Synapse

Le journal pensé pour être en connexion avec vous

N° 40 - Mars 2025

Dossier spécial

Les enjeux de la recherche sur les maladies neurologiques rares à l'Institut du Cerveau

En ce début d'année 2025, l'Institut du Cerveau célèbre ses 15 ans d'existence et ouvre un nouveau chapitre de son histoire. En janvier, nous avons en effet eu le plaisir d'accueillir la nouvelle directrice générale de l'Institut, la professeure Stéphanie Debette, dont vous pourrez découvrir le portrait dans ce numéro.

Je tiens à saluer et à remercier chaleureusement son prédécesseur, le professeur Alexis Brice qui, pendant douze ans, a su structurer, organiser et transformer notre Institut, pour le faire reconnaître comme un leader mondial dans son domaine, au rayonnement scientifique incontesté, résolument tourné vers l'avenir.

Aujourd'hui, l'Institut du Cerveau poursuit son engagement en faveur d'une science innovante et ambitieuse. Cette dynamique s'illustre notamment par la nouvelle organisation de l'activité de recherche de l'Institut, qui compte désormais 29 équipes. Vous en trouverez les détails dans ces pages.

Ces évolutions n'ont qu'un seul objectif : mieux comprendre les mécanismes complexes qui sous-tendent le fonctionnement du cerveau et accélérer le développement de solutions thérapeutiques pour les maladies qui l'affectent, même les plus rares. Le dossier central de ce numéro vous propose une illustration concrète de ces progrès.

Rien de cela ne serait possible sans votre fidèle et précieux soutien. Depuis 15 ans, les chercheurs et les chercheuses savent pouvoir compter sur votre générosité et votre confiance et s'en inspirent au quotidien pour repousser les limites des connaissances en neurosciences.

Au nom de toutes les équipes de l'Institut, je vous adresse un immense merci pour votre engagement à nos côtés.

Professeur Gérard Saillant
Président de l'Institut du Cerveau

Caroline Nava, nouvelle lauréate du programme de mécénat santé 2025-2027 des Mutuelles AXA

Chercheuse à l'Institut du Cerveau, Caroline Nava s'intéresse au gène RNU4-2, impliqué dans les Troubles du Développement Intellectuel (TDI) qui affectent 2 à 3 % des enfants. Son projet RNU-Splice a été retenu dans le cadre d'un appel à projets lancé par le mécénat des Mutuelles AXA, aux côtés de 13 autres projets de recherche en santé portés par 11 institutions françaises qui vont bénéficier collectivement d'un financement de 13,9 millions d'euros sur 3 ans pour permettre des avancées significatives en matière de santé.

La Semaine du Cerveau à l'Institut

Pour cette 27e édition de la Semaine du Cerveau qui se déroulera du 10 au 16 mars dans toute la France, l'Institut du Cerveau ouvre à nouveau ses portes au grand public pour vous faire découvrir les mille et une facettes de la recherche, le samedi 15 mars. Un programme riche et ludique vous attend : animations scientifiques, stand sur les carrières à l'Institut, deux conférences (l'une sur les grandes fonctions du cerveau à travers l'imagerie et la seconde sur les métiers de la recherche) ainsi que des visites de nos équipes et plateformes (sur inscription). Une belle journée de partage de savoirs en perspective pour petits et grands ! Informations sur notre site.

Stéphanie Debette, élue à l'Académie des sciences et Grand Prix Inserm 2024

En décembre 2024, la Pr Stéphanie Debette, nouvelle directrice générale de l'Institut, a reçu deux grandes distinctions : le Grand Prix de l'Inserm le 10 décembre et l'élection à l'Académie des sciences le 17 décembre au sein de la commission biologie et santé. Cela vient récompenser son engagement à faire progresser les recherches sur la cause des maladies vasculaires cérébrales, notamment l'accident vasculaire cérébral et la démence, et l'excellence de son travail.

SYNAPSE est le journal de l'Institut du Cerveau envoyé à ses donateurs. N° 40 – 2025. Directeur de la publication : Jean-Louis Da Costa Rédaction : Direction de la Communication et du Développement Réalisation : adfinitas. Imprimeur : Imprimerie Jean Bernard. Tirage : 85 000 exemplaires. © Parilov - teerapon - stokkete - sebra - metamorworks - Gorodenkoff - Aldeca Productions - EliteStock / adobestock - Institut du Cerveau

Saison 2025 des conférences « Les Matinales » : découvrez le programme

Fidèle à son engagement en faveur de la diffusion des connaissances et de la sensibilisation du public aux enjeux de la recherche en neurosciences, l'Institut du Cerveau vous propose à nouveau cette année, un cycle de quatre conférences. Tous les trimestres, trois experts de l'Institut présentent les dernières avancées de la recherche sur une thématique donnée. Au programme cette année : la maladie de Parkinson (8 avril), les épilepsies (8 juillet), le réapprentissage après un AVC ou un traumatisme crânien (2 octobre) et les liens entre le cerveau et l'intestin (11 décembre).

Ces rendez-vous sont accessibles sur inscription et en distanciel.

Pour en savoir plus :

Stéphanie Baulac, lauréate du Grand Prix Lamonica de neurologie

En novembre dernier, Stéphanie Baulac, directrice de recherche Inserm et co-responsable de l'équipe « Génétique et physiopathologie de l'épilepsie » à l'Institut du Cerveau, a reçu le Grand Prix Lamonica de neurologie remis par l'Académie des sciences. Ce prix distingue les travaux de son équipe qui étudie les causes génétiques des épilepsies sévères liées à des malformations cérébrales.

Le chiffre

29 **équipes composent la nouvelle unité mixte de recherche de l'Institut du Cerveau, renouvelée le 1er janvier 2025, à l'issue de l'évaluation réalisée par le Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur, l'autorité publique indépendante chargée d'évaluer l'ensemble des structures de l'enseignement supérieur et de la recherche.**

Suivez-nous

agenda

Du 10 au 16 mars 2025 : 27e édition de la Semaine du Cerveau 2025 ; programme complet à consulter sur semaineducerveau.fr/

18 mars : Journée mondiale de la schizophrénie

30 mars : Journée mondiale des troubles bipolaires

2 avril : Journée mondiale de sensibilisation à l'autisme

11 avril : Journée mondiale de la maladie de Parkinson

à l'Institut

15 mars : Journée Portes Ouvertes à l'Institut dans le cadre de la Semaine du Cerveau 2025. Informations et inscriptions sur institutducerveau.org

8 avril : Matinale sur la maladie de Parkinson et diffusion inédite du film documentaire *Sound of Neurons* avec Vincent Lindon et la Pr Carine Karachi. Inscription obligatoire sur invitationcercle@icm-institute.org ou par téléphone au +33 (0)1 57 27 42 51

vu sur le Web

- Découverte d'une anomalie liée aux macrophages dans la sclérose en plaques
- Cibler les interneurones inhibiteurs du striatum pour stopper les comportements compulsifs
- Maladie de Charcot : les effets inattendus des ultrasons

vidéos

- Matinale du 3 décembre dernier : « L'intelligence artificielle au bénéfice des patients »
- Conférence « Science, Art et Culture » du 16 janvier dernier : « La musique et le cerveau » avec Laurent Petit Girard, compositeur, chef d'orchestre et secrétaire perpétuel de l'Académie des Beaux-arts
- L'Institut du Cerveau accueille l'IRM 7T
- Comprendre en 2 minutes : le CIC Neurosciences

La Pr Stéphanie Debette succède au Pr Alexis Brice à la direction de l'Institut du Cerveau

Pr Stéphanie Debette

Quel a été votre parcours professionnel ?

S. D. J'ai pu exercer et être formée dans différentes villes de France, à Paris, Lille, Bordeaux, mais aussi aux États-Unis, à Boston. J'ai aussi eu la chance de passer un certain temps dans d'autres universités étrangères comme à Kyoto au Japon où j'ai été professeur invitée. J'ai passé les 10 dernières années de ma carrière à Bordeaux où j'ai dirigé le centre de recherche Bordeaux santé publique (BPH) et l'Institut Hospitalo-Universitaire sur la santé vasculaire cérébrale (IHU-VBHI) comme directrice inaugurale.

Quelles ont été les motivations de votre candidature à la direction de l'Institut ?

S. D. L'Institut du Cerveau est un lieu absolument unique, à l'échelle nationale et internationale. Ce centre dédié aux neurosciences rassemble des chercheurs internationaux de très haut niveau et des équipements exceptionnels dans le domaine de l'imagerie cérébrale, de l'analyse moléculaire et cellulaire et de l'électro-physiologie. Près de 900 experts œuvrant à mieux comprendre comment le cerveau se développe et fonctionne et à trouver de nouvelles solutions thérapeutiques et préventives pour les maladies du cerveau. C'est également un institut qui est résolument tourné vers l'innovation avec d'excellentes compétences qui permettent le transfert technologique des découvertes issues de la recherche fondamentale vers des applications pour la santé. Par ailleurs, l'Institut évolue dans un site extrêmement favorable, au sein du plus grand hôpital en Europe dédié aux maladies neurologiques et d'une université extrêmement réputée et en partenariat avec les instituts de recherche nationaux Inserm et CNRS.

> **« Par ailleurs, l'Institut du cerveau bénéficie d'un soutien absolument remarquable et unique de donateurs qui lui permet de mener des recherches d'une telle excellence. »**

Vous dirigerez aussi une équipe de recherche, quelle en est la thématique ?

S. D. Ma recherche porte sur les facteurs de risque et les déterminants génétiques et moléculaires des maladies vasculaires cérébrales. Identifier ces facteurs de susceptibilité permettra d'accélérer la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques et de développer des approches de médecine, voire de prévention personnalisée. Le contexte multidisciplinaire de l'Institut du Cerveau offre des opportunités très intéressantes d'étudier l'impact des maladies vasculaires cérébrales, notamment la maladie des petits vaisseaux cérébraux, sur les maladies neurodégénératives.

Les maladies neurologiques rares, un enjeu majeur de recherche pour 4 millions de patients dans le monde.

On estime aujourd'hui à 800 le nombre de pathologies cérébrales rares qui peuvent chacune atteindre d'une dizaine à des milliers de patients. Bien que de nombreux traitements existent aujourd'hui, certains diagnostics sont encore trop tardifs, réduisant les chances de guérison pour des milliers de patients.

Les enjeux de la recherche sur les maladies rares à l'Institut du Cerveau

Une maladie est dite rare lorsqu'elle affecte moins d'1 personne sur 2000. Environ 800 maladies neurologiques rares sont aujourd'hui répertoriées, mais la grande variabilité des symptômes d'un patient à l'autre et leurs similitudes d'une maladie à l'autre rend le diagnostic difficile.

Le diagnostic intervient en moyenne 4 ans après les 1ers symptômes. Par ailleurs, les maladies rares du cerveau sont le plus souvent sévères et évolutives et on estime aujourd'hui qu'un tiers des patients n'ont pas de diagnostic établi, ce qui réduit l'espoir de guérison.

Dans ce contexte, les équipes de recherche de l'Institut se mobilisent pour identifier des marqueurs de diagnostic fiables permettant une prise en charge thérapeutique précoce et adaptée à chaque patient.

Cette recherche est facilitée par la localisation de l'Institut au sein de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière et par la collaboration étroite entre les chercheurs et les cliniciens, s'appuyant sur la filière Brain-team, qui regroupe les centres de référence maladies rares du cerveau (www.brain-team.fr). Ces collaborations internes facilitent l'accès au plus grand nombre de patients afin de leur proposer des recherches plus pertinentes et significatives.

80 % des maladies neurologiques rares ont une origine génétique, cependant, toutes ne sont pas transmises aux générations suivantes car certaines mutations peuvent apparaître chez un individu «de novo», comme un «accident» génétique.

Le conseil génétique peut être proposé à la personne présentant les symptômes d'une maladie neurologique rare et leurs familles. Dans le cas où il s'agit d'une maladie de transmission dominante, une consultation pluridisciplinaire de test présymptomatique est ouverte aux personnes à risque d'avoir hérité de l'anomalie génétique.

L'identification de nouveaux gènes dont les mutations sont responsables de la maladie permet de diagnostiquer un plus grand nombre de patients et est donc un des objectifs majeurs de la recherche. L'équipe du Pr Alexandra Durr travaille sur les ataxies spinocérébelleuses, groupe de maladies héréditaires très hétérogène, dans lesquelles on observe une dégénérescence du cervelet – région située à l'arrière du crâne qui joue un rôle essentiel dans le contrôle moteur. Le grand défi de la recherche sur ces pathologies est d'associer l'extrême variabilité génétique et clinique observée chez les patients.

« Dans le cadre d'une vaste collaboration internationale reposant sur l'étude de 756 patients, les chercheurs ont mis en évidence de nouvelles mutations génétiques à l'origine de la variabilité clinique et évolutive de la maladie. Cette description systématique de tous les variants déjà identifiés a permis de montrer qu'un séquençage du génome entier devait être réalisé pour chaque patient afin d'améliorer le diagnostic des ataxies. Pour une même mutation génétique, l'ataxie se déclare dès la naissance chez certains, sous une forme associée à une déficience intellectuelle, quand chez d'autres elle n'apparaît qu'à plus de 60 ans. Ces deux cas ont d'ailleurs été observés dans la même famille. »

Pr Alexandra Durr,
Neurogénéticienne (AP-HP, Sorbonne Université) et co-cheffe de l'équipe « Développement et Dysfonctionnement cérébral dans les maladies neurogénétiques (NeuroGen) » à l'Institut de Cerveau

Symptômes principaux de 14 maladies rares étudiées à l'Institut du Cerveau

Troubles cognitifs → **Troubles moteurs**

Maladie de Huntington
Ralentissement du traitement des informations, difficultés à planifier les actions, troubles de la mémoire et de la concentration. Mouvements anormaux, brusques, saccadés, involontaires des 4 membres, trouble de l'équilibre et troubles de l'élocution (dysarthrie).

Ataxies
Perte de coordination, de contrôle de la position des membres (apraxie), de l'amplitude des mouvements (dysmétrie), de la parole (disarthrie), des mouvements des yeux (nystagmus). Tremblements.

Dystonie
Contractions involontaires et durables des muscles du cou, de la main, du larynx, des paupières ou du pied.

Sclérose latérale amyotrophique (SLA)
(Maladie de Charcot)
Paralysie complète des muscles des bras, des jambes, de la bouche, de la langue et des muscles respiratoires. Démence dans 15 % des cas.

Maladie de Creutzfeldt-Jakob et maladies à prions
Démence, irritabilité, anxiété ou apathie, atteinte de la vision, troubles des mouvements ou de l'équilibre.

Paraparésies spastiques
(Maladie de Strümpell-Lorain)
Raideur, spasticité et faiblesse des membres inférieurs, troubles sévères de la marche.

Démence fronto-temporale
Comportements désinhibés ou obsessionnels compulsifs, agressivité, anorexie, boulimie, troubles du langage. SLA dans 5 % des cas.

Mouvements en miroir
Incapacité à réaliser un mouvement différent des deux mains.

Leucodystrophies
Troubles du comportement et de l'humeur. Raideurs des muscles (spasticité), perte de coordination des mouvements (ataxie), troubles de la parole, contraction involontaire des muscles (dystonie), tremblements.

Paralysie supranucléaire progressive
Troubles de l'humeur. Instabilité de la posture, rigidité musculaire, occlusion des paupières, troubles des mouvements oculaires.

Atrophie multisystématisée
Apathie, anxiété, dépression. Tremblement d'attitude saccadé irrégulier, postures anormales, ataxie des troubles oculomoteurs et dysarthrie.

Syndrome de Gilles de la Tourette
TIC moteurs et sonores, troubles obsessionnels compulsifs. Irritabilité, troubles de l'apprentissage de la lecture et de l'écriture.

Tremblement essentiel
Tremblement rapide de posture et d'action, instabilité de la marche.

Tumeurs primaires cérébrales
Symptômes hétérogènes dépendant de la localisation de la tumeur dans le cerveau.

Diagnostiquer des milliers de patients plus tôt pour mieux les traiter

Les délais importants entre les 1ers symptômes de la maladie et la confirmation du diagnostic ne permettent pas une prise en charge thérapeutique capable de ralentir voire de stopper la maladie.

Aujourd'hui dans le monde, une proportion importante de patients atteints de maladies neurologiques rares n'est pas diagnostiquée et donc pas traitée. Les équipes de l'Institut du Cerveau cherchent à identifier des marqueurs génétiques, biologiques ou cliniques fiables permettant de poser un diagnostic dès les premiers signes de la maladie, voire avant toute manifestation.

Les troubles du sommeil, marqueurs de l'atrophie multisystématisée

L'atrophie multisystématisée (AMS) est une maladie neurodégénérative caractérisée par des troubles de la tension artérielle (hypotension orthostatique) et/ou urinaires, des signes parkinsoniens, qui peuvent être associés à des troubles cérébelleux (troubles de la marche) avec une survie médiane de six à neuf ans. Les 1ers symptômes de la maladie peuvent ressembler à ceux de la maladie de Parkinson, des troubles de la marche et de l'équilibre, une marche titubante (syndrome cérébelleux) et/ou une altération de la coordination motrice et des troubles de la voix évoquant les ataxies cérébelleuses. Des formes plus complexes avec majoritairement des troubles de la marche peuvent évoquer la paralysie supranucléaire progressive. Le diagnostic de la maladie AMS peut donc être différé, le temps d'éliminer d'autres pathologies et d'affiner l'observation des troubles cliniques.

La Pr Isabelle Arnulf et ses collaborateurs (équipe MOV'IT) ont mis en évidence un indice basé sur les soupirs pendant le sommeil, retrouvé chez 95 % des patients atteints d'AMS.

Comme le soupir excessif pendant l'éveil est un signal d'alarme pour l'AMS chez les personnes présentant des symptômes parkinsoniens, les chercheurs ont mesuré la fréquence des soupirs pendant le sommeil à ondes lentes et le sommeil paradoxal.

Des fréquences de soupirs supérieures à 3,4/h pendant le sommeil lent et à 0,8h en sommeil paradoxal permettaient de discriminer les patients atteints d'AMS des contrôles sains à 95 % et 87 % respectivement.

Les méningiomes, une impasse thérapeutique

Les méningiomes sont les tumeurs du système nerveux central les plus fréquentes chez les adultes de plus de 35 ans, plus particulièrement entre 60 et 70 ans et concernant principalement les femmes.

Les méningiomes se développent dans les méninges, les trois membranes qui entourent le cerveau et la moelle épinière et s'avèrent bénins dans 80 % des cas. Cependant, même dans les cas les plus bénins, les tumeurs des méninges peuvent compresser certaines zones du cerveau et provoquer des maux de tête, des changements de la personnalité, des troubles de l'équilibre ou des crises d'épilepsie. Ils constituent donc un problème thérapeutique à ne pas négliger.

« 15 à 20 % des méningiomes sont de grade II avec un risque de récidive, et 1 à 3 % sont de grade III, ce qui en fait des tumeurs malignes. Souvent détectés assez tard, les méningiomes de grade II et III concernent 150 personnes par an en France. Ces patients sont certes peu nombreux, mais ils sont aussi en impasse thérapeutique avec un risque de handicap neurologique important. »

Matthieu Peyre
Neurochirurgien (AP-HP) et chercheur à l'Institut du Cerveau dans l'équipe « Interfaces neurovasculaires dans les tumeurs et les malformations vasculaires cérébrales »

SYMPTÔMES ASSOCIÉS À **LA LOCALISATION DE LA TUMEUR**

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

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

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

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

Tronc cérébral
Troubles respiratoires, cardiaques

SYMPTÔMES ASSOCIÉS À **LA COMPRESSION DU CERVEAU PAR LA TUMEUR**

Crise d'épilepsie / **Nausées, vomissements** / **Maux de tête fréquents et intenses**

Matthieu Peyre et ses collègues de l'équipe « Interfaces neurovasculaires dans les tumeurs et les malformations vasculaires cérébrales » ont montré pour la première fois qu'il existe naturellement des mutations oncogènes, c'est-à-dire à l'origine de tumeurs, dans les méninges de personnes en bonne santé.

En séquençant l'ADN de chaque cellule, l'étude a permis de détecter des mutations génétiques à une fréquence très faible dans des méninges de contrôles sains. Les résultats montrent que la grande majorité des participants à l'étude sont porteurs d'une mutation dans le tissu méningé, majoritairement dans les gènes NF2 ou TRAF7 dans certaines régions des méninges, soit à la base du crâne, soit sur le dessus du cerveau. Ces 2 gènes étant les plus fréquemment mutés dans les méningiomes bénins et malins. À terme, une cartographie précise des types cellulaires à risque dans ces régions pourrait permettre d'identifier « la cellule mutée originelle » et ainsi ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques, en particulier ciblant les gènes NF2 et TRAF7.

Partagez votre expérience

Existent-ils des centres de prise en charge médicale spécialisés dans les maladies rares ?

Les 23 Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) sont des réseaux nationaux dont les missions sont de faciliter l'orientation et la prise en charge des patients atteints de maladies rares et de leurs familles, mais aussi de faciliter la collecte des données de santé, la diffusion des bonnes pratiques, la coordination des actions de recherche, d'enseignement ou de formation. Elles permettent aujourd'hui de coordonner 109 Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) labellisés pour la période 2023-2028.

Pour plus d'informations : brain-team.fr/

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

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

contact@icm-institute.org

2025, le changement dans la continuité

Depuis sa création en 2010, l'Institut du cerveau repose sur l'association d'une unité mixte de recherche (UMR, Sorbonne Université, Inserm et CNRS) et d'une fondation privée reconnue d'utilité publique, la Fondation ICM, en partenariat avec l'AP-HP.

En octobre 2023, les équipes de recherche ont été auditionnées par le Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur, instance garante de l'excellence de la recherche des équipes. Le rapport final de cette autorité publique indépendante a abouti à la labellisation de 29 équipes de recherche, versus 26 en 2024, renforçant les thématiques de recherche existantes ou en créant de nouvelles. Parmi les nouveaux axes de recherche, les maladies vasculaires, la neuro-immunologie dans les maladies démyélinisantes, l'interface cerveau-ordinateur, les pathologies du mouvement.

Cette nouvelle UMR est créée pour une durée de 5 ans et sera dirigée par Stéphanie DEBETTE, par ailleurs directrice générale de l'Institut du Cerveau.

15 des 29 équipes sont dirigées ou co-dirigées par des cliniciens renforçant la stratégie de recherche translationnelle et clinique.

« Sommeil, rêves et cognition »
Pr Isabelle ARNULF (APHP, Sorbonne Université) & Delphine OUDIETTE (Inserm) *Mécanismes des troubles neurologiques du sommeil afin de mieux les traiter et étudier les états hybrides entre veille et sommeil.*

« Physiologie cellulaire des microcircuits corticaux »
Alberto BACCI (Inserm) *Etude des synapses et de la plasticité de différents types de neurones, conduisant à des circuits spécifiques du cortex cérébral.*

« Neuropsychologie et neuro-imagerie fonctionnelle »
Paolo BARTOLOMEO (Inserm), Pr Lionel NACCACHE (APHP, Sorbonne Université) & Jacobo SITT (Inserm)
Etude des bases neurales des fonctions cognitives chez l'homme comme la conscience, l'attention, la perception visuelle des mots et autres stimuli complexes.

« Mosaïcisme Génétique dans l'Épilepsie et les Trouble Neurodéveloppementaux »
Stéphanie BAULAC (Inserm) *Physiopathologie des épilepsies focales, des malformations du développement cortical liées à des mutations somatiques, des encéphalopathies épileptiques et des épilepsies généralisées génétiques.*

« Hétérogénéité, Immunité et Thérapies des Tumeurs Cérébrales »
Dr Franck BIELLE (APHP, Sorbonne Université) & Dr Mehdi TOUAT (APHP, Sorbonne Université) *Etude de l'évolution et de la résistance à la chimiothérapie et de l'interaction avec le système immunitaire des tumeurs du cerveau.*

« Causes de la SLA et mécanismes de la dégénérescence motoneuronale »
Séverine BOILLÉE (Inserm) *Mécanismes de dégénérescence des motoneurones dans la sclérose latérale amyotrophique et impact des cellules microgliales et macrophages sur ce processus.*

« Apprentissage automatique et science des données pour les maladies du cerveau »
Olivier COLLIOT (Inria) & Ninon BURGOS (CNRS)
Construction de modèles numériques des maladies du cerveau neurodégénératives par apprentissage automatique, modélisation géométrique et statistique.

« Physiopathologie moléculaire de la maladie de Parkinson »
Pr Jean-Christophe CORVOL (APHP, Sorbonne Université) et Philippe RAVASSARD (CNRS)
Physiopathologie de la maladie de Parkinson, projets pluridisciplinaires associant évaluation clinique, biologie des neurones et génétique.

« Maladie des petits vaisseaux cérébraux et neurodégénérescence »
Pr Stéphanie DEBETTE (APHP, Sorbonne Université) & Pr Hugues CHABRIAT (APHP, Sorbonne Université)
Génétique des formes monogéniques et multifactorielles, recherche de biomarqueurs d'imagerie et moléculaires de la maladie des petits vaisseaux cérébraux et relation entre les processus neurovasculaires et neurodégénératifs.

« Physiologie moléculaire de la fonction présynaptique »
Jaime DE JUAN-SANZ (CNRS) *Dysfonctionnements mitochondriaux à l'origine de l'épilepsie.*

« Neuroingénierie des systèmes pour modéliser et interfacer les réseaux cérébraux »
Fabrizio DE VICO FALLANI (INRIA) *Développement des interfaces cerveau-ordinateur pour comprendre les fonctions cérébrales et pallier leurs dysfonctionnements.*

« Développement et dysfonctionnement cérébral dans les maladies neurogénétiques »
Pr Alexandra DURR (APHP, Sorbonne Université) & Sandrine HUMBERT (Inserm) *Mécanismes physiopathologiques des dégénérescences spinocérébelleuses et de la maladie de Huntington.*

« Gut-brain axis communication and physiology »
Dafni HADJIECONOMOU (Inserm)
Connectivité et plasticité de l'axe intestin-cerveau lors de variations métaboliques tels que l'obésité ou l'activité physique.

« Développement du cerveau »
Bassem HASSAN (Inserm) *Formation des neurones et des réseaux neuronaux au cours du développement cérébral.*

« Interfaces neurovasculaires dans les tumeurs et malformations vasculaires cérébrales »
Emmanuelle HUILLARD (CNRS) & Dr Mathieu PEYRE (APHP, Sorbonne Université) *Structure et fonction des interfaces neuro-vasculaires dans le contexte des malformations vasculaires et des tumeurs cérébrales.*

« Circuits neuronaux et dynamiques cérébrales »
Nikolas KARALIS (Inserm)
Influence des neuromodulateurs comme la dopamine ou la sérotonine sur les états internes, peur, joie ...

« Fonctions cognitives et pathologies du cortex préfrontal »
Pr Richard LEVY (APHP, Sorbonne Université) & Emmanuelle VOLLE (Inserm) *Etude des fonctions préfrontales et de leur impact dans les pathologies affectant les lobes frontaux.*

« Neurochirurgie expérimentale »
Brian LAU (CNRS) & Pr Carine KARACHI (APHP, Sorbonne Université) *Anatomie de la région sous corticale et physiologie des réseaux cérébraux impliqués dans le contrôle moteur.*

« Epilepsie Clinique et Expérimentale »
Pr Vincent NAVARRO (APHP, Sorbonne Université) & Jean-Christophe PONCER (Inserm) *Mécanismes physiopathologiques des épilepsies focales, syndromes épileptiques sévères, et développement de nouvelles thérapies.*

« Motivation, Cerveau & Comportement »
Mathias PESSIGLIONE (Inserm) & Jean DAUNIZEAU (Inserm) *Mécanismes cérébraux qui motivent le comportement, dans les conditions normales et dans les pathologies neurologiques et psychiatriques.*

« Maladie d'Alzheimer, maladies à prions »
Marie-Claude POTIER (CNRS) & Pr Stéphane HAIK (APHP, Sorbonne Université) *Mécanismes moléculaires impliqués dans l'initiation et la progression de la maladie d'Alzheimer et des maladies à prions.*

« Du mouvement à la cognition : études des troubles moteurs »
Pierre POUGET (CNRS) & Pr Emmanuel FLAMAND-ROZE (APHP, Sorbonne Université) *Mécanismes du contrôle moteur et cognitif dans les troubles du développement et acquis.*

« Mécanismes cellulaires des processus sensoriels »
Nelson REBOLA (CNRS)
Comprendre comment la diversité des propriétés biophysiques et la densité synaptique des récepteurs NMDA influencent l'intégration de l'information sensorielle.

« Laboratoire de Plasticité Cérébrale »
Nicolas RENIER (Inserm)
Technologies innovantes d'imagerie cérébrale en 3D et d'outils génétiques pour étudier l'interaction des neurones et du système vasculaire au cours des processus de plasticité.

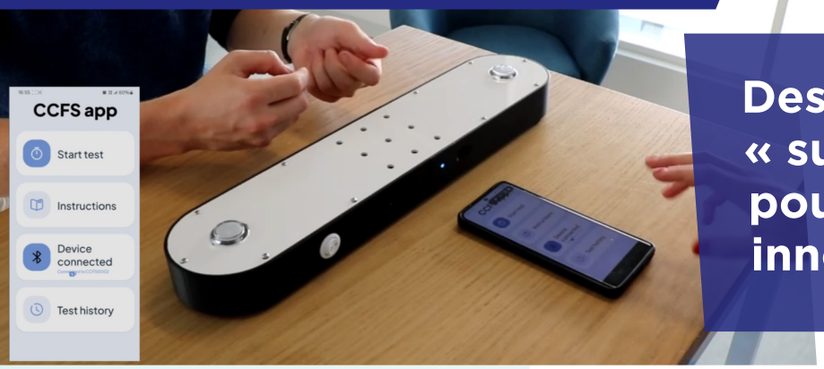
« Croyance et prise de décision »
Liane SCHMIDT (Inserm) & Pr Philippe FOSSATI (APHP, Sorbonne Université)
Mécanismes de contrôle cognitifs, intégration des signaux externes et internes et influence sur le comportement dans la dépression et l'obésité.

« Neurophysiologie de la cognition sociale »
Julia SLIWA (CNRS)
Représentations cérébrales des interactions sociales et de la perception des individus.

« La réparation dans les pathologies démyélinisantes : de la biologie à l'application clinique »
Pr Bruno STANKOFF (APHP, Sorbonne Université)
Mécanismes de réparation de la myéline dans le cerveau et la moelle épinière dans la sclérose en plaques et les maladies démyélinisantes.

« Navigation, Intégration Sensori-motrice et Interactions Corps Cerveau »
Claire WYART (Inserm) *Effets des réseaux neuromodulateurs issus du cerveau ou de la moelle épinière sur la locomotion et la posture.*

« Métabolisme, Immunité et Neurodégénérescence »
Violetta ZUJOVIC (Inserm) & Dr Fanny MOCHEL (APHP, Sorbonne Université)
Impact des cellules immunitaires innées et adaptatives dans la sclérose en plaques et les maladies neurométaboliques.



Des dispositifs « sur mesure » pour une recherche innovante

Créée en janvier 2022, la plateforme RnD Unit F.P.Journe a pour mission de développer des équipements innovants pour les chercheurs de l'Institut afin de les accompagner dans la levée d'obstacles technologiques et contribuer à faire avancer la recherche. Dotée aujourd'hui de 3 ingénieurs à plein temps et d'équipements de pointe acquis grâce au soutien d'un généreux mécène - la Manufacture genevoise F.P.Journe de haute horlogerie, partenaire de l'Institut du Cerveau depuis plus de 20 ans - la plateforme a aujourd'hui la capacité de répondre aux nombreuses demandes de chercheurs avec actuellement plus de 10 projets en cours et déjà de belles réalisations.

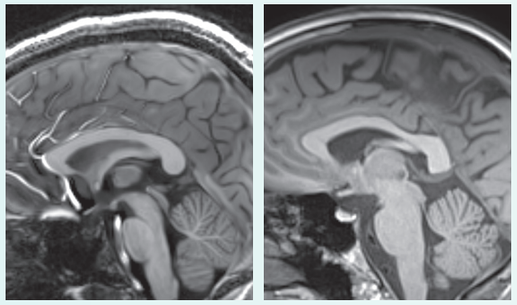
La plateforme est aujourd'hui équipée d'outils dédiés au prototypage, tels qu'une découpeuse laser et des imprimantes 3D de dernière génération. Un centre d'usinage de précision pour travailler sur une large gamme de matériaux, du plastique à l'aluminium, en cours d'acquisition offrira une précision bien supérieure à celle des imprimantes 3D, permettant ainsi aux ingénieurs de tester des conceptions complexes et ambitieuses.

À la demande de l'équipe de recherche du Pr Alexandra Durr, la plateforme a développé un boitier de test connecté à une application smartphone, permettant de mesurer la sévérité du syndrome cérébelleux observé dans les maladies affectant le cervelet comme les ataxies. Cet outil permet aux neurologues d'enregistrer et de déterminer de façon reproductible l'évolution d'un score de rapidité et de dextérité, pour un même patient au cours de l'évolution de sa maladie ou de comparer ce score entre les patients.

La technologie des organoïdes est un outil puissant pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et tester des molécules en cours de développement sur des cellules issues de patients. La plateforme RnD Unit F.P.Journe a été sollicitée par plusieurs équipes de recherche de l'Institut pour concevoir un automate adapté à cette technologie permettant de standardiser la culture des cellules issues de patients différents mais également de limiter le risque de contamination inhérente à l'intervention de l'expérimentateur.

IMAGERIE PAR RÉSONNANCE MAGNÉTIQUE (IRM) 7T : PREMIÈRES IMAGES

Une IRM 7 Tesla de dernière génération a rejoint la plateforme de neuro-imagerie de l'Institut du Cerveau en juin 2024. Après deux mois et demi de mise en route et de calibrage, cet équipement d'exception a accueilli des premiers volontaires sains à l'automne, une fois les autorisations nécessaires obtenues. Voici l'une des premières images réalisées (à gauche), mise en parallèle avec une image équivalente obtenue par une IRM 3 Tesla (à droite). Ayant un temps d'acquisition réduit, l'IRM 7 Tesla offre également une résolution et un contraste améliorés, en particulier dans les régions profondes du cerveau, et bien d'autres innovations d'imagerie. Cet outil technologique de pointe ouvre ainsi des perspectives inédites pour la recherche en neurosciences.



IRM 7T

IRM 3T

Fabrizio de Vico Fallani devant l'œuvre de Florian Zumbrunn

Des données de la recherche à l'art génératif

À travers une collaboration unique entre le chercheur et chef d'équipe à l'Institut du Cerveau Fabrizio de Vico Fallani et l'artiste Florian Zumbrunn, les données cérébrales issues de la recherche scientifique prennent vie sous forme d'œuvres d'art. Une rencontre fascinante où la technologie devient un pont entre innovation médicale et création artistique.

Fabrizio, quel est l'objectif de votre projet de recherche et quelles données générez-vous ?

F.D.V.F. Après un accident vasculaire cérébrale (AVC), on perd la capacité à bouger mais pas la capacité à imaginer. Lorsqu'on imagine un mouvement, notre cerveau génère la commande cérébrale associée au mouvement. Au cours de ces dernières années, nous avons développé à l'Institut du Cerveau, une interface cerveau-machine dite non invasive, capable de détecter cette commande cérébrale et de la transformer en commande réelle. Notre ambition est d'utiliser cette technologie pour stimuler la récupération motrice des patients après un AVC, c'est-à-dire rétablir une communication efficace entre le cerveau et le membre paralysé.

Pouvez-vous nous expliquer comment fonctionne cette interface cerveau-machine non invasive ?

F.D.V.F. Cette interface repose sur l'électroencéphalographie, ou EEG, qui permet d'enregistrer l'activité électrique des neurones. Nous utilisons des électrodes placées sur le cuir chevelu pour capter ces signaux cérébraux. C'est comme si ces électrodes correspondent à des instruments musicaux différents. Ils interagissent entre eux et génèrent des signaux différents pour former une musique harmonieuse. Il est possible de transcrire tous ces signaux sous forme de série numériques ce qui compose une véritable partition cérébrale.

Ces données sont donc essentiellement scientifiques. Comment avez-vous eu l'idée d'en faire un pont avec l'art ?

F.D.V.F. C'est en rencontrant Florian que cette idée a pris forme. Il m'a montré comment les données, que nous percevons comme purement scientifiques, pouvaient être réinterprétées pour devenir une matière artistique.

Florian, comment une partition numérique devient-elle une œuvre d'art ?

F. Z. En discutant avec Fabrizio, nous nous sommes rendu compte que nos travaux avaient un point commun : des données chiffrées.

Je commence en général chaque œuvre en créant un système chiffré qui va répondre à un certain nombre de règles. Ce système inclut une part d'aléatoire tout en étant structuré : c'est un algorithme. Une fois que la théorie est mise en place, s'opère un processus itératif. L'algorithme va me surprendre dans le sens où dans une même journée, je vais voir cent à cinq cents œuvres se créer devant moi.

Florian, qu'est-ce qui différencie ce projet d'autres œuvres que vous avez pu réaliser ?

F. Z. Ce qui rend cette collaboration unique, ce sont les données elles-mêmes. Elles ne sont pas générées par un simple programme informatique mais par l'activité cérébrale humaine. Cela donne une dimension plus organique et émotionnelle à mes œuvres. En travaillant avec ces données, je sens que je me connecte directement à l'humain derrière l'algorithme.

Pour en savoir plus sur nos collaborations mêlant art et science, nous vous invitons à consulter la page 15 de votre *Synapse*.

Mobiliser son réseau : être ambassadrice selon Alexandra Curiel-Joffo

Intimement touchée par le glioblastome, Alexandra mobilise depuis plusieurs mois son réseau au profit de l'Institut du Cerveau. Grâce à son engagement, elle a d'ores et déjà collecté plus de 150 000 € et près de 350 000 $ pour financer un projet de recherche international mené conjointement par le Dr Mehdi Touat, neuro-oncologue à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière et co-chef d'équipe à l'Institut du Cerveau, et le Dr Keith Ligon de la Harvard Medical School. Une énergie exemplaire.

Vous avez souhaité œuvrer en collectant des fonds pour la recherche sur le glioblastome. Quelles sont les raisons de cet engagement ?

Mon mari, Franck, est décédé à 51 ans de ce cancer cérébral incurable dont l'espérance de vie de 12 à 14 mois reste inchangée depuis des décennies. Malgré des soins médicaux de qualité et plusieurs protocoles, Franck est parti en un an. Son médecin, le Dr Touat m'a parlé de son projet de recherche fondamentale sur les glioblastomes. J'ai immédiatement souhaité m'engager pour en accélérer le démarrage.

En tant qu'ambassadrice, vous avez créé un lien particulier avec l'Institut. Qu'est-ce qui vous a marqué ?

J'ai été impressionnée par le professionnalisme, l'implication et l'efficacité des équipes de l'Institut, qu'il s'agisse des chercheurs, de l'équipe philanthropie ou du Président, le Pr Gérard Saillant. Toute l'organisation est centrée sur une recherche de pointe au service des patients, avec une ouverture internationale et un esprit collaboratif exceptionnels. La recherche sur le glioblastome en est une illustration parfaite : elle réunit des équipes pluridisciplinaires de l'Institut et de la Harvard Medical School pour développer de nouvelles approches thérapeutiques. Sur le plan personnel, j'ai aussi été touchée par l'ouverture d'esprit et la gentillesse des équipes après le décès de mon mari. Elles ont accueilli avec enthousiasme mes initiatives, consacrant du temps à mes actions sans garantie sur les fonds récoltés.

Quelles actions avez-vous mises en place avec l'Institut pour solliciter votre réseau ?

J'ai commencé par une page de don web que j'ai largement diffusée auprès de ma famille, de mes amis et de mes relations professionnelles. Avec des amis proches, j'ai organisé un cocktail de levée de fonds à New York. Entendre parler de l'Institut et des recherches en cours directement par les médecins et les chercheurs a eu un impact très fort sur les participants. Les équipes de l'Institut m'ont beaucoup aidée dans l'organisation, prenant en charge le suivi des donateurs, les invitations, les mailings, les remerciements et le reporting. C'est pourquoi, je prévois d'organiser d'autres cocktails à Paris, Londres et New York en 2025, un gala de charité en 2026 et j'ai déjà d'autres idées pour 2027.

Grâce à vous, ce projet de dimension internationale a reçu des dons de France, d'Europe et des États-Unis. Pourquoi était-ce important pour vous d'agir au-delà des frontières ?

Cette maladie touche des personnes dans le monde entier, avec les mêmes conséquences dramatiques et le même sentiment d'impuissance face à l'absence de traitement. De plus, ayant de la famille et des amis à l'étranger, beaucoup ont contribué financièrement et accepté de m'aider à aller plus loin. Dans les pays anglo-saxons, la culture du don est assez répandue. L'Institut a facilité mon action par sa fondation de droit américain et par ses partenariats à l'étranger qui permettent la défiscalisation des dons dans plusieurs pays (Europe, Royaume-Uni, Suisse, Hong Kong…).

Pour toutes informations sur les dons, la défiscalisation en France ou à l'International ou si vous souhaitez également être ambassadeur et mener une collecte.

VOTRE CONTACT DÉDIÉ
au Bureau du Cercle des Amis

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

Collectif Obvious : une œuvre d'art unique à acquérir au profit de l'Institut

Pour célébrer le centenaire du *Manifeste du surréalisme*, le collectif français Obvious s'associe à l'Institut du Cerveau pour explorer les liens entre l'art, la science et l'esprit humain. À travers la série d'œuvres IMAGINE, Obvious repousse les frontières de la créativité en générant des images directement issues de l'activité cérébrale grâce à un procédé novateur : le Mind-to-Image.

Fruit de sessions intensives d'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) aux côtés des experts de l'Institut, ces œuvres traduisent les ondes cérébrales des artistes en images interprétées par des algorithmes d'intelligence artificielle.

L'une des œuvres issues de cette collaboration est mise en vente au profit des recherches menées au sein de l'Institut. Offerte par Obvious, cette pièce unique, dont le prix de départ est fixé à 20 000 €, illustre la puissance du dialogue entre l'humain et la machine.

Pour se porter acquéreur de l'œuvre*, contacter le Bureau du Cercle des Amis sur cercle@icm-institute.org ou au +33 (0)1 57 27 40 32

**S'agissant de l'achat d'une œuvre d'art, la transaction ne permet pas l'édition d'un reçu fiscal. 100 % du prix de vente viendra en soutien de l'Institut du Cerveau.*

F.A.Q.

Je souhaite soutenir les travaux des chercheurs de l'Institut du Cerveau. Pourrais-je déduire mon don de mon IFI ?

Bien entendu. L'Institut du Cerveau est une fondation reconnue d'utilité publique. À ce titre, 75 % du montant de votre don sont déductibles de l'IFI (dans la limite de 50 000 € déduits). Un don de 66 670 € permet d'atteindre la réduction d'impôt maximale au titre de l'IFI. Votre don doit nous parvenir avant la date limite de déclaration de votre zone. Pour vous accompagner dans votre générosité et vous conseiller, le Bureau du Cercle des Amis reste à votre disposition : **cercle@icm-institute.org** - **+33 (0)1 51 27 40 32**.

Suis-je obligé de joindre mon reçu fiscal à mes déclarations d'impôts ?

Non, vous n'avez pas besoin de joindre votre attestation fiscale à votre déclaration. Vous devez simplement la conserver dans le cas où l'administration fiscale vous la demanderait dans le cadre d'un contrôle.

Institut du Cerveau ICM — 10 ANS

Parce qu'1 personne sur 8
est touchée par une maladie du cerveau,

donnez-nous les moyens de chercher, trouver, guérir.

Maladie d'Alzheimer, de Parkinson, AVC, tumeurs cérébrales, maladie de Charcot, mais aussi sclérose en plaques, dépression, épilepsie… Défi médical de notre siècle, les maladies du cerveau peuvent tous nous toucher de près ou de loin, aujourd'hui ou demain. Pour faire de nouvelles découvertes, mettre au point des traitements innovants et vaincre ces maladies, les 900 chercheurs de l'Institut du Cerveau sont mobilisés. En les soutenant par un don, donnez-leur les moyens de protéger ce que nous avons de plus précieux : notre cerveau.

© Adobestock / megavic93

Faites un don sur > institutducerveau.org

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

BULLETIN DE SOUTIEN

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

Cercle des Amis de l'Institut du Cerveau

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

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

REDUCTION FISCALE IFI DE 75 %
Un don de 10 000 € ne coûte que 2 500 €

☐ **M^me^** ☐ **M.** ☐ **M. et M^me^**

Nom : ..... **Prénom :** .....
Adresse : .....
Code postal : ..... **Ville :** .....
E-mail : ..... @ .....

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

Vous souhaitez faire un don au titre de votre entreprise ?
Merci d'indiquer le numéro de SIREN et la raison sociale de votre entreprise : .....

label DON EN CONFIANCE

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

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

GDO69