'homme**. Pourquoi fait-on ce qu'on fait ? Quelles sont les bases de la **motivation** normale et altérée ? Comment nos **intentions** produisent-elles un **comportement** ? En quoi nos **fonctions intellectuelles** et émotionnelles se combinent-elles pour **déterminer nos actions** ? Comment devient-on **conscient du monde** qui



nous entoure et de **nous-mêmes** ? Qu'est-ce que la **conscience** ? Comment pouvons-nous communiquer à l'aide du **langage** ?

Pour répondre à ces questions, les chercheurs de l'ICM étudient le **traitement de l'information** par les **réseaux de neurones** en utilisant de multiples outils, depuis **l'analyse clinique** la plus subtile aux **examens électro-physiologiques**,

en passant par la **neuroimagerie**. Les données obtenues chez le sujet normal sont indispensables pour comprendre et mieux traiter des **fonctions altérées** chez le sujet malade, qu'il s'agisse de **troubles de l'intellect** (perte de mémoire, troubles du langage, des perceptions notamment visuelles...) ou du **psychisme** (dépression, anxiété, schizophrénie, autisme, troubles obsessionnels compulsifs...).

1. 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**.

Grâce à la haute résolution temporelle de la **MagnétoEncéphaloGraphie** (MEG, de l'ordre de la milliseconde) et à l'électroencéphalographie (EEG), l'équipe de **Nathalie George et Philippe Fossati** a montré un **biais perceptif précoce** chez des **sujets anxieux**⁶⁷. Ces sujets font preuve d'une **hyper vigilance** et **réagissent plus vite** que les autres quand on leur présente des photos de visages humains soit effrayés, soit joyeux (stimuli négatifs ou positifs). L'anxiété n'est donc **pas simplement** un **ressenti** mais a un **impact** sur **la façon dont les sujets perçoivent le monde**. Cette étude ouvre de **nouvelles voies** sur la **compréhension de l'anxiété**.

Une étude menée auprès de **sujets épileptiques** qui sont traités par des

électrodes implantées dans leur cerveau, a montré qu'une région du cerveau impliquée dans les émotions, l'**amygdale**, s'active **précocement** lorsqu'ils regardent des **photos de visages**⁶⁸. Ces expériences apportent des éléments pour comprendre la **rapidité du traitement de l'information** au sein du « **cerveau émotionnel** ».

Une méta-analyse réalisée au sein de l'équipe a permis de mettre en évidence la contribution d'une région du cerveau, le **cortex cingulaire antérieur**, dans la **douleur sociale liée à l'exclusion**. Cette région est la même région qui dysfonctionne chez les patients souffrant de **dépression**⁶⁹. Ce travail souligne l'importance de l'exclusion sociale dans la **physiopathologie de la dépression** et va permettre de définir de **nouvelles cibles thérapeutiques dans cette affection**.

Bruno Millet, qui a rejoint l'équipe de **Nathalie George et Philippe Fossati** en

2014, est spécialisé dans la **stimulation cérébrale profonde** et **magnétique transcranienne**, qu'il utilise pour traiter

2. Autisme

L'équipe de **Nathalie Georges** et **Philippe Fossati** a montré qu'être imité améliorait les **comportements sociaux** des **patients autistes**, via la modulation de zones spécifiques du cerveau, et notamment d'une région, appelée

3. Motivation et prise de décision

L'équipe de **Mathias Pessiglione**, **Sébastien Bouret** et **Jean Daunizeau** s'intéresse à l'**apathie** et donc aux processus qui entrent en jeu dans la **motivation** chez l'être humain.

Les **traitements de l'apathie** ciblent à la fois les **neurones dopaminergiques et noradrénergiques** (qui utilisent la noradrénaline comme neurotransmetteur) qui jouent un rôle important dans la **motivation**. Afin de **déterminer la spécificité respective** de ces deux types de neurones, l'équipe de **Sébastien Bouret** a réalisé une **étude comportementale**. La **motivation détermine de multiples aspects de notre comportement, incluant le choix de nos actions et la mobilisation de l'énergie nécessaire à ces actions**. Les chercheurs ont montré que les **neurones dopaminergiques** interviennent dans la **prise de décision** alors que les **neurones noradrénergiques** contribuent à la **mobilisation de l'énergie** nécessaire à l'action⁷³. Cette découverte est **fondamentale**, car ces **deux aspects du comportement** pourront être **ciblés de façon préférentielle** chez les **patients apathiques**.

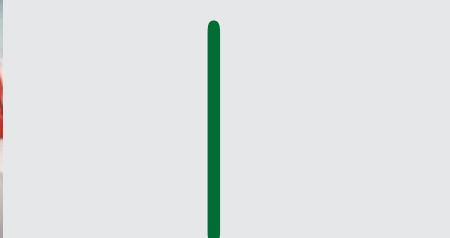
L'équipe de **Mathias Pessiglione**, **Sébastien Bouret** et **Jean Daunizeau**

des **dépansions résistantes aux traitements pharmacologiques**⁷⁰ et des **troubles obsessionnels compulsifs**⁷¹.

insula, qui joue un rôle central dans les **comportements sociaux** et dans le **développement des émotions**⁷². Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour le traitement de l'**autisme**.

a mis en évidence l'**effet du contexte** sur nos **jugements de valeurs**⁷⁴. La région du cerveau responsable de l'attribution des valeurs est le **cortex orbitaire médian** dont l'activation augmente quand une chose nous plaît. Une expérience menée chez des sujets sains a montré que lorsque la musique d'ambiance est agréable, les sujets apprécient davantage le tableau qui leur est présenté. Ainsi, une musique agréable augmente l'activité du **cortex orbito-médian**, le prédisposant à apprécier le tableau qui lui est présenté. Ainsi nos **jugements** sont **influencés par le contexte**. En jouant sur l'état de notre cortex orbito-médian, le **contexte** va donc influencer nos **jugements de valeurs**. L'équipe a pu dégager les **propriétés principales** de ce **système qui attribue des valeurs** et qui est **conservé**. Cela permet également d'avoir une **cartographie** de plus en plus précise des **différentes régions du cerveau** impliquées dans la **motivation** et la **prise de décision**.

Bien entendu, la motivation n'est pas localisée dans une région cérébrale, mais émerge de la **coopération entre plusieurs aires organisées en réseaux**.



Les chercheurs ont donc **inventé une méthode mathématique** pour décrire **la façon dont l'activité des systèmes cérébraux se coordonne pour contrôler le comportement**⁷⁵. Appliquée aux enregistrements de l'activité cérébrale de sujets sains effectuant une série de prises de décisions, cette méthode permettra d'une part, de comprendre comment les **informations** pertinentes sont **traitées et transformées** à travers les **réseaux neuronaux** pour donner lieu à des **réponses comportementales**, et d'autre part, de prédire le genre de déficits fonctionnels induits par des lésions du cerveau.

L'équipe de **Paolo Bartolomeo, Laurent Cohen et Lionel Naccache** (voir **langage et mécanismes de la conscience**) s'intéresse à la façon dont nous attribuons des **valeurs, du sens à nos choix**. Les chercheurs ont demandé à des sujets sains d'évaluer des destinations de vacances puis ils leur ont demandé de choisir entre les destinations qu'ils préfèrent. Dans un troisième temps, les sujets doivent reconsidérer ses destinations. Ils ont alors tendance à aimer un peu plus les destinations qu'ils ont

choisi et un peu moins celles qu'ils ont éliminé. Dans ce cas, l'être humain est en **conflit interne avec lui-même**, on parle de **dissonance cognitive**, et la meilleure façon de résoudre ce conflit est de **changer ses valeurs**. Pour soulager nos conflits internes, et avoir une **cohérence entre nos valeurs et nos actions**, nous avons tendance à donner **plus de valeur à nos choix**. Ainsi, nos **valeurs influencent nos actions** mais, en retour, **nos actions influencent nos valeurs**, nous possédons donc un **mécanisme de cohérence interne qui est lié à la mémoire de nos actions**⁷⁶.

Grâce à la plateforme **PRISME** (voir Plateformes), l'équipe de **Bruno Dubois et Richard Lévy** (voir **créativité et raisonnement**) développe un **projet novateur, EcoCapture, d'étude écologique de l'apathie**. Grâce à des capteurs corporels, les **comportements de patients apathiques** seront analysés en situation semi-écologique. Ce projet est effectué **en collaboration avec l'entreprise ERDF**. L'objectif 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.

4. Créativité et raisonnement

L'équipe de **Bruno Dubois et Richard Lévy**, au sein de 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**

et le **raisonnement par analogie**, la génération des **comportements volontaires** et l'organisation du **langage**.

D'après des études chez des patients présentant des lésions du lobe frontal, l'équipe de **Bruno Dubois** et **Richard Lévy** a montré que le **contrôle cognitif** au sein du **lobe frontal** est **organisé hiérarchiquement** : un contrôle en cascade s'exerce des régions antérieures vers les régions postérieures⁷⁷. Les chercheurs ont également mis en relation **les capacités de raisonnement analogique** avec différentes structures du **cortex pré-frontal** et ont montré que la **variabilité** de ces capacités de raisonnement est **corrélée** au **volume de certaines sous-régions du lobe frontal**⁷⁸. Les chercheurs de l'équipe 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 abstraire**. Ces **deux mécanismes** dépendent de **régions spécifiques** au sein des lobes frontaux⁷⁹. La **créativité** est **affectée** de façon

importante chez des patients ayant des **lésions du lobe frontal**, contrairement à ce qui était publié dans la littérature et qui suggérait une libération de la créativité à la suite de ce type de lésions. C'est donc grâce au **contrôle** et à la **capacité à élaborer des règles nouvelles** que la **créativité** peut s'exprimer⁸⁰.

Ces découvertes montrent une **hétérogénéité du lobe frontal** et le but de l'équipe est de **disséquer les multiples processus** mis en jeu dans la **créativité**, leurs relations entre eux et les différentes **régions** qui les sous-tendent.

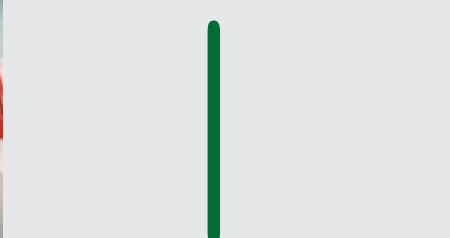
Dans l'équipe de **Bruno Dubois** et **Richard Lévy**, **Antoni Valero-Cabré**, en collaboration avec l'équipe de **Paolo Bartolomeo** (voir langage et mécanismes de la conscience), utilise la **stimulation non invasive** pour **modifier l'activité oscillatoire** du **lobe frontal** et **améliorer les capacités cognitives visuo-spatiales** de patients cérébro-lésés. Des études sont actuellement en cours chez des patients souffrant de paralysie supranucléaire progressive (PSP).

5. Langage et réseaux

Dans l'équipe de **Bruno Dubois** et **Richard Lévy**, **Marc Teichman** a identifié un **nouveau réseau**, reliant l'**aire de Broca** aux **ganglions de la base**, réseau très important pour **l'organisation syntaxique du langage**⁸¹.

Grâce à l'IRM « de diffusion », qui **permet de suivre les fibres de substance blanche** qui **font communiquer entre elles les différentes régions du cerveau**, l'équipe de **Paolo Bartolomeo**, **Laurent Cohen** et

Lionel Naccache (voir mécanismes de la conscience) a mis en évidence des **connexions privilégiées** entre la **région de reconnaissance des lettres** et **les régions du langage**⁸². En effet, c'est toujours la même **petite région du cortex visuel de l'hémisphère gauche** qui nous permet d'identifier les lettres que nous voyons. L'anatomie des voies de communications cérébrales est donc décisive pour la détermination des fonctions cérébrales.



6. Mécanismes de la conscience

Paolo Bartolomeo, Laurent Cohen et Lionel Naccache cherchent chez leurs patients des réponses à leurs questions fondamentales non seulement sur l'**attention visuelle** et le **langage** mais également sur la **conscience**. Ils explorent les **mécanismes cérébraux et les propriétés psychologiques des opérations mentales conscientes**.

Grâce à l'**EEG**, ils viennent d'identifier des **neuro-marqueurs des niveaux de conscience** chez les **patients incapables de communiquer**. Une **centaine de signatures cérébrales** des niveaux de consciences a ainsi été identifiée permettant, par exemple, de distinguer un malade en état végétatif d'un malade en état de conscience minimale⁸³. Un algorithme intégrant toutes ces signatures permet de **poser un diagnostic**, mais également de **prédire l'évolution du malade**. C'est la première fois qu'un **algorithme** a une **valeur pronostique**. Ces travaux visent à mettre au point de nouveaux outils permettant de **diagnostiquer le niveau de conscience** chez des **individus non communicants**.

Les chercheurs ont également mis en évidence différentes **signatures cérébrales du traitement du sens des mots**, certaines ne sont pas conscientes et peuvent apparaître si les patients sont dans le coma,

d'autres sont **spécifiques d'un état de conscience**⁸⁴.

La **conscience** n'est **pas liée au fonctionnement d'une région** mais à la **communication entre les régions**. Une des multiples signatures du niveau de conscience est la **façon dont les régions communiquent entre elles**⁸⁵. En 2014, l'équipe de **Lionel Naccache et Laurent Cohen** a déposé un **brevet** concernant cette découverte.

En collaboration, le groupe de **Lionel Naccache** vient de montrer pourquoi nous ne prenons **pas conscience des bruits extérieurs pendant notre sommeil**⁸⁶. En effet, même si les sons pénètrent dans le cortex auditif, le sommeil perturbe la capacité du cerveau à les anticiper.

Une autre question étudiée est celle de la **perception consciente**. L'équipe a montré que les **traitements non conscients** des sons ont lieu dans les régions auditives du lobe temporal, mais que la **prise de conscience** de la régularité des sons, fait appel à la **communication entre différentes régions du cerveau**, dont le **lobe frontal**⁸⁷. Une autre étude porte sur le **traitement du sens des mots** chez des personnes conscientes⁸⁸. Les chercheurs ont également montré que lorsqu'on demande à une personne de faire attention à quelque chose, elle prend

conscience de ce qu'on lui a présenté juste avant, la **perception consciente** est donc **rétrospective**⁸⁹.

L'équipe de **Stéphane Charpier** (voir **Épilepsies**) étudie les **mécanismes** mis en œuvre dans la conscience. Dans un cerveau normal, il y a **en permanence** une **activité de fond** qui s'exprime au niveau de **chaque neurone individuel** par ce que l'on appelle le **bruit synaptique**. Dans un modèle expérimental, l'équipe de **Stéphane Charpier** a complètement **supprimé cette activité** dans le cerveau, qui reste cependant normal du point de vue de la connectivité. Le cerveau est alors dans un **état isoélectrique (électriquement neutre)** et sa **réponse à une stimulation donnée**

est toujours identique. Par conséquent, **l'activité endogène** du cerveau (produite par le cerveau) a pour effet de **créer** de la **variabilité dans la façon dont les neurones répondent aux stimulations**⁹⁰. Cette activité cérébrale de fond, à l'origine de la **variabilité des réponses neuronales** à des **stimulations** exogènes (extérieures au cerveau), est donc probablement liée aux **mécanismes de la conscience**. Ce qui crée la **signification d'une stimulation**, c'est à la fois la **stimulation elle-même** mais également **l'activité endogène du cerveau**. Cette découverte a conduit l'équipe de **Stéphane Charpier** à débiter une **étude chez des patients dans des comas très profonds**.

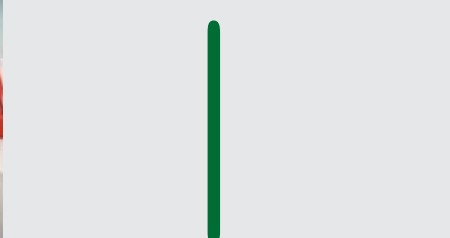
7. Cas cliniques et stratégies compensatoires du cerveau

L'étude de **patients** présentant des **dysfonctionnements neurologiques** permet aux chercheurs de révéler des **mécanismes originaux du fonctionnement cérébral** et d'adapter le diagnostic.

A la suite d'un **accident vasculaire cérébral** survenant dans l'hémisphère droit du cerveau, certains patients agissent comme si la partie gauche du monde n'existait plus : ils souffrent de « **négligence spatiale unilatérale** ». Certains d'entre eux récupèrent avec le temps, mais l'amélioration spontanée de la négligence est loin d'être la règle : au moins un tiers des patients présentant ce trouble en phase aiguë continueraient à en présenter les signes plus d'un an après leur lésion. En suivant l'évolution de **45 patients** atteints de cette pathologie par IRM « de diffusion », l'équipe de **Paolo Bartolomeo** a montré que cette **négligence est persistante** lorsqu'elle est associée

à une **atteinte des fibres du corps calleux**, qui permettent le **dialogue entre les deux hémisphères**⁹¹. Si ces fibres ne sont pas atteintes, les deux hémisphères peuvent en partie se compenser l'un l'autre, grâce à des mécanismes, dits de "**plasticité cérébrale**", encore peu connus. **L'identification des facteurs prédictifs de la persistance de la négligence est un enjeu clinique majeur, puisqu'elle permet de proposer une rééducation adaptée aux patients chez lesquels ce trouble risque de devenir chronique.**

Un autre cas clinique concerne une **affection génétique rarissime et redoutable**, le **syndrome d'Ondine** qui **empêche les patients de respirer** à cause d'un dysfonctionnement sévère de la structure du tronc cérébral en charge de la **respiration automatique**. Dans les formes les plus sévères, les patients meurent d'asphyxie dès qu'ils



s'endorment. Le traitement consiste à faire bénéficier ces patients tout au long de leur existence de **ventilateurs externes** qu'ils utilisent dès lors qu'ils se couchent, même pour une simple sieste. Lorsqu'ils sont éveillés, ils doivent donc **respirer de manière volontaire**. L'équipe de **Lionel Naccache, Laurent Cohen** et **Paolo Bartolomeo** a comparé l'**activité cérébrale** d'une jeune femme éveillée et atteinte de ce syndrome, selon qu'elle respirait volontairement ou par ventilation externe. **Les chercheurs ont montré que lorsqu'elle est assistée pour respirer, elle est plus efficace dans la réalisation d'activités intellectuelles. Son cortex, qui n'a plus à gérer**

sa respiration, est alors plus disponible pour les autres activités⁹².

L'équipe de **Lionel Naccache, Laurent Cohen** et **Paolo Bartolomeo** vient également de mettre en évidence l'existence d'une **nouvelle voie dans le traitement de l'information visuelle par le cerveau**⁹³. La partie postérieure du **corps calleux** permet le **transfert d'informations entre les deux hémisphères cérébraux**. Un patient présentant des lésions à ce niveau a développé la **capacité stratégique** de faire **circuler cette information via la région antérieure du cerveau** (lobe frontal) qui n'est normalement pas utilisée pour ce type d'activité.

8. Troubles compulsifs (troubles obsessionnels compulsifs, addictions)

L'équipe de **Luc Mallet** s'est spécialisée dans l'étude des ganglions de la base, un ensemble de régions profondes, sous-corticales, du cerveau. L'équipe a montré l'implication d'une de ces régions, le **noyau subthalamique**, dans un comportement pathologique : le **trouble obsessionnel compulsif (TOC)**⁹⁴. Les patients qui en sont atteints souffrent notamment de devoir se rassurer de manière répétitive et exagérée à propos de leurs actions ("Ais-je bien fermé le gaz ?" etc...). Les résultats de l'équipe confirment que cette région est une bonne cible pour une **stimulation thérapeutique**. Avec le

recrutement récent du chercheur Eric Burguière, l'équipe a mis en place une approche translationnelle en utilisant des modèles expérimentaux de cette pathologie, chez lesquels ils peuvent, grâce à la technique d'**optogénétique**, **moduler spécifiquement l'activité de neurones impliqués dans les comportements compulsifs**. L'objectif est de mieux **identifier les circuits cérébraux** qui peuvent être à l'origine des **symptômes du TOC**, et de mieux comprendre l'origine et le lien fonctionnel entre les compulsions et les obsessions. Ces approches complémentaires pourraient permettre d'**adapter les différentes stratégies thérapeutiques** en

s'inspirant de l'origine neurobiologique du trouble, non accessible par l'abord clinique classique.

Par ailleurs, le but de ces **approches translationnelles** est de mieux comprendre le mécanisme d'action de la stimulation cérébrale et d'optimiser

la sécurité de cette stimulation chez l'homme. Sur le plan thérapeutique, l'équipe, leader reconnu du domaine, a achevé récemment un essai comparatif de cibles de stimulation chez des patients atteints de TOC sévères, et a mis en place un essai clinique dans l'addiction sévère à la cocaïne.

9. Schizophrénie

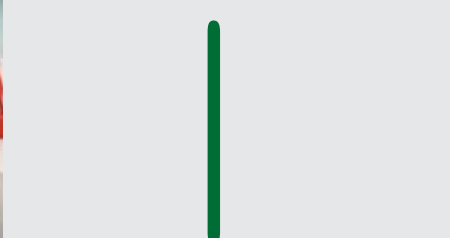
L'équipe de **Philippe Ravassard** et **Rolando Meloni** s'intéresse à la **schizophrénie**, maladie mentale grave et handicapante touchant environ 1% de la population et vient de mettre en évidence une **nouvelle cible thérapeutique** pour le traitement de cette maladie⁹⁵. Il s'agit d'un récepteur appelé **Gpr88**, protéine présente à la surface des cellules, et localisé exclusivement dans le cerveau. Les chercheurs montrent que **l'inactivation locale** de Gpr88 au niveau du **noyau accumbens**, structure située dans la partie ventrale du **striatum** dont la fonction est altérée dans la

schizophrénie, permet de **normaliser des comportements cognitifs** dans un modèle de schizophrénie. Ces comportements sont **réfractaires aux thérapies couramment utilisées chez l'homme**. Ce travail représente une **avancée importante** dans la validation d'une nouvelle **cible thérapeutique** et une approche expérimentale novatrice pour le traitement de la schizophrénie. Ces travaux ont été récompensés par le **prix de thèse Louis FOREST** en sciences de la vie **de la Chancellerie** des Universités de Paris pour Manuela Ingallinesi.

6 MODÉLISATION

Les différentes approches d'imagerie (EEG, MEG, IRM) sont complémentaires mais leur **intégration** est difficile à cause de leur hétérogénéité. Ce problème d'intégration des données concerne toutes les informations recueillies auprès des patients. L'un des challenges de l'équipe d'**Olivier Colliot** et **Didier Dormont** est de **combinaison de ces données variées et complexes en une information utile à la recherche**, un problème contemporain typique

des **"Big Data"** issues des nouvelles technologies numériques. L'équipe **ARAMIS** a été créée en 2013. En raison de son positionnement thématique unique au sein de l'Institut, c'est une équipe commune avec l'Inria (Institut National de Recherche en Informatique et Mathématiques Appliquées). De manière plus générale, l'objectif de l'équipe est 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).

Grâce à une **nouvelle technologie** d'analyse d'images développée au sein de l'équipe, les chercheurs, en collaboration avec l'équipe de **Bruno Dubois** ont pu **mesurer l'effet d'un médicament** sur la taille de l'hippocampe chez des patients atteints de la **maladie d'Alzheimer**⁹⁶. C'est la première fois que cette technologie est utilisée dans une étude clinique de cette ampleur (voir Maladie d'Alzheimer).

Les chercheurs de l'équipe ont également développé un **modèle permettant de comprendre l'organisation du cerveau** par la **théorie des graphes**⁹⁷. Ce modèle fournit aux chercheurs en neurosciences des indications pratiques pour **l'étude des réseaux de connectivité cérébrale**.

En collaboration avec l'équipe de **Claire Wyart, Fabrizio De Vico Fallani** a mis au point un **modèle mathématique** pour **caractériser les réseaux neuronaux du poisson-zèbre**⁹⁸ (voir mécanismes fondamentaux). Cette méthode performante est très utile pour étudier les anomalies fonctionnelles du système nerveux pendant le développement ou dans des conditions pathologiques.

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**. En collaboration avec l'équipe de **Marie Vidhaillet et Stéphane Léhéricy**, les chercheurs 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**⁹⁹ (voir Maladie de Parkinson et autres pathologies provoquant un handicap moteur).

7 MALADIES RARES

Plusieurs équipes de l'ICM se mobilisent pour lutter contre les **maladies neurodégénératives rares** telles que la **maladie de Huntington**, les **ataxies**

cérébelleuses, les **paraplégies spastiques**, les **canalopathies** et **l'hémiplégie alternante de l'enfant**.

1. La maladie de Huntington

La **maladie de Huntington** est une **affection neurodégénérative** liée à une **anomalie génétique**. Les signes de la maladie se manifestent souvent entre 30 et 50 ans avec l'apparition de **troubles moteurs, comportementaux et psychiatriques** progressifs qui induisent une dépendance impactant l'entourage familial. Il n'existe cependant aucun traitement permettant de changer le cours de la maladie bien que l'anomalie génétique ait été identifiée depuis 1993. Dans l'équipe d'**Alexis Brice, Fanny Mochel** et **Alexandra Dürr** viennent de démontrer le **potentiel thérapeutique** d'une huile synthétique, la **triheptanoïne**. Une **étude** réalisée

sur **10 patients atteints de la maladie de Huntington** a montré que cette **huile médicament améliore le métabolisme énergétique cérébral, anormal chez les malades et qui participe à la progression de leurs symptômes**¹⁰⁰. Ce projet représente une avancée majeure pour la découverte de **nouveaux traitements et une licence d'exploitation a été signée avec la compagnie ULTRAGENYX qui commercialise la triheptanoïne**. Sur la base de ces résultats, une étude clinique a été initiée, en France et aux Pays-Bas, pour une durée d'un an chez une centaine de patients avec comme critères d'évaluation des paramètres cliniques et d'imagerie.

2. Les ataxies cérébelleuses

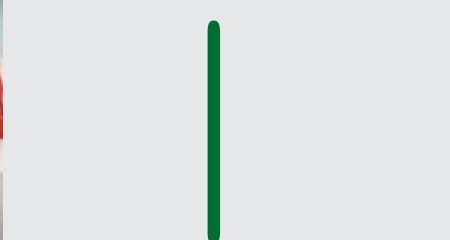
La recherche sur les **ataxies spinocérébelleuses (ASC)**, auxquelles s'intéressent l'équipe d'**Alexis Brice** a connu des avancées majeures cette année. **Maladie neurodégénérative du cervelet se manifestant par des symptômes moteurs spécifiques tels que les troubles de l'équilibre, les ASC peuvent être très invalidantes**. Elles sont expliquées dans la moitié des cas par des mutations dans une trentaine de gènes mais beaucoup de cas restent encore inexplicables.

Les avancées réalisées sont le résultat de **projets internationaux** de grande envergure dans lesquels s'est impliquée l'équipe d'**Alexis Brice, Alexandra Dürr, Giovanni Stevanin** et leurs collègues du réseau international **SPATAX** ont contribué à l'**identification de 2 nouveaux gènes** dont les mutations sont responsables de **formes**

autosomiques dominantes d'ataxie spinocérébelleuse.

L'un de ces gènes, **ELOVL5/SCA38**¹⁰¹, code pour une enzyme du métabolisme lipidique ouvrant la possibilité d'un **diagnostic par dosage des acides gras** polyinsaturés dans le **plasma** des patients. Le second gène, **TMEM240/SCA21**¹⁰², code pour une protéine membranaire abondante au niveau des synapses mais de rôle inconnu. Les mutations de ce gène sont associées à des phénotypes complexes incluant une **atteinte cognitive** ou un **retard mental** d'évolution lente. La découverte de ces gènes représente un réel espoir pour déterminer de **nouvelles cibles thérapeutiques potentielles**.

D'après une étude génétique menée sur **144 patients** atteints d'**ataxie congénitale**, **Alexandra Dürr** et ses



collaborateurs ont également montré que différentes mutations du gène **GRID2**, qui code pour un récepteur au glutamate, sont impliquées dans le développement d'**ataxies cérébelleuses** plus ou moins sévères¹⁰³. Enfin, un gène responsable d'une forme sévère de la maladie **associant une ataxie et une dystonie** a pu être incriminé dans une famille par le groupe animé par **Giovanni Stevanin** en collaboration avec une équipe de l'AFM¹⁰⁴. La protéine codée par ce gène interagit avec un gène majeur impliqué dans les dystonies, faisant le lien entre ces maladies rares.

Dans une **vaste étude internationale** associant 12 pays (**projets EUROSCA et NEUROMICS**) pilotée par **Giovanni Stevanin**, l'analyse de données génétiques sur la **plus grande cohorte jamais étudiée** dans le domaine des **ASC** (1931 patients), met en évidence une corrélation entre l'**âge d'apparition** des ASC et la répétition d'une séquence ADN de 3 nucléotides (CAG)

dans différents gènes¹⁰⁵. Cette découverte est un pas supplémentaire dans la **compréhension des ASC**. L'identification des **gènes** qui peuvent **moduler la sévérité de la pathologie** (âge de début des symptômes, signes associés, vitesse d'aggravation de la maladie...) pourraient permettre la mise en place de **stratégies thérapeutiques alternatives** visant à **ralentir la progression** de la maladie. Dans une large cohorte de patients souffrant d'ASC (types 1, 2, 3 et 4), **Fanny Mochel** et ses collaborateurs ont identifié par spectroscopie RMN des **dysfonctions énergétiques cérébrales** précoces corrélées aux paramètres cliniques¹⁰⁶. L'analyse d'un modèle expérimental et de cerveaux de patients atteints d'une forme sévère d'ataxie avec dégénérescence rétinienne a permis au groupe animé par **Annie Sittler** de montrer qu'une partie de la pathogenèse pourrait être expliquée par une **altération des voies de dégradation/recyclage des protéines**¹⁰⁷.

3. Les paraplégies spastiques

Les paraplégies spastiques héréditaires sont des **troubles neurodégénératifs** cliniquement et génétiquement **hétérogènes** affectant 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.

L'équipe d'**Alexis Brice** a participé à une **étude internationale** qui a permis d'**identifier 18 nouveaux gènes** impliqués dans les **paraplégies spastiques héréditaires**¹⁰⁸ (**PSH**). Cette étude est basée sur l'analyse génétique initiale de **55 familles** de plusieurs pays et de **200 familles** du réseau **SPATAX**, sur des **modélisations** des effets des mutations

chez le poisson zèbre et sur une analyse bioinformatique qui montre les **inter-connections** de ces gènes avec plus de 500 autres gènes. Cette étude porte à 74 le nombre de gènes potentiellement mutés dans les PSH. Ces découvertes permettront d'identifier de **nouveaux mécanismes cellulaires** impliqués dans le développement de la maladie et de nouvelles **cibles thérapeutiques potentielles**.

Frédéric Darios, Giovanni Stevanin et leurs collaborateurs ont découvert un **nouveau gène, REEP2**, impliqué dans les PSH. Ce gène code pour une protéine du réticulum endoplasmique,

réseau de membranes intracellulaires jouant un rôle dans diverses fonctions comme la synthèse de protéines, de lipides et la production de membranes. Le gène *REEP2* vient augmenter la cohorte des gènes impliqués dans la PSH en lien avec les fonctions du réticulum endoplasmique, soulignant l'importance de ce réseau intracellulaire. Les chercheurs ont pour but de mieux comprendre la **corrélation entre les anomalies du réticulum endoplasmique et la neurodégénérescence** afin d'envisager des stratégies thérapeutiques communes pour plusieurs formes de PSH.

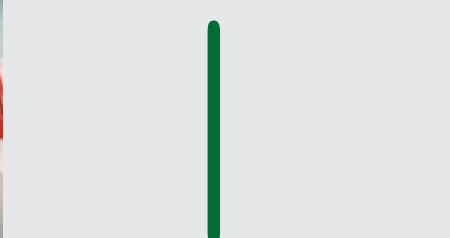
4. Les maladies de l'excitabilité neuromusculaire

Les **syndromes myasthéniques congénitaux** constituent un groupe d'**affections génétiques** perturbant le bon fonctionnement de la **jonction neuromusculaire, zone de communication** entre le **nerf moteur qui commande le mouvement** et le **muscle qui agit**. Ils se traduisent par une faiblesse musculaire affectant, suivant les formes, le tronc, les membres ou la face, avec notamment des troubles oculaires. Les formes les plus sévères entraînent un déficit moteur ou respiratoire nécessitant une ventilation mécanique.

L'équipe de **Sophie Nicole** et **Bertrand Fontaine** a mis en évidence que des mutations du gène de l'**agrine** étaient **responsables** d'un type de **syndrome myasthénique congénital** caractérisé par une faiblesse et une atrophie des muscles distaux¹⁰⁹. L'**agrine** joue un rôle important dans la **formation** et le **maintien** de la **jonction neuromusculaire**. Cette découverte a des **implications majeures** pour la **prise en charge de**

la **maladie**, permettant dès aujourd'hui de réaliser un **diagnostic moléculaire** et d'envisager de **nouvelles approches thérapeutiques**. Cette publication ouvre également la voie à une recherche plus fondamentale sur les **mécanismes d'actions de l'agrine** dans les compartiments pré- et post-synaptiques (en amont et en aval de la synapse).

Les **canalopathies musculaires** constituent un autre groupe hétérogène de **maladies génétiques** qui ont en commun d'être liées à des **mutations de gènes** qui codent pour des **canaux ioniques**. Les canaux ioniques altérés dans les canalopathies musculaires sont des canaux dits «voltage dépendants», c'est-à-dire des canaux sensibles aux variations du potentiel de membrane. Les canaux ioniques voltage dépendants jouent un rôle déterminant dans la contraction et le relâchement musculaires. Les **canalopathies musculaires** se manifestent par des accès de **raideur musculaire** (myotonie



non dystrophique) ou de **paralysies**. Le **diagnostic**, compliqué par la périodicité des symptômes, est **important pour la prévention de la maladie**, certains facteurs pouvant aggraver les crises. L'équipe a ainsi démontré

que des **mutations du gène codant le canal chlore** musculaire, à l'origine d'une forme de myotonie congénitale, pouvaient modifier le phénotype de myotonie causé par des mutations du **canal sodium** musculaire¹¹⁰.

5. L'hémiplégie alternante de l'enfant

L'équipe de **Sophie Nicole** et **Bertrand Fontaine** s'intéresse à une autre maladie rare, **l'hémiplégie alternante de l'enfant**. Cette maladie neuro-développementale se caractérise par une hémiplégie périodique et des troubles paroxystiques, un retard persistant du développement et un déficit cognitif. Elle se manifeste avant l'âge de 18 mois. Le signe précoce majeur est la survenue d'épisodes répétés d'hémiplégie de quelques minutes à plusieurs jours, touchant tantôt un côté tantôt l'autre. Une **collaboration à l'échelle internationale**, entre chercheurs, cliniciens et associations de patients a permis d'identifier des mutations dans le **gène ATP1A3** comme responsables de cette maladie¹¹¹. Ce gène muté dans 75% des cas d'hémiplégie alternante de l'enfant, code pour la sous-unité alpha d'une pompe échangeuse d'ions sodium/potassium d'expression neuronale. Cette protéine joue un **rôle primordial** dans la **régulation de l'excitabilité neuronale** et est également responsable de la **dystonie parkinson** à début rapide¹¹². En collaboration avec l'équipe de **Marie Vidhaillet** et **Stéphane**

Léhéricy, l'équipe de **Sophie Nicole** et **Bertrand Fontaine** a montré qu'une mutation du gène **ATP1A3** n'est pas le seul déterminant des signes cliniques de la maladie et peut conduire, au sein de la même famille et selon les individus, à une dystonie parkinson ou à une hémiplégie alternante de l'enfant. Ceci implique que, en plus des facteurs génétiques, les **facteurs épigénétiques et environnementaux** jouent un **rôle déterminant** dans **l'expression des symptômes cliniques**¹¹³. **L'ensemble de ces découvertes** a permis, d'une part, de mettre en place un **outil génétique de diagnostic** pour l'hémiplégie alternante de l'enfant, et, d'autre part, d'envisager de **nouvelles pistes thérapeutiques**.

Les chercheurs de l'ICM ont également démontré qu'un **régime spécial** atténuait la fréquence et la sévérité des attaques paroxystiques associées à la maladie¹¹⁴. Ces résultats sont très encourageants et ouvrent la voie à d'autres approches thérapeutiques énergétiques actuellement menées par **Emmanuel Flamand-Roze** dans l'équipe de **Marie Vidailhet** et **Fanny Mochel** dans l'équipe d'Alexis Brice.

7 MÉCANISMES FONDAMENTAUX DE LA MISE EN PLACE ET DU 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.

1. Le développement des cellules gliales

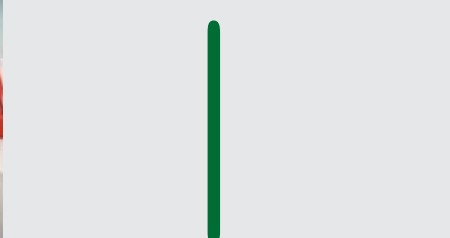
Les recherches de l'équipe de **Jean-Léon Thomas** et **Bernard Zalc** portent sur le développement des **cellules gliales**. Les cellules gliales **assistent** structurellement et fonctionnellement les **neurones** du système nerveux central (SNC). Leur population est très hétérogène. Les plus immatures d'entre elles sont les **cellules souches neurales** qui produisent les neurones, les astrocytes et les oligodendrocytes, c'est-à-dire les **cellules myélinisantes** du système nerveux central. **Astrocytes** et **oligodendrocytes** constituent les cellules gliales différenciées nées des cellules souches neurales. Une troisième population gliale du système nerveux central est constituée par les **cellules microgliales** qui ont une origine non-neurale et qui infiltrent le tissu cérébral.

L'objectif de l'équipe est double, d'une part, **identifier les molécules nécessaires à la production**, au **maintien** et la **différenciation** des cellules souches et des cellules gliales, d'autre part **tester le potentiel thérapeutique** de ces **molécules** dans des modèles de maladies développementales, neurodégénératives et au cours du vieillissement.

Michel Mallat et **Bernard Zalc** ont étudié les processus de dé-/re-myélinisation dans le **nerf optique** chez le **Xénope** et mis en évidence une **réponse de la microglie** à la **démyélinisation** et une réponse des cellules **précurseurs** des **oligodendrocytes** résidentes du nerf qui sont responsables de la **remyélinisation**¹¹⁵.

Carlos Parras a démontré la contribution des facteurs de transcription **Olig2** et **Mash1** au **développement** des **oligodendrocytes** et aux processus de **démyélinisation**^{116,117}.

Charles-Felix Calvo a établi l'**importance d'une molécule, le VEGFR3**, dans l'**activation des cellules souches neurales** et en conséquence dans la **production de nouveaux neurones**¹¹⁸. Cette molécule est le **récepteur d'un facteur de croissance (VEGF)**. Tout au long de sa vie, un adulte est capable de générer, à partir de cellules souches neurales, de nouveaux neurones dans le but de maintenir l'ensemble des capacités cognitives. Cette **neurogénèse** se produit dans l'**hippocampe**, structure du cerveau jouant un rôle central dans la **mémoire**. Les expériences *in vivo* dans un modèle murin confirment que la



MÉCANISMES FONDAMENTAUX DE LA MISE EN PLACE ET DU FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME NERVEUX

LA RECHERCHE

signalisation via le **VEGFR3** agit comme un **activateur spécifique** des **cellules souches neurales** cérébrales, non seulement elle participe, mais elle est absolument nécessaire au « réveil » des cellules souches neurales et donc à la **création de nouveaux neurones**, et ce, sans provoquer de prolifération vasculaire. Ces résultats, reproduits *in vitro* sur des cellules humaines, apportent un **nouvel espoir** dans le **développement de thérapies** permettant d'**améliorer la production de neurones** pour **pallier le déclin cognitif** chez les personnes

atteintes de la **maladie d'Alzheimer**. En effet, le **déclin du mécanisme de neurogénèse** au cours du vieillissement pourrait être **impliqué dans l'émergence de pathologies neurodégénératives** telles que la maladie d'Alzheimer.

L'équipe a **par ailleurs** collaboré à plusieurs études menées par des partenaires de Jean-Léon Thomas à l'université de Yale, **sur le contrôle épigénétique de la neurogénèse embryonnaire**^{119,120,121} et **sur la fonction de signalisation du VEGFR3**^{122,123}.

2. Les circuits du cortex

Le **cortex cérébral** est la structure du cerveau où les **informations sensorielles** sont **traitées, stockées et utilisées** afin de **générer les comportements élaborés** et les **fonctions cognitives**. C'est grâce à l'activité coordonnée d'une myriade de neurones différents, connectés en **réseaux fonctionnels complexes** que le cerveau réalise de telles prouesses. **L'activité des neurones corticaux**, cellules cérébrales responsables de la mémoire et de la conscience, repose sur l'**intégration précise des influx électriques**, excitateurs ou inhibiteurs, qu'ils reçoivent. Le **dysfonctionnement** de ces neurones est à l'origine de **pathologies neurologiques et psychiatriques** : épilepsie, autisme, schizophrénie (voir Cognition,

comportement et maladies psychiatriques)... Comprendre comment les neurones corticaux intègrent la multitude de signaux qu'ils reçoivent est un premier pas pour permettre de détecter des anomalies et un jour prévenir l'apparition de telles maladies neurologiques. Les études menées au sein de l'équipe d'**Alberto Bacci** portent sur la **régulation des microcircuits neuronaux du cortex cérébral** sain à l'origine des **fonctions corticales normales**. Les chercheurs viennent de mettre en évidence un **processus d'auto-modulation** des principaux neurones corticaux (neurones pyramidaux) par un mécanisme de "**rétrocontrôle inhibiteur**" qui **influe sur leur propre activité électrique**¹²⁴. Le **ratio d'excitation et d'inhibition (E/I)** de ces neurones doit rester **constant** dans le temps et en

intensité pour régir les fonctions cognitives complexes sous-jacentes et **prévenir l'apparition de maladies neurologiques et psychiatriques**. Les neurones pyramidaux peuvent **déverrouiller le ratio E/I** en augmentant l'intensité de leur propre inhibition par des **interneurones** (petits neurones à projection locale) spécifiques, caractérisés via l'expression d'une molécule appelée parvalbumine.

3. Les circuits de la locomotion

Au sein de la **moelle épinière**, les **circuits générateurs de la marche**, permettent de se déplacer naturellement sans avoir à y penser. Néanmoins, en cas de **lésion médullaire**, il faut trouver de nouveaux moyens pour **réactiver les circuits spinaux** (ou circuits de la moelle épinière). L'équipe de **Claire Wyart, Pierre-Luc Bardet et Hugues Pascal Moussellard** cherche à comprendre comment les **circuits de la moelle épinière** sont **recrutés** lors de la **locomotion**, comment ils se **développent** et comment on peut les **stimuler** ou les réactiver en cas de lésion.

Afin d'étudier la **morphologie et le rôle de neurones génétiquement identifiés *in vivo***, cette équipe tire profit de la **transparence du poisson zèbre**. Particulièrement, l'équipe étudie le **rôle des informations sensorielles locales** qui **renseignent les circuits** sur la **contraction musculaire** et l'état de la posture pendant le **mouvement**. Ce groupe a caractérisé une **nouvelle boucle sensori-motrice** dans la moelle épinière, **conservée** dans les **espèces**

Ces travaux mettent en lumière un **mécanisme de plasticité neuronale** inhibiteur sélectif des interneurones, et apportent une meilleure connaissance de la régulation des circuits neuronaux qui sous-tendent les fonctions corticales. Ce **phénomène de modulation des signaux électriques** peut jouer un **rôle crucial dans les activités corticales**, comme le **traitement et l'intégration sensorielle**

vertébrées¹²⁵. Les **neurones sensoriels** impliqués sont localisés au niveau du **canal central de la moelle épinière** en contact avec le liquide céphalorachidien. Lorsqu'ils sont activés, soit par des molécules chimiques, soit par des informations mécaniques, ils envoient des **informations** aux **neurones locomoteurs**. Cette **voie neuronale inédite** et conservée chez les vertébrés permet de lier **l'état interne d'une personne** via le liquide céphalorachidien avec les **circuits générateurs de la marche**. Cette découverte ouvre un nouveau champ d'investigation sur les possibilités de **moduler pharmacologiquement** les circuits moteurs de la moelle en **cas de lésion** ou de **maladie dégénérative**.

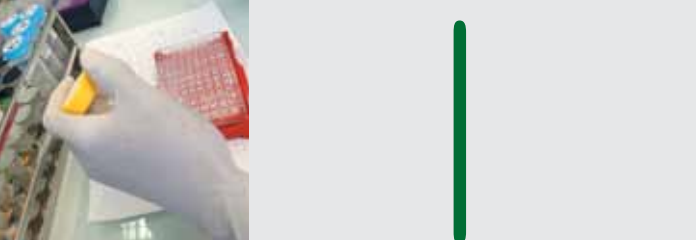
En collaboration avec **Fabrizio De Vico Fallani** et **Mario Chavez** de l'équipe ARAMIS d'**Olivier Colliot** et **Didier Dormont**, les chercheurs ont mis au point un **modèle mathématique** pour caractériser la **connectivité des réseaux moteurs** du poisson zèbre¹²⁶ (voir chapitre VI modélisation).



7 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Marquer C et al. Increasing membrane cholesterol of neurons in culture recapitulates Alzheimer's disease early phenotypes. *Mol Neurodegener.* 2014 Dec 18;9:60.
2. Epelbaum S et al. Acute amnesic encephalopathy in amyloid- β oligomer-injected mice is due to their widespread diffusion in vivo. *Neurobiol Aging.* 2015 Mar 16. pii: S0197-4580(15)00166-9.
3. Levavasseur E et al. Molecular modeling of prion transmission to humans. *Viruses.* 2014 Oct 2;6(10):3766-77.
4. Moda F et al. Prions in the urine of patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med.* 2014 Aug 7;371(6):530-9.
5. Janel N et al. Plasma DYRK1A as a novel risk factor for Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry.* 2014 Aug 12;4:e425.
6. Steinberg S et al. *Nat Genet.* 2015 May;47(5):445-7.
7. Morgen K et al. Genetic interaction of PICALM and APOE is associated with brain atrophy and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014 Oct;10(5 Suppl):S269-76.
8. Ando K et al. Inside Alzheimer brain with CLARITY: senile plaques, neurofibrillary tangles and axons in 3-D. *Acta Neuropathol.* 2014 Sep;128(3):457-9.
9. Dubois B et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014 Jun;13(6):614-29.
10. A&D – septembre 2014 – Volume 10, Issue 5.
11. Dubois B et al. "Hippocampus Study Group". Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015 Jan 14. pii: S1552-5260(14)02856-8.
12. Nalls MA et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2014 Sep;46(9):989-93.
13. Escott-Price V et al. Genetic risk of neurodegenerative diseases is associated with mild cognitive impairment and conversion to dementia. *Ann Neurol.* 2015 Apr;77(4):582-91.
14. Szelechowski M et al. A viral peptide that targets mitochondria protects against neuronal degeneration in models of Parkinson's disease. *Nat Commun.* 2014 Oct 21;5:5181.
15. Bertolin G et al. Parkin maintains mitochondrial levels of the protective Parkinson's disease-related enzyme 17- β hydroxysteroid dehydrogenase type 10. *Cell Death Differ.* 2015 Jan 16.
16. Lau B et al. The integrative role of the pedunculopontine nucleus in human gait. *Brain.* 2015 May;138 (Pt 5):1284-96.
17. Welter ML et al. PPNa-DBS for gait and balance disorders in Parkinson's disease: a double-blind, randomised study. *J. Neurol.* 2015 Apr 23. [Epub ahead of print].
18. Sleep disorders in Parkinsonian macaques: effects of L-dopa treatment and pedunculopontine nucleus lesion. Belaid H et al. *Neurosci.* 2014 Jul 2;34(27):9124-33.
19. Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia. Stoessel AJ et al. 2014 Aug 9;384(9942):532-44.
20. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. García-Lorenzo D et al. *Brain.* 2013 Jul;136(Pt 7):2120-9.
21. Postuma RB et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A multicenter study. *Ann Neurol.* 2015 May;77(5):830-9.
22. Pyatigorskaya N et al. High nigral iron deposition in LRRK2 and Parkin mutation carriers using R2* relaxometry. *Mov Disord.* 2015 May 22.
23. Ory-Magne F et al. NS-Park CIC Network Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology.* 2014 Jan 28;82(4):300-7.
24. Devos D et al. Dopa-decarboxylase gene polymorphisms affect the motor response to L-dopa in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Feb;20(2):170-5.
25. Intrinsic signature of Essential Tremor in the cerebello-frontal network Gallea C, Popa T et al, *Brain* in press.
26. Popa T et al. The neurophysiological features of myoclonus-dystonia and differentiation from other dystonias. *JAMA Neurol.* 2014 May;71(5):612-9.
27. Gallea C et al. Increased Cortico-striatal Connectivity during Motor Practice Contributes to the Consolidation of Motor Memory in Writer's Cramp Patients Neuroimage in press
28. Muellner J et al. Altered structure of cortical sulci in Gilles de la Tourette syndrome: Further support for abnormal brain development. *Mov Disord.* 2015 Apr 15;30(5):655-61.
29. Worbe Y et al. Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain.* 2015 Feb;138(Pt 2):472-82.
30. Méneret A et al. Congenital mirror movements: mutational analysis of RAD51 and DCC in 26 cases. *Neurology.* 2014 Jun 3;82(22):1999-2002.
31. Pinar Mesci et al. System xC⁻ is a mediator of microglial function and its deletion slows symptoms in amyotrophic lateral sclerosis mice.
32. Bruneteau G et al. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015 Apr;2(4):36272.
33. Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. Freischmidt A et al. *Nat Neurosci.* 2015 May;18(5):631-6.

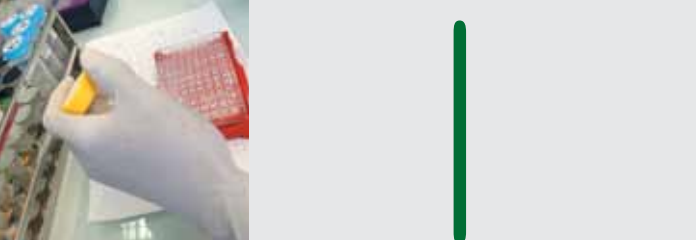
34. Millecamps S et al. Phenotype difference between ALS patients with expanded repeats in C9ORF72 and patients with mutations in other ALS-related genes. *J Med Genet*. 2012 Apr;49(4):258-63.
35. Le Ber I et al. C9ORF72 repeat expansions in the frontotemporal dementias spectrum of diseases: a flow-chart for genetic testing. *J Alzheimers Dis*. 2013;34(2):485-99.
36. Teyssou E et al. Mutations in SQSTM1 encoding p62 in amyotrophic lateral sclerosis: genetics and neuropathology. *Acta Neuropathol*. 2013 Apr;125(4):511-22.
37. Le Ber I et al. SQSTM1 mutations in French patients with frontotemporal dementia or frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. French Clinical and Genetic Research Network on FTD/FTD-ALS. *JAMA Neurol*. 2013 Nov;70(11):1403-10.
38. Lattante S et al. French Research Network on FTD and FTD-ALS. Contribution of ATXN2 intermediary polyQ expansions in a spectrum of neurodegenerative disorders. *Neurology*. 2014 Sep 9;83(11):990-5.
39. Lattante S et al. *Hum Mol Genet*. 2015 Mar 15;24(6):1682-90. Sqstm1 knock-down causes a locomotor phenotype ameliorated by rapamycin in a zebrafish model of ALS/FTLD.
40. Damotte V et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, De Jager PL, Baranzini SE, Cournu-Rebeix I, Fontaine B. A gene pathway analysis highlights the role of cellular adhesion molecules in multiple sclerosis susceptibility. *Genes Immun*. 2014 Mar;15(2):126-32.
41. Wegener A et al. Gain of Olig2 function in oligodendrocyte progenitors promotes remyelination. *Brain*. 2015 Jan;138(Pt 1):120-35.
42. Sahel A et al. Alteration of synaptic connectivity of oligodendrocyte precursor cells following demyelination. *Front Cell Neurosci*. 2015 Mar 17;9:77.
43. Hammond TR et al. Astrocyte-derived endothelin-1 inhibits remyelination through notch activation. *Neuron*. 2014 Feb 5;81(3):588-602.
44. Vidal M et al. Adult DRG Stem/Progenitor Cells Generate Pericytes in the Presence of Central Nervous System (CNS) Developmental Cues, and Schwann Cells in Response to CNS Demyelination. *Stem Cells*. 2015 Jun;33(6):2011-24.
45. Moyon S et al. Demyelination causes adult CNS progenitors to revert to an immature state and express immune cues that support their migration. *J Neurosci*. 2015 Jan 7;35(1):4-20.
46. Tepavčević V et al. Early netrin-1 expression impairs central nervous system remyelination. *Ann Neurol*. 2014 Aug;76(2):252-68.
47. Freeman SA et al. Acceleration of conduction velocity linked to clustering of nodal components precedes myelination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jan 20;112(3):E321-8.
48. Veronese M et al. Quantification of 11CPIB PET for myelin imaging in the human brain: a test-retest reproducibility study in high resolution research tomograph. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015, 2015 Jun 10.
49. Louapre C et al. Brain networks disconnection in early multiple sclerosis cognitive deficits: an anatomofunctional study. *Hum Brain Mapp*. 2014 Sep;35(9):4706-17.
50. Freeman L et al. The neuronal component of gray matter damage in multiple sclerosis: a PET study with [11C]-Flumazenil. *Annals of Neurology*, 2015, accepted for publication.
51. Lavis S et al. Optimized quantification of TSPO radioligand 18F-DPA-714 uptake in the brain of genotyped healthy volunteers. *J Nucl Med*. 2015 May 29. pii: jnumed.115.156083
52. Labussière M et al. TERT promoter mutations in gliomas, genetic associations and clinico-pathological correlations. *Br J Cancer*. 2014 Nov 11;111(10):2024-32.
53. Labussière M et al. Combined analysis of TERT, EGFR, and IDH status defines distinct prognostic glioblastoma classes. *Neurology*. 2014 Sep 23;83(13):1200-6.
54. Labreche K et al. TCF12 is mutated in anaplastic oligodendroglioma. *Nat Commun*. 2015 Jun 12;6:7207.
55. Gleize V et al. CIC inactivating mutations identify aggressive subset of 1p19q codeleted gliomas. *Ann Neurol*. 2015 May 27.
56. Bruno A et al. Mutational analysis of primary central nervous system lymphoma. *Oncotarget*. 2014 Jul 15;5(13):5065-75.
57. Di Stefano AL et al. Detection, characterization and inhibition of FGFR-TACC fusions in IDH wild type glioma. *Clin Cancer Res*. 2015 Jan 21. pii: clincanres.2199.2014.
58. Baulac S et al. Familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia due to DEPDC5 mutations. *Ann Neurol*. 2015 Apr;77(4):675-83.
59. Baulac S et al. Role of the phosphoinositide phosphatase FIG4 gene in familial epilepsy with polymicrogyria. *Neurology*. 2014 Mar 25;82(12):1068-75.
60. Nava C1 et al. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2014 Jun;46(6):640-5.
61. Syrbe S et al. De novo loss- or gain-of-function mutations in KCNA2 cause epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2015 Apr;47(4):393-9.
62. Boillot M et al. Glutamatergic neuron-targeted loss of LGI1 epilepsy gene results in seizures. *Brain*. 2014 Nov;137(Pt 11):2984-96.
63. Alvarado-Rojas C et al. Slow modulations of high-frequency activity (40-140-Hz) discriminate predictal changes in human focal epilepsy. *Sci Rep*. [2014] 4:4545.
64. Pallud J et al. Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci Transl Med*. 2014 Jul 9;6(244):244ra89.
65. Eugène E et al. An organotypic brain slice preparation from adult patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurosci Methods*. 2014 Sep 30;235:234-44.
66. Chali F et al. Inhibiting cholesterol degradation induces neuronal sclerosis and epileptic activity in mouse hippocampus. *Eur J Neurosci*. 2015 May;41(10):1345-55.
67. Shasha M et al. ERP evidence for an early emotional bias towards happy faces in trait anxiety. *Biol Psychol*. 2014 May;99:183-92.
68. Huijgen J et al. Amygdala processing of social cues from faces: an intracerebral EEG study. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2015 May 11. pii: nsv048. [Epub ahead of print]



69. Rotge JY et al. A meta-analysis of the anterior cingulate contribution to social pain. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2015 Jan;10(1):19-27.
70. Millet B et al. Limbic versus cognitive target for deep brain stimulation in treatment-resistant depression: accumbens more promising than caudate. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Aug;24(8):1229-39.
71. Nauczyciel C et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex for obsessive-compulsive disorder: a double-blind, crossover study. *Transl Psychiatry*. 2014 Sep 9;4:e436.
72. Pauline D et al. Does imitation act as an oxytocin nebulizer in autism spectrum disorder? *Brain*, 22 March 2015.
73. Varazzani C et al. Noradrenaline and dopamine neurons in the reward/effort trade-off: a direct electrophysiological comparison in behaving monkeys. *J Neurosci*. 2015 May 20;35(20):7866-77.
74. Abitbol R et al. Neural mechanisms underlying contextual dependency of subjective values: converging evidence from monkeys and humans. *J Neurosci*. 2015 Feb 4;35(5):2308-20.
75. Rigoux L et al. Dynamic causal modelling of brain-behaviour relationships. *Neuroimage*. 2015 May 22. pii: S1053-8119(15)00423-1.
76. Salti M et al. Cognitive dissonance resolution is related to episodic memory. *PLoS One*. 2014 Sep 29;9(9):e108579.
77. Azuar C et al. Testing the model of caudo-rostral organization of cognitive control in the human with frontal lesions. *Neuroimage*. 2014 Jan 1;84:1053-60.
78. Aichelburg C et al. Morphometry of Left Frontal and Temporal Poles Predicts Analogical Reasoning Abilities. *Cereb Cortex*. 2014 Oct 19. pii: bhu254.
79. 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*. 2015 Feb;138(Pt 2):456-71.
80. Gil Gonen-Yaacovi, Leonardo Cruz de Souza, Richard Levy, Marika Urbanski, Goulven Emmanuelli, Volle. Rostral and caudal prefrontal contribution to creativity: A meta-analysis of functional imaging data. *Front. Hum. Neurosci*. Published on 14 Aug 2013.
81. Teichman M et al. A cortical-subcortical syntax pathway linking Broca's area and the striatum: A Broca-Striatum Pathway for Syntax. *Human Brain Mapping (Impact Factor: 6.92)*. 02/2015; 36(6).
82. Bouhali F et al. Anatomical connections of the visual word form area. *J Neurosci*. 2014 Nov 12;34(46):15402-14.
83. Sitt J.D. et al. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain*. 2014 Aug;137(Pt 8):2258-70.
84. King JR et al. Two distinct dynamic modes subtend the detection of unexpected sounds. *PLoS One*. 2014 Jan 27;9(1):e85791.
85. King JR et al. Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients. *Curr Biol*. 2013 Oct 7;23(19):1914-9.
86. Strauss M et al. Disruption of hierarchical predictive coding during sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Mar 17;112(11):E1353-62.
87. El Karoui I et al. Event-Related Potential, Time-frequency, and Functional Connectivity Facets of Local and Global Auditory Novelty Processing: An Intracranial Study in Humans. *Cereb Cortex*. 2014 Jun 26. pii: bhu14
88. van Gaal S et al. Can the meaning of multiple words be integrated unconsciously? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014 Mar 17;369(1641):20130212.
89. Sergent C et al. Cueing attention after the stimulus is gone can retrospectively trigger conscious perception. *Curr Biol*. 2013 Jan 21;23(2):150-5.
90. Altwegg-Boussac T et al. Excitability and responsiveness of rat barrel cortex neurons in the presence and absence of spontaneous synaptic activity in vivo. *J Physiol*. (2014) 592:3577-95.
91. Lunven M et al. White matter lesional predictors of chronic visual neglect: a longitudinal study. *Brain*. 2015 Mar;138(Pt 3):746-60.
92. Sharman M et al. The cerebral cost of breathing: an fMRI case-study in congenital central hypoventilation syndrome. *PLoS One*. 2014 Sep 30;9(9):e107850.
93. Naccache L et al. Imaging 'top-down' mobilization of visual information: A case study in a posterior split-brain patient. *Neuropsychologia* 2014.
94. Burbaud P, Clair A-H, Langbour N et al. Neuronal activity correlated with checking behaviour in the subthalamic nucleus of patients with obsessive-compulsive disorder. *Brain* 2013;136(Pt 1):304-17.
95. Ingallinesi et al. Local inactivation of Gpr88 in the Nucleus Accumbens attenuates behavioral deficits elicited by the neonatal administration of phencyclidine in rats, *Molecular Psychiatry* (online publication, 26 August 2014)
96. Dubois B et al. "Hippocampus Study Group". Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015 Jan 14. pii: S1552-5260(14)02856-8.
97. Fabrizio De Vico Fallani et al. Graph analysis of functional brain networks: practical issues in translational neuroscience. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*

98. De Vico Fallani F et al. Hierarchy of neural organization in the embryonic spinal cord: granger-causality graph analysis of in vivo calcium imaging data. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2015 May;23(3):333-41.
99. Pietro G et al. Joint Morphometry of Fiber Tracts and Gray Matter structures using Double Diffeomorphisms. *Information Processing in Medical Imaging, In Press.*
100. Adanyeguh IM et al. Triheptanoin improves brain energy metabolism in patients with Huntington disease. *Neurology.* 2015 Feb 3;84(5):490-5.
101. Di Gregorio E et al. ELOVL5 Mutations Cause Spinocerebellar Ataxia 38, *Am. J. Hum. Genet.* 2014 Aug 7;95(2):209-17.
102. Delplanque J et al. TMEM240 mutations cause spinocerebellar ataxia 21 with mental retardation and severe cognitive impairment. *Brain.* 2014 Oct;137(Pt 10):2657-63.
103. Coutelier M et al. GRID2 mutations span from congenital to mild adult-onset cerebellar ataxia. *Neurology.* 2015 Apr 28;84(17):1751-9.
104. Dorboz I* et al. Severe dystonia, cerebellar atrophy, and cardiomyopathy likely caused by a missense mutation in TOR1AIP1. *Orphanet J Rare Dis* 2014, 9:174
105. Tezenas du Montcel S et al. Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes. *Brain.* 2014 Sep;137(Pt 9):2444-55.
106. Adanyeguh IM et al. In vivo neurometabolic profiling in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 7. *Mov Disord.* 2015 Apr 15;30(5):662-70.
107. Alves S et al. The autophagy/lysosome pathway is impaired in SCA7 patients and SCA7 knock-in mice. *Acta Neuropathol* 2014, 128:705-722
108. Novarino G et al. Whole Exome Sequencing Links Corticospinal Motor Neuron Disease to Common Neurodegenerative Disorders. *Science* 2014 [online January 31].
109. Nicole S et al. Agrin mutations lead to a congenital myasthenic syndrome with distal muscle weakness and atrophy. *Brain.* 2014 Sep;137 (Pt 9):2429-43.
110. Furby A et al. Heterozygous CLCN1 mutations can modulate phenotype in sodium channel myotonia. *Neuromuscul Disord.* 2014 Nov;24(11):953-9.
111. Heinzen EL et al. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood, *Nat Genet.* 2012 Sep;44(9):1030-4.
112. Heinzen EL et al. Distinct neurological disorders with ATP1A3 mutations. *Lancet Neurol.* 2014 May;13(5):503-14.
113. Roubergue A et al. The multiple faces of the ATP1A3-related dystonic movement disorder. *Mov Disord.* 2013 Sep;28(10):1457-9.
114. Roubergue A et al. Excellent response to a ketogenic diet in a patient with alternating hemiplegia of childhood. *JIMD Rep.* 2015;15:712.
115. Sekizar S et al. Remyelination by Resident Oligodendrocyte Precursor Cells in a *Xenopus laevis* Inducible Model of Demyelination. *Dev Neurosci.* 2015 Apr 15
116. Ono K et al. Development of the prethalamus is crucial for thalamocortical projection formation and is regulated by Olig2. *Development* 141, 2075-2084.
117. Nakatani H et al. Ascl1/Mash1 promotes brain oligodendrogenesis during myelination and remyelination. *J Neurosci.* 2013 Jun 5; 33(23): 9752-68.
118. Jinah Han et al. Vascular endothelial growth factor receptor 3 controls neural stem cell activation in mice and human. *Cell Reports*, 24 février 2015.
119. Ge XQ et al. Embryonic stem cells license more dormant origins than neural stem/progenitor cells TO ensure robust neurogenesis. *Stem Cell Rep.* 2015, in press
120. Ristori E et al. A Dicer-miR-107 Interaction Regulates Biogenesis of Specific miRNAs Crucial for Neurogenesis. *Dev Cell.* 2015 Mar 9;32(5):546-60.
121. Lopez-Ramirez MA et al. Isolation and culture of adult zebrafish brain-derived neurospheres. *JOVE.* 2015, in press
122. Coon BG et al. Intramembrane binding of VE-cadherin to VEGFR2 and VEGFR3 assembles the endothelial mechanosensory complex. *J Cell Biol.* 2015 Mar 30; 208(7): 975-86.
123. Baeyens N et al. Vascular remodeling is governed by a VEGFR3-dependent fluid shear stress set point. *Elife.* 2015 Feb 2;4.
124. Lourenço J et al. (2014) Non-associative potentiation of perisomatic inhibition alters the temporal coding of neocortical layer 5 pyramidal neurons *PLoS Biology* 12:e1001903.
125. Djenoune L et al. Investigation of spinal cerebrospinal fluid-contacting neurons expressing PKD2L1: evidence for a conserved system from fish to primates. *Front Neuroanat.* 2014 May 6;8:26.
126. De Vico Fallani F et al. Hierarchy of neural organization in the embryonic spinal cord: granger-causality graph analysis of in vivo calcium imaging data. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2015 May;23(3):333-41.

Toutes les publications des chercheurs de l'ICM sont disponibles sur le site internet de l'Institut icm-institute.org



LEXIQUE

ADN : molécule présente dans toute les cellules et contenant les informations permettant le développement et le fonctionnement des êtres vivants. C'est le support de l'information génétique.

Axone : Fibre nerveuse conduisant le signal électrique du corps cellulaire du neurone vers sa cible pour une transmission de ce signal au niveau des terminaisons synaptiques.

Cellules microgliales : cellules responsables de la défense immunitaire dans le système nerveux central.

Cellules gliales : cellules qui forment l'environnement des neurones. Certaines d'entre elles, les **oligodendrocytes** produisent la myéline. D'autres, les **astrocytes** jouent un rôle de soutien et de protection du tissu nerveux en apportant les nutriments et l'oxygène. Enfin, les cellules microgliales en éliminent les cellules mortes et combattent les pathogènes.

Cellules souches neurales ou progéniteurs : cellules qui peuvent se différencier en neurones ou en cellules gliales

Cervelet : à l'arrière du tronc cérébral. Il est impliqué dans le contrôle de l'équilibre et dans la coordination des mouvements.

Cortex : partie la plus superficielle du cerveau, aussi appelée substance grise. C'est au niveau du cortex qu'arrivent et partent une partie des informations transmises par les neurones.

Dendrites : Fibres nerveuses collectant les messages électriques envoyés par d'autres neurones pour les conduire vers le corps cellulaire du neurone.

Ganglions de la base : éléments de substance grise (constituée des corps cellulaires des neurones) situés dans la profondeur du cerveau qui interviennent en particulier dans le contrôle de la motricité et des mouvements volontaires via leur interaction avec d'autres aires corticales.

Gène : séquence d'ADN codant pour la fabrication d'une ou de plusieurs protéines (ou permettant de réguler l'expression d'une protéine)

Génotype : ensemble des gènes d'un individu

Hippocampe : structure du cerveau jouant un rôle central dans la mémoire

Médullaire : qui concerne la moelle épinière

Moelle épinière : elle est directement connectée aux muscles par des racines nerveuses puis les nerfs. Elle permet de transmettre les informations provenant du cerveau vers les muscles et les viscères, et transmet en retour les informations sensorielles provenant des membres, du tronc et des viscères vers le cerveau.

Mutation : modification de l'information génétique à l'origine d'une maladie génétique

Myéline : gaine isolante et protectrice autour des fibres nerveuses qui permet la transmission de l'influx nerveux

Neurone : cellule nerveuse assurant la transmission de l'influx nerveux. Elle est composée d'une partie réceptrice (les dendrites), d'un corps cellulaire (poste de contrôle qui intègre les informations) et d'une partie émettrice (l'axone) qui transmet l'information sous forme de signal électrique.

Neurotransmetteur : substance chimique permettant aux neurones de communiquer entre eux, ou avec une autre cellule de l'organisme (cellule musculaire par exemple).

Oligodendrocyte : cellule produisant la myéline

Oncogène : gène dont l'expression favorise la survenue d'un cancer

Pharmacologiquement : à l'aide de médicaments

Phénotype : ensemble des caractères visibles d'un individu, morphologiques, physiologiques ou comportementaux.

Striatum : structure nerveuse située sous le cortex et qui appartient aux ganglions de la base

Synapse : zone de contact fonctionnelle qui s'établit entre deux neurones, ou entre un neurone et une autre cellule (cellule musculaire, cellule sensorielle...)

Spinal : qui concerne la moelle épinière

Système nerveux central : composé de l'encéphale et de la moelle épinière

Système nerveux périphérique : partie du système nerveux formée des ganglions et des nerfs à l'extérieur du cerveau et de la moelle épinière. Sa fonction principale est de faire circuler l'information entre les organes et le système nerveux central


Transcription : première étape du processus qui permet de passer des gènes (de l'ADN) aux protéines

Tronc cérébral : point de passage obligé entre les hémisphères du cerveau et la moelle épinière. Il contrôle les fonctions vitales (déglutition, respiration, rythme cardiaque, éveil). Il contient les noyaux moteurs et sensoriels des nerfs de la tête et du cou.

Liquide céphalorachidien : liquide qui circule dans le cerveau. Il apporte les nutriments aux cellules nerveuses et permet d'éliminer les déchets.







L'IHU-A-ICM

1

Les faits marquants

2

Les principales publications

2

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. L'IHU-A-ICM, Institut des Neurosciences Translationnelles de Paris, a pour objectifs : Le développement d'une recherche de niveau international dans le domaine des maladies du système nerveux (neurologie et psychiatrie), la création de plateformes technologiques de pointe, la valorisation des résultats de la recherche, le partenariat de recherche avec les industriels, la formation des futurs professionnels de santé, de l'administration de la santé et de l'industrie de la santé, l'amélioration des soins et le transfert des soins de l'hôpital jusqu'au domicile des patients.



L'IHU-A-ICM



ÉDITO
FRÉDÉRIC SALAT-BAROUX,
PRÉSIDENT DE L'IHU-A-ICM

Depuis sa création en Février 2012, l'IHU-A-ICM a pour mission d'aider à la compréhension du fonctionnement et du dysfonctionnement du système nerveux, ce qui constitue un défi majeur pour la recherche. Il a bénéficié pour cela d'un effort financier, sans précédent, des pouvoirs publics qui nous engagent et doit nous pousser à aller de l'avant et à répondre à la confiance placée en notre institution.

Fidèle à l'esprit de ses fondateurs et de ses missions, l'IHU-A-ICM a poursuivi ses efforts pour permettre l'émergence de nouveaux résultats et de nouveaux concepts grâce à une stratégie scientifique interdisciplinaire, fondée sur les techniques les plus innovantes et au plus près des patients.

Au terme de cette troisième année d'existence de l'Institut, je veux saluer les premiers résultats très prometteurs déjà obtenus.

Ces résultats nous les devons, d'abord et avant tout, à votre travail, à votre

engagement, à votre foi dans le progrès au service de ceux qui souffrent et de leurs proches.

Je veux saluer aussi la qualité de la collaboration avec nos membres fondateurs, et en premier chef l'ICM. Nous sommes engagés avec eux dans une très belle aventure collective.

Je veux également saluer, plus particulièrement, le nouvel élan donné à l'Institut par son Directeur Général, le Pr. Bertrand Fontaine, avec le lancement des programmes de recherche transversaux toujours plus innovants qui permettront à l'Institut de mobiliser les ressources au service des orientations scientifiques stratégiques.

Engagement de tous les instants, esprit d'innovation, cohésion des équipes, tels sont nos maîtres-mots et les principes qui, cette année encore, guideront chacun d'entre nous et l'IHU-A-ICM dans son ensemble.

Merci encore à tous.

ÉDITO
BERTRAND FONTAINE,
DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'IHU-A-ICM



L'IHU-A-ICM réunit en un même ensemble synergique une masse critique de cliniciens et de chercheurs talentueux capables de découvertes majeures et est aujourd'hui en capacité d'attirer les meilleurs chercheurs internationaux. L'institut des Neurosciences Translationnelles de Paris, IHU-A-ICM, fruit du programme gouvernemental des investissements d'avenir, fête ses trois années d'existence. En cette année de première évaluation de notre travail par le jury international qui nous a sélectionné, nous sommes fiers de présenter un bilan très positif avec des résultats prometteurs.

En matière de soins, l'IHU-A-ICM a montré des avancées spectaculaires avec l'activité de l'Unité Neuropsychiatrique Comportementale. Depuis son ouverture, 250 patients ont été examinés, 80% des patients ont bénéficié à l'issue de leur séjour d'un diagnostic et 77% d'un traitement adapté à leur situation et différent de celui de l'entrée. L'IHU a aussi montré sa capacité à constituer des cohortes d'envergure avec le recrutement de 400 sujets inclus dans l'étude INSIGHT, 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, ceci en partenariat avec Pfizer. L'année 2014 a permis de finaliser les acquisitions majeures d'équipements prévues à l'origine dans le cadre du programme. L'IHU-A-ICM a réalisé l'acquisition d'un équipement mixte PET-IRM grâce à une levée de fonds exceptionnelle et par le biais du mécénat en collaboration avec le soutien de deux de ses membres fondateurs, l'APHP et la Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. Il s'agit de la première machine PET IRM mixte clinique et recherche sur un site français,

ce qui contribuera à la fois à la recherche sur les maladies neuro-dégénératives et à l'amélioration des soins.

L'Institut a finalisé, dans le cadre d'une activité commune avec l'ICM, le recrutement d'un chercheur étranger senior, sélectionné par le comité scientifique international partagé par l'IHU-A-ICM et l'ICM. Son projet scientifique est axé sur la compréhension des mécanismes du contrôle génétique depuis la spécification cellulaire jusqu'à la compréhension de molécules impliquées dans des maladies neuro-dégénératives comme la maladie d'Alzheimer. Ce recrutement confirme l'attractivité internationale de notre Institut rendu possible grâce au programme IHU des investissements d'avenir.

Enfin, l'ICM et l'IHU ont annoncé en juin 2015 le lancement du Programme « Big Brain Theory ». Ce nouveau programme permettra l'attribution de subventions pour de nouveaux projets innovants et interdisciplinaires en neurosciences pour les chercheurs et les cliniciens de l'Institut. Cet appel d'offres privilégiera l'originalité et la prise de risque, soulageant les chercheurs des charges administratives en les finançant totalement dès lors que leur projet aura été sélectionné par le comité scientifique international commun à l'IHU-A-ICM et l'ICM.

Je souhaite remercier vivement les patients, les chercheurs, les cliniciens, les équipes supports et nos partenaires qui font en sorte que ce rêve IHU devienne réalité, aussi nos fondateurs que sont l'AP-HP, l'UPMC, l'INSERM, le CNRS, la FRA et l'ICM pour leur soutien constant. L'année 2015 s'ouvre avec des acquis forts et des perspectives ambitieuses et créatives pour accélérer la recherche et la découverte de nouveaux traitements pour nos patients.



2

FAITS MARQUANTS

L'IHU-A-ICM

1 FAITS MARQUANTS

Le périmètre de l'IHU réunit en un même lieu une masse critique de **cliniciens et de chercheurs talentueux** avec une intégration réussie et est capable d'attirer des acteurs internationaux. L'IHU finalise ainsi les négociations avec un candidat étranger senior, sélectionné par le comité scientifique international et classé premier dans le cadre de l'appel d'offre international « nouvelles équipes » avec un projet scientifique axé sur la compréhension des mécanismes du contrôle génétique depuis la spécification cellulaire. L'IHU-A-ICM a réalisé **l'acquisition d'un équipement mixte PET-IRM** grâce à une levée de fonds exceptionnelle et par le biais du mécénat en collaboration avec le soutien de deux de ses membres fondateurs, l'APHP et la Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. Il s'agit de la première machine PET IRM mixte clinique et recherche sur un site français. Dans le cadre de sa stratégie industrielle, l'IHU a développé un partenariat **avec une PME française Medtech**, pour l'acquisition du robot ROSA pour la neurochirurgie. L'année 2014 a également permis de finaliser les acquisitions majeures d'équipements prévues à l'origine dans le cadre du programme. L'IHU-A-ICM a démarré une réorganisation majeure de ses plateformes afin de mettre en place les tarifications optimales et de mettre en place des prestations différentiantes pour les utilisateurs industriels. L'IHU-A-ICM a recruté aujourd'hui 18 personnels en CDI majoritairement basés sur les plateformes. En matière de soins, l'IHU-A-ICM a également

montré des avancées spectaculaires avec l'activité de l'Unité Neuropsychiatrique Comportementale. Depuis son ouverture, **250 patients** ont été examinés, 80% des patients ont bénéficié à l'issue de leur séjour d'un diagnostic et 77% d'un traitement adapté à leur situation et différent de celui de l'entrée. Enfin, l'IHU a démontré sa capacité à constituer **des cohortes d'envergure** avec le recrutement de 343 sujets inclus dans l'étude INSIGHT en partenariat avec Pfizer.

L'institut des Neurosciences Translationnelles de Paris (IHU-A-ICM) a poursuivi les procédures de pilotage mises en place au démarrage du programme.

L'année 2014 a permis d'amorcer une réflexion sur la **politique scientifique** mise en place conjointement avec l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM). Cette analyse a consisté à évaluer les premiers résultats de l'IHU-A-ICM, de proposer une nouvelle organisation scientifique conjointe et transversale aux deux fondations et d'organiser de nouvelles initiatives et projets d'envergures. Pour la première fois, une partie commune scientifique des Conseils d'Administration de l'IHU et de l'ICM s'est tenue en septembre 2014.

L'IHU-A-ICM a fait l'acquisition d'un équipement mixte PET-IRM par le biais du mécénat en collaboration avec le soutien de deux de ses membres fondateurs, l'APHP et la Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. L'activité de cet équipement débutera à l'automne 2015. La

capacité d'acquérir des images parfaitement enregistrées sur les deux modalités en une seule session d'imagerie tout en maximisant l'information quantitative et clinique est une opportunité unique pour la recherche sur les maladies neurologiques et la constitution des cohortes dans le cadre de l'IHU-A-ICM. Il s'agit de la première machine PET IRM mixte clinique (exploité par l'APHP) et recherche (exploité par l'IHU-A-ICM) sur un site hospitalier. Les connections informatiques nécessaires à la recherche ont été établies entre le site d'acquisition des images et les laboratoires de recherche.

L'année 2014 a également permis de finaliser les acquisitions majeures d'équipements prévues dans le cadre du programme. L'IHU-A-ICM conjointement avec l'ICM a démarré une réorganisation majeure afin d'optimiser le fonctionnement des plateformes, de mettre en place les tarifications optimales et d'uniformiser toutes les procédures.

Enfin, l'IHU-A-ICM est partenaire pour la partie neurosciences et innovation du programme *KIC-Innolife (Healthy aging)* en tant qu'entité UPMC lauréat du programme Européen public-privé KIC (*Knowledge and innovation communities*). L'IHU-A-ICM s'est impliqué fortement dans cette candidature au travers de l'action de son Directeur Général, membre du comité de pilotage du nœud français. Ce dernier a permis l'établissement de partenariats avec l'AP-HP et Air Liquide et a été un des représentants français dans les groupes « éducation » et « cerveau » lors du montage du projet.

L'équipe du **Projet Parkinson** a poursuivi les inclusions de la cohorte ICEBERG, au centre du projet clinique du projet Parkinson de l'IHU : étude des facteurs prédictifs de conversion et de progression de la maladie

de Parkinson. Le rythme des recrutements respecte les prévisions. L'équipe a également identifié un peptide viral neuroprotecteur sur des modèles de maladies de Parkinson ce qui a permis une publication dans *Nature Communication* et une valorisation par un brevet.

L'équipe du **Projet Alzheimer** a poursuivi ses efforts sur le développement de la cohorte INSIGHT en collaboration avec Pfizer. L'objectif de 90 sujets âgés de plus de 70 ans, AV45 positifs en PET amyloïde, inclus dans la cohorte INSIGHT a été atteint au cours de cette année 2014. Pour se faire, 343 sujets au total ont été inclus dans l'étude avec succès. La base de données multimodales est en cours d'établissement et les premières analyses ont démarré.

Les équipes du **Projet Sclérose en Plaques** ont démontré un rôle inhibiteur de l'endothéline 1 dans la remyélinisation et démontre que cette molécule constitue une nouvelle cible pharmacologique pour la remyélinisation (publication dans la prestigieuse revue *Neuron*) en collaboration avec Children Hospital, Washington DC.

Le **Projet Motivation** a choisi, conformément au concept de l'IHU de mettre en place des structures durables, qui n'auraient pas pu voir le jour sur la base des financements usuels. Il s'agit surtout : dans le domaine clinique, de l'Unité de Neuropsychiatries Comportementale (UNPC), dans le domaine de la recherche, de la plateforme PRISME d'étude du comportement humain, et dans le domaine de l'enseignement, de diverses initiatives dans le champ académique et vis-à-vis de la « société civile ». Depuis l'ouverture de l'UNPC en novembre 2013, 250 patients ont été examinés. Les diagnostics les plus fréquemment retenus sont



2

FAITS MARQUANTS

L'IHU-A-ICM

des maladies neurodégénératives et des troubles dépressifs sévères mimant des démences. 80% des patients ont bénéficié à l'issue de leur séjour d'un nouveau diagnostic ou d'un diagnostic conforté et 77% d'un traitement adapté à leur situation et différent de celui de l'entrée.

Parmi les faits marquants du **Projet Épilepsie**, les équipes ont poursuivi et développé un nouveau projet translationnel, chez les patients et dans un modèle rongeur, visant à explorer l'excitabilité des neurones corticaux et les réponses corticales à des stimulations sensorielles lors des comas isoélectriques. L'équipe a également identifié des mutations de novo dans le gène HCN1 chez des enfants atteints d'encéphalopathie épileptique sensible à la fièvre. Les propriétés intrinsèques des canaux mutés ont été étudiées par la plateforme d'électrophysiologie de l'IHU et publiées dans *Nature Genetics*.

Le **Projet Bioinformatique/Biostatistiques** a démarré au cours de l'année 2013 avec le recrutement du coordinateur scientifique. Cette plateforme œuvre pour le développement de méthodes dédiées à l'analyse de données multimodales (RGCCA) : génétique, génomique, transcriptomique, épigénomique, métabolomique, clinique et neuro-imagerie. En 2014, l'équipe a créé un Pôle «Bases de données et Datawarehouse» avec le recrutement de son responsable en Juin 2014. L'équipe a également mis en place un pipeline complet (traitement, analyse, interprétation, visualisation) de données de

variants génétiques («gene panel», «whole-exome sequencing»), en liaison avec la plateforme de Génotypage-Séquençage. Le déploiement du projet est maintenant réalisé et ce programme a abouti à l'existence de plateformes avec une entité de gestion associée et des développements de recherches technologiques.

Les membres du **Projet Recherche Clinique** ont poursuivi avec succès les activités de la plateforme de recherche clinique dédiée aux neurosciences. Le CIC et le CET ont réalisé, en 2014, 2904 visites de patients (consultations ou HDJ) dans 62 études: 43 études au CIC et 19 études au CET. Des partenariats privilégiés avec des partenaires privés ont été poursuivis ou initiés.

Le **Projet Soins** a poursuivi ses efforts avec le recrutement d'une coordinatrice pour la mise en place avec l'ARS Ile de France du pôle handicap Ile de France. Trois groupes de travail ont été définis et commencent leurs travaux qui doivent être finalisés en Juillet 2015. Une convention est en cours de signature entre l'ARS Ile de France et l'IHU.

Les actions du **Projet Enseignement** sont décrites dans le point impacts sociaux économiques (actions entreprises pour la diffusion des connaissances, enseignements).

Le plan d'action du **Projet Stratégie** s'est poursuivi en 2014. L'IHU finalise les négociations avec le Dr. Bassem Hassan (VIB, Leuven, Belgique) qui a été classé premier dans le cadre de l'appel d'offre

(AO) international « nouvelles équipes ». Le projet scientifique de cette équipe est de comprendre les mécanismes du contrôle génétique depuis la spécification cellulaire et de transposer ces approches fondamentales sur des modèles de pathologies. Ce qui est nouveau est le caractère senior de ce candidat, notre Institut n'ayant attiré jusqu'alors attiré des candidats juniors.

L'IHU avait également lancé en 2013 des appels d'offres « clinique et soins » et projets structurants internes. Les premiers résultats de cette démarche ont pu être évalués à travers l'obtention de deux projets PHRIIP pour la partie soins. Dans le cadre des projets collaboratifs internes, l'IHU a notamment financé un projet visant à comprendre le rôle de la molécule CIC, un gène fréquemment muté dans les oligodendrogliomes, dans le développement des oligodendrocytes et dans la genèse de ces tumeurs. La caractérisation de la fonction de CIC est actuellement en cours.

Nous souhaitons également détailler l'avancement de certains projets transversaux qui ont atteint une maturité importante :

Le **Projet Imagerie** a permis de développer les plateformes du silo imagerie dans le cadre de l'IHU en association avec l'ICM. Ces plateformes sont maintenant complètement opérationnelles avec une entité de gestion associée et des développements de recherches technologiques dans les domaines suivants : imagerie multimodale, plateforme de marche, électrophysiologie intégrée, MEG EEG. Au cours de l'année 2014, le silo imagerie a organisé une série de cours qui ont été un succès.

La formule est reconduite pour l'année 2015. Ces plateformes ont également permis la publication de nombreux articles en soutien du programme de recherche translationnelle de l'IHU.

Parmi les faits majeurs du Projet Modèles expérimentaux, l'année 2014 a été marquée par la mise en place d'une plateforme de « Neurophysiologie *in vivo* du petit animal ». La plateforme a développé des méthodes d'explorations du système nerveux central et périphérique (ElectroNeuroMyoGramme, ElectroMyogramme, Potentiel Evoqué Somesthésique), qui à ce jour contribuent à l'aboutissement de cinq projets. En association avec le projet Épilepsie, cette plateforme offre également la possibilité d'enregistrement Electro-Encephalogramme Vidéo longue durée. Le déploiement du projet est maintenant réalisé et ce programme a abouti à l'existence de plateformes avec une entité de gestion associée et des développements de recherches technologiques.

Le déploiement du **Projet Culture Cellulaire** est maintenant réalisé et ce programme abouti à l'existence de plateformes avec une entité de gestion associée et des développements de recherches technologiques. Trois plateformes ont développé une activité de service (tarifs) et de développement technologique : Culture Cellulaire et screening, Culture de cellules iPS, électrophysiologie et screening. Une amélioration de l'offre technologique est maintenant disponible par la mise en place d'une deuxième station d'électrophysiologie destinée aux enregistrements extracellulaires des potentiels de champs électriques sur tranche de cerveau (*in vitro*) ou sur poisson zèbre (*in vivo*).



2

LES PRINCIPALES PUBLICATIONS

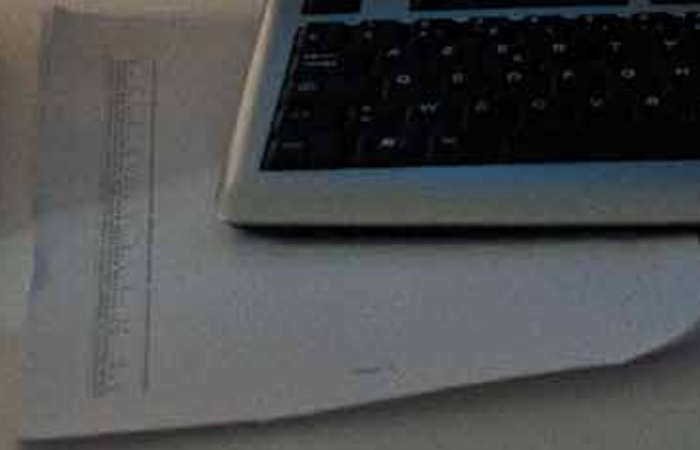
L'IHU-A-ICM

2 LES PRINCIPALES PUBLICATIONS

1. Szelechowski et al. A viral peptide that targets mitochondria protects against neuronal degeneration in models of Parkinson's disease. *Nature Communication* 2014.
2. O'Bryant SE et al. Guidelines for the standardization of preanalytic variables for blood-based biomarker studies in Alzheimer's disease research. *Alzheimers Dement.* 2014
3. Hammond et al. Astrocyte-derived endothelin-1 inhibits remyelination through notch activation. *Neuron*, 2014.
4. Lagarde et al. Why do patients with neurodegenerative frontal syndrome fail to answer the following question: "In what way are an orange and a banana alike?" *Brain*, 2014.
5. Nava C et al. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet.* 46(6):640-5, 2014.
6. El Mendili MM, Cohen-Adad J, Pelegrini-Issac M, Rossignol S, Morizot-Koutlidis R, Marchand-Pauvert V, Iglesias C, Sangari S, Katz R, Lehericy S, Benali H, Pradat PF. Multi-parametric spinal cord MRI as potential progression marker in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One.* 2014 Apr 22;9(4):e95516.
7. Laouchedi M, Galanaud D, Delmaire C, Fernandez-Vidal S, Messé A, Mesmoudi S, Oulebsir Boumghar F, Pélégri-Issac M, Puybasset L, Benali H, Perlberg V. Deafferentation in thalamic and pontine areas in severe traumatic brain injury. *J Neuroradiol.* 2014
8. Mesci et al. System xC⁻ is a mediator of microglial function and its deletion slows symptoms in amyotrophic lateral sclerosis mice. *Brain* 2014
9. Esteves T, (2014). Loss of association of REEP2 to membranes leads to hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet* 94:268-277.
10. Boxer AL et al. Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet Neurol.* 2014.





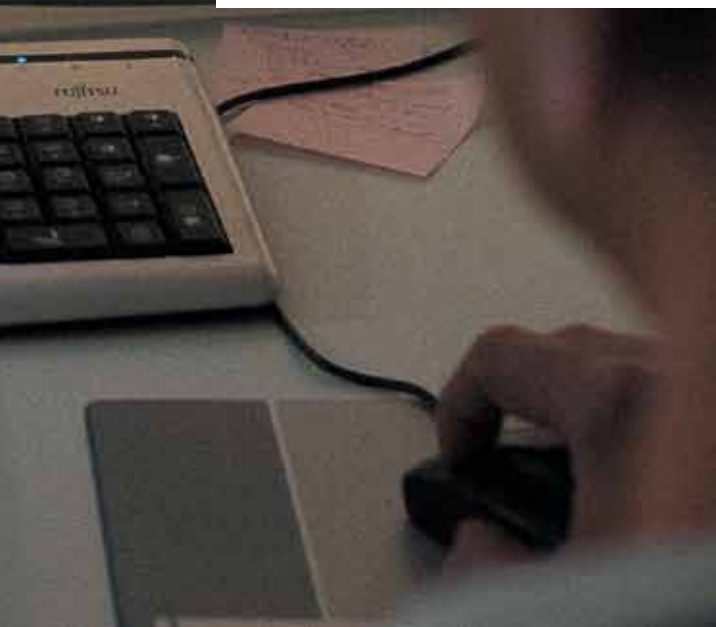


LES PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES

- 1 Exploration moléculaire
- 2 Exploration cellulaire
- 3 Imagerie cellulaire
- 4 Exploration fonctionnelle
- 5 Exploration fonctionnelle préclinique phenoparc
- 6 Bioinformatique et biostatistique - Iconics
- 7 Centre de ressources biologiques

3

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.





3

EXPLORATION MOLÉCULAIRE

LES
PLATEFORMES
TECHNO-
LOGIQUES

1 EXPLORATION MOLÉCULAIRE

Le silo d'exploration moléculaire est constitué de deux plateformes : iGenSeq et iVector. La première, 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. L'activité de la seconde plateforme, iVector, consiste à 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.

1- iGenSeq - PLATEFORME DE GÉNOTYPAGE ET SÉQUENCAGE

YANNICK MARIE ET GIOVANNI STEVANIN

iGenSeq offre aux chercheurs académiques et aux industriels des outils et des services pour l'analyse du génome. Plus spécifiquement, les services incluent la PCR en temps réel, le séquençage, ainsi que la purification et l'analyse d'acides nucléiques. Chaque projet soumis à la plateforme est discuté avec le chercheur afin d'évaluer sa faisabilité et d'optimiser

sa conception. Cette plateforme met à la disposition des chercheurs des techniques de séquençage et de PCR temps réel haut débit, en y associant des services de biostatistiques. iGenSeq fait partie du réseau de plateformes de l'ICM (virologie, histologie, microscopie, culture cellulaire...) qui facilite la recherche translationnelle.

ACTIVITÉS

- PCR en temps réel : Technologie SybrGreen ou par sondes spécifiques, quantification d'ARN, PCR digital, HRM
- Séquençage : : à moyen débit avec les systèmes GS Junior et Miseq Illumina, incluant l'amplicon multiplexe (Fluidigm ACCESS ARRAY), des applications de séquençage long-range et ultra-deep
- et Capture (ADN et ARN) : à haut débit avec le système NextSeq 500 Illumina pour ce qui concerne les applications d' EXOME, de RNAseq et de MethylSeq
- Génotypage
- Purification et analyse de produits de PCR : PCR ou purification de séquences et analyses quantitatives d'ADN et ARN

PUBLICATIONS

Coutelier M et al. GRID2 mutations span from congenital to mild adult onset cerebellar ataxia. *Neurology* 2015 [advance online April 3rd].

Hopfner F* et al. The impact of rare variants in FUS in essential tremor. *Mov Disord* 2015 [advance online January 28].

Lossos A* et al. Fe/S Protein Assembly Gene IBA57 Mutation Causes Hereditary Spastic Paraplegia. *Neurology* 2015, 84:659-667.

Baulac S1 et al. Familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia due to DEPDC5 mutations. *Ann Neurol*. 2015 Apr;77(4):675-83.

Millecamps S et al. Genetic analysis of matrin 3 gene in French amyotrophic lateral sclerosis patients and fronto-temporal lobar degeneration with amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurobiol Aging*. 2014 Dec;35(12):2882.e13-5.

Nava C et al. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2014 Jun;46(6):640-5.

Méneret A et al. Congenital mirror movements: mutational analysis of RAD51 and DCC in 26 cases. *Neurology*. 2014 Jun 3;82(22):1999-2002.

Gillet E1 et al. TP53 and p53 statuses and their clinical impact in diffuse low grade gliomas. *J Neurooncol*. 2014 May;118(1):131-9.

Picard F et al. DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology*. 2014 Jun 10;82(23):2101-6.

Esteves T et al. Loss of association of REEP2 with membranes leads to hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet*. 2014 Feb 6;94(2):268-77.

Boillot M et al. Glutamatergic neuron-targeted loss of LGI1 epilepsy gene results in seizures. *Brain*. 2014 Nov;137(Pt 11):2984-96.

2- iVECTOR - PLATEFORME DE VECTOROLOGIE

PHILIPPE RAVASSARD ET ANDRÉ SOBczyk

La plateforme de vectorologie (iVector) produit chaque année un très grand nombre de lots différents de vecteurs lentiviraux. Ces vecteurs viraux sont des outils de choix pour le transfert de gènes dans le cadre d'applications *in vitro et in vivo* englobant la recherche fondamentale, l'ingénierie cellulaire, la thérapie génique, la thérapie cellulaire, l'immunothérapie et les vaccins. Ses laboratoires de confinement BSL2 et BSL3 permettent de satisfaire toutes les demandes de production virale. iVector construit à façon les génomes viraux recombinants qui se retrouveront dans les particules virales.

Leur production est effectuée à différentes échelles et sont livrées après purification sous des titres élevés (en moyenne 10⁹ particules virales fonctionnelles/mL). L'équipe de la plateforme, en collaboration étroite avec l'équipe *Biotechnologie et Biothérapie*, propose une importante collection de vecteurs lentiviraux vides prêts à accepter tout gène d'intérêt. Ces 2 équipes assurent l'amélioration et l'évolution permanente de ces vecteurs. iVector est intégrée au réseau de plateformes de l'ICM (génotypage, histologie, microscopie, culture cellulaire...).



3

EXPLORATION MOLÉCULAIRE

LES
PLATEFORMES
TECHNO-
LOGIQUES

ACTIVITÉS

- Conception et construction de vecteurs viraux et non-viraux.
- Maxi et Giga préparations, amplification / purification des ADN plasmidiques (sans endotoxines).
- Production de vecteurs recombinants Lv (vecteurs lentiviraux de 3e génération « Δ U3» ou «SIN») et Rv (retroviraux)
- Collection de vecteurs lentiviraux contrôle (GFP, miRneg...) disponibles.
- Développement de lignées cellulaires transduites et mini-banking (après analyse de faisabilité au laboratoire).
- Contrôle qualité : titrage de vecteurs viraux fonctionnels (FACS, qPCR), mesure de la concentration en particules virales physiques (Elisa p24).
- Conseils techniques et réglementaires pour la conception, la production et l'utilisation des vecteurs viraux.
- Développement de nouveaux outils viraux (CAV-2 et rAAV) de sérotypes dédiés spécifiquement à la recherche en Neurobiologie.

PUBLICATIONS

Sepulveda-Diaz JE et al. HS3ST2 expression is critical for the abnormal phosphorylation of tau in Alzheimer's disease-related tau pathology. *Brain* 138, 1339-1354. *Brain*. 2015 May;138(Pt 5):1339-54.

Gleize V et al. CIC inactivating mutations identify aggressive subset of 1p19q codeleted gliomas. *Ann Neurol*. *Ann Neurol*. 2015 May 27.

Ingallinesi M et al. Local inactivation of Gpr88 in the nucleus accumbens attenuates behavioral deficits elicited by the neonatal administration of phencyclidine in rats. *Mol Psychiatry*. 2014 Aug 26.

Tepavčević V et al. Early netrin-1 expression impairs central nervous system remyelination. *Ann Neurol*. 2014 Aug;76(2):252-68.

Morán I et al. Human beta cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2012 Oct 3;16(4):435-48.

Courtney M et al. The inactivation of Arx in pancreatic alpha-cells triggers their neogenesis and conversion into functional beta-like cells. *PLoS Genet*. 2013 Oct;9(10):e1003934.

Al-Hasani et al. Adult duct-lining cells can reprogram into beta-like cells able to counter repeated cycles of toxin-induced diabetes. *Dev Cell*. 2013 Jul 15;26(1):86-100.

2 EXPLORATION CELLULAIRE

Les chercheurs de l'ICM travaillent à différentes échelles : de la molécule (ADN, protéines...) à l'individu, en passant par la cellule qui, de par sa taille, est à mi-chemin entre ces deux extrêmes. Dans le cerveau et son prolongement la moelle épinière, plusieurs types cellulaires coexistent :

- Le neurone, l'élément moteur du fonctionnement du tissu nerveux, assure le premier rôle dans la transmission de l'information par une mise en jeu successive de mécanismes électriques et chimiques. Les neurones forment un réseau incroyablement complexe et dense. Chaque neurone est constitué d'un corps cellulaire (incluant le noyau contenant l'ADN), d'un axone qui transmet l'information et de dendrites qui la reçoivent.
- Les cellules gliales, plus nombreuses ont des fonctions spécialisées. On distingue :
 - Les cellules microgliales qui jouent le rôle de sentinelles et préservent l'intégrité des neurones vis-à-vis de différents types d'agressions.
 - Les astrocytes qui assurent une fonction de soutien, de protection et de nutrition.
 - Les oligodendrocytes qui fabriquent la gaine de myéline, enveloppe qui isole les axones de certains neurones et favorise ainsi la propagation de l'influx nerveux.

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 » pour produire d'authentiques cellules nerveuses ou gliales et aussi d'analyser le dysfonctionnement cellulaire pathologique par des techniques de microscopie de fluorescence quantitatives. Depuis peu, ce type d'analyse peut se faire au sein de l'ICM sur cellules vivantes, grâce à des microscopes automatisés.

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.

Toutes ces activités sont possibles grâce aux 4 plateformes d'exploration cellulaire.



3

EXPLORATION CELLULAIRE

LES
PLATEFORMES
TECHNO-
LOGIQUES

1-CELIS - ÉQUIPEMENT DE POINTE POUR LA CULTURE CELLULAIRE

PATRICK-PIERRE MICHEL ET LAETITIA STREHL

Cette plateforme offre une très large gamme de modèles cellulaires, ainsi que des technologies de pointe, aux chercheurs académiques et aux industriels qui :

1- réalisent des projets expérimentaux sur des pathologies du cerveau et de la moelle épinière 2- souhaitent effectuer un criblage de petites molécules à la recherche de médicaments prometteurs pour ces pathologies.

D'autres activités incluent la production et la caractérisation de cellules souches pluripotentes induites (iPS) et l'enregistrement électrophysiologique de l'activité de cellules en culture ou sur tranches de cerveau. Cette plateforme fait partie du réseau de plateformes de l'ICM (séquençage, vectorologie, histologie, microscopie...) et est soutenue par l'IHU-A-ICM.

ACTIVITÉS

- Etude des pathologies du cerveau, de la moelle épinière et du muscle squelettique sur cultures cellulaires ou coupes de tissu.
- Criblage de médicaments pour des pathologies neuronales et gliales, incluant les tumeurs cérébrales
- Culture cellulaire automatisée
- Pharmacologie moléculaire et cellulaire
- Imagerie de fluorescence, conventionnelle ou automatisée; imagerie de fluorescence infrarouge
- Mesure en temps réel de la prolifération cellulaire
- Caractérisation électrophysiologique du dysfonctionnement des canaux ioniques
- Production et caractérisation de lignées de cellules iPS
- ELISA conventionnels et dosages immunologiques par électrochimiluminescence
- Cytométrie de flux

PUBLICATIONS

Bertolin G et al. Parkin maintains mitochondrial levels of the protective Parkinson's disease-related enzyme 17- β hydroxysteroid dehydrogenase type 10. *Cell Death Differ.*

Freeman SA et al. Acceleration of conduction velocity linked to clustering of nodal components precedes myelination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112:E321-8.

Guerreiro S et al. The sleep-modulating Peptide orexin-B protects midbrain dopamine neurons from degeneration, alone or in cooperation with nicotine. *Mol Pharmacol.* 87:525-32.

Esteves T et al. Loss of association of REEP2 to membranes leads to hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet* 94:268-277.

Marquer C et al. Increasing membrane cholesterol of neurons in culture recapitulates Alzheimer's disease early phenotypes. *Mol Neurodegener.* 9:60.

Te pavčević V et al. Early netrin-1 expression impairs central nervous system remyelination. *Ann Neurol.* 76:252-68.

2-CELIS-E-PHYS - PLATEFORME D'ÉLECTROPHYSIOLOGIE

CARINE DALLE ET PATRICK-PIERRE MICHEL

CELIS-E-PHYS offre des services de haut niveau aux chercheurs académiques et aux industriels ayant besoin de données en électrophysiologie in vitro et in vivo (poisson zèbre). 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 transmission synaptique et l'activité électrique du

système nerveux. La plateforme est ainsi impliquée dans de nombreux projets de recherche allant de la caractérisation fonctionnelle de canalopathies à celle des neurones dérivés de cellules pluripotentes humaines induites (iPSC). CELIS-PHYS fait partie du réseau de plateformes de l'ICM (séquençage, vectorologie, culture cellulaire, iPS...) qui facilite la recherche translationnelle. CELIS-PHYS est soutenue par l'IHU-A-ICM.

ACTIVITÉS

- Génération de données d'électrophysiologie (incluant design des expériences, acquisition des données, analyse et interprétation)
- Mise à disposition des postes d'électrophysiologie avec soutien technique
- Etudes préliminaires afin d'évaluer la faisabilité des projets de recherche
- Conseils spécialisés en électrophysiologie
- Formation des étudiants et ingénieurs aux techniques d'électrophysiologie

PUBLICATIONS

Nava C et al. De novo mutations of the hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 1 gene (HCN1) are

responsible for early infantile epileptic encephalopathy. *Nature Genetics*, 2014 Jun;46(6):640-5



3

EXPLORATION CELLULAIRE

LES
PLATEFORMES
TECHNO-
LOGIQUES

3-CELIS-iPS - PLATEFORME DE PRODUCTION DE CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES HUMAINES

DELPHINE BOHL ET PATRICK-PIERRE MICHEL ET SOPHIE DUFFAURE

Les cellules souches pluripotentes induites humaines appelées iPSc sont produites afin de mimer, dans une boîte de culture, les maladies dégénératives du cerveau et de la moelle épinière. Le but est d'étudier les mécanismes moléculaires et cellulaires à l'origine de ces affections et de développer un système de criblage pour identifier les molécules ayant un intérêt thérapeutique.

Les objectifs de la plateforme sont de proposer à la fois : un service de prestation pour la génération de cellules souches pluripotentes induites humaines (iPS), en plus d'un service de formation et de conseils pour la culture de ces cellules.

Cette activité fait partie de la plateforme de culture cellulaire de l'ICM et est soutenue par l'IHU-A-ICM.

ACTIVITÉS

- **Services**

Reprogrammation cellulaire de cellules somatiques humaines en iPSc

Caractérisations moléculaires et fonctionnelles des iPSc

Culture et stockage des iPSc

- **Mise à disposition** d'équipements pour des utilisateurs autonomes

- **Conseil scientifique et technique** pour les utilisateurs

Optimisation et amélioration des protocoles

- **Développements**

Génération et caractérisation des cellules souches neurales dérivées des iPSc

Modifications génétiques des iPSc

4-HISTOMICS - PLATEFORME D'HISTOLOGIE (Étude des tissus normaux et pathologiques)

BENOIT DELATOUR ET ANNICK PRIGENT

Histomics est un centre de support technologique ouvert aux chercheurs de l'ICM et aux partenaires académiques et industriels. Il est accessible sous forme de location d'équipements ou de prestation de services, et utilise des protocoles standardisés et du matériel de pointe (ultramicrotomes, cryostats, microtomes à congélation...) pour le traitement

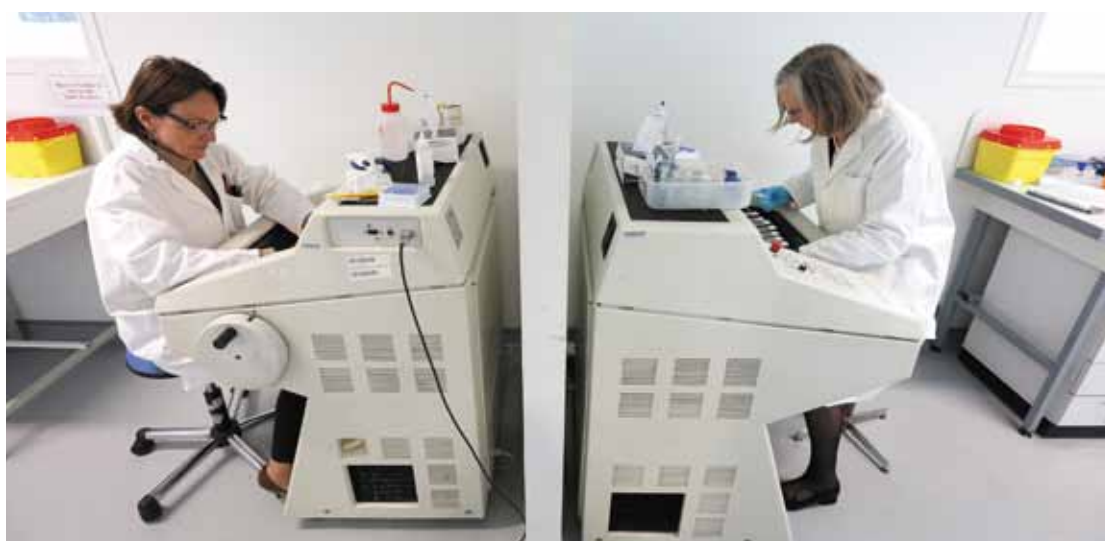
d'échantillons histologiques. L'équipe de la plateforme offre des services techniques et scientifiques, forme les utilisateurs aux méthodes histologiques et travaille également sur des projets spécifiques. Histomics fait partie du réseau de plateformes de l'ICM (génotypage-séquençage, vectorologie, exploration cellulaire...) qui facilite la recherche translationnelle.

ACTIVITÉS

- Location d'infrastructures : équipements et réactifs sont mis à la disposition des utilisateurs autonomes
- Formation : techniques histologiques (coupe, coloration, immuno- ou histochimie...)
- Conseils techniques, aide au développement de nouveaux protocoles
- Services histologiques : inclusions en paraffine, coupe, colorations histo- ou immunohistochimiques

PUBLICATIONS

Epelbaum S et al. Acute amnestic encephalopathy in amyloid- β oligomer-injected mice is due to their widespread diffusion in vivo. *Neurobiol Aging*. 2015 Jun;36(6):2043-52.





3

IMAGERIE CELLULAIRE

LES
PLATEFORMES
TECHNO-
LOGIQUES

3 IMAGERIE CELLULAIRE

Au sein de l'ICM, un groupe de plateformes est entièrement dédié à l'imagerie cellulaire et tissulaire. Elles 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 par réflexion
- 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 et de phosphorescence. Elle comprend la microscopie à fluorescence classique, la microscopie confocale, la microscopie bi-photonique, la microscopie confocale à spinning disk

- La microscopie électronique à transmission permet d'observer à très haute résolution les différents compartiments de la cellule (organites, virus, cristaux, molécules)

1-ACQUISITION D'IMAGE

ANNE BARON-VAN EVERCOOREN ET CORINNE BACHELIN

iGenSeq offre aux chercheurs académiques et aux industriels des outils et des services pour l'analyse du génome. Plus spécifiquement, les services incluent la PCR en temps réel, le séquençage, ainsi que la purification et l'analyse d'acides nucléiques. Chaque projet soumis à la plateforme est discuté avec le chercheur afin d'évaluer sa faisabilité et d'optimiser

sa conception. Cette plateforme met à la disposition des chercheurs des techniques de séquençage et de PCR temps réel haut débit, en y associant des services de biostatistiques. iGenSeq fait partie du réseau de plateformes de l'ICM (virologie, histologie, microscopie, culture cellulaire...) qui facilite la recherche translationnelle.

2-MICROSCOPIE BI-PHOTON OPTOGÉNÉTIQUE

CLAIRE WYART

3-PICPS - PLATEFORME D'IMAGERIE CELLULAIRE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

ANNE BARON-VAN EVERCOOREN ET CLAUDE-MARIE BACHELET

4 EXPLORATION FONCTIONNELLE

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 de l'évolution des grandes pathologies du système nerveux et développement de traitements
- 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 de traitement des données de l'imagerie cérébrale

Les plateformes d'exploration fonctionnelle mettent en œuvre des techniques d'enregistrement de l'activité cérébrale et d'imagerie à haute résolution comme : l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), les techniques d'ElectroEncéphaloGraphie (EEG) et de MagnétoEncéphaloGraphie (MEG).

1-CENIR-IRM humain - PLATEFORME DE NEUROIMAGERIE POUR LA RECHERCHE

STÉPHANE LEHERICY ET ÉRIC BARDINET

Le CENIR (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. L'équipe du CENIR

IRM humain, composée de 15 personnes, possède des compétences complémentaires (neuroimagerie, neurosciences, traitement d'images, stimulation, physique de l'IRM, analyse de données), aide à la réalisation des protocoles de recherche (plus de 80 projets en 2014) grâce à l'équipement d'imagerie. L'utilisation de l'IRM 3T et de l'EEG compatible avec l'IRM crée un environnement parfait pour la réalisation de projets de neuroimagerie.



3

EXPLORATION FONCTIONNELLE

LES
PLATEFORMES
TECHNO-
LOGIQUES

ACTIVITÉS

- Recherche clinique : études intégrées de la physiopathologie des maladies neurologiques et psychiatriques, incluant la prise en charge clinique et thérapeutique. Les protocoles portent sur toutes les pathologies majeures du système nerveux : maladies neurodégénératives, pathologies de la substance blanche, épilepsie, troubles moteurs, psychiatrie, plasticité cérébrale et récupération fonctionnelle.
- Neurosciences cognitives : fonctionnement cérébral, bases neurales de la cognition et du comportement, vieillissement
- Traitement d'images : développement de méthodes de traitement de données ainsi que d'outils pour l'imagerie fonctionnelle et structurale
- Soutien aux chercheurs : développement des programmes de stimulation, des protocoles d'acquisition et des étapes d'analyse des données

PUBLICATIONS

Tabrizi SJ et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study; analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol.* 2013 Jul;12(7):637-49

Lebreton M et al. A critical role for the hippocampus in the valuation of imagined outcomes. *PLoS Biol.* 2013 Oct;11(10):e1001684

Meyniel F et al. Neurocomputational account of how the human brain decides when to have a break. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Feb 12;110(7):2641-6

Worbe Y et al. Reinforcement learning and Gilles de la Tourette syndrome: dissociation of clinical phenotypes and pharmacological treatments. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Dec;68(12):1257-66

Charron S et al. Divided representation of concurrent goals in the human frontal lobes. *Science.* 2010 Apr 16;328(5976):360-3

2-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 fait partie du Centre de Neuroimagerie de Recherche (CENIR). Elle est dédiée au développement de méthodes non-invasives qui permettent la visualisation de l'activité cérébrale avec une résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde dans des conditions normales ou pathologiques. Grâce à des équipements

de pointe, l'équipe du CENIR-MEG/EEG assiste ses partenaires académiques et industriels pour élaborer et conduire leurs recherches clinique ou fondamentale et analyser les données obtenues. CENIR-MEG/EEG fait partie du réseau de plateformes de l'ICM (IRM, PANAM, PRISME...) qui facilite la recherche translationnelle.

ACTIVITÉS

- Recherche clinique et fondamentale sur le cerveau normal et pathologique
- Développement de méthodes d'analyse intégrée pour des données électrophysiologiques à plusieurs niveaux (EEG, MEG, enregistrements en profondeur, mesures neurophysiologiques périphériques)
- Création de logiciels «maison» pour le traitement de données, l'analyse statistique et la visualisation

PUBLICATIONS

Huijgen J et al. Amygdala processing of social cues from faces: an intracerebral EEG study. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2015 May 11. pii: nsv048. [Epub ahead of print]

Koenig et al. Averaging auditory evoked magnetoencephalographic and electroencephalographic responses: a critical discussion. *European Journal of Neuroscience*, 2015 - Vol. 41, pp. 631-640, 2015.

Ulloa JL et al. Sustained neural activity to gaze and emotion perception in dynamic social scenes. *Social Cognitive And Affective Neuroscience* - 2014 - 9 - 3:350- 357 - 10.1093/scan/nss141

Sieluzycski J et al. Maximum-likelihood estimation of channel-dependent trial-to-trial variability of auditory evoked brain responses in MEG - *Biomedical Engineering online* 2014 10.1186/1475-925X-13-75

Dumas J et al. Revisiting mu suppression in autism spectrum disorder. *Brain Research* - 2014 - 108-119 10.1016/j.brainres.2014.08.035

Aissani C et al. Beta, but Not Gamma, Band Oscillations Index Visual Form-Motion Integration. *PLoS ONE* 9(4): e95541.

Park HD et al. Spontaneous fluctuations in neural responses to heartbeats predict visual detection, *Nature Neuroscience* 17, 612-618.

Morel S et al. ERP evidence for an early emotional bias towards happy faces in trait anxiety, *Biological Psychology*, 99, 183-192.

Meyniel et al. Better get back to work: a role for motor beta desynchronization in incentive motivation. *J Neurosci*. 34(1): 1-9.



3

EXPLORATION FONCTIONNELLE

LES
PLATEFORMES
TECHNO-
LOGIQUES

3-PRISME - PLATEFORME D'EXPLORATION DU COMPORTEMENT HUMAIN

MATHIAS PESSIGLIONE, PHILIPPE FOSSATI ET PIERRE LÉBOUCHER

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

1 - PRISME-Réalité Virtuelle dispose d'une expertise reconnue dans la modélisation des mondes virtuels. Elle développe et adapte de nouveaux paradigmes 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, afin que les résultats obtenus ne

se cantonnent pas au contexte du laboratoire. Il s'agit principalement 1) de tester les sujets en grand nombre afin qu'ils soient plus représentatifs de la population générale, 2) de mettre en place des environnements proches de ceux rencontrés dans la vie de tous les jours et 3) 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. PRISME fait partie du réseau de plateformes de l'ICM (IRM, MEG/EEG, TMS...) qui facilite la recherche translationnelle.

ACTIVITÉS

PRISME-Réalité virtuelle

- Programme de rééducation cognitive, dont la thérapie-web et la thérapie par réalité virtuelle
- Marche et peur de tomber, cognition spatiale et espace interpersonnel
- Interactions sociales : agent conversationnel matérialisé
- Réalité virtuelle : environnements et création d'avatars

PRISME-Vie Réelle

- Test de fonctions cognitives
- Evaluation de compétences sportives
- Etude d'interactions sociales
- Analyse automatique du comportement
- Sujets libres de leurs mouvements
- Enregistrements multimodaux
- Stimulation cérébrale

4-CENIR-STIM - PLATEFORME DE STÉRÉOTAXIE (TECHNIQUES, IMAGES, MODÈLES)

JÉRÔME YELNIK ET CARINE KARACHI ET SARA FERNANDEZ VIDAL

STIM fait partie du Centre de Neuroimagerie de Recherche (CENIR) et offre un support d'analyse et de développement logiciel à partir de données d'imagerie stéréotaxique (utilisées entre autre pour la stimulation cérébrale profonde, les épilepsies pharmaco-résistantes 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. D'autres services de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, tels que la Neuroradiologie, la Neurochirurgie et la Neurologie, apportent leurs expertises à la plateforme. Le réseau de plateformes de l'ICM (plus de 20) facilite la recherche translationnelle.

ACTIVITÉS

- Détermination pré-chirurgical de cibles pour la SCP
- Localisation pré- et postopératoire des électrodes pour la SCP
- Optimisation de séquences d'IRM pour les protocoles de SCP
- Analyse de données avec l'Atlas YeB
- Développement de logiciels pour la SCP et pour l'épilepsie
- Expertise :
 - Evaluation de nouvelles séquences d'IRM par des chercheurs et des ingénieurs afin de découvrir des régions cérébrales inconnues auparavant
 - Collaboration intensive entre chercheurs et cliniciens

5-CENIR-PANAM - PLATEFORME DE PHYSIOLOGIE ET D'ANALYSE DE MOUVEMENT

JEAN-CHARLES LAMY ET MARIE-LAURE WELTER

La plateforme PANAM fait partie du Centre de Neuroimagerie de Recherche (CENIR). Sa mission est double :

- 1 - la recherche clinique et thérapeutique à l'aide de stimulations cérébrales non-invasives dans des maladies neurologiques et psychiatriques;
- 2 - l'étude des mouvements, de la marche et de l'équilibre sur des patients atteints de maladies neurologiques.

De plus, la plateforme développe de nouvelles techniques non-invasives

reposant sur la stimulation magnétique transcranienne (TMS) qui permet de perturber sans danger l'activité électrique cérébrale à travers le crâne en utilisant un fort champ magnétique temporaire et des enregistrements couplés LFP/EEG (LFP=Local Field Potential ou potentiel de champ local). La plateforme fait partie du réseau des plateformes de l'ICM (modèles précliniques, neuroimagerie, MEG/EEG, stimulation profonde du cerveau...) qui facilite la recherche translationnelle.

Cette plateforme a reçu le soutien de la Fondation RATP



3

EXPLORATION FONCTIONNELLE

LES
PLATEFORMES
TECHNO-
LOGIQUES

ACTIVITÉS

- Etudes électrophysiologiques (TMS, EMG, EEG, LFP...)
- Recherche clinique et thérapeutique expérimentale à l'aide de stimulations non-invasives
- Cartographie de l'organisation/désorganisation corticale dans différentes pathologies neuropsychiatriques (maladie de Parkinson, SLA, tremblement essentiel, mouvements congénitaux en miroir, tremblement orthostatique primaire, dystonie, autisme...)
- Effets des lésions «virtuelles» du cerveau dans différentes tâches cognitives et motrices
- Mise en place de thérapeutiques expérimentales avec rTMS à haute et à basse fréquence et tDCS dans des affections neuropsychiatriques
- Développement de la stimulation non-invasive du cervelet (TMS, tDCS, tACS...)
- Développement d'enregistrements couplés TMS /IRM, TMS /EEG et LFP/EEG
- Evaluation d'interventions thérapeutiques sur des patients avec des troubles moteurs et comportementaux, dont les troubles de la marche et de l'équilibre
- Développement d'enregistrements intracérébraux couplés à des paramètres biomécaniques/cinématiques/EEG, y compris au cours de la marche

PUBLICATIONS

Quentin R et al. Cereb Cortex. Visual Contrast Sensitivity Improvement by Right Frontal High-Beta Activity Is Mediated by Contrast Gain Mechanisms and Influenced by Fronto-Parietal White Matter Microstructure. *J Neurol*. 2015 Jun;262(6):1515-25.

Welter ML et al. PPNa-DBS for gait and balance disorders in Parkinson's disease: a double-blind, randomised study. *J Neurol*. 2015, in press

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

Niérat MC et al. Does trans-spinal direct current stimulation alter phrenic motoneurons and respiratory neuromechanical outputs in humans? A double-blind, sham-controlled, randomized, crossover study. *J Neurosci*. 2014 Oct;34(43):14420-9.

Popa T et al. The neurophysiological features of myoclonus-dystonia and differentiation from other dystonias. *JAMA Neurol*. 2014 May;71(5):612-9.

Kishore A, Popa T, James P, Yahia-Cherif L, Backer F, Varughese Chacko L, Govind P, Pradeep S, Meunier S. Age-related decline in the responsiveness of motor cortex to plastic forces reverses with levodopa or cerebellar stimulation. *Neurobiol Aging*. 2014 Nov;35(11):2541-51.

Kishore A et al. Cerebellar sensory processing alterations impact motor cortical plasticity in Parkinson's disease: clues from dyskinetic patients. *Cereb Cortex*. 2014 Aug;24(8):2055-67

Demain A et al. High-level gait and balance disorders in the elderly: a midbrain disease? *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):196-206.

Fronto-Parietal Anatomical Connections Influence the Modulation of Conscious Visual Perception by High-Beta Frontal Oscillatory Activity. Quentin R, Chanes L, Vernet M, Valero-Cabré A. *Cereb Cortex*. 2014, in press

6-CENIR-IRM petit animal - PLATEFORME IRM POUR PETITS ANIMAUX

ALEXANDRA PETIET ET MATHIEU SANTIN

La plateforme IRM petit animal fait partie du Centre de NeuroImagerie de Recherche (CENIR). Cette plateforme 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 (Cryoprobe™ pour la souris),

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. CENIR-IRM petit animal fait partie du réseau des plateformes de l'ICM qui facilite la recherche translationnelle.

ACTIVITÉS

- Neurosciences fondamentales : neuroanatomie du cerveau, évaluation de nouveaux biomarqueurs
- Neurosciences appliquées : caractérisation et évaluation de modèles expérimentaux, étude de la progression des maladies, effets des molécules thérapeutiques
- Microscopie IRM : images en très haute résolution d'échantillons biologiques prélevés post-mortem
- Traitement d'images : développement de méthodes de traitement des données et d'outils pour la neuroimagerie fonctionnelle et structurale chez les petits animaux

PUBLICATIONS

Kundu P et al. Differentiating BOLD and non-BOLD signals in 11.7 Tesla Rat Resting State fMRI. *Neuroimage* 2014, Nov 15;102 Pt 2:861-74.

Santin MD et al. "In vivo (1)H MRS study in microlitre voxels in the hippocampus of a mouse model of Down syndrome at 11.7T", *NMR Biomed* 2014, Oct;27(10):1143-50.

Cases O et al. Foxg1-cre mediated Lrp2 inactivation in the developing mouse neural retina, ciliary and retinal pigment epithelia models congenital high myopia. *Plos One*, 2015. In press.

M. Vandenberghe et al. "High-throughput 3D whole-brain quantitative histopathology in rodents", *Nature Scientific Reports*, 2015, in press



3

EXPLORATION FONCTIONNELLE PRÉCLINIQUE-PHENOPARC

LES
PLATEFORMES
TECHNO-
LOGIQUES

5 EXPLORATION FONCTIONNELLE PRÉCLINIQUE-PHENOPARC

La plateforme d'exploration fonctionnelle préclinique dispose de 3000 m² d'espace d'hébergement et d'expérimentation pour le développement de projets de recherche utilisant les modèles expérimentaux. Il est possible de réaliser des études sur ces différents modèles, tout en utilisant

de multiples techniques, telles que le comportement, la chirurgie, et l'électrophysiologie. Les équipements et experts présents sur cette plateforme représentent un support de très haute qualité pour les équipes internes et externes à l'ICM.

1-PHENO-ZFish - PLATEFORME D'EXPERIMENTATION SUR LE POISSON ZÈBRE

CLAIRE WYART ET SOPHIE NUNES-FIGUEIREDO

Cette plateforme est dédiée à la recherche préclinique sur le poisson zèbre. Le poisson zèbre est un vertébré qui présente l'avantage de posséder un système nerveux qui se développe très rapidement, permettant des expériences qui testent, par exemple, le potentiel de molécules thérapeutiques qu'on étudiera de manière plus approfondie chez des espèces supérieures. Avec des aquariums accueillant plus de 20000 poissons adultes et un équipement de pointe, tel que le robot automatisé pour l'alimentation ou 6 systèmes d'injection pour les utilisateurs ayant recours à la transgénèse, la plateforme propose de l'imagerie, de l'optogénétique (technique

de pointe qui permet d'activer à distance et par la lumière des neurones ciblés) et des expériences comportementales sur des lignées mutantes et transgéniques. Les utilisateurs de la plateforme ont accès à des formations spécifiques, telle que la manipulation des poissons (croisements, récolte des œufs), la transgénèse, le criblage et la congélation de sperme. Des techniciens hautement qualifiés s'occupent des soins, des croisements et de la surveillance sanitaire. PHEO-Zfish fait partie du réseau de plateformes de l'ICM (vectorologie, génotypage, culture cellulaire, électrophysiologie...) qui facilite la recherche translationnelle.

ACTIVITÉS

- Production et maintenance des lignées transgéniques et mutantes
- Génotypage par PCR
- Transgénèse (Tol2/CrispR/Talen)
- Hybridation in situ par fluorescence (FISH)
- Immunohistochimie en fluorescence sur des embryons/larves in toto ou sur des tranches
- Imagerie confocale, bi-photonique et à disque rotatif
- Quantification de régions immunoréactives sur Image
- Analyse comportementale, interprétation de résultats obtenus avec des modèles mutants et criblage de médicaments
- Congélation de sperme
- Microscopie électronique sur des embryons ou des larves (1-3 jours)
- Imagerie calcique et optogénétique
- Nouvelles lignées pour des sondes et des activateurs de l'activité neuronale *in vivo*

PUBLICATIONS

Meffre D et al. Liver X receptors alpha and beta promote myelination and remyelination in the cerebellum. 2015. Proc Natl Acad Sci USA [Epub ahead of print]

Sahel A et al. Alteration of synaptic connectivity of oligodendrocyte precursor cells following demyelination. 2015. Front Cell Neurosci 9:77.

Weider M et al. Elevated in vivo levels of a single transcription factor directly convert satellite glia into oligodendrocyte-like cells. 2015. PLoS Genet; 11(2):e1005008.

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

Tepavčević V et al. Early netrin-1 expression impairs central nervous system remyelination. 2014. Ann Neurol 76(2):252-68.

Hammond TR et al.. Astrocyte-derived endothelin-1 inhibits remyelination through notch activation. 2014. Neuron 81(3):588-602.

2-PHENO-ICMice - PLATEFORME DE PHÉNOTYPAGE PRÉCLINIQUE DE RONGEURS

MAGALI DUMONT ET BRAHIM NAIT OUMESMAR

La plateforme est une infrastructure de 1500 m² dotée d'équipements de pointe (7000 cages ventilées SOPF/SPF et 40 salles d'expérimentation équipées). Elle met à la disposition des équipes académiques et industrielles du matériel de pointe supervisé par des experts dans le domaine. Une entreprise prestataire

en zootechnie est en charge des élevages, des soins et du bien-être des modèles expérimentaux. PHENO-ICMice fait partie du réseau de plateformes de l'ICM (IRM pour petits animaux, séquençage, vectorologie, histologie, microscopie...) qui facilite la recherche translationnelle.



3

EXPLORATION FONCTIONNELLE PRÉCLINIQUE-PHENOPARC

LES
PLATEFORMES
TECHNO-
LOGIQUES

ACTIVITÉS

- Comportement : Locomotion, anxiété, dépression, mémoire, sociabilité, coordination motrice...
- Chirurgie : Chirurgie stéréotaxique, imagerie in vivo, électroporation, prélèvement...
- Neurophysiologie : EEG, EMG, potentiels évoqués, optogénétique...
- Location de salles d'expérimentation
- Conseil
- Prestations de service en modèles expérimentaux

PLATEFORME NEUROPHYSIOLOGIE IN VIVO DU PETIT ANIMAL

SOPHIE NICOLE ET VINCENT NAVARRO ET DELPHINE ROUSSEL

La plateforme œuvre pour le développement de l'exploration neurophysiologique des modèles rongeurs de pathologies du système nerveux central et périphérique. Elle a pour objectif de répondre aux besoins des chercheurs académiques et industriels afin de détecter des altérations électrophysiologiques et les bénéfices d'une stratégie thérapeutique.

Ces approches permettent de caractériser le phénotype de modèles expérimentaux dans le cadre de :

- Neuropathies périphériques (dégénérescence axonale, démyélinisation)
- Myopathie, atrophie musculaire, sarcopénie
- Myasthénie (transmission neuromusculaire)
- Épilepsie (présence/type/sévérité des crises)
- Comportement physiologique (cycles d'éveil et de sommeil)
- Dysfonctionnement cérébral (encéphalopathie, etc...)

ACTIVITÉS

- Conseil : La plateforme offre une expertise pour l'élaboration de projets et de protocoles expérimentaux, pour la sélection des tests neurophysiologiques les plus pertinents, pour l'analyse des données et pour la rédaction des manuscrits et protocoles éthiques.
- Formation des utilisateurs : La plateforme propose de former les utilisateurs à l'utilisation des équipements, des logiciels informatiques et à l'analyse des résultats
- Location des salles/équipements : Deux unités d'enregistrement sont à disposition :
 - une unité d'enregistrement d'ElectroMyoGraphie (EMG) et de Potentiels Evoqués (PE) (Neuro-Mep-Micro-Neurosoft)
 - une unité d'enregistrement ElectroEncephaloGraphie (EEG) Vidéo longue durée permettant l'enregistrement de 5 souris ou 3 rats simultanément (Deltamed-Natus)
- Prestations de service : La plateforme offre une expertise pour la réalisation des projets de recherche.

3-PHENO-ICMaze - PLATEFORME COMPORTEMENT DU RONGEUR

MAGALI DUMONT ET NADEGE SARRAZIN

La plateforme assiste les chercheurs académiques et industriels dans la conception et la réalisation de projets de recherche nécessitant des tests comportementaux dans le but de caractériser de nouvelles lignées transgéniques et d'identifier des cibles thérapeutiques. Plus de 30 tests

sont disponibles pour les souris et les rats afin d'assurer la réussite des projets de recherche. PHENO-ICMaze fait partie du réseau de plateformes de l'ICM (IRM pour petits animaux, séquençage, vectrologie, histologie, microscopie...) qui facilite la recherche translationnelle.

ACTIVITÉS

- Conseil : l'équipe offre son expertise pour l'élaboration de projets et de protocoles expérimentaux, pour la sélection des tests comportementaux les plus pertinents, pour l'analyse des données et pour la rédaction des manuscrits et protocoles éthiques.
- Formation des utilisateurs : l'équipe propose des séances de formation à l'utilisation des équipements et des logiciels informatiques.
- Location des salles/équipements : 12 salles d'expérimentation pour plus de 30 tests comportementaux peuvent être louées.
- Prestations de service : L'équipe offre son expertise pour la réalisation des projets de recherche.



3

EXPLORATION FONCTIONNELLE PRÉCLINIQUE-PHENOPARC

LES
PLATEFORMES
TECHNO-
LOGIQUES

PUBLICATIONS

Ingallinesi M et al. Local inactivation of Gpr88 in the nucleus accumbens attenuates behavioral deficits elicited by the neonatal administration of phencyclidine in rats. *Mol Psychiatry*. 2014 Aug 26.

Boillot M et al. Glutamatergic neuron-targeted loss of LGI1 epilepsy gene results in seizures. *Brain*. 2014 Nov;137(Pt 11):2984-96.

Sahel A et al. Alteration of synaptic connectivity of oligodendrocyte precursor cells following demyelination. *Front Cell Neurosci*. Mar 17;9:77.

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

Scharfmann R et al. Development of a conditionally immortalized human pancreatic β cell line. *J Clin Invest*. May;124(5):2087-98.

Stack C et al. Methylene blue upregulates Nrf2/ARE genes and prevents tau-related neurotoxicity. *Hum Mol Genet*. 2014 Jul 15;23(14):3716-32.

6 ICONICS BIOINFORMATIQUE ET 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 Bio-informatique 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 réunit deux plateformes et offre aux chercheurs et aux cliniciens un soutien analytique et crée des logiciels innovants.

1- 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.

ACTIVITÉS

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

2- BIOINFORMATIQUE/BIOSTATISTIQUE

IVAN MOSZER ET BERTRAND FONTAINE

L'équipe « Bio-informatique/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 œuvre de méthodologies avancées pour l'intégration de données multimodales (observations cliniques, génétiques/*-omiques* et neuro-imagerie).

ACTIVITÉS

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

7 CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES

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 certifiées pour leur assurance qualité selon la norme AFNOR NF S96-900. Elles 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.



3

CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES

LES
PLATEFORMES
TECHNO-
LOGIQUES

1-LA BANQUE D'ADN ET DE CELLULES

ALEXIS BRICE, ALEXANDRA DÜRR ET SYLVIE FORLANI

La banque d'ADN et de cellules-ICM constitue et gère des collections de prélèvements et échantillons dérivés dans le cadre de projets de recherche médicale concernant en majorité des pathologies neurologiques et psychiatriques. En 2014, ces collections regroupent les ressources biologiques issues de plus de 52 000 personnes (patients, apparentés et témoins), représentant environ 182 000 échantillons (ADNs extraits, cellules et fluides sanguins, fibroblastes), collectées depuis la création de la banque en 1990 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 2014, la banque est impliquée dans 34 projets de recherche nationaux et internationaux. La banque dispose de grands équipements dont un extracteur automatique d'ADN. Son système d'assurance qualité est certifié selon la norme NF S96-900 depuis 2009.

PUBLICATIONS

Novarino G et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. *Science*. 2014 Jan 31;343(6170):506-11.

Clot F et al. French clinical and genetic research network on FTLD/FTLD-ALS. Partial deletions of the GRN gene are a cause of frontotemporal lobar degeneration. *Neurogenetics*. 2014 May;15(2):95-100.

Tezenas du Montcel S et al. Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes. *Brain*. 2014 Sep;137(Pt 9):2444-55.

Picard F et al. DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology*. 2014 Jun 10;82(23):2101-6.

Serrano-Munuera C et al. New spinocerebellar ataxia with altered vertical eye movements mapping to 1p32. *JAMA Neurol* 2013, 70:764-771

Di Gregorio E et al. A de novo X;8 translocation creates a PTK2-THOC2 gene fusion with THOC2 expression knockdown in a patient with psychomotor retardation and congenital cerebellar hypoplasia. *J Med Genet* 2013, 50: 543-551

Noreau A et al. SYNE1 mutations in autosomal recessive cerebellar ataxia. *JAMA Neurol* 2013, 70: 1296-1301

2- CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES

BERTRAND FONTAINE ET ISABELLE REBEIX

Ce centre de ressources 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 simplex (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.

A ce jour l'ADN de 2700 patients, de 1739 apparentés sains et de 700 patients-témoins est 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. Un projet national visant à collecter des ressources biologiques pour 30.000 patients atteints de sclérose en plaques a récemment été lancé. Dans le cadre de ce projet, le centre a été retenu comme centre de ressources national gestionnaire de l'ADN des 30.000 patients.

3-LA TUMOROTHÈQUE : OncoNeuroTek

JEAN-YVES DELATTRE, MARC SANSON ET YANNICK MARIE

La tumorothèque, OncoNeuroTek, est une banque de ressources biologiques (APHP) 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 15 000 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, des collections 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



3

CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES

LES
PLATEFORMES
TECHNO-
LOGIQUES

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.

PUBLICATIONS

Labreche K et al. TCF12 is mutated in anaplastic oligodendroglioma. *Nature Comm*, in press.

Di Stefano et al. Detection, characterization and inhibition of FGFR-TACC fusions in IDH wild type glioma. *Clin Cancer Res*. 2015 [Epub ahead of print]

Gleize V et al. CIC inactivating mutations identify aggressive subset of 1p19q codeleted gliomas. *Ann Neurol*. 2015 May 27 [Epub ahead of print]

Labussière M et al. TERT promoter mutations in gliomas, genetic associations and clinico-pathological correlations *BRITISH JOURNAL OF CANCER* Volume: 111 Issue: 10 Pages: 2024-2032 Published: NOV 11 2014

Labussière M et al. Combined analysis of TERT, EGFR, and IDH status defines distinct prognostic glioblastoma classes. *Neurology* 2014; 83:120

Reyes-Botero G et al. Molecular analysis of diffuse intrinsic brainstem gliomas in adults. *J Neurooncol*. 2014 Jan;116(2):405-11.

Enciso-Mora V et al. Low penetrance susceptibility to glioma is caused by the TP53 variant rs78378222. *Br J Cancer*. 2013 May 28;108(10):2178-85.

Di Stefano AL et al. Association between glioma susceptibility loci and tumour pathology defines specific molecular etiologies. *Neuro Oncol*. 2013 May;15(5):542-7.

Wang XW et al. Prognostic impact of the isocitrate dehydrogenase 1 single-nucleotide polymorphism rs11554137 in malignant gliomas. *Cancer*. 2013 Feb 15;119(4):806-13.

Gonzalez-Aguilar A1 et al. Recurrent Mutations of MYD88 and TBL1XR1 in Primary Central Nervous System Lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2012 Oct 1;18(19):5203-11.

Alentorn A et al. Prevalence, clinico-pathological value, and co-occurrence of PDGFRA abnormalities in diffuse gliomas. *Neuro Oncol*. 2012 Nov;14(11):1393-403.

Idbaih A et al. SNP Array Analysis Reveals Novel Genomic Abnormalities Including Copy Neutral Loss of Heterozygosity in Anaplastic Oligodendrogliomas. *PLoS One*. 2012;7(10):e45950.

Boisselier B et al. Detection of IDH1 mutation in the plasma of patients with glioma. *Neurology*. 2012 Oct 16;79(16):1693-8.



Kristen Severi
Equipe Claire Wyart

Larval Zebrafish
Transgenic Gad1b:GFP
(Higashijima Lab)



LE CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE

1

Maladie de Parkinson

2

Neurogénétique

3

Maladie d'Alzheimer

4

Sclérose en plaques

5

Sclérose latérale amyotrophique

6

Maladies rares

7

Compréhension du fonctionnement cérébral :
la motivation

8

Médecine participative



En 2014, 77 études étaient en cours au sein du Centre d'Investigation Clinique – CIC de l'ICM dirigé par le Professeur Jean-Christophe Corvol. Les études cliniques portent sur la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques, les démences, la neurogénétique, la neuropsychiatrie, la sclérose latérale amyotrophique, les neuropathies périphériques, l'épilepsie et d'autres maladies neurologiques.



4

MALADIE DE PARKINSON

LE CENTRE
D'INVESTI-
GATION
CLINIQUE

1 MALADIE DE PARKINSON

La stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique est un traitement ayant un effet bénéfique sur les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Cependant, ce traitement n'améliore pas les troubles de l'équilibre et les chutes. Une étude thérapeutique conduite au CIC par une équipe de l'ICM (Carine Karachi et David Grabli) montre que la **stimulation d'une autre cible cérébrale profonde, le noyau pedonculopontin (NPP)**, permettait d'améliorer les **troubles de la marche et de l'équilibre**, résistants au traitement médicamenteux, chez certains patients. L'étude, réalisée en double-aveugle sur six patients, met en évidence une **diminution du « freezing » et des chutes** pour trois d'entre eux ainsi qu'une **amélioration de leur contrôle postural** et de leur **qualité de vie**. Ces résultats très encourageants ouvrent la voie au développement de **nouveaux traitements pour des formes sévères de la maladie de Parkinson**. Ils doivent toutefois être tempérés compte tenu des complications chirurgicales, mises en évidence dans cet essai. A la suite de cette étude, un financement de la **Fondation Michael J. Fox** a été obtenu pour mettre en place d'un **essai thérapeutique** de plus grande envergure ayant pour cible le NPP.

Le CIC participe aussi à **l'évaluation de nouveaux traitements médicamenteux** pour la maladie de Parkinson. Des études sur des médicaments luttant contre les **complications motrices** de la maladie (fluctuations motrices, dyskinésies) ont ainsi été terminées ou sont en cours

(Jean-Christophe Corvol). Par ailleurs, les traitements actuels ne sont pas efficaces sur les **symptômes dits « non moteurs »** de la maladie tels que les troubles cognitifs, les troubles du sommeil, les troubles du comportement, les atteintes du système nerveux autonome, etc. Des études sont menées au CIC pour mieux comprendre ces symptômes. Par exemple, une étude d'imagerie très fine du tronc cérébral a révélé les **structures impliquées dans les troubles du sommeil et de l'équilibre** présents chez certains patients (Marie Vidailhet et Isabelle Arnulf). Un essai thérapeutique est également en cours pour tenter d'améliorer **l'hypersalivation** (Marie Vidailhet).

Enfin, un effort important est fourni pour progresser dans la **personnalisation du traitement** grâce aux progrès de la génétique : une cohorte de **plus de 400 patients** est actuellement suivie au CIC pour **identifier des facteurs prédictifs** et une étude est en cours chez 400 patients dont la moitié souffre de troubles du comportement induits par le traitement de la maladie de Parkinson (agonistes dopaminergiques).

Le défi majeur des prochaines années est de pouvoir **stopper l'évolution de la maladie**, voire même de **prévenir l'apparition des symptômes** chez les **sujets à risque**. L'étape actuelle est toujours la recherche de biomarqueurs permettant de suivre la progression de la maladie ou de marqueurs **précédents l'apparition des symptômes**. Une étude sur une

cohorte de près de **300 patients** vient de débiter au CIC pour relever ce défi (Jean-Christophe Corvol et Marie Vidailhet). Cet effort est réalisé en collaboration avec des **partenaires européens** (Suède, Allemagne, Espagne, projet AETIONOMY) et **américains** (Fondation Michael J Fox).

Un **essai thérapeutique** testant **l'efficacité du venin d'abeille** comme **traitement**

neuro-protecteur a été mené à bien et les résultats sont en cours d'analyse (Andreas Hartmann). De plus, plusieurs **nouveaux médicaments à potentiel neuro-protecteur** ont été testés *ex vivo* sur du sang prélevé chez des sujets parkinsoniens, ou à risque de développer la maladie, en partenariat avec les industries du médicament.

2 NEUROGÉNÉTIQUE

L'ICM (Alexis Brice et Suzanne Lesage) s'est mobilisé au sein d'un **consortium international** ayant pour ambition commune de définir le **profil génétique de la maladie de Parkinson**. Ce projet a permis d'avoir accès au **séquençage de l'ensemble des gènes** (whole exome) chez des milliers de patients parkinsoniens et d'identifier récemment **six nouveaux facteurs de risque génétique** pour la maladie de Parkinson. En effet, les travaux mettent en évidence 24 facteurs de risque génétique impliqués dans la maladie dont 6 n'avaient

encore jamais été décrits. Ce grand pas dans l'histoire de la pathologie neurodégénérative de Parkinson est le résultat de la méta-analyse de toutes les "études d'association pangénomique" existantes, réalisées à partir des données de plus de 100 000 individus. Par ailleurs, l'étude de ces données dans des familles de patients suivis à la Pitié-Salpêtrière par l'équipe de neurogénétique permettra d'identifier de nouveaux gènes responsables de la maladie, ouvrant la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques.

3 MALADIE D'ALZHEIMER

Le premier essai thérapeutique visant à **prévenir l'apparition de la maladie d'Alzheimer** est en cours en collaboration avec le CHU de Rouen (Professeur Hannequin). Il s'agit d'un partenariat industriel et académique international ayant pour objectif de tester l'efficacité d'un **médicament neuroprotecteur** dans les **formes génétiques rares** de la maladie d'Alzheimer. L'originalité de cette étude est de proposer également le traitement

aux **sujets sans symptômes mais à risque de développer la maladie car porteurs sains d'une mutation responsable de la maladie**. C'est le **premier essai thérapeutique de neuro-prévention** jamais proposé chez l'homme.

Par ailleurs, d'autres médicaments sont testés dans des essais thérapeutiques menés au CIC ou au Centre de Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (IM2A) coordonné par Bruno Dubois.



4

SCLÉROSE EN PLAQUES

LE CENTRE
D'INVESTI-
GATION
CLINIQUE

4 SCLÉROSE EN PLAQUES

Trois nouveaux traitements, testés depuis quelques années au CIC, sont maintenant **disponibles sur le marché**, dont un traitement pour améliorer les troubles de la marche (fampridine) et deux nouveaux traitements pour les formes inflammatoires de la maladie (Catherine Lubetzki, Isabelle Papeix, Maya Tchikiladze).

Les recherches concernant les **formes progressives** de la maladie sont toujours en cours. Les équipes du CIC espèrent découvrir des **biomarqueurs différentiels** de l'inflammation, de la destruction de la myéline et de la neurodégénérescence (Bruno Stankoff). Des études visant à tester des médicaments **contre la progression** (2 études) et à **favoriser la remyélinisation** (1 étude) sont en cours.

Une étude **pré-clinique** a été réalisée sur 70 patients atteints de différents types de sclérose en plaque pour tester **l'efficacité d'un nouveau traitement**.

Enfin, le CIC a participé à deux essais thérapeutiques destinés à développer un nouveau traitement symptomatique de la sclérose en plaques développé par MedDay, une entreprise incubée à l'ICM. Dans ce cadre, **l'efficacité du MD1003**, nouveau médicament contre la forme progressive de la SEP vient d'être confirmée par une étude de phase III menée sur 154 patients. Ce traitement ralentit non seulement la progression de la maladie mais améliore également l'état de santé de certains patients.

5 SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Les résultats, malheureusement négatifs, d'un essai thérapeutique auquel le CIC a participé ont été annoncés en 2014. La lutte continue cependant avec **plusieurs essais thérapeutiques** actuellement en cours au CIC (François Salachas, Pierre-François Pradat). Le CIC participe également à une meilleure compréhension des **mécanismes impliqués** dans cette maladie en combinant des **analyses cliniques** précises, des **examens électrophysiologiques**,

de **l'imagerie de la moelle épinière** et des **biomarqueurs sanguins** ou à partir de biopsies (Pierre-François Pradat, François Salachas, Lucette Lacomblez, Gaëlle Bruneteau, Thomas Lenglet). Le CIC participe par ailleurs au développement d'un **outil d'écriture avec les yeux** pour les patients souffrant d'importants troubles moteurs (en collaboration Jean Lorenceau).

6 MALADIES RARES

En dehors de la maladie de Parkinson, le CIC participe aussi à une meilleure compréhension et au développement de nouveaux traitements pour des **maladies apparentées rares**. Le CIC a participé à l'un des tous premiers essais thérapeutiques internationaux dans la **paralysie supranucléaire progressive** (Jean-Christophe Corvol). Cet essai, dont les résultats ont malheureusement été négatifs, a cependant apporté des **informations sur la progression de la maladie** qui permettront de réaliser plus facilement d'autres essais cliniques. A l'occasion des 50 ans de la découverte de cette maladie, le CIC a d'ailleurs organisé en juin 2014 conjointement avec **l'association de patients PSP France** une réunion de travail associant des cliniciens, des chercheurs et des industriels pour réfléchir à la meilleure façon d'identifier de nouveaux médicaments pour cette maladie.

Le gène responsable d'une forme très rare de trouble de la coordination motrice bimanuelle a été mis en évidence grâce à la collaboration de chercheurs et neurologues de l'ICM (Christel Depienne et Emmanuel Roze). La physiopathologie de cette maladie a ensuite été étudiée dans des modèles expérimentaux et les résultats ont été confirmés chez l'homme.

Un essai thérapeutique a été conduit au CIC pour tester **l'efficacité d'un anti-épileptique** dans le traitement des dystonies avec **myoclonies** (Emmanuel Roze). Les résultats sont en cours d'analyse.

D'autres études de physiopathologie ou des essais thérapeutiques sont réalisés pour plusieurs maladies rares : ataxies cérébelleuses, canalopathies, maladies métaboliques... (Alexandra Durr, Fanny Mochel, Bertrand Fontaine, Savine Vicart).

7 COMPRÉHENSION DU FONCTIONNEMENT CÉRÉBRAL : LA MOTIVATION

A côté des essais thérapeutiques et des études visant à mieux comprendre les mécanismes de certaines pathologies, le CIC est également une structure au service des chercheurs de l'ICM pour mieux **comprendre le fonctionnement du**

cerveau humain. Une série d'études ont, par exemple, été menées chez des **volontaires sains** afin de mieux comprendre quels sont les **neurotransmetteurs** impliqués dans les **phénomènes de motivation** (Mathias Pessiglione).



8 MÉDECINE PARTICIPATIVE

Le CIC s'ouvre à **l'évaluation des patients** à leur domicile pour étudier l'évolution de la maladie en milieu écologique, via des **applications intelligentes**. Des outils d'évaluation mais aussi de rééducation via des jeux intelligents sont mis en place, notamment pour les troubles de la marche chez les patients parkinsoniens. Différents outils de suivi des patients sont également mis en place,

notamment pour l'épilepsie. En collaboration avec **Alexis Genin**, l'IHU-A-ICM et l'hôpital Pitié-Salpêtrière, un groupe de travail (« living lab ») est en cours de création dans lequel les **patients**, les **développeurs** et les **professionnels de santé** se retrouveront pour générer des idées et les mettre en application afin de répondre au mieux aux besoins des malades.

Le centre d'Investigation Clinique a reçu le soutien de la Fondation EDF



1-5-00

1-5-00

1-5-00

1-5-00

1-5-00

IGM
4-1-000
one more

1-5-00

1-5-00
2-5-00

1-5-00

1-5-00

1-5-00

1-5-00

1-5-00

1-5-00

1-5-00

1-5-00

1-5-00

1-5-00

50
40
30
20
10
0

0.0001

1-5-00

1-5-00



LES APPLICATIONS DE LA RECHERCHE

1

Transformer les connaissances et valoriser la recherche

2

Les entreprises iPEPS-ICM

5

L'ambition de l'ICM est non seulement de mener une recherche d'excellence, mais surtout de s'en servir comme socle pour participer à la mise au point de nouveaux traitements, en rendant utilisables les connaissances et les compétences de la recherche. Pour cela, l'équipe des « Applications de la Recherche » est composée de docteurs ès Sciences ayant travaillé dans l'industrie et de spécialistes de l'innovation et de la création de start-ups. Elle détecte les résultats scientifiques porteurs d'espoir, crée des partenariats avec les entreprises les plus performantes du secteur de la santé, protège par des brevets les « pépites » de la recherche et stimule les projets de développement de nouveaux médicaments. Pour valoriser l'ensemble des travaux et permettre 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. Cette valorisation des connaissances et des savoir-faire permet de créer rapidement des applications médicales à partir des fruits de la recherche. Elle doit assurer l'autonomie et la compétitivité de l'ICM.



5

TRANSFORMER LES CONNAISSANCES
ET VALORISER LA RECHERCHE

LES
APPLICATIONS
DE LA
RECHERCHE

1 TRANSFORMER LES CONNAISSANCES ET VALORISER LA RECHERCHE

L'ICM bénéficie du prestigieux label « Institut Carnot » et, en tant que tel, est soutenu dans sa stratégie de développement de partenariats industriels. L'équipe des Applications de la Recherche met en place, grâce à ce soutien, une démarche proactive de détection des innovations issues de la recherche à l'ICM et de **collaboration avec l'industrie**.

En 2014, **70 accords de partenariat** ont été signés dont **20 nouvelles collaborations scientifiques**, par exemple avec la société californienne **Ultragenyx** pour une étude clinique de Phase II sur une molécule identifiée par l'ICM et l'Inserm comme efficace contre la **maladie de Huntington**. Un effort tout particulier a été apporté à la qualité de gestion partenariale afin de dynamiser le travail en équipe et de fidéliser les partenaires



industriels (dont près de la moitié sont internationaux).

En 2014, **sept nouveaux brevets innovants et prometteurs ont été déposés** : des **molécules thérapeutiques** pour prévenir la **neurodégénérescence des neurones** ou traiter des **tumeurs du cerveau**, une méthode basée sur la lecture de l'activité cérébrale pour **améliorer la qualité du sommeil**, une molécule qui **régule l'impulsivité** et un dispositif de **mesure des dysfonctionnements du cervelet** retrouvés dans différentes **ataxies** et dans la **sclérose en plaque**, enfin, une nouvelle utilisation innovante d'un médicament déjà existant.

2 LES ENTREPRISES iPEPS-ICM

« iPEPS-ICM » signifie « Incubateur et Pépinière d'Entreprises Paris-Salpêtrière ». Cette structure, créée en 2012, est le **premier accélérateur d'innovation** dédié aux **maladies du cerveau en France**. Cet incubateur / accélérateur facilite les liens des entreprises à la fois avec les **investisseurs** et avec les **experts cliniques** et leur permet d'établir des **collaborations de recherche** avec les équipes de **l'ICM**.

2014 à l'iPEPS-ICM, c'est LES SUCCÈS DES STARTS UP
L'efficacité d'un nouveau médicament, **MD1003**, contre la **forme progressive de la sclérose en plaques** vient d'être confirmée par une **étude clinique de phase III**. Ce traitement ralentit non seulement la progression de la maladie mais améliore également l'état de santé des patients. A l'origine de ce médicament,

MedDay, une start up fondée par le neurologue Frédéric Sedel et par Guillaume Biron. Cette entreprise est incubée à l'ICM depuis sa création.

Trois projets incubés à l'iPEPS-ICM ou issus de la recherche de l'Institut ont été **lauréats du concours mondial de l'innovation** : **DREEM**, un bandeau connecté qui optimise le sommeil, **Brain e-NOVATION** qui crée des **solutions e-santé** sur la base de jeux vidéo et **Bio serenity** qui développe une solution **de santé intelligente** pour **le suivi et le diagnostic de l'épilepsie**.

Ad Scientiam a développé **deux applications pour « smart phone »** permettant, d'une part de **mesurer la motivation** et, d'autre part, de **suivre les phases « on » et « off »** des patients atteints de la **maladie de Parkinson**. **Ad Scientiam** a été classée parmi les **100 start-up les plus innovantes de France**.

SIX NOUVELLES ENTREPRISES

Avec **six nouvelles entreprises en 2014**, l'iPEPS-ICM accueille désormais **20 entreprises** partenaires de l'Institut, ce qui occupe tout l'espace de la pépinière.

Cette année, les premières **entreprises internationales** s'installent à l'ICM : **Neoventures Technologies (Ontario)** qui développe de nouveaux **biomarqueurs pour la maladie d'Alzheimer** et **PathMaker (Boston)** qui travaille sur un **programme de stimulation électrique de la moelle épinière pour faciliter la marche**.

TROIS NOUVELLES LICENCES

Trois nouvelles licences d'exploitation ont vu le jour :

Hand Me, un agenda de vie pour les **patients épileptiques** sous forme d'application « **smartphone** »,

Zebrazoom, un **logiciel de recherche** permettant le suivi (**tracking**) **automatisé du comportement des poissons zèbres**, développé en collaboration avec **Claire Wyart**, la **triheptanoïne**, une molécule-médicament pour lutter contre la **maladie de Huntington**.

DEUX NOUVEAUX PROTOTYPES

Toap Run, un jeu vidéo pour la prévention des chutes des patients atteints de la **maladie de Parkinson** a été finalisé et le premier essai clinique est en cours.

Le prototype du **casque Melomind**, créé par **My Brain Technologies** a été présenté au **CES 2015 de Las Vegas**. Il s'agit d'un casque connecté qui, par le biais de sons bien spécifiques, permet de se relaxer.

L'INFRASTRUCTURE IPEPS-ICM

Outre le véritable soutien aux jeunes sociétés en termes d'accompagnement et de logistique, cet espace propose, sur plus de 1 000 m², des bureaux, des laboratoires, des espaces ouverts et des salles de réunion. Il offre également l'utilisation de **plateformes technologiques de pointe**, situées dans la partie centrale du bâtiment afin de favoriser les rencontres.

iPEPS-ICM accueille aussi bien des entreprises développant de **nouveaux traitements médicamenteux** que d'autres, spécialisées dans les **technologies médicales**. La structure héberge aussi des start-ups mettant au point de **nouvelles solutions diagnostiques** afin de traiter plus tôt les maladies que des **outils de « santé connectée »** comme des jeux vidéo aidant au maintien de l'autonomie des personnes âgées... Là encore, le **décloisonnement** est source de **potentiels partenariats** et de **créativité au service du patient**. La vie de l'incubateur



5

LES ENTREPRISES IPEPS-ICM

LES
APPLICATIONS
DE LA
RECHERCHE

s'est également développée, notamment autour des « **Lift Sessions** » permettant l'échange et le dialogue régulier entre les différents acteurs de la structure.

L'AVENIR

Au cours de ces dernières années, **la médecine s'est transformée radicalement**, elle intègre désormais des **solutions digitales**, qui permettent aux patients de **rester autonomes** grâce à des outils comme les tablettes ou les smartphone

ou à des outils de **technologie médicale**. Elle a encore de grandes évolutions à connaître dans le domaine de la **prévention**, la meilleure médecine étant de ne pas tomber malade. La prochaine grande ambition de l'ICM est de s'allier à des partenaires pour mener des **programmes de recherche** visant à mettre au point de **nouvelles stratégies** pour **empêcher ou retarder le développement de la maladie**. Ces stratégies pourraient inclure des approches nutritionnelles, de l'activité physique, du « bio-feedback » et bien plus encore ...

Retrouvez toutes les entreprises de l'iPEPS-ICM
sur le site icm-institute.org

LES CHIFFRES CLEFS

1

La collecte

2

Le compte d'emploi des ressources (CER)

3

Bilan



L'intégralité des découvertes et des actions de l'ICM ont été menées dans la plus grande transparence, le Comité de la Charte du Don en Confiance a octroyé dès novembre 2010 son agrément à la Fondation ICM puis l'a renouvelé en 2014.

Le dernier rapport atteste que la Fondation ICM s'inscrit dans les principes dont le Comité de la Charte est porteur : fonctionnement statutaire et gestion désintéressée, rigueur de gestion, qualité de la communication et des actions de collecte, transparence financière. Vous trouverez ci-après le compte d'emploi des ressources et une présentation détaillée des comptes annuels de l'ICM.

	COLLECTES	
	V. INSUFFISANCE DE RESSOURCES	
	L'EXERCICE	
	VI. TOTAL GENERAL	
	384 376	
	-60 252	
	3 569 128	TOTAL DES EMPLOIS FINANCIERS RESSOURCES COLLECTEES PUBLIC
		SOLDE DES RESSOURCES AUPRES DU PUBLIC ET NON UTILISEES



1 LA COLLECTE

COLLECTE DE FONDS

Les revenus de la collecte 2014 s'élèvent à 11,1 M€. A la clôture de l'exercice, près de 76,8 M€ (montant cumulés des dons et promesses) ont été collectés depuis la création de l'ICM.

En 2014, trois conventions de mécénat importantes ont été signées au cours de l'année, avec :

- ▶ Fondation EDF, soutien destiné à financer un programme de recherche dans l'étude des mécanismes d'apparition de la maladie de Parkinson.
- ▶ Fonds de dotation Pierre Bergé soutien destiné à financer l'upgrading de l'IRM 3T.
- ▶ Fondation AREVA : En soutien des recherches effectuées dans le cadre de la dystonie cérébrale.

Le 4 juillet 2014, le Cercle des Amis de l'ICM a été lancé. Il 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 447 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 Londres destiné à de potentiels grands donateurs en Avril 2014.

Afin d'accroître sa base de donateurs, l'ICM a poursuivi en 2014 sa stratégie de marketing direct initiée en 2010. Un investissement de 2,3 M€ répartis sur 11 campagnes d'appels à dons, a permis de collecter sur l'exercice 4,5 M€ et d'accroître la base de donateurs de plus de 26 000 personnes pour la porter à 85 000 donateurs à fin 2014.

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 Amaury média, Europe 1, Lagardère Publicité, Canal + Régie, NRJ, Médiavision, Figaro Médias, TF1 Publicité, France Télévisions, Clear Channel, Metrobus, A nous Paris, Figaro.fr, Liberation.fr, Au féminin.com, Skype,

CCM Benchmarck, Doctissimo, Orange, GMC Factory, AOD, HiMédia Group, RMC, AB, L'ÉQUIPE, TMC, Air France, Crédit Agricole Centre Ouest.

► De prestations à titre gratuit: Publicis, 1000 Mercis, Samsung, Orrick Rambaud Martel, VH 15, Quaterback, E-makina, IDEC, E-Art Sup.

L'ICM EN RÉGIONS

L'ICM a poursuivi son déploiement régional. En 2014, trois délégations régionales 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

LES CHIFFRES
CLEFS

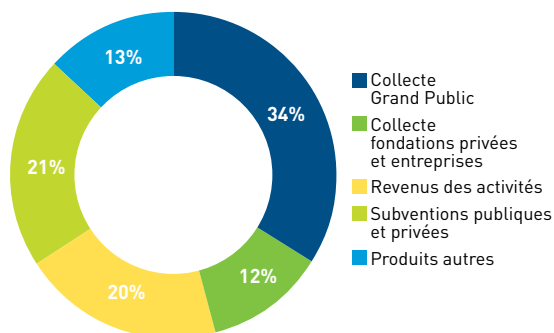
2

LE COMPTE D'EMPLOI DES RESSOURCES (CER) - ANNEE 2014

EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2014

EMPLOIS	Emplois N - Compte de résultat	Affectation par emplois des ressources	RESSOURCES	Ressources collectées - compte de résultat	Suivi des ressources collectées et utilisées
			Report des ressources collectées auprès du public non affectées et non utilisées en début d'exercice		1 922 760
Missions Sociales	18 965 223	6 916 634	Ressources collectées auprès du public	8 195 737	8 195 737
ACTIONS REALISEES DIRECTEMENT			Dons manuels non affectés	7 374 482	7 374 482
Programme de recherche	11 013 534	2 214 343	Dons manuels affectés	153 880	153 880
Plateformes Technologiques	5 615 960	2 765 179	Legs et autres libéralités non affectés	507 248	507 248
Autres (dont application de la recherche, incubateur et animation/alliance internationales)	2 335 729	1 937 112	Legs et autres libéralités affectés	0	0
Frais de recherche de fonds	3 370 951	2 622 523	Autres produits liés à la générosité du public	160 126	160 126
Frais d'appel à la générosité du public	2 621 283	2 620 112	Autres fonds privés	7 330 572	
Frais de recherche des autres fonds privés	304 600	0	Mécénat	2 937 934	
Charges liées à la recherche de subventions			Partenariat	2 568 326	
et autres concours publics			Subventions privées	1 824 312	
Frais de communication	445 069	2 411	Subventions et autres concours publics	3 277 873	
Frais de fonctionnement de l'organisme	1 824 796	197 826	Autres produits	5 190 670	
I. TOTAL DES EMPLOIS DU COMPTE DE RESULTAT	24 160 971	9 736 983	Produits financiers	272 423	
II. DOTATION AUX PROVISIONS	15 600		Prestations de services	2 193 039	
III. ENGAGEMENTS A REALISER SUR RESSOURCES AFFECTEES	3 063 917		Autres produits	2 725 208	
IV. EXCEDENT DE RESSOURCES DE L'EXERCICE	0		I. TOTAL DES RESSOURCES DU COMPTE DE RESULTAT	23 994 851	
V. TOTAL GENERAL	27 240 488		II. REPRISES DES PROVISIONS	0	
Part des acquisitions d'immobilisations de l'exercice financées par les ressources collectées			III. REPORT DES RESSOURCES AFFECTEES NON UTILISEES DES EXERCICES ANTERIEURS	2 253 667	
Neutralisation des dotations aux amortissements des immobilisations financées par les ressources collectées		-140 563	IV. VARIATION DES FONDS DEDIES COLLECTES AUPRES DU PUBLIC		37 698
TOTAL DES EMPLOIS FINANCES PAR LES RESSOURCES COLLECTEES AUPRES DU PUBLIC		9 596 420	V. INSUFFISANCE DE RESSOURCES DE L'EXERCICE	991 969	
			VI. TOTAL GENERAL	27 240 488	10 156 195
			TOTAL DES EMPLOIS FINANCES PAR LES RESSOURCES COLLECTEES AUPRES DU PUBLIC		9 596 420
			SOLDE DES RESSOURCES COLLECTEES AUPRES DU PUBLIC NON AFFECTEES ET NON UTILISEES EN FIN D'EXERCICE		559 775
EVALUATION DES CONTRIBUTIONS VOLONTAIRES EN NATURE					
Missions sociales	44 818		Bénévolat	44 818	
Frais de recherche de fonds			Prestations en nature		
Frais de fonctionnement			Dons en nature		

LES RESSOURCES 2014



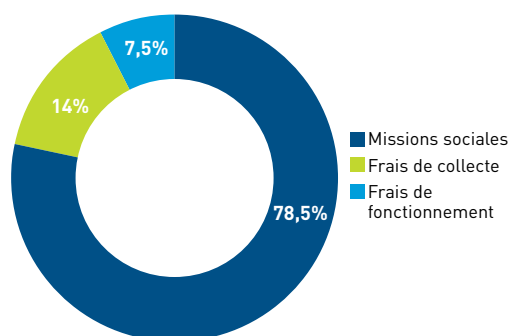
Les ressources 2014 s'élèvent à **26,2 M€**, elles comprennent 24 M€ de produits de l'exercice et 2,2 M€ de report de ressources affectées et non utilisées au cours d'exercices antérieurs.

Les produits de l'exercice correspondent essentiellement aux revenus de la collecte (46 %), soit auprès du grand public (34 %), soit auprès d'entreprises et de fondations privées (12%).

Ils comprennent également :

- ▶ Les revenus des activités issus des plateformes technologiques (2.2 M€), et de collaborations de recherche avec des partenaires industriels (2.6 M€).
- ▶ Des subventions publiques (3.3 M€) et des subventions privées (1.8 M€).

LES EMPLOIS 2014



Le total général des emplois 2014 s'élève à **27,2 M€** : 24,1 M€ utilisés en 2014 et 3,1 M€ à réaliser ultérieurement sur les ressources affectées. Des emplois 2014, le montant des emplois consacrés aux missions sociales s'élève à 19 M€, représentant 78,5% du total des emplois de l'exercice. Les missions sociales de l'ICM concernent :

- ▶ les projets de recherche (58%)
- ▶ les plateformes technologiques (30%)
- ▶ l'animation scientifique et la mise en œuvre d'alliances internationales (9 %)
- ▶ l'incubation d'entreprises innovantes (3 %)

Les financements de projets de recherche sont dédiés principalement aux maladies neurodégénératives et aux traumatismes de la moelle épinière. Les plateformes technologiques (neuroimagerie, vectrorologie, 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 14 % des emplois.

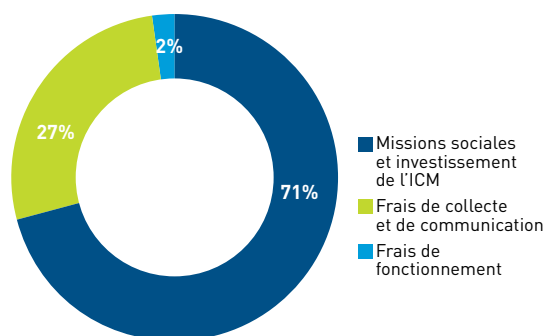
Les frais de fonctionnement correspondent aux charges des équipes-supports (finance, ressources humaines, informatique et logistique) qui représentent 7,5 % du total des emplois de l'exercice. Les engagements à réaliser sur ressources affectées (3,1M€) correspondent principalement à des dons d'entreprises et de fondations reçus pendant l'année qui seront utilisés ultérieurement pour des programmes de recherche pluriannuels spécifiques.



COMPTE D'EMPLOI DES RESSOURCES

LES CHIFFRES
CLEFS

AFFECTATIONS DES RESSOURCES COLLECTÉES AUPRÈS DU PUBLIC



Les ressources collectées auprès du grand public utilisées en 2014 se sont montées à 9,6 M€.

En résumé, sur 100 € de ressources collectées auprès du grand public, 71 € ont été utilisés pour financer les missions sociales et les investissements de l'Institut, 27 € ont servi à la collecte des fonds et 2 € à couvrir les frais de fonctionnement de l'ICM.

3 BILAN

BILAN SIMPLIFIÉ

Actif (en K€)	31.12.14	31.12.13
Actif net immobilisé	10 168	11 778
Actif réalisable et disponible	32 678	27 822
Total	42 846	39 600

Passif (en K€)	31.12.14	31.12.13
Fonds associatifs	20 418	23 720
Résultat de l'exercice	-992	-3 112
Fonds dédiés	4 694	3 884
Dettes	18 726	15 108
Total	42 846	39 600

Le montant total des investissements réalisés par l'ICM depuis sa création se monte à près de 21 M€ principalement dédiés aux plateformes technologiques qui soutiennent la recherche.

Les investissements de l'exercice s'élèvent à 1,1M€ :

L'ICM a acquis une crysonde pour l'imagerie, complété son équipement pour la plateforme d'expérimentation fonctionnelle et terminé l'aménagement de sa pépinière d'entreprises.

L'actif immobilisé net s'élève à 10,1M€. Au 31 décembre 2014, le montant de la trésorerie est de 18,4M€, montant comparable à celui de l'exercice précédent.

Les fonds propres de l'ICM s'établissent à 19,4M€. Ils comportent les fonds associatifs pour 11,7 M€ complétés par des subventions d'investissement de 2,6 M€ et par un report à nouveau de 5,1 M€. La dotation non consommable de l'ICM est de 1,2 M€.

A la clôture de l'exercice les fonds dédiés (les fonds restant à engager sur les programmes) se montent à 4,7M€.

**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 renforcé 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. »



LA VIE DE L'ICM

1

Les conférences scientifiques et extrascientifiques

2

Les événements et la campagne de communication



L'ICM a développé une stratégie d'animation scientifique et extrascientifique qui se traduit d'une part, par de nombreux échanges entre les équipes de recherche, et d'autre part, par la rencontre d'intervenants scientifiques de haut niveau et des personnalités issues de la société civile. De plus, en 2014, en partenariat avec des associations et des entreprises, l'ICM a développé des actions de communication culturelles et sportives. Ces actions sont initiées par l'ICM ou organisées à son profit, pour développer sa notoriété et collecter des fonds. En parallèle, l'Institut a réalisé une campagne de communication d'envergure qui a été conçue par Publicis Conseil, partenaire historique de l'ICM.



1 LES CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES ET EXTRASCIENTIFIQUES

28 manifestations scientifiques ont eu lieu tout au long de l'année à l'ICM, dont **3 conférences de prestige**. Le **Pr Richard Frackowiak** du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois avec « The nosology of brain diseases –an informatics and data lead approach ». **Sten Grillner**, du Département de Neurosciences de l'Institut Karolinska à Stockholm, avec « The logics of network in motion – from microcircuits to selection of behavior ». **Eve Marder**, de l'Université de San Diego, en Californie, avec « Variability, Robustness, and Homeostasis in Neurons and Networks ». La conférence inaugurale de la Semaine du Cerveau animée par **Philippe Vernier**, Directeur de l'Institut de Neurobiologie Alfred Fessard, CNRS, sur cette question « Evolution de l'intelligence et la taille du cerveau : quelle relation ? ».

Les chercheurs de l'ICM organisent de nombreux colloques au sein de l'ICM. L'Institut a accueilli le 1^{er} Colloque International du Réseau d'Imagerie Cellulaire de l'Université Pierre et Marie Curie ; le Congrès Européen dédié au syndrome Gilles de Tourette ; le 4^{ème} International Symposium on Biology of Decision-Making ; Le 1^{er} colloque international de neuroéthique ; le 1^{er} Colloque de Neuroimmunologie ; la Journée de neuropsychologie regroupant de nombreux cliniciens ; la Journée Scientifique de la Section des Sciences de la Vie et de la Terre de l'École Pratique des Hautes Études.

Les six conférences extrascientifiques sont elles aussi l'occasion d'élargir le



champ des débats. Ainsi cette année, **Jean-Claude Ameisen**, Président du Comité consultatif national d'éthique – Professeur à Paris Diderot, a réfléchi sur la mémoire : « Ce qui demeure de ce qui a disparu ». **Dominique Blanc**, Comédienne, a lu des textes de Marguerite Duras. **Bruno Abraham-Kremer**, Metteur en scène, a interprété une lecture d'après la correspondance et les œuvres D'Anton P. Tchekhov. **Laurent Cohen**, Professeur de neurologie et chercheur à l'ICM, a débattu sur un sujet de neuropsychologie : Le cerveau en pièces détachées. **John Harris**, Professeur de bioéthique à l'Université de Manchester, a participé au 1^{er} Colloque de neuroéthique. **Eric Burguiere**, chercheur à l'ICM et **Yves Sarfati**, Psychiatre ont présenté un Spectacle scientifique. **Mathieu Lehaneur**, Créateur/Designer, a quant à lui présenté une conférence sur l'Architecture qui brasse design, science, art et technologie pour le mieux-être des ses utilisateurs. Et pour finir **Jean**

D'Ormesson a animé une conférence sur l'écriture : « Pourquoi écrit-on ? ».

L'ICM a également accueilli la **conférence inaugurale des 50 ans de l'INSERM** animée par le **Pr Yves Agid**, Professeur honoraire de Neurologie et Neurosciences et Membre fondateur de l'ICM, sur le sujet de la Subconscience normale et pathologique.

Chaque mois, des moments de convivialité sont organisés afin de permettre aux chercheurs, équipes et entreprises d'échanger autour des projets et des résultats de recherche.

Enfin, chaque année l'ICM s'inscrit dans une démarche pédagogique avec deux programmes à destination de la

jeunesse, en collaboration avec l'INSERM, le Rectorat de Paris, les professeurs de SVT des collèges et lycées, ainsi que les écoles primaires. Il s'agit de « **Chercheur en herbe** » où les élèves encadrés par de jeunes Chercheurs et immergés dans la vie du laboratoire, réalisent sur l'année scolaire, un projet de recherche.

Par ailleurs, « Destination labo » est l'occasion d'accueillir les jeunes et de les sensibiliser aux métiers de la Recherche.

Pour finir, des équipes de recherche de l'ICM ont participé à la rencontre **Patients-Chercheurs** organisé par l'Inserm en octobre.

L'ASSOCIATION DES JEUNES CHERCHEURS : LES AJITÉS

L'association « Les Ajités » est le fruit de l'initiative d'un groupe de jeunes chercheurs de l'institut qui, à la création de l'ICM ont identifié la nécessité d'avoir un cadre leur permettant de se rencontrer et de discuter. Ils ont organisé la première retraite des jeunes chercheurs en 2010 et mis en place les premières animations socio-culturelles de la vie du futur institut.

Depuis, ce regroupement de jeunes chercheurs a pris une forme officielle avec la parution au JO de l'association en février 2012. La retraite annuelle, organisée avec l'aide du service Communication, est devenue un moment incontournable du calendrier scientifique de l'ICM.

Cette retraite de trois jours permet un échange scientifique de haut niveau, mais c'est également le moment pour

les jeunes chercheurs d'amorcer la création d'un esprit d'institut en développant des liens sociaux entre eux. Cette année a été mis en place la première édition du Brain Booster Challenge. Ce workshop unique en son genre offre aux participants la possibilité de développer leur capacité à créer des projets de recherche innovants et interdisciplinaires et de ce fait, s'entraîner de manière originale au métier de chercheur.

Tout au long de l'année, l'association organise des manifestations scientifiques et culturelles, qui sont l'occasion de maintenir les interactions scientifiques entre les jeunes chercheurs de l'Institut, grâce au soutien financier et logistique de l'ICM. Les « Science Pizza » mensuels permettent de continuer ces échanges de façon plus informelle que lors d'un séminaire. Ce rendez-vous est devenu



LES CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES ET EXTRASCIENTIFIQUES

incontournable avec une moyenne de 80 participants. Les Ajetés organisent chaque semaine un déjeuner informel entre les jeunes chercheurs et les conférenciers en collaboration avec l'animation scientifique, offrant aux plus jeunes un moment d'échange privilégié avec des chercheurs reconnus mondialement. De plus, l'association organise des séances de prise de parole (Oral Training Sessions) où les participants apprennent les techniques de base de la gestion du stress et de l'utilisation de la voix, dans le but d'améliorer leurs communications orales.

Les « Happy Hours » où l'ensemble du personnel de l'ICM est convié, encourage la création d'un tissu social dans le bâtiment. Le premier concours de photo scientifique au sein de l'institut a rencontré un vrai succès et les clichés des gagnants ont été exposés dans le hall et sur les réseaux sociaux.

L'association permet par ailleurs d'offrir un cadre extrascientifique, avec diverses activités organisées et ouvertes à tous les personnels de l'Institut.

2 LES ÉVÉNEMENTS ET LA CAMPAGNE DE COMMUNICATION

LES ÉVÉNEMENTS SPORTIFS ET CULTURELS

Cette année, **dix-neuf** événements **sportifs** ont soutenu la Recherche comme, l'opération « Un chrono pour un Don », l'événement automobile de l'association « Fée rarissime », les Classic Days, l'association Sogno Di Cavallino, les Teufs Teufs du cœur organisé par le Lions Club des Essarts Le Roi, ou encore les Internationaux du tennis féminin de Strasbourg. L'ensemble de ces partenaires, nouveaux ou fidèles à nos côtés ont permis de collecter des fonds au profit de l'ICM en alliant plaisir et générosité à travers la France. **L'univers de la voile**



a été mis à l'honneur avec notamment, le soutien de François Joyon qui a pris le départ de la Route du Rhum à bord du trimaran IDEC aux couleurs de l'ICM. Le navigateur a également franchi la ligne d'arrivée à Rio de Janeiro en s'attaquant à la Route de l'amitié. L'Institut était aussi présent à la grande compétition « Les Voiles de St Barth », une régata

au cœur des Caraïbes, avec une soirée de Gala organisée au profit de l'ICM. L'année 2014 a encore une fois permis à **nos fidèles partenaires** d'associer l'ICM à des épreuves sportives comme la course « La tête c'est le pied », le trophée de Golf les Echos et Les 20 KMS de Paris. L'ICM a également pu bénéficier d'une vente aux enchères organisé par le Club Porsche France.



Une année de défis soulignée par des engagements de sportifs qui ont fièrement porté les couleurs de l'ICM pour aider la recherche, comme Christel Chinour qui a couru aux Marathons de Paris, Moscou et New York, mais aussi Blandine Tissot et sa course solitaire à Grenoble. L'Institut a également été associé à la Marche Solidaire « main dans la Main » à laquelle des équipes de chercheurs ont participé pour mettre en lumière la SLA (Sclérose Latérale amyotrophique) et les travaux des équipes de l'Institut sur ce sujet. **Les passionnés de voitures anciennes** se sont aussi mobilisés à travers un nouveau rassemblement, le « Classic Festival ».

Quatorze événements culturels se sont déroulés au sein même et à l'extérieur des murs de l'ICM comme la projection du film LUCY en présence de **Luc Besson**, réalisateur, producteur, scénariste français et Membre Fondateur de l'ICM suivi d'un débat/discussion avec le Pr Yves Agid, en remerciement du soutien des donateurs. **Liz McComb**, la



©Ludivine Gaudry

diva du gospel a permis à l'ICM d'organiser son premier gala de l'année en offrant un concert à l'Olympia. Par ailleurs, **les conférences extra scientifiques de l'ICM** sont également des moments où s'exprime l'Art musical avec des concerts comme le celui de jazz dirigé par l'orchestre de Jérôme Yelnik, chercheur à l'ICM ; le concert du **Quatuor Quad** ; le concert des Solistes de l'orchestre « Le Paris Symphonic Orchestra » sous la Direction Musicale de Cyril Diederich ; le concert du Groupe AOURA.

Et le lien entre l'ICM et la musique ne s'arrête pas là ! Plusieurs événements musicaux sont nés d'initiatives au profit de l'ICM, avec notamment l'un des plus fidèles partenaires, l'association **Music Passion Parkinson**, mais aussi le **Lions Club** avec un concert spectacle autour de la vie de Barbara à Limoges, en plus de soirées caritatives, comme celle de l'IDEC.



LES CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES ET EXTRASCIENTIFIQUES

Pour la quatrième année consécutive, **la FIAC** a soutenu l'ICM à l'occasion d'un petit-déjeuner « Happening Créatif et de collecte » autour d'une création de l'Artiste Emmanuelle Antille, photographe, vidéaste et réalisatrice en collaboration avec les **équipes** de Stéphane Charpier et de Michel Le Van Quyen, pour concevoir une opération mêlant Art et Science.

L'ICM participe aussi à **des événements mêlant sciences et culture tels que** : **Conf'&Sciences** de l'association étudiante IndeSciences, le **Festival Pint of Science** où il est question de débattre de science dans un bar, un concept tout juste importé de Londres, ou encore l'exposition permanente « **C3RV34U, l'expo neuro ludique** » à la **Cité des sciences et de l'industrie** à Paris. L'ICM a, en outre, organisé la **Semaine du cerveau**, avec une conférence sur Jean-Martin Charcot menée par **Catherine Bouchara** et **Lionel Naccache**, avec également des ateliers ludiques et créatifs. Dans ce même cadre, l'ICM a participé à la projection d'un documentaire chorégraphique «**Eloge du Mouvement**», émanant d'un protocole de recherche neuroscientifique mis en place par l'ICM, pour évaluer l'apport de la danse en hôpital, Alexandra Durr étant la principale investigatrice.

Par ailleurs l'ICM a été bénéficiaire de **ventes aux enchères**, avec celle de voitures de prestige de Puymirol organisée par le **Lions Club d'Agen du Val de Garonne**, mais aussi, la vente aux enchères de la **pièce de charité au château du clos de Vougeot**, lors de la 53e vente des vins des Hospices de Nuits-Saint-Georges, présidé par l'acteur Patrick Timsit, fidèle engagé de l'ICM. Particulièrement touché par les recherches de l'ICM, **F.P. Journe a célébré cette année les 10 ans de son engagement auprès de l'Institut** et continue d'offrir 30% du profit de la vente de chaque Centigraphe à l'ICM. Depuis 2008, 525 Centigraphe Souverain et Centigraphe Sport ont été vendus et contribué à faire avancer les recherches de l'Institut.

Chaque année, **les Journées Mondiales** (Alzheimer, Parkinson, Sclérose en Plaques, épilepsie, SLA...) sont des rendez-vous importants, rythmant ainsi l'actualité de l'ICM. L'Institut ne manque pas l'occasion de publier et de présenter les nombreux travaux et les avancées de la recherche. Tous les trimestres, **les « Rendez-vous ICM »** permettent aux donateurs de rencontrer les différents acteurs de la recherche et ainsi de partager sur les dernières avancées.

LA CAMPAGNE DE COMMUNICATION

L'ICM repose sur un modèle de financement original constitué de fonds publics et de fonds privés, qui offrent plus de réactivité. Le mécénat et les dons sont essentiels et c'est dans ce contexte que l'ICM a réalisé **une nouvelle campagne d'appel à dons** en plaçant son cœur de métier au centre de sa communication : la recherche médicale.

C'est le message qu'a souhaité transmettre l'Institut pour rappeler combien il est important d'aider la recherche sur les maladies du système nerveux pour la faire progresser.


Sur le ton de l'humour, le film publicitaire **imaginé par l'agence Publicis, partenaire historique de l'ICM**, crée l'effet de surprise en s'adressant à un large public. Sur fond de musique blues, au milieu des tubes à essais, quatre chercheurs se mettent en scène en entamant maladroitement un strip-tease dans le but de récolter des

fonds pour faire avancer leurs travaux. La question qui est soulevée ici est : « Faut-il en arriver là pour financer nos recherches sur le cerveau et la moelle épinière ? ». Loin du discours culpabilisateur, la campagne compte sur l'émotion pour transmettre un message très positif : en donnant à l'ICM, vous contribuez à donner aux chercheurs les moyens de leurs ambitions.

Cette campagne multimédia (TV, cinéma, web) est complétée par une campagne d'affichage et de presse, entretenant le même ton humoristique et décalé. A l'instar de « Sauvons notre planète, sauvons notre cerveau, aidons les chercheurs à le protéger », l'ICM continue l'effet de surprise des lecteurs en proposant une accroche et une réponse surprenante à partir de déclinaisons proposant deux nouveaux messages typographiques de forte intensité.







GOUVERNANCE, CONTRÔLE ET TRANSPARENCE



8

GOUVERNANCE ET CONTRÔLE

GOUVERNANCE,
CONTRÔLE
ET
TRANSPARENCE

CONSEIL D'ADMINISTRATION

Gérard Saillant, Président

Jean Todt, Vice-Président

COLLÈGE DES FONDATEURS

Serge Weinberg

Jean Glavany

Jean-Pierre Martel

Gérard Saillant

Jean Todt

COLLÈGE DES PERSONNALITÉS QUALIFIÉES

Pierre Corvol, Collège de France

Alain Prochiantz, Ecole Normale Supérieure

Elisabeth Tournier-Lasserre, Université

Paris Diderot

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)

Jean-François Sauvat, représentant de l'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris (APHP)

COLLÈGE DES AMIS DE LA FONDATION

Maurice Lévy

Lindsay Owen-Jones

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

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

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. Peter Brown, ION, University College of London, UK

Pr. Ray Dolan, FIL, University College of London, UK

Pr. Magdalena Götz, Munich Center For Neurosciences, Munich, Germany

Pr. Steve Hauser, UCSF School Med, San Francisco, 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, Munich, 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. Michael Shelanski, Neuropathology Columbia University, New York, USA

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, Munich, Germany

Pr. Huda Y.Zoghbi, Baylor College of Medicine, Houston, USA

LE CERCLE DES AMIS DE L'ICM



Le Cercle des Amis de l'ICM réunit les grands donateurs de l'Institut : particuliers, entreprises, fondations et associations. Véritables partenaires de l'ICM, ils ont engagé leur force philanthropique au service de la recherche sur le système nerveux.

- Dès l'origine, les grands donateurs « fondateurs » ont soutenu l'idée ambitieuse de créer un Institut de neurosciences en plein cœur de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris.
- Mobilisés par le Comité de Campagne entre 2008 et 2012, les grands donateurs « pionniers » ont permis la concrétisation de ce modèle de recherche unique et innovant.
- Les grands donateurs en lien avec les membres du Comité des Amis de l'ICM ou venus d'horizons différents les ont rejoints progressivement.

Le Cercle des Amis de l'ICM est ouvert à toute personne, entreprise, fondation ou association, désireuse de soutenir l'ICM. Le Bureau du Cercle des Amis de l'ICM est là pour accompagner les grands donateurs, leur apporter des conseils, monter des projets sur mesure et définir une stratégie de mécénat répondant aux attentes de chacun.

Le Cercle a pour ambition de s'agrandir.

Le Comité des Amis de l'ICM a pour mission d'inviter des nouveaux donateurs à rejoindre le Cercle afin de renforcer les ressources de l'ICM et permettre aux chercheurs de poursuivre leurs travaux de recherche d'envergure.

Le Comité des Amis de l'ICM est composé de :

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.

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.

L'ICM veille à la reconnaissance des membres du Cercle des Amis de l'ICM.

Le Mur des Donateurs situé dans le hall de l'ICM rend hommage à tous les soutiens majeurs. Les grands donateurs sont aussi mentionnés, s'ils le souhaitent, dans les rapports d'activité et ceux des scientifiques de l'ICM.



LES ACTIVITÉS DU CERCLE DES AMIS DE L'ICM

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

- **3 avril 2014 – LONDRES, dîner à la Banque Rothschild**

Première soirée en soutien à l'ICM en Grande Bretagne.

- **4 juillet 2014 : Conférence de lancement du Cercle des Amis de l'ICM**

Les grands donateurs se sont réunis à l'ICM. Un point a été fait sur la vie de l'Institut, les grandes avancées scientifiques, les enjeux de la recherche et sur l'utilisation des dons. Puis, les grands donateurs ont pu visiter les laboratoires, l'espace



Lancement du cercle des amis de l'ICM

incubateur et rencontrer plusieurs équipes de chercheurs.

Pour la 4^{ème} année consécutive, **la FIAC (Foire Internationale d'Art Contemporain) a soutenu l'ICM**. Une performance artistique a été organisée au Minipalais le jour de l'inauguration de la FIAC. Emmanuelle Antille, artiste suisse, a conçu en collaboration avec l'équipe de Stéphane Charpier, une vidéo progressant grâce à la concentration des spectateurs et à leurs dons.



22 octobre 2014 : FIAC - Petit-déjeuner autour d'une performance « Art-science »

- **18 novembre 2014 : Petit-déjeuner à la Banque Rothschild**

Le Dr Marie-Laure Welter, neurologue et neurophysiologiste, a présenté aux membres du Cercle ses travaux de recherche.

LE BUREAU DU CERCLE DES AMIS DE L'ICM

Capucine de Kervenoaël - + 33 (0)1 57 27 40 38 – c.dekervenoaël@icm-institute.org

LES GRANDS DONATEURS DE L'ICM

Grands Mécènes

Maria Rosa Bemberg - CARCEPT PREV - FIA FOUNDATION FOR THE AUTOMOBILE AND SOCIETY - FONDATION BETTENCOURT-SCHUELLER - FONDATION EDF DIVERSITERRE - FONDATION LILY SAFRA - F.P. JOURNE-INVENT ET FECIT - IPGM - IPRIAC - KLESIA - Docteur Léone Noëlle Meyer - OCIRP - ORRICK RAMBAUD MARTEL - Lindsay Owen-Jones - PUBLICIS - Michael Schumacher

Mécènes

AIR France - Elisabeth Badinter - Luc Besson - BOUYGUES - Lucienne Collin - FEDERATION FRANCAISE DU SPORT AUTOMOBILE - FONDATION AREVA - FONDATION COGNACQ-JAY - FONDATION PHILANTHROPIQUE EDMOND J. SAFRA - FONDS DE DOTATION PIERRE BERGÉ - M. et Mme Jacques Garaialde - François Henrot - JCE HOTTINGER & CO - M. et Mme Alain Joly - Serge Kampf - Christiane Laborie et Roger Lionnet - Maurice Lévy - Dominique Mars et Danièle Lienhart - ORACLE - PHILIPPE FOUNDATION, INC. - RACE OF CHAMPIONS - RATP - David de Rothschild - Edouard et Martine de Royère - SCHNEIDER ELECTRIC - Jean Todt et Michelle Yeoh - Serge Weinberg - 1 anonyme

Bienfaiteurs

ACCOR - AMAURY MEDIAS - Famille Jan Aron - ASSOCIATION DEMAIN DEBOUT - ASSOCIATION RMC BFM - AXA RESEARCH FUND - AXERIA PREVOYANCE - BANQUE PICTET - Anne Bardion - Jean-Paul Baudecroux - Marie-Claire Blanckaert - Christian et Marie-Claire Blanckaert - M. et Mme Pascal Boileau - BOLLORÉ - Micheline Bridel - Jean et Anne-Marie Burelle - Louis Camilleri - CAMPENON BERNARD CONSTRUCTION - CAPGEMINI - Marella Caracciolo Agnelli - P. et J.P. Carle - COMITÉ NATIONAL OLYMPIQUE ET SPORTIF FRANÇAIS - CRÉDIT AGRICOLE D'ILE-DE-FRANCE MÉCÉNAT - CRÉDIT MUTUEL NORD EUROPE - Jean-Patrice et Marie-Anne Dalem - Claude Demole - Aline Derbesse - Jean-Louis et Marie-Cécile Duflox - 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 Fotiadis - 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 PREVOIR - Monique Guérinat et FISA - Mireille et René Hadjadj - Jean-Marie et Laurence Hennes - HUMANIS - IWC SCHAFFHAUSEN - Marie-Jeannine Jacobson - Alain Kahn - LIGUE DE FOOTBALL PROFESSIONNEL - Georges Louviot - M. et Mme Bertrand Meunier - Eric et Hervé Neubauer - NOVALIS - PATHÉ - Gilles et Sylvie Pélisson - PHILIP MORRIS INTERNATIONAL - Jacques Popper - Christian Poquet - RELAIS & CHATEAUX - Jean Reno - ROTHSCHILD & CIE BANQUE - RSI PROFESSIONS LIBÉRALES ET ARTISANS - Hubert Saltiel - Guy Savoy - SODEXO - SoLidAir's - Jean-Cyril Spinetta - Yannick Tarondeau - François Thomé - Albert Uderzo - Antoine Virgili - Dominique Vizcaino - YVES ROCHER - Famille Yoël Zaoui - 5 anonymes

Donateurs

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 SOGNO DI CAVALLINO - ASSOCIATION SPORTIVE ET CULTURELLE DE L'AIR - AUTOMOBILE CLUB DE FRANCE - M. et Mme Guy Autran - Nicole Ayanian Schneider - BANQUE DE LUXEMBOURG - M. et Mme Rémy Baschet - Laurent Baud/TECHNOMARK - M. et Mme Arnaud Benoist - Gérard Bequin - Anne et Raymond Bert - Gérard Bertinetti - BIOCINDEX - Jean-Claude Biver - Gaby Blum - M. et Mme André Bohm - Tatiana et Adrien de Boisanger - Chantal Bolloré - M. et Mme Michel Yves Bolloré - Irène Bonnet - Jean-Marie Borzeix - Yves Boucheny - Monique Bourven - Jean Bousquet - François Brière - Famille Bucaille - CB RICHARD ELLIS - CELIO - CHAMPAGNE LAURENT-PERRIER - Jean-Bernard Champeau - Patrick Charpentier - Suzanne Charpentier - Dominique Chedal - Philippe Clément - M. et Mme Léon Cligman - Bertrand Collomb - COMBATTRE LA PARALYSIE - COTY INC. - Mme Dominique Coulon-Temkin - M. et Mme Robert Counoy - Charlie Coutouly - CRÉDIT AGRICOLE CENTRE OUEST - CREPA RETRAITE - Françoise Crouzet - Olivier Dassault - Annette Decroix Lavour - Famille Dehove - Jean-Louis Delvaux - Micheline Deschamps - Danielle Dubuit - Jacques Dumas - M. et Mme Claude Dumas Pilhou - Michel Dupuis - Marcel Dupuis - Henri Dura - M. et Mme Claude Elmaleh - EMERAUDE INTERNATIONAL - ERIC HOLDING - Gérard Erstein - Jacques-Arthur Essebag - EXELGYN SA - Olivier et Nathalie Favre - FÉDÉRATION FRANCAISE DE TENNIS - FEDEX CORP - Claude Félix - FINANCIÈRE DE L'ECHIQUIER - FINANCIERE POCH - Jean Floresco - FONDATION PLENUM - FONDATION VENTE PRIVÉE - FRANCE GALOP - M. et Mme Fredouille - Patrick Fuchs - GAGNERAUD PÈRE & FILS - M. et Mme Gilles Gantois - André Gaubert - GLG Partners - Christian Gloz - Jean-François et Dominique Gouédard - GROUPE BABILOU - Jérôme Guerrand-Hermès - Pierre Guichet - Vivien de Gunzburg - Christian Haas - M. et Mme Thierry Hannecart - Bob Harifin - Alice Henry-Mairiniac - M. et Mme Bernard Hours - 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 - LABORATOIRES ÉCLAIR - Jean-François Labrousse - M. et Mme Michel Lacoste - Pauline Lamonica - Bernard Lange - Jacques Larcher - Philippe Lassus - LE CHEVAL FRANÇAIS - Martin Lebeuf - Bernard Lefebvre - Angélique Lenain et Fabrice de Gaudemar - LES VOILES DE SAINT BARTH - Haim Leshanot - Jean-Jacques Lestrade - Hubert et Catherine Lévy-Lambert - LIONS CLUB DES ESSARTS - Jacques et Irène Lombard - L'ORÉAL - Daniel Louppe - M. et Mme Yves Loussouarn - Hugues et Jocelyne Mallet - Gilles de Margerie - M. et Mme Hervé Margolis - Monsieur Marinopoulos - Pierre Martinet - Bernard Maurel - Florent Menegaux - Alain Menoncin - MILLE MERCIS - Thierry et Natacha Millemann - François Momboisse - Gérald Morand - Bernard Moreau - Jean Claude Muret - Isabelle Murray - Yves Néron-Bancel - NEUROLOGIE - Jack Noirtin - NOVARTIS - Nahed Ojeh - Jean-Claude Olivier - Jacques Olivier - ONDRA PARTNERS - Jérôme Paris - René Pascal - Guy Paucot - Daniel Payan - Guy Percie du Sert - Jacques Perrin - Jean Peter - Laurent Pétin - Jean-Luc Petithuguenin - Luciano Pietropoli - Caroline et Olivier Plantefève - PMU - PRODUCTION ET MARCHÉS - Jean de Quatrebarbes - Paul Raingold - Alain Ranval - 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 - Elisabeth de Rothschild - Louise de Rothschild - Nelly Rouyères - M. et Mme Ruckstuhl - Igor Rybakow - Jean-Pierre Sabardu - Claire Sarti - M. et Mme Christian Schlumberger - SFR - François Silvestre de Sacy - SOCAUSUD - SORIN GROUP - SPB - SPEBI - Giuliana Spotorno - STADE France - Claude Taittinger - Henri de Termon - Pascal Tétard - TRACE ONE - Janine Tristant - Nicolas de Turckheim - Isabelle Valeani-Portes - Thierry Varène - VERTU - M. et Mme Gilbert Vidal - Corinne et Ramon Villagrasa - VINCI CONCESSIONS - Gérard Viquel - M. et Mme Wierre - Charles Moore Wilson - XO ÉDITIONS - ZENITHOPTIMEDIA - 70 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.



ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS



Instituts
thématiques  **Inserm**
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

UPMC
SORBONNE UNIVERSITÉS

INSTITUT DU CERVEAU ET DE LA MOELLE ÉPINIÈRE
Hôpital Pitié-Salpêtrière – 47, boulevard de l'Hôpital – 75013 Paris – France
Tél. : + 33 (0)1 57 27 40 00

www.icm-institute.org

