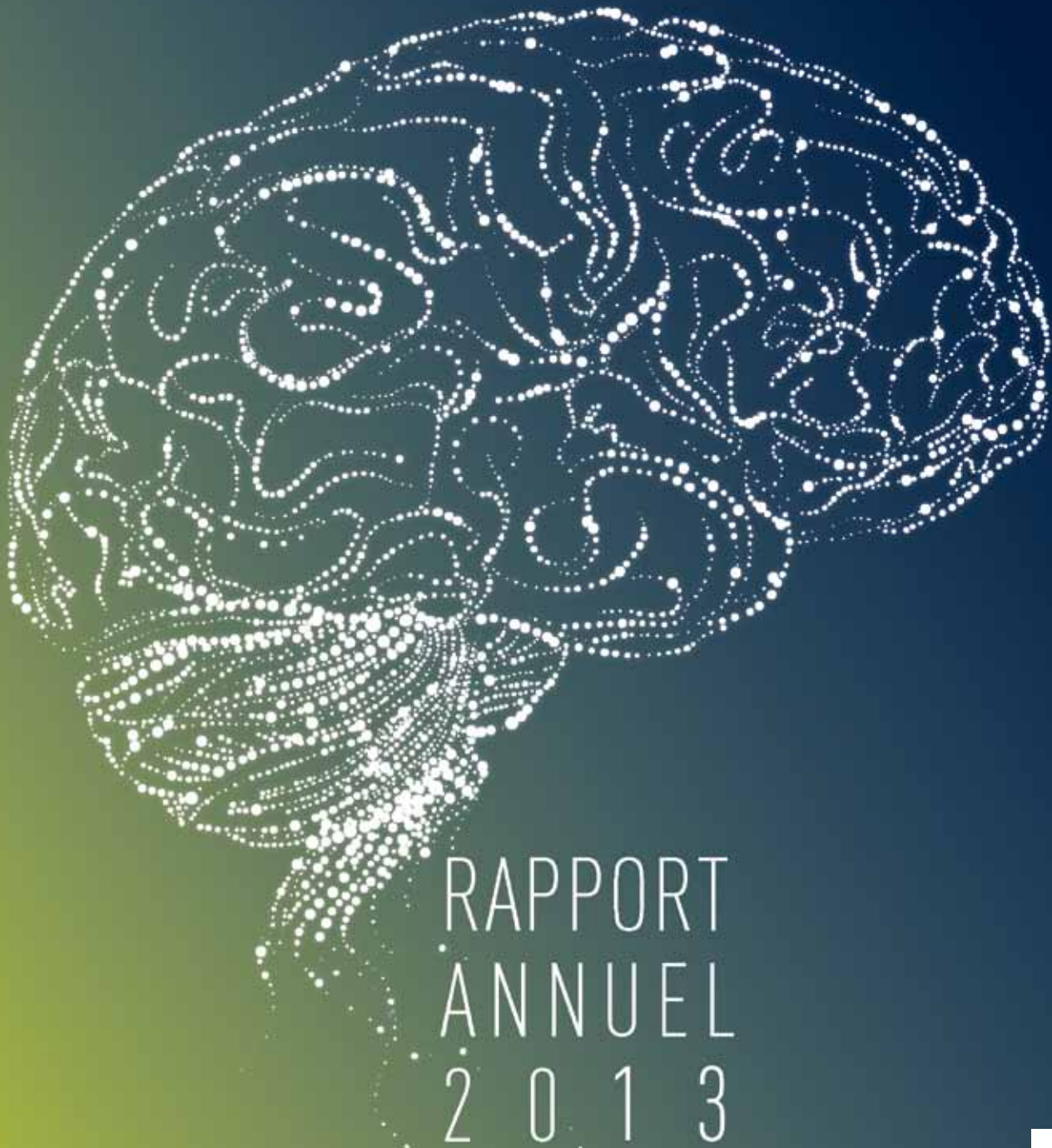


# INSTITUT DU CERVEAU ET DE LA MOELLE ÉPINIÈRE



RAPPORT  
ANNUEL  
2 0 1 3

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



# SOMMAIRE

P 25 - L'IHU-A-ICM

---

P 35 - CHERCHER, TROUVER, GUERIR

---

P 93 - LES APPLICATIONS DE LA  
RECHERCHE

---

P 99 - LES CHIFFRES CLEFS

---

P 105 - GOUVERNANCE, CONTROLE ET  
TRANSPARENCE

---

P 113 - LA VIE DE L'ICM

---

P4 - ÉDITOS

Mot d'introduction du Président  
et du Directeur Général de l'ICM

P9 - L'année 2013

Présentation des cinq temps forts, faits marquants  
de l'année et des principales avancées scientifiques

1

- ① - Faits Marquants
- ② - Les principales publications

2

- ① - Les axes et les équipes de recherche
- ② - Les plateformes technologiques et banques de données
- ③ - Le Centre d'Investigation Clinique- CIC

3

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

4

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

5

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

6

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

# EDITO

2013 a été une année riche en avancées dans l'ensemble de nos secteurs d'activités.

Ceci a été rendu possible grâce à la mobilisation de tous : donateurs, chercheurs, décideurs. L'ICM est une réalité : nous allions désormais une gestion quotidienne de la recherche et de ses applications en restant concentrés sur les objectifs de l'avenir.

Ensemble, nous continuons **notre combat contre les maladies du cerveau et de la moelle épinière.**

- La recherche translationnelle s'est développée grâce aux 600 chercheurs de l'Institut et des **avancées scientifiques importantes sur les maladies neurodégénératives ont été réalisées.** L'engagement commun des chercheurs dans la lutte contre les maladies neurologiques s'est poursuivi et la qualité de leurs travaux, les prix qui leur ont été décernés et les financements français ou européens dont ils bénéficient attestent de l'excellence scientifique de l'Institut. En 2013 par exemple, une équipe de l'ICM a identifié une protéine permettant de mieux diagnostiquer la sclérose latérale amyotrophique et de pouvoir identifier un traitement. Une autre équipe a significativement avancé dans la compréhension de la sclérose en plaques et la réparation myélinique en identifiant un composé essentiel à la communication entre les neurones dont l'altération est justement la cause de cette pathologie (1). Des chercheurs de l'ICM ont également identifié un nouveau gène associé à une forme héréditaire d'épilepsie (24). Enfin, une équipe a identifié un moyen permettant de prédire la survenue des crises épileptiques chez les patients (36). **Ces avancées sont considérables et permettent enfin de construire et résoudre cet immense puzzle que représente le cerveau.**

- 2013 a également été une année marquante dans le **déploiement des essais cliniques**, incluant plus de 400 patients intégrés au sein de 77 protocoles de recherche. Fin 2013 s'est achevé l'essai thérapeutique d'un médicament neuroprotecteur innovant réalisé grâce aux venins d'abeilles et destiné à soigner la maladie de Parkinson. Le Centre d'Investigation Clinique de l'ICM a participé au développement d'un outil d'écriture avec les yeux : ce système pourra améliorer les conditions de vie de patients atteints de paralysie des membres. Enfin, un effort particulier est fait pour les maladies rares : maladie de Pompe, maladie de Huntington, ataxies cérébelleuses, canalopathies...

**Nous sommes convaincus que les études simultanées et la recherche multidisciplinaire, permettront de prévenir, guérir et réparer l'ensemble des maladies du cerveau et de la moelle épinière.**

De plus, en juin 2013, nous avons eu le plaisir d'inaugurer l'incubateur, pépinière d'entreprises iPEPS-ICM. Cette

structure bénéficie de la présence, dans un même écosystème, de chercheurs, cliniciens et entreprises, afin de devenir un accélérateur de recherche et de mise au point de nouvelles thérapies. iPEPS-ICM accueille aussi bien des entreprises de thérapeutique, dispositifs médicaux, que de e-santé et diagnostic... là encore, le décloisonnement est source de potentiels partenariats de créativité, avec un seul objectif commun : **Améliorer la prise en charge des patients et leur proposer de nouveaux traitements dans les meilleurs délais.** L'ICM unit ainsi les forces d'institutions de pointe dans le domaine des Neurosciences en France : l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), l'IHU-A-ICM, l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) ; l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) et le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), avec celles de jeunes entreprises et d'acteurs majeurs de l'innovation biomédicale.

L'intégralité de ces découvertes et de ces actions a été menée 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, 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 dans ce rapport annuel le compte d'emploi des ressources et une présentation détaillée des comptes annuels de l'Institut.

**1 personne sur 8 sera un jour atteinte d'une maladie du cerveau ou de la moelle épinière.** Face à un tel défi, seul un modèle d'innovation ouvert et multidisciplinaire permet d'augmenter les chances de succès. La vision fondatrice de l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière est que le **chemin vers de nouvelles solutions pour les malades doit venir du mariage réussi entre les meilleurs acteurs de la recherche institutionnelle et ceux du privé.**

Merci d'être fidèle à nos côtés et d'imaginer avec nous la médecine de demain.

Professeur  
Gérard Saillant  
Président de l'ICM



EDITO



En quelques années, l'ICM est devenu un acteur clé de la recherche sur le système nerveux et ses maladies comme en attestent les nombreuses avancées scientifiques et médicales résumées dans les faits marquants de l'année 2013.

2013 a été l'année de l'évaluation de l'Institut par l'AERES (Agence d'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur) ainsi que par les tutelles académiques (CNRS, Inserm, Université Pierre et Marie Curie) dans la foulée de la visite de notre Conseil scientifique international. Je me réjouis des avis très favorables rendus par ces instances qui conduisent à la création d'une nouvelle unité de recherche ICM forte de 25 équipes en 2014. Le nouvel Institut a pu ainsi renforcer certaines thématiques telles que la recherche sur les maladies neurodégénératives (sclérose latérale amyotrophique), la cognition (interactions sociales et psychiatrie) ou la neuroimagerie (anatomie computationnelle). Cette dynamique se poursuivra en 2014-2015 avec le recrutement d'une ou plusieurs nouvelles équipes dans le cadre d'un appel d'offres international conjoint avec l'IHU-A-ICM (Institut des Neurosciences translationnelles). Grâce à ce dernier, les plateformes technologiques au service des chercheurs ont été renforcées avec la création d'une plateforme de bioinformatique et biostatistiques, l'implantation d'une plateforme d'électrophysiologie pour tester rapidement les conséquences des mutations dans des canaux ioniques, par exemple ou l'acquisition de nouveaux systèmes pour analyser le comportement chez les rongeurs.

Nous avons lancé à la fin de l'année, le **programme ICM 2020** pour élaborer une vision stratégique partagée par l'ensemble des acteurs de l'Institut. L'objectif est de finaliser en 2014 une feuille de route déclinée selon 3 axes : la stratégie scientifique, la mobilisation de toutes les parties prenantes et la pérennisation du modèle économique de l'Institut. Nous savons déjà que la vision d'un Institut de recherche sur le système nerveux, engagé dans la lutte contre ses maladies et fondé sur **l'excellence, l'innovation, la performance, la pluridisciplinarité, les collaborations internes et la grande qualité des plateformes technologiques** est partagée par ses acteurs. Nous souhaitons maintenant mettre en œuvre les actions nécessaires pour renforcer les interactions internes et le sentiment d'appartenance, développer la notoriété et le rayonnement international.

La politique d'alliances européennes commence à porter ses fruits avec **l'augmentation des projets européens** auxquels l'ICM participe aux côtés de ses principaux partenaires stratégiques que sont *l'Institute of Neurology* (UCL, Londres, Royaume-Uni) et le *DZNE* (Helmholtz, Allemagne). Les échanges et collaborations

se développent également à l'**international** avec le *Sandler's Institute* (UCSF, San Francisco, États-Unis), le *Montreal Neurological Institute and Hospital* (McGill, Montréal, Canada) ou le *Florey Institute* (Melbourne, Australie), pour ne citer que quelques exemples.

Par ailleurs, les chercheurs bénéficient d'une animation scientifique et culturelle de très haut niveau avec des conférences nombreuses et des invités prestigieux. Avec l'IHU-A-ICM, une école d'été annuelle est en cours de création pour renforcer le rayonnement international et le rôle de formation de l'Institut.

La pépinière de l'ICM (iPEPS-ICM) rencontre également un succès grandissant avec une quinzaine d'entreprises innovantes déjà installées à la fin de l'année qui travaillent en collaboration avec les chercheurs de l'Institut dans des domaines très variés. Cet écosystème d'innovation local combiné à la croissance des partenariats industriels doit accélérer l'arrivée des applications de la recherche sur le marché.

L'ICM est donc en bonne voie pour devenir un **Institut de recherche incontournable** capable de dépasser les frontières de la connaissance et de conduire de l'innovation à ses applications pour le plus grand bénéfice des patients.

Je voudrais remercier chaleureusement tous ceux qui nous font confiance et nous soutiennent (fondateurs, amis de l'ICM, donateurs, mécènes, Institutions, partenaires...) pour leur fidélité à nos côtés et leur contribution à la mise en œuvre d'une politique scientifique que nous souhaitons très ambitieuse.

Professeur  
Alexis Brice  
Directeur Général de l'ICM







# FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2013



## I. MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Les maladies neurodégénératives 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 qui entraîne une augmentation du nombre de patients atteints de maladies neurodégénératives. Le challenge que représente ces maladies réside dans leur complexité et leur variabilité. L'utilisation du singulier est souvent trompeuse. Par exemple, le label "maladie de Parkinson" correspond à des atteintes qui ont certes des caractéristiques communes mais qui varient malgré tout beaucoup d'un patient à l'autre. La première force de l'Institut

du Cerveau et de la Moelle épinière est de disposer de **multiples approches** (génétique, biochimie, électrophysiologie, imagerie etc...) qui permettent de décrire avec le plus de détails possible les différents mécanismes à l'oeuvre dans ces maladies. L'intégration de l'Institut au coeur du site de la Pitié-Salpêtrière lui donne par ailleurs accès à de très grandes bases de données cliniques qui permettent **d'appréhender la variabilité de ces mécanismes**. L'objectif est de développer une médecine personnalisée, adaptée à chaque cas pour une efficacité maximale. **L'excellence des chercheurs et cliniciens de l'ICM permet de mettre ce riche environnement scientifique pleinement à profit pour les patients.**

### 1. MALADIE DE PARKINSON ET AUTRES PATHOLOGIES PROVOQUANT UN HANDICAP MOTEUR

Les maladies neurodégénératives ont pour caractéristiques communes de toucher directement les neurones plutôt que les cellules qui constituent leur environnement structural et métabolique. Celles présentées ici affectent plus spécifiquement les systèmes neuronaux responsables des mouvements, même si d'autres capacités cognitives peuvent être touchées (langage, mémoire...). **La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)** - ou maladie de Charcot (maladie éponyme ; Fondateur de la neurologie moderne, Jean-Martin Charcot est un des plus illustres médecins français de la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle) - affecte les motoneurons, 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. En 2013, l'équipe de **Bertrand Fontaine et Sophie Nicole** a établi un lien entre l'expression d'une protéine dans le muscle et la sévérité de la progression de la paralysie due à la SLA. Cette protéine pourrait être à la fois un biomarqueur permettant de mieux diagnostiquer la maladie et une cible de traitement (1). L'équipe de **Séverine Boillée** accompagne l'ICM dans son combat contre la maladie. L'équipe s'intéresse en particulier au rôle des processus inflammatoires. Dans la SLA comme dans toutes les maladies neurodégénératives, une réponse

# DE L'ANNÉE 2013

immunitaire est observée dans le système nerveux central. Cependant, dans l'ensemble de ces maladies une question primordiale et non élucidée est de comprendre comment cette réaction immunitaire peut devenir délétère et donc participer à la mort neuronale. Sachant que ces cellules sont impliquées dans la phase progressive de la maladie, une meilleure compréhension des interactions entre cellules de l'immunité et motoneurones pourrait ainsi présenter un intérêt thérapeutique pour ralentir la progression de la SLA. Pour ce projet, l'équipe de **Séverine Boillée** utilise des données génétiques provenant de patients afin de connaître les particularités de ces différentes mutations et les mécanismes qui leur sont associés en créant des modèles animaux de la maladie. L'équipe utilise aussi des tissus et cellules provenant de patients afin de confirmer la pertinence de ces mécanismes pour la maladie humaine. Elle développe notamment des modèles en culture utilisant des cellules souches pluripotentes induites obtenues à partir de cellules de peau de patients SLA et transformées en motoneurones ou cellules de leur environnement afin de déterminer les facteurs qui influencent leur survie.

En 2013, l'équipe a justement clarifié le rôle de la protéine C1q, un des facteurs initiateurs du système du complément impliqué dans la réponse immunitaire. De nombreux travaux suggéraient jusqu'alors que cette protéine jouait un rôle délétère et les travaux de l'équipe ont montré que cette voie n'était pas impliquée dans la neurotoxicité associée à la maladie, mais qu'au contraire, elle pourrait même avoir des effets neuroprotecteurs. Or, les chercheurs

ont montré que des souris modélisant la SLA et génétiquement modifiées pour qu'elles n'expriment pas C1q ne présentaient aucune amélioration et même plutôt une aggravation de leur état (2). Ces travaux remettent ainsi en cause l'hypothèse des effets nuisibles de la protéine.

L'équipe a aussi identifié 4 nouvelles mutations dans le gène SQSTM1 (codant pour la protéine p62) impliqué dans la maladie (3), et a par ailleurs établi le lien entre les formes mutées du gène et l'accumulation de la protéine dans les motoneurones (4). Ces travaux ouvrent de nouvelles portes vers la compréhension des processus pathologiques de la SLA.

Au cours des dernières années des progrès majeurs concernant la génétique de la SLA ont vu le jour. Notamment, la découverte du gène C9orf72 représente la cause génétique la plus fréquente pour la SLA et pour la démence fronto-temporale (DFT), une pathologie neurologique fréquemment associée à la SLA. En 2013, l'équipe de **Edor Kabashi** a démontré que les niveaux de C9orf72 sont réduits chez les patients de la SLA porteurs d'une expansion de répétitions du même gène (5). De plus, son équipe a contribué de façon cruciale au domaine grâce au développement du premier modèle animal vertébré de cette déficience génétique, c'est-à-dire le knock-down de l'expression de C9orf72 chez le poisson zèbre (6). En collaboration avec le laboratoire d'**Alexis Brice**, l'équipe d'**Edor Kabashi** a déterminé la fréquence de plusieurs causes génétiques, dont SQSTM1, dans les populations de patients touchés par la SLA et la démence fronto-temporale. De plus, son laboratoire a caractérisé les causes génétiques des pathologies



touchant les motoneurones, dont GBA2 et VAPB (7). Finalement, l'équipe d'Edor Kabashi a identifié le stress du réticulum endoplasmique (ER) en tant que mécanisme moléculaire majeur contribuant à la SLA. Par conséquent, les composés connus pour leur effet inhibiteur sur les stress du ER, par exemple le salubrinal et le guanabenz, atténuent la toxicité dans les modèles de poisson zèbre de cette pathologie (8,9,10).

**La maladie de Parkinson** handicape elle aussi les mouvements. Elle concerne 1% des personnes de plus de 65 ans. Elle est d'abord associée à des symptômes moteurs spécifiques qui ne sont pas dus à l'atteinte des motoneurones comme dans la SLA mais à la mort progressive de neurones d'une région profonde du cerveau, la substance noire. Ces neurones dits dopaminergiques produisent et utilisent la molécule de dopamine (neurotransmetteur) pour communiquer entre eux. Si les médecins savent en partie traiter les symptômes moteurs des patients avec des médicaments qui remplacent la dopamine, ces traitements restent symptomatiques et on ne sait pas empêcher la mort neuronale elle-même. Par ailleurs, cette dégénérescence neuronale ne touche pas que la substance noire, et elle n'est malheureusement pas non plus limitée aux neurones dopaminergiques, ou au système moteur. Les équipes de l'ICM effectuent un énorme travail de recherche fondamentale afin de mieux comprendre les mécanismes de la mort neuronale pour parvenir à des traitements efficaces. Le groupe **d'Alexis Brice** développe une approche intégrée de la maladie de Parkinson, de ses bases génétiques à ses mécanismes physiopathologiques. L'équipe utilise un large panel de méthodes

expérimentales in vivo et in vitro (en dehors de l'organisme) dans des systèmes cellulaires (les neurones sont un type particulier de cellules). 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. Ces biomarqueurs permettent d'attaquer le problème à la racine, pour mieux comprendre la maladie et protéger les patients le plus tôt possible. Un autre défi concerne la variabilité des causes et conséquences de la maladie de Parkinson, chaque patient étant un cas à part. En 2013, les chercheurs avec **Suzanne Lesage** ont ainsi découvert une mutation génétique associée à une variante grave de la maladie, évoluant rapidement et touchant des régions profondes sous-corticales dont la substance noire et les ganglions de la base, ainsi que le cortex (surface du cerveau faite de matière grise comme ces régions profondes) dans une région motrice (11). Le code génétique est l'une des bases du fonctionnement des cellules et donc des neurones, c'est à partir des gènes que sont produites les protéines qui régulent ce fonctionnement. Ce type de travaux associant un gène à la maladie peut donc mener à l'élucidation des mécanismes par lesquels cette dernière se développe. Justement, en 2013, l'équipe avec **Olga Corti** a contribué à mieux comprendre le rôle de protéines produites par des gènes mutés dans la maladie de Parkinson. Ces protéines régulent le "contrôle-qualité" des mitochondries, de petits organites de la cellule qui permettent d'utiliser l'oxygène que nous respirons pour produire de l'énergie, et l'équipe a identifié un nouveau mécanisme impliqué dans le maintien de

# DE L'ANNÉE 2013

cette fonction. Sous leurs formes mutantes, ces protéines entraîneraient l'accumulation de mitochondries déficientes provoquant la mort des neurones (12). L'équipe d'**Etienne Hirsch** s'intéresse elle aussi à la maladie de Parkinson. Au cours de l'année 2013, elle a pu montrer l'effet protecteur de deux molécules sur les neurones dopaminergiques, la lactoferrine et l'apamine (13,14). Le cas de l'apamine est révélateur du caractère aléatoire de la recherche : issue du venin d'abeille, son effet neuroprotecteur a d'abord été suspecté chez un patient apiculteur qui voyait son état s'améliorer après piqûres par les abeilles. L'équipe de **Philippe Ravassard** s'intéresse aussi aux neurones dopaminergiques. Des travaux sont en cours au sein de ce groupe afin de déterminer le rôle d'un gène (GPR88) sur les réseaux dopaminergiques d'un modèle animal reproduisant la maladie de Parkinson.

L'équipe d'**Etienne Hirsch** s'intéresse par ailleurs à la mort des neurones non-dopaminergiques dans la maladie de Parkinson. Par exemple, la dégénérescence d'un petit noyau pédonculo-pontin qui utilise l'acétylcholine comme neurotransmetteur entraîne des troubles spécifiques de la marche et de l'équilibre (15). En collaboration avec **Brian Lau** (ICM) – l'équipe cherche à éliminer ces symptômes associés en stimulant électriquement les régions cérébrales cholinergiques. Enfin, l'équipe poursuit son partenariat avec Air Liquide en testant l'effet neuroprotecteur de gaz rares dans les maladies neurodégénératives, gaz dont on connaît déjà les effets bénéfiques dans le cadre des accidents vasculaires cérébraux. La motricité n'est pas seulement affectée par la sclérose latérale amyotrophique et la maladie de Parkinson, elle l'est aussi dans

le cadre des **ataxies spino-cérébelleuses**. Cette maladie touche le cervelet (le "petit cerveau" situé à la base arrière du cerveau) provoquant des troubles de la coordination des mouvements. En 2013, **Annie Sittler** dans l'équipe d'**Alexis Brice** a montré le rôle neuroprotecteur d'une molécule déjà utilisée pour le traitement de la sclérose en plaques. Cette molécule, le bêta-interféron, a permis d'améliorer les symptômes de souris modifiées génétiquement pour modéliser la maladie (16). La **paraplégie spastique familiale** est un autre exemple de maladie de la motricité. **Alexis Brice et ses collègues Frédéric Darios, Alexandra Dürr et Giovanni Stevanin** ont montré en 2013 que cette pathologie était associée à certains gènes impliqués dans le **métabolisme des lipides** (17,18). Le métabolisme lipidique est de plus en plus pointé du doigt pour ses rôles dans différentes maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer, démences fronto-temporales etc...).

D'autres maladies plus rares comme le **tremblement essentiel, le syndrome de Gilles de la Tourette, la dystonie ou les mouvements en miroirs** handicapent le mouvement. L'équipe de **Marie Vidailhet et Stéphane Lehericy** a fait de ces syndromes et de la **maladie de Parkinson** leur cible. Contrairement aux autres groupes qui se concentrent sur les mécanismes cellulaires et moléculaires, cette équipe s'intéresse à une échelle plus globale, celle des circuits de neurones reliant, 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 cependant elle aussi une approche intégrée combinant informations de nature génétique,



métabolique, physiologique, comportementale, ainsi que des données d'imagerie (IRM et MEG – voir les plateformes technologiques de l'ICM). Là encore, le but est de détecter des biomarqueurs de la maladie pour mieux la comprendre et la diagnostiquer le plus tôt possible. En 2013, l'équipe a par exemple décrit l'anatomie fonctionnelle du cerveau de patients atteints du syndrome des mouvements en miroir, qui les oblige à effectuer des mouvements symétriques (ex : mains droite et gauche) même lorsqu'ils commandent un mouvement asymétrique (de la main droite uniquement). Les patients qui portent une mutation du gène RAD51 présentent une activation anormalement symétrique des cortex moteurs des deux hémisphères cérébraux lors de mouvements d'une seule main (19). L'équipe cherche aussi à développer de nouvelles thérapies, essentiellement basées sur la stimulation (électrique ou magnétique, intracrânienne ou transcrânienne). L'an passé, elle a montré l'intérêt de la **stimulation magnétique transcrânienne**

(TMS) chez les patients atteints de tremblement essentiel (essentiel parce que non-accompagné d'autres signes ou causes comme dans la maladie de Parkinson). Après 5 jours de stimulation, les tremblements ont diminué pendant 3 semaines sans autre traitement, indiquant ainsi la modulation bénéfique et à long-terme de l'activité des réseaux de neurones dysfonctionnels (20).

Les mécanismes précis par lesquels ce traitement par stimulation agissent ne sont pas connus. C'est le cas pour d'autres types de thérapie par stimulation. L'équipe de **Brian Lau** lauréat ATIP / AVENIR 2013, travaille sur la stimulation cérébrale profonde (intracrânienne) dont on sait qu'elle peut améliorer les symptômes moteurs des patients Parkinsoniens. Le groupe cherche à comprendre la physiopathologie de la maladie de Parkinson, et en particulier le fonctionnement des cibles de la stimulation cérébrale profonde, notamment le noyau subthalamique. L'équipe a récemment contribué à améliorer la localisation de ces cibles.

## 2. MALADIE D'ALZHEIMER ET AUTRES PATHOLOGIES PROVOQUANT UN HANDICAP INTELLECTUEL

La classification des maladies neurodégénératives n'est pas évidente, la **sclérose latérale amyotrophique** est souvent associée à une **démence fronto-temporale**, la **maladie de Parkinson** peut affecter les fonctions intellectuelles après la motricité... Les maladies abordées ci-dessous résistent elles aussi aux classifications trop strictes. On peut cependant considérer qu'elles concernent malgré tout en premier lieu la cognition (mémoire, langage etc...) et les émotions avant la motricité. L'état des connaissances indique un parallèle entre au moins deux d'entre elles, la

**maladie d'Alzheimer et les maladies à prions comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob. La maladie d'Alzheimer** affecterait près d'un million de personnes en France, victimes de troubles de la mémoire, de confusion mentale etc... **La maladie de Creutzfeldt-Jakob**, beaucoup plus rare, provoque une démence à l'évolution plus rapide. Pourquoi s'intéresser à la fois à ces deux types de maladies ? Les protéines du prion sont, dans leur état normal, présentes dans tout le cerveau. Dans les maladies à prions comme celle de Creutzfeldt-Jakob, certaines de ces

protéines adoptent une forme tridimensionnelle pathologique (malgré une composition chimique par ailleurs normale). Cette forme anormale peut se propager par un phénomène de conversion de la protéine normale en protéine anormale et conduire à la mort des neurones. Or ce mécanisme de propagation a été mis en évidence dans d'autres maladies neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer. **L'équipe de Stéphane Haïk et Marie-Claude Potier** s'intéresse aux mécanismes moléculaires impliqués dans la propagation des prions. En 2013, ce groupe de recherche a développé le premier modèle expérimental au monde permettant à des prions humains de se répliquer en laboratoire, une étape essentielle dans la lutte contre la maladie [21]. L'équipe étudie par ailleurs les interactions entre la protéine prion et d'autres facteurs clefs impliqués dans la maladie d'Alzheimer : le peptide bêta-amyloïde

formant des plaques séniles et la protéine tau dont l'agrégation est responsable de la dégénérescence des neurones. Ici comme pour d'autres maladies neurodégénératives, le métabolisme des lipides est au coeur des préoccupations et l'équipe s'intéresse aux liens entre cholestérol et maladie d'Alzheimer. En 2013, l'équipe a mis au point une méthode de cartographie permettant de co-localiser différentes molécules dans le cerveau des patients, dont le peptide bêta-amyloïde et le cholestérol [22]. Ce type de travaux peut indiquer une possible relation de cause à effet entre cholestérol et dégénérescence des neurones. L'équipe a également montré l'absence d'efficacité thérapeutique d'une molécule porteuse d'espoir dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob – la doxycycline –, incitant ainsi la communauté scientifique à gagner du temps en interrompant ses recherches sur cette molécule [23].

## II. LA SCLEROSE EN PLAQUES

**La sclérose en plaques (SEP)** est une maladie inflammatoire qui résulte de la destruction des oligodendrocytes et de la myéline autour des fibres nerveuses (les axones) du cerveau, de la moelle épinière et du nerf optique. Ces lésions de démyélinisation conduisent à des troubles de la conduction de l'influx nerveux et à la perte des axones. En effet, les neurones envoient de l'information sous forme de décharges électriques (les potentiels d'action) le long des axones – isolés par une gaine de myéline, structure riche en lipides, qui le protège et accélère la transmission de l'influx nerveux. Ces gaines de myéline autour des axones forment la substance blanche,

par opposition à la substance grise contenant les corps cellulaires des neurones. La destruction de cette gaine de myéline altère la conduction de l'influx nerveux et donc le fonctionnement des réseaux de neurones. Elle rend également l'axone vulnérable conduisant à une neurodégénérescence, à l'origine de la progression du handicap chez les patients atteints de la SEP. Bien qu'il existe une capacité de renouvellement de la myéline – appelé remyélinisation – dans la SEP, ce processus demeure inefficace. 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 renforcer sa réparation. En 2013, l'équipe de **Brahim Nait Oumesmar et Anne Baron-Van Evercooren** a mis en évidence le rôle bénéfique de plusieurs molécules, dont les endothélines (24) et un dérivé synthétique du tocophérol (25) dans la réparation de la myéline. Cette équipe et celle de **Jean-Léon Thomas et Boris Zalc** s'intéressent de près aux oligodendrocytes, les cellules qui produisent la myéline. Les chercheurs travaillent notamment sur la manière dont ces oligodendrocytes se développent à partir de cellules souches neurales et de cellules précurseurs oligodendrocytaires. Les cellules souches neurales génèrent toutes les cellules du système nerveux central : les neurones, ainsi que les astrocytes et oligodendrocytes qui les assistent structurellement et fonctionnellement. Les précurseurs oligodendrocytaires sont plus différenciés que les cellules souches et produisent les oligodendrocytes qui sont les cellules myélinisantes du système nerveux central. En 2013, ces deux équipes sont parvenues à décrire le rôle de plusieurs facteurs important pour le développement des oligodendrocytes et la remyélinisation. Ces facteurs ASCL1 (26) et SOX17 (27) sont des facteurs de transcription qui régulent l'expression de gènes importants dans la différenciation des précurseurs d'oligodendrocytes en oligodendrocytes myélinisant au cours du développement et dans les lésions de démyélinisation.

L'équipe de **Catherine Lubetzki et Bruno Stankoff** s'intéresse aussi aux mécanismes cellulaires de la dé/remyélinisation, et particulièrement à ceux contrôlant la migration et le recrutement des cellules précurseurs des oligodendrocytes dans

les lésions de démyélinisation et aux altérations des noeuds de Ranvier, régions de l'axone qui ne sont pas myélinisées et qui permettent la conduction des potentiels d'action. L'équipe développe également un programme innovant d'imagerie en tomographie par émission de positons (PET) de la démyélinisation/remyélinisation (derniers travaux en cours de publication).

La SEP est une maladie auto-immune et les chercheurs de l'ICM s'intéressent de près à cet aspect de la maladie. On sait notamment que des cellules immunitaires, les lymphocytes, qui doivent normalement défendre l'organisme contre des agents pathogènes, sont impliqués dans la SEP. Ces lymphocytes sont activés à l'extérieur du cerveau et traversent ensuite la barrière hémato-encéphalique (barrière sang/cerveau censée protéger ce dernier) pour s'attaquer à la myéline. En 2013, l'équipe de **Bertrand Fontaine et Sophie Nicole** a démontré une association entre des groupes de gènes impliqués dans ce passage de la barrière hémato-encéphalique et la probabilité de développer la maladie (28). L'équipe **Brahim Nait-Oumesmar et Anne Baron Van Evercooren** ont mis en évidence le rôle de la molécule d'adhésion CD44 dans le passage de la barrière hémato-encéphalique lorsqu'ils sont injectés par voie veineuse (29).

L'étude des mécanismes de la réparation du système nerveux est essentielle non seulement dans la lutte contre la SEP mais aussi dans le cas de traumatismes de la moelle épinière et du cerveau, à la suite d'un accident par exemple. Les cliniciens, spécialisés dans le traitement des lésions de la moelle épinière,



travaillent en collaboration étroite avec les chercheurs de l'ICM dans le but de faciliter la régénération des axones et de la myéline, nécessaires. L'équipe dirigée par **Claire Wyart** développe des approches fondamentales sur la réparation de la moelle épinière en utilisant le poisson zèbre pour ses capacités exceptionnelles

de régénération. L'équipe étudie la locomotion de l'animal dans le cadre de ses expériences. En 2013, ces chercheurs ont mis au point un programme automatisé d'observation et d'analyse de cette locomotion (30), un outil potentiellement utile aux autres équipes de l'ICM utilisant le modèle poisson zèbre.

### III. LES TUMEURS CÉRÉBRALES

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 pour les protéger et améliorer le transfert de l'influx nerveux (voir la section sur la sclérose en plaques). 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). Disposant d'une des plus importantes banque d'échantillons de tumeurs cérébrales (onconeurothèque) l'équipe 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 (31,32). L'équipe a pu en outre mettre en évidence certaines de ces mutations à partir de l'ADN libéré par la tumeur dans la circulation sanguine, ce qui fournit ainsi un marqueur diagnostique potentiellement très utile en clinique. L'équipe tente ensuite de déterminer l'impact de ces mutations, et par quels mécanismes moléculaires elles contribuent à la transformation de la

cellule normale en cellule tumorale. Une première difficulté réside dans le fait que toutes les mutations n'ont pas le même le même impact, certaines n'ont guère de conséquences, d'autres sont au contraire critiques et constituent donc une cible pour un traitement spécifique du cancer. C'est l'objectif de la plateforme de thérapie expérimentale Gliotex utilisée par l'équipe de **Marc Sanson** (responsables : **Ahmed Idbah** – **Charlotte Schmitt**) que 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. 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. **Emmanuelle Huillard**, dont l'équipe a été créée en 2012 et qui est lauréate de l'appel d'offre ATIP/Avenir (Inserm et CNRS), vient renforcer le potentiel de recherche sur les tumeurs cérébrales. Elle s'intéresse elle aussi à la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires intervenant au cours du développement des gliomes. Elle se concentre plus particulièrement sur les gliomes dits de haut grade, c'est-à-dire les formes graves, en étudiant les cellules souches de ces tumeurs.



## IV. LES ÉPILEPSIES

**L'épilepsie** est une des maladies neurologiques les plus fréquentes qui touche près de 1 % de la population. Elle est caractérisée par une activité électrique anormale. Comme pour les autres maladies du cerveau, les chercheurs préfèrent parler d'épilepsies au pluriel, définies selon différents aspects qui rendent leur catégorisation complexe : importance de la propagation ou pas de l'activité électrique anormale dans les deux hémisphères du cerveau, apparition ou non de convulsions ou d'une perte de conscience... Les études menées au sein de l'équipe d'**Alberto Bacci** se situent en amont de celles réalisées sur l'épilepsie par les autres groupes de recherche de l'ICM puisqu'elle étudie la régulation des microcircuits neuronaux du cortex cérébral sain à l'origine des fonctions corticales normales mais dont le déséquilibre est à l'origine de l'épilepsie. En particulier, les interneurons GABAergiques sont fortement altérés dans l'épilepsie or ils constituent une population très hétérogène concernant leur anatomique, leur propriété électrophysiologie et leur fonction. Une telle complexité challenge leur étude mais elle est nécessaire afin de connaître le fonctionnement des microcircuits neuronaux sain et pathologique. L'équipe d'**Alberto Bacci** étudie spécifiquement comment ces interneurons sont à l'origine de différentes formes de transmission synaptique, de plasticité synaptique et d'oscillations de réseaux à la base des processus cognitifs. Utilisant une approche électrophysiologique cette équipe avait précédemment montré que

l'activation des neurones principaux de la couche 2/3 du cortex cérébral induisait une libération de cannabinoïde endogène conduisant à la diminution de la libération de **GABA** par certains interneurons. Le fait marquant de l'année 2013 est la découverte d'un phénomène opposé au niveau de la couche 5 du cortex cérébral. En effet, la même activation des neurones principaux conduit à une augmentation au lieu d'une diminution de la libération de GABA dans la couche 5 via la libération d'un gaz : l'oxyde nitrique se fixant spécifiquement sur un certain type d'interneurones. Puisque ces 2 couches corticales communiquent, cette équipe étudiera ensuite comment cette modulation bi-directionnelle des synapses GABAergiques interagit avec les oscillations de réseaux corticales qui sous-tendent le traitement de l'information et les fonctions cognitives (33). L'équipe d'**Eric Leguern et Stéphanie Baulac** s'intéresse aux origines génétiques et physiologiques des épilepsies. En 2013, elle a notamment identifié un nouveau gène (DEPDC5) associé à une forme héréditaire d'épilepsie focale (c'est-à-dire localisée à une partie du cerveau) (34).

Tous les aspects abordés jusqu'ici pour les faits marquants de la recherche à l'ICM en 2013 concernent un niveau d'étude biologique donné, celui des molécules (ADN, protéines, lipides...) et des cellules du cerveau (neurones, oligodendrocytes...). Ce niveau d'étude est pertinent vis-à-vis de la recherche de nouveaux traitements mais il ne concerne finalement qu'indirectement ou partiellement

la fonction première, la raison d'être du cerveau : le traitement de l'information dont émerge notre capacité à percevoir, réfléchir, parler, mémoriser etc... Cette information (par exemple l'information visuelle en provenance de la rétine via le nerf optique) 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 qu'il faut, idéalement, se placer pour comprendre les fonctions cognitives mentionnées plus haut (perception, langage etc... voir la section sur la cognition et le comportement). C'est aussi à ce niveau 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** s'intéresse à toutes les formes d'épilepsies : des crises partielles aux crises généralisées. Les épilepsies

généralisées les plus souvent rencontrées chez l'enfant sont les **crises d'absence**. Cette forme d'épilepsie handicape le jeune patient en le rendant inconscient (pendant une courte durée et souvent de manière imperceptible mais jusqu'à des centaines de fois par jours). Chez ces enfants, et dans un modèle génétique de la maladie, les chercheurs ont démontré en 2013 que les neurones corticaux « en crises » sont encore capables d'intégrer des stimuli sensoriels (35), remettant en cause l'impact généralement admis des crises sur les mécanismes de la conscience. En 2013, l'équipe a par ailleurs mis en évidence une modulation des activités neuronales à haute fréquence précédant certaines crises, pouvant ainsi constituer un nouveau mécanisme d'initiation et – éventuellement – un biomarqueur, c'est-à-dire un moyen de prédire la survenue des crises chez les patients (36).

## V. COGNITION ET COMPORTEMENT

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. Cette activité nous définit en tant que personnes humaines et fait **des démences et des maladies psychiatriques** qui altèrent ces fonctions de si douloureux événements. Si les mécanismes à l'oeuvre dans les maladies neurodégénératives et la sclérose en plaques se situent au niveau de la cellule et des molécules, ces mécanismes ont des implications

à une échelle plus intégrée du traitement de l'information par les réseaux de neurones. Ce niveau d'étude représente un autre angle d'attaque contre les déficits associés aux lésions cérébrales. L'espoir de pouvoir un jour réparer le cerveau repose aussi sur la compréhension de ces réseaux neuronaux. Pour être plus précis, la compréhension exhaustive de ces réseaux nécessite en fait une approche multi-échelles permettant d'expliquer de larges réseaux à partir de leurs composantes, à commencer par l'activité électrique intrinsèque du neurone. L'équipe de **Stéphane Charpier**



utilise l'électrophysiologie, de l'électroencéphalogramme de surface (larges réseaux de neurones) jusqu'à l'activité intracellulaire du neurone. En 2013, cette même approche intracellulaire a permis de démontrer dans un modèle de coma « isoélectrique » que, contre toute attente, les fonctions individuelles des neurones étaient préservées alors même que l'électroencéphalogramme était plat (37).

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. En 2013, l'équipe a montré l'implication d'une de ces régions, le noyau subthalamique, dans un comportement pathologique : le trouble obsessionnel compulsif (TOC) (38). 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...). Le résultat de l'équipe confirme que cette région est une bonne cible pour une stimulation thérapeutique.

Cette même année, **Marcin Szwed et Laurent Cohen** ont montré que la lecture de mots écrits dans deux alphabets aux principes très différents (le français et le chinois) met en jeu des régions identiques du système visuel cérébral, mais qu'il existe également des spécificités pour chacun des alphabets au sein des aires visuelles les plus périphériques (V1 à V4) (39).

**Ana Chica et Paolo Bartolomeo** ont établi les bases neurales des interactions entre attention spatiale et conscience perceptive en IRM fonctionnelle (40). Ces résultats ont mis en évidence non seulement

les réseaux fronto-pariétaux de l'hémisphère droit que nous connaissions déjà à partir de l'étude des patients neurologiques avec déficits de la conscience perceptive, mais également une participation de régions de l'hémisphère gauche comme le champ oculomoteur frontal. Grâce à la stimulation magnétique transcrânienne, le rôle causal du champ oculomoteur frontal gauche dans l'interaction entre attention et perception a pu ensuite être démontré (41).

**Jean-Rémy King, Jacobo Sitt, Stanislas Dehaene et Lionel Naccache** (42) ont établi une nouvelle mesure originale de connectivité fonctionnelle à longue distance mesurable à l'aide de l'EEG. Cette « information symbolique mutuelle pondérée » (wSMI) s'est révélé être une signature neuronale de l'état de conscience : les cerveaux de sujets contrôles conscients, de malades conscients ou minimalement conscients sont le siège d'une forme de conversation cérébrale cohérente à longue distance, alors que cette conversation semble absente chez des malades en état végétatif qui sont éveillés mais non conscients. Le « hub » majeur de cette communication cérébrale à longue distance se situe dans le précunéus et le cortex cingulaire postérieur, des régions déjà associées à la conscience de soi et du monde extérieur.

Un fait marquant important de 2013 pour la recherche en électrophysiologie à l'ICM est l'inauguration du centre "**Line Garnero**". Ce centre dirigé par **Nathalie George et Denis Schwartz** offre l'accès à deux techniques non-invasives utilisables chez l'homme : l'ElectroEncéphaloGraphie (**EEG**) et la MagnétoEncéphaloGraphie (**MEG**) qui recueillent des signaux (respectivement)

# DE L'ANNÉE 2013

électriques et magnétiques. Grâce à la haute résolution temporelle de la MEG (de l'ordre de la milliseconde), l'équipe de **Nathalie George et Philippe Fossati** a pu étudier la réponse précoce d'une région du cerveau – l'amygdale – impliquée dans la perception de la peur exprimée sur le visage d'une autre personne (43).

Si l'activité électrique est essentielle à la compréhension des fonctions cognitives, il est aussi possible de l'appréhender de manière indirecte par l'observation de signaux en rapport avec le débit sanguin. En effet, lorsque l'activité augmente dans une région cérébrale, le débit sanguin augmente aussi et, dans une moindre mesure, la consommation d'oxygène. Cet effet est mis à profit dans les appareils d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) de manière à pouvoir étudier l'activité du cerveau de manière totalement non-invasive. Cette technique - l'IRM fonctionnelle - s'applique donc chez le sujet humain et permet d'éviter les biais des modèles animaux qui nécessitent toujours d'être validés chez l'homme. La méthode fournit par ailleurs des images d'une résolution spatiale très bonne pour une méthode non-invasive. En 2013, l'utilisation de cette technique par l'équipe de **Mathias Pessiglione** a permis de démontrer l'implication de l'hippocampe dans l'anticipation du bénéfice à long terme associé à une décision (44). Ce résultat a été confirmé chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer qui présentent à la fois une atrophie de l'hippocampe et une capacité d'anticipation moins développée. L'équipe a aussi mis en évidence le rôle d'une région cérébrale sensorielle dans la

représentation de l'effort physique fourni pour atteindre un but (45). L'équipe de **Bruno Dubois et Richard Lévy** utilise l'IRM pour étudier les lobes frontaux, responsables des aspects les plus complexes de la cognition (prise de décision, planification, raisonnement, créativité, jugement moral, interactions sociales...). En 2013, l'équipe a montré que le modèle d'organisation des lobes frontaux selon un axe hiérarchique antéro-postérieur est valide chez les patients avec des lésions frontales focales (46).

Ces 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 en fait toutes les informations recueillies auprès des patients. L'un des challenges de l'équipe d'**Olivier Colliot** est de combiner l'ensemble 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).




## VI. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bruneteau G, Simonet T, Bauché S, Mandjee N, Malfatti E, Girard E, Tanguy ML, Behin A, Khiami F, Sariali E, Hell-Remy C, Salachas F, Pradat PF, Fournier E, Lacomblez L, Koenig J, Romero NB, Fontaine B, Meininger V, Schaeffer L, Hantai D. Muscle histone deacetylase 4 upregulation in amyotrophic lateral sclerosis: potential role in reinnervation ability and disease progression. **Brain**. 2013 Aug;136(Pt 8):2359-68.
- Lobsiger CS, Boillée S, Pozniak C, Khan AM, McAlonis-Downes M, Lewcock JW, Cleveland DW. C1q induction and global complement pathway activation do not contribute to ALS toxicity in mutant SOD1 mice. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2013 Nov 12;110(46)
- Le Ber I, Camuzat A, Guillot-Noel L, Hannequin D, Lacomblez L, Golfier V, Puel M, Martinaud O, Deramecourt V, Rivaud-Pechoux S, Millecamps S, Vercelletto M, Couratier P, Sellal F, Pasquier F, Salachas F, Thomas-Antérion C, Didic M, Pariente J, Seilhean D, Ruberg M, Wargon I, Blanc F, Camu W, Michel BF, Berger E, Sauvé M, Thauvin-Robinet C, Mondon K, Tournier-Lasserre E, Goizet C, Fleury M, Viennet G, Verpillat P, Meininger V, Duyckaerts C, Dubois B, Brice A. C9ORF72 repeat expansions in the frontotemporal dementias spectrum of diseases: a flow-chart for genetic testing. **J Alzheimers Dis**. 2013 Jan 1;34(2):485-99.
- Teyssou E, Takeda T, Lebon V, Boillée S, Doukouré B, Bataillon G, Sazdovitch V, Cazeneuve C, Meininger V, LeGuern E, Salachas F, Seilhean D, Millecamps S. Mutations in SQSTM1 encoding p62 in amyotrophic lateral sclerosis: genetics and neuropathology. **Acta Neuropathol**. 2013 Apr;125(4):511-22.
- Ciura S, Lattante S, Le Ber I, Latouche M, Tostivint H, Brice A, Kabashi E. Loss of function of C9orf72 causes motor deficits in a zebrafish model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Ann Neurol**. 2013 May 30.
- Vaccaro, A. et al. Pharmacological reduction of ER stress protects against TDP-43 neuronal toxicity in vivo. **Neurobiology of disease** 55, 64-75 (2013)
- Kabashi, E. et al. Investigating the contribution of VAPB/ALS8 loss of function in amyotrophic lateral sclerosis. **Human molecular genetics** 22, 2350-60 (2013)
- Martin, E. et al. Loss of function of glucocerebrosidase GBA2 is responsible for motor neuron defects in hereditary spastic paraplegia. **American journal of human genetics** 92, 238-44 (2013).
- Kabashi et al. **HMG** 2013; Martin et al. **AJHG** 2013)
- Vaccaro et al. **Neurobio Dis** 2013
- Lesage S, Anheim M, Letournel F, Bousset L, Honoré A, Rozas N, Pieri L, Madiona K, Dürr A, Melki R, Verry C, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. G51D  $\beta$ -synuclein mutation causes a novel parkinsonian-pyramidal syndrome. **Ann Neurol**. 2013 Apr;73(4):459-71.
- Bertolin G, Ferrando-Miguel R, Jacoupy M, Traver S, Grenier K, Greene AW, Dauphin A, Waharte F, Bayot A, Salamero J, Lombès A, Bulteau AL, Fon EA, Brice A, Corti O. The TOMM machinery is a molecular switch in PINK1 and PARK2/PARKIN-dependent mitochondrial clearance. **Autophagy**. 2013 Nov 1;9(11):1801-17.
- Alvarez-Fischer D, Noelker C, Vulinovič F, Grünewald A, Chevarin C, Klein C, Oertel WH, Hirsch EC, Michel PP, Hartmann A. Bee venom and its component apamin as neuroprotective agents in a Parkinson disease mouse model. **PLoS One**. 2013 Apr 18;8(4)
- Rousseau E, Michel PP, Hirsch EC. The iron-binding protein lactoferrin protects vulnerable dopamine neurons from degeneration by preserving mitochondrial calcium homeostasis. **Mol Pharmacol**. 2013 Dec;84(6):888-98.
- Grabli D, Karachi C, Folgoas E, Monfort M, Tande D, Clark S, Civelli O, Hirsch EC, François C. Gait disorders in parkinsonian monkeys with pedunculopontine nucleus lesions: a tale of two systems. **J Neurosci**. 2013 Jul 17;33(29)
- Chort A, Alves S, Marinello M, Dufresnois B, Dornbierer JG, Tesson C, Latouche M, Baker DP, Barkats M, El Hachimi KH, Ruberg M, Janer A, Stevanin G, Brice A, Sittler A. Interferon  $\beta$  induces clearance of mutant ataxin 7 and improves locomotion in SCA7 knock-in mice. **Brain**. 2013 Jun;136(Pt 6):1732-45.
- Martin E, Schüle R, Smets K, Rastetter A, Boukhris A, Loureiro JL, Gonzalez MA, Mundwiller E, Deconinck T, Wessner M, Jornea L, Oteyza AC, Durr A, Martin JJ, Schöls L, Mhiri C, Lamari F, Züchner S, De Jonghe P, Kabashi E, Brice A, Stevanin G. Loss of function of glucocerebrosidase GBA2 is responsible for motor neuron defects in hereditary spastic paraplegia. **Am J Hum Genet**. 2013 Feb 7;92(2):238-44
- Boukhris A, Schule R, Loureiro JL, Lourenço CM, Mundwiller E, Gonzalez MA, Charles P, Gauthier J, Rezik I, Acosta Lebrigio RF, Gaussem M, Speziani F, Ferbert A, Feki I, Caballero-Oteyza A, Dionne-Laporte A, Amri M, Noreau A, Forlani S, Cruz VT, Mochel F, Coutinho P, Dion P, Mhiri C, Schols L, Pouget J, Darios F, Rouleau GA, Marques W Jr, Brice A, Durr A, Züchner S, Stevanin G. Alteration of ganglioside biosynthesis responsible for complex hereditary spastic paraplegia. **Am J Hum Genet**. 2013 Jul 11;93(1):118-23.
- Gallea C, Popa T, Hubsch C, Valabregue R, Brochard V, Kundu P, Schmitt B, Bardinet E, Bertasi E, Flamand-Roze C, Alexandre N, Delmaire C, Méneret A, Depienne C, Poupon C, Hertz-Pannier L, Cincotta M, Vidailhet M, Lehericy S, Meunier S, Roze E. RAD51 deficiency disrupts the corticospinal lateralization of motor control. **Brain**. 2013 Nov;136(Pt 11):3333-46.
- Popa T, Russo M, Vidailhet M, Roze E, Lehericy S, Bonnet C, Apertis E, Legrand AP, Marais L, Meunier S, Gallea C. Cerebellar rTMS stimulation may induce prolonged clinical benefits in essential tremor, and subjacent changes in functional connectivity: an open label trial. **Brain Stimul**. 2013 Mar;6(2):175-9.
- Hannaoui S, Gougerot A, Privat N, Levavasseur E, Bizat N, Hauw JJ, Brandel JP, Haïk S. Cycline efficacy on the propagation of human prions in primary cultured neurons is strain-specific. **J Infect Dis**. 2014 Apr 1;209(7):1144-8
- Lazar AN, Bich C, Panchal M, Desbenoit N, Petit VW, Toubout D, Dauphinot L, Marquer C, Laprovote O, Brunelle A, Duyckaerts C. Time-of-flight secondary ion mass spectrometry (TOF-SIMS) imaging reveals cholesterol overload in the cerebral cortex of Alzheimer disease patients. **Acta Neuropathol**. 2013 Jan;125(1):133-44
- Haïk S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, Azimi S, Pietrini V, Fabreguettes JR, Imperiale D, Cesaro P, Buffa C, Aucan C, Lucca U, Peckeu L, Suardi S, Tranchant C, Zerr I, Houillier C, Redaelli V, Vespignani H, Campanella A, Sellal F, Krasnianski A, Seilhean D, Heinemann U, Sedel F, Canovi M, Gobbi M, Di Fede G, Laplanche JL, Pocchiari M, Salmona M, Forloni G, Brandel

- JP, Tagliavini F. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet Neurol.** 2014 Feb;13(2):150-8.
24. Hammond TR, Gadea A, Dupree J, Kerninon C, Nait-Oumesmar B, Aguirre A, Gallo V. Astrocyte-derived endo-thelin-1 inhibits remyelination through notch activation. **Neuron.** 2014 Feb 5;81(3):588-602.
25. Blanchard B, Heurtaux T, Garcia C, Moll NM, Caillava C, Grandbarbe L, Klosstein A, Kerninon C, Frah M, Coowar D, Baron-Van Evercooren A, Morga E, Heuschling P, Nait Oumesmar B (2013) Tocopherol derivative TFA-12 promotes myelin repair in experimental models of multiple sclerosis. **J Neurosci** 33(28):11633-42
26. Nakatani H, Martin E, Hassani H, Clavairolly A, Maire CL, Viadieu A, Kerninon C, Delmasure A, Frah M, Weber M, Nakafuku M, Zalc B, Thomas JL, Guillemot F, Nait-Oumesmar B, Parras C. Ascl1/Mash1 promotes brain oligodendrogenesis during myelination and remyelination. **J Neurosci.** 2013 Jun 5;33(23):9752-68.
27. Moll NM, Hong E, Fauveau M, Naruse M, Kerninon C, Tepavcevic V, Klopstein A, Seilhean D, Chew LJ, Gallo V, Nait Oumesmar B (2013) SOX17 is expressed in regenerating oligodendrocytes in experimental models of demyelination and in multiple sclerosis. **Glia** (10):1659-72
28. Damotte V, Guillot-Noel L, Patsopoulos NA, Madireddy L, El Behi M; 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.
29. Deboux C, Ladraa S, Cazaubon S, Ghribi-Mallah S, Weiss N, Chaverot N, Couraud PO, Baron-Van Evercooren A. Overexpression of CD44 in neural precursor cells improves trans-endothelial migration and facilitates their invasion of perivascular tissues in vivo. **PLoS One.** 2013;8(2):e57430.
30. Mirat O, Sternberg JR, Severi KE, Wyart C. ZebraZoom: an automated program for high-throughput behavioral analysis and categorization. **Front Neural Circuits.** 2013 Jun 12;7:107
31. Wang XW, Boisselier B, Rossetto M, Marie Y, Idbaih A, Mokhtari K, Gousias K, Hoang-Xuan K, Delattre JY, Simon M, Labussière M, Sanson M. Prognostic impact of the isocitrate dehydrogenase 1 single-nucleotide polymorphism rs11554137 in malignant gliomas. **Cancer.** 2013 Feb 15;119(4):806-13
32. Enciso-Mora V, Hosking FJ, Kinnarsley B, Wang Y, Shete S, Zelenika D, Broderick P, Idbaih A, Delattre JY, Hoang-Xuan K, Marie Y, Di Stefano AL, Labussière M, Dobbins S, Boisselier B, Ciccarino P, Rossetto M, Armstrong G, Liu Y, Gousias K, Schramm J, Lau C, Hepworth SJ, Strauch K, Müller-Nurasyid M, Schreiber S, Franke A, Moebus S, Eisele L, Forstl A, Hemminki K, Tomlinson IP, Swerdlow A, Lathrop M, Simon M, Bondy M, Sanson M, Houlston RS. Deciphering the 8q24.21 association for glioma. **Hum Mol Genet.** 2013 Jun 1;22(11):2293-302.
33. Reduced SNAP-25 alters short-term plasticity at developing glutamatergic synapses. Antonucci F, Corradini I, Morini R, Fossati G, Menna E, Pozzi D, Pacioni S, Verderio C, Bacci A, Matteoli M. **EMBO Rep.** 2013 Jul;14(7):645-51.
34. Ishida S, Picard F, Rudolf G, Noé E, Achaz G, Thomas P, Genton P, Mundwiller E, Wolff M, Marescaux C, Miles R, Baulac M, Hirsch E, Leguern E, Baulac S. Mutations of DEPDC5 cause autosomal dominant focal epilepsies. **Nat Genet.** 2013 May;45(5):552-5.
35. Chipaux M, Vercueil L, Kaminska A, Mahon S, Charpier S. Persistence of cortical sensory processing during absence seizures in human and an animal model: evidence from EEG and intracellular recordings. **PLoS One.** 2013;8(3):e58180
36. Alvarado-Rojas C, Valderrama M, Fouad-Ahmed A, Feldwisch-Drentrup H, Ihle M, Teixeira CA, Sales F, Schulze-Bonhage A, Adam C, Dourado A, Charpier S, Navarro V, Le Van Quyen M. Slow modulations of high-frequency activity (40-140-Hz) discriminate preictal changes in human focal epilepsy. **Sci Rep.** 2014 Apr 1;4:4545.
37. Altwegg-Boussac T, Chavez M, Mahon S, Charpier S. Excitability and responsiveness of rat barrel cortex neurons in the presence and absence of spontaneous synaptic activity in vivo. **J Physiol.** 2014 Apr 14
38. Burbaud P, Clair AH, Langbour N, Fernandez-Vidal S, Goillandeau M, Michelet T, Bardinet E, Chéreau I, Durif F, Polosan M, Chabardès S, Fontaine D, Magnié-Mauro MN, Houeto JL, Bataille B, Millet B, Vérin M, Baup N, Krebs MO, Cornu P, Pelissolo A, Arbus C, Simonetta-Moreau M, Yelnik J, Welter ML, Mallet L; French Stimulation dans le Trouble Obsessionnel Compulsif Study Group. Neuronal activity correlated with checking behaviour in the subthalamic nucleus of patients with obsessive-compulsive disorder. **Brain.** 2013 Jan;136(Pt 1):304-17
39. Szwed M, Qiao E, Jobert A, Dehaene S, Cohen L. (2014) Effects of literacy in early visual and occipitotemporal areas of chinese and French readers. **J Cogn Neurosci.** Mar;26(3):459-75
40. Chica AB, Paz-Alonso PM, Valero-Cabré A, Bartolomeo P (2013) Neural bases of the interactions between spatial attention and conscious perception. **Cerebral Cortex** 23:1269-1279
41. Chica AB, Valero-Cabre A, Paz-Alonso PM, Bartolomeo P (2014) Causal contributions of the left frontal eye field to conscious perception. **Cerebral Cortex** 24:745-753
42. King JR, Sitt JD, Faugeras F, Rohaut B, El Karoui I, Cohen L, Naccache L, Dehaene S (2013) Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients. **Current Biol.** Oct 7;23(19):1914-9
43. Dumas T, Dubal S, Attal Y, Chupin M, Jouvent R, Morel S, George N. MEG evidence for dynamic amygdala modulations by gaze and facial emotions. **PLoS One.** 2013 Sep 10;8(9):e74145
44. Lebreton M, Bertoux M, Boutet C, Lehericy S, Dubois B, Fossati P, Pessiglione M. A critical role for the hippocampus in the valuation of imagined outcomes. **PLoS Biol.** 2013 Oct;11(10):e1001684
45. Meyniel F, Sergent C, Rigoux L, Daunizeau J, Pessiglione M. 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
46. Azuar C, P. Reyes, A. Slachevsky, E. Volle, S. Kinkingnehun, F. Kouneiher, E. Bravo, B. Dubois, E. Koechlin, et R. Levy. Testing the model of caudo-rostral organization of cognitive control in the human with frontal lesions. **NeuroImage** (2013).







# L'IHU-A-ICM

1

## Les faits marquants

2

## Les principales publications

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



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



L'IHU-A-ICM a pour mission de relever les immenses défis résultant des maladies du système nerveux en comprenant leurs mécanismes et en développant des outils de diagnostic, de prévention et de traitement.

C'est un des enjeux majeurs du siècle. Grâce à une masse critique rarement atteinte de compétences en recherche et en soins, à une infrastructure complète de recherche translationnelle qui donnent tout son sens aux liens entre la recherche au lit du malade et au laboratoire, un nouveau modèle dans le domaine des neurosciences voit le jour. Au terme de cette deuxième année d'existence de l'Institut, je veux saluer les premiers résultats très prometteurs déjà obtenus.

Ces résultats nous les devons à votre travail, à votre engagement, à votre foi dans le progrès au service de ceux qui souffrent et de leurs proches.

Je veux tout particulièrement remercier Bertrand Fontaine, le directeur général de l'IHU-A-ICM pour sa mobilisation de tous

les instants, qui fait vivre et progresser notre jeune institution. Je veux également remercier Anne Bellod, notre secrétaire générale pour son travail et le cœur qu'elle y met.

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.

Mais celle-ci ne fait cependant que commencer.

Nous nous devons d'obtenir des résultats marquants pour être à la hauteur de l'investissement considérable que la collectivité nationale a fait en faveur de l'IHU-A-ICM. Pour cela, il nous faut redoubler d'efforts, prendre des risques au sens le plus noble du terme, savoir que chaque heure, chaque jour comptent, car nous sommes investis d'une mission qui ne pourra jamais s'assimiler à un travail ou une recherche comme une autre.

C'est toute l'exigence et la responsabilité dont nous sommes chacun les dépositaires.

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



L'Institut des Neurosciences Translationnelles de Paris, IHU-A-ICM, fête ses deux années d'existence grâce au programme d'envergure des Investissements d'Avenir. L'IHU-A-ICM créé en 2012, a permis de donner un nouveau souffle à la recherche translationnelle sur le Système Nerveux. L'ambition de l'IHU était de continuer de mettre au coeur de chaque projet la continuité de la recherche au patient et du patient vers la recherche. L'année 2013 a permis de récolter les premiers fruits :

► Disposer d'une masse critique de patients dans les pathologies ciblées et d'une prise en charge du patient en cohérence avec les projets scientifiques. L'IHU a ainsi pu démarrer la constitution des cohortes de sujets atteints de la maladie de Parkinson, d'Epilepsie, de pathologies de la motivation et de la maladie d'Alzheimer avec 250 sujets pré-symptomatiques recrutés à ce jour.

► Impliquer significativement les cliniciens dans l'IHU en favorisant leur participation aux activités de recherche translationnelle. L'IHU a inauguré une unité de neuropsychiatrie comportementale et une nouvelle filière de recrutement de patients nécessitant une approche neuropsychiatrique.

► Intégrer un objectif de transfert de technologie avec le développement des partenariats industriels sur certains de programmes de recherche avec l'exemple d'un partenariat d'envergure sur la maladie d'Alzheimer.

► Renforcer son innovation et sa créativité avec le lancement d'un appel d'offre au printemps 2013 pour l'accueil de nouvelles équipes sélectionnées par l'International Scientific Advisory Board (SAB) et avec la réception de 83 dossiers dont 90% des candidats d'origine internationale. Les auditions des 11 candidats présélectionnés par le SAB de l'IHU-A-ICM ont été réalisées en février 2014 avec une sélection définitive en septembre 2014. Les discussions avec le SAB ont permis d'identifier des thématiques stratégiques scientifiques clefs et de débiter avec de nouvelles équipes.

Je souhaite remercier vivement les patients, les chercheurs, les cliniciens, les équipes supports et nos partenaires qui font en sorte que ce rêve IHU puisse devenir réalité. L'année 2014 s'ouvre sur de nouvelles perspectives ambitieuses et créatives pour accélérer la recherche et la découverte de nouveaux traitements pour nos patients.



L'IHU-A-ICM

1

## FAITS MARQUANTS

Plusieurs résultats marquants ont été le fruit des travaux menés au sein du **Projet Parkinson**. Deux cibles inflammatoires candidates ont été testées mais éliminées du pipeline grâce aux modèles précliniques. L'année 2013 a vu l'ouverture de la plateforme expérimentale fonctionnelle. Les cibles identifiées en préclinique seront transposables à la recherche clinique grâce à la mise en place de la cohorte Parkinson ICEBERG. Le recrutement de cette cohorte est en cours avec une interaction importante avec le **projet Bioinformatique/ Biostatistique** de l'IHU pour la mise au point de la base de données *ClinGen*. Les équipes du **Projet Alzheimer** ont mis en place la cohorte INSIGHT en partenariat avec les laboratoires Pfizer, Amyvid et la Fondation Plan-Alzheimer. Les recrutements ont démarré de façon remarquable sur le plan national. Au 31 décembre 2013, 98 sujets étaient inclus dont 72 avaient bénéficié d'une IRM, 66 d'un TEP-FDG et 64 d'un TEP-Amyloïde. L'objectif est d'atteindre le recrutement de 400 sujets avec un suivi de conversion de la maladie d'Alzheimer. L'équipe INSIGHT s'étoffera en 2014 pour débiter le travail d'analyses multimodales et la détection de marqueurs pré-symptomatiques. Les équipes du **Projet Sclérose en Plaques** développent des modèles cellulaires et animaux innovant permettant l'identification et la validation de molécules d'intérêt pour la réparation myélinique et la neuroprotection. Les premiers résultats ont permis de démontrer que le suivi des mouvements pupillaires est possible et

transposable à l'homme. Le **Projet Motivation** a démarré au cours de l'année 2013 avec trois initiatives innovantes : (1) l'ouverture de l'Unité de NeuroPsychiatrie Comportementale (UNPC), (2) la finalisation et l'installation de la plateforme PRISME, (3) un programme pédagogique multi-niveaux appelé « Ecole de la motivation ». L'UNPC, intégrée au Pôle des maladies du système nerveux, comporte six lits d'hospitalisation et a démarré son activité en novembre 2013 ; 75 patients ont pu être suivis. La création de l'UNPC a permis l'ouverture de filières de recrutement de patients ayant des pathologies nécessitant une approche neuropsychiatrique. L'équipe du projet motivation a envisagé un essai clinique de l'effet d'une molécule déjà sur le marché sur l'apathie (approche de repositionnement et potentielle valorisation industrielle à la clef). La Plateforme de Recherche sur les Interactions Sociales et la Motivation Expérimentale (PRISME) est en cours de finalisation et d'ouverture. Les équipes de recherche ont commencé à planifier des projets de recherche qui vont débiter en 2014. Parmi les faits marquants du **Projet Epilepsie**, les équipes ont identifié un nouveau gène DEPDC5 impliqué dans les épilepsies focales familiales. Cette découverte a donné lieu en 2013 à une publication dans *Nature Genetics* ainsi qu'à un dépôt de brevet à visée diagnostique. Les travaux se sont poursuivis avec la génération d'un rat KO pour DEPDC5. L'année 2014 sera consacrée à des études fonctionnelles associées à de

l'électrophysiologie in vivo. Le **Projet Imagerie** a continué de développer l'équipe d'ingénieurs de la plateforme de neuroimagerie et neurophysiologie multimodale clinique et pré-clinique. Le Groupe d'Analyse en Neuroimagerie Multimodales (GANiM) qui comprend maintenant six ingénieurs a pu (1) établir un catalogue d'outils de traitements en neuroimagerie, (2) établir une procédure de prise en charge des projets de recherche, (3) développer un programme d'enseignements d'imagerie. Le GANiM a complètement rempli son rôle de plateforme et pris en

charge cette année 87 projets extrêmement diversifiés sur le plan thématique. L'IHU dispose également d'une plateforme d'imagerie médullaire opérationnelle. L'équipe poursuit ses collaborations industrielles avec par exemple le développement d'une interface homme-machine pour estimer, à partir des données neurophysiologiques, des paramètres caractéristiques de l'état cognitif d'une personne dans des applications de reconnaissance des visages. Le **Projet Bioinformatique/Biostatistique** a démarré au cours de l'année 2013 avec le





# FAITS MARQUANTS

recrutement du coordinateur scientifique. La plateforme œuvre pour le développement, l'utilisation experte et la dissémination de méthodes dédiées à l'analyse de données multimodales : génétique, génomique, transcriptomique, épigénomique, métabolomique, clinique et neuro-imagerie. La plateforme offre ainsi un appui analytique aux équipes scientifiques et biomédicales, et conçoit des outils innovants. Depuis son démarrage, la plateforme a mis en place une équipe pluridisciplinaire (5,5 membres), le recueil des besoins des équipes et la consolidation d'une feuille de route stratégique pour le déploiement de la plateforme. Les résultats majeurs obtenus cette année sont (1) la mise en place de pipelines pour la génomique (whole-exome, whole-genome), la transcriptomique (microarrays, RNA-Seq) et l'épigénomique (méthylation), (2) la proposition de méthodologies statistiques pour l'intégration de données multimodales dans le cadre de plusieurs appels d'offres compétitifs, (3) une réflexion engagée sur la définition d'un pôle « Bases de données » au sein de la plateforme. La plateforme a également mis en place des interactions scientifiques avec Supélec, l'IHU ICAN, l'IHU Imagine et l'INRIA. Parmi les faits majeurs du **Projet Modèles Expérimentaux**, les équipes ont développé un environnement dédié aux études précliniques basées sur l'imagerie, les enregistrements électrophysiologiques et le comportement. La mise en place de la plateforme a notamment permis d'étudier, en préclinique, les troubles de la

marche et les chutes rencontrés chez les patients parkinsoniens, qui sont un problème majeur de santé publique. Les patients ne répondent pas au traitement L-Dopa, suggérant l'existence de lésions non dopaminergiques. L'équipe du **projet Modèles Expérimentaux** a démontré que les neurones cholinergiques localisés au sein du tronc cérébral jouent un rôle majeur dans le contrôle de la marche et de la posture, et mis en place un modèle expérimental fonctionnel de la maladie de Parkinson avec troubles de la marche et chutes qui ne répondent pas à un traitement dopaminergique. Dans le cadre du **Projet Culture Cellulaire**, les activités de la plateforme iPS ont pu démarrer. La plateforme maintient et caractérise des lignées iPS dans 3 pathologies dégénératives à ce jour (Parkinson, paraplégies spastiques, sclérose latérale amyotrophique) ainsi que deux lignées témoins. Un partenariat industriel est engagé pour la production de lignées iPS. Le **programme Culture Cellulaire et Screening** a également ouvert la plateforme de screening électrophysiologique pour des enregistrements de type patch-clamp sur cellules isolées en culture depuis septembre 2013. Le succès de cette plateforme a été extrêmement rapide avec une publication acceptée en 2013 dans Nature Genetics ainsi qu'un dépôt de brevet, qui paraîtront dans le rapport 2014. Les membres du **Projet Recherche Clinique** ont poursuivi avec succès les activités de la plateforme de recherche clinique dédiée aux neurosciences. En

2013, 77 études étaient en cours au sein du Centre d'Investigation Clinique (CIC) et du Centre d'Évaluations Thérapeutiques (CET). Les études initiées en 2013 étaient pour moitié à promotion industrielle et pour moitié à promotion académique. Au cours de cette deuxième année, le **Projet Soins** a introduit, au sein du master « coordination du handicap », la coordination des maladies cardiométaboliques en collaboration avec l'IHU ICAN. Ce master devient un des parcours du master Santé de l'UPMC avec comme intitulé : Coordination du Parcours de Santé. L'équipe soins a été motrice dans les discussions avec le Ministère de la Santé (DGOS) sur la fiche

des nouveaux métiers, pour le métier de coordinateur du parcours de santé. Deux postes IHU de coordinateurs de soins ont été un tremplin pour une titularisation au sein de l'APHP. Le projet de Pôle Handicap Ile de France avec l'ARS a également été finalisé au cours de l'année 2013. Enfin, un projet de partenariat avec un partenaire privé est en cours de construction pour le projet de pôle de coordination neurologique en Ile de France. Les actions du **Projet Enseignement** se sont concentrées sur la formation de personnels paramédicaux à la recherche. L'IHU-A-ICM a créé un partenariat avec l'École des Hautes Etudes en Santé





L'IHU-A-ICM

1

## FAITS MARQUANTS

Publique pour proposer une formation d'accompagnement des porteurs de projets de recherche infirmiers et paramédicaux de l'IHU-A-ICM. L'objectif est d'augmenter significativement le nombre de projets présentés et acceptés au Programme Hospitalier de Recherche Infirmière et Paramédicale et de créer sur le long terme une communauté de personnels paramédicaux formés par la recherche. L'année 2013 a permis de démarrer le plan d'action du **Projet Stratégie**. Différents appels d'offre ont été lancés au printemps 2013 pour l'accueil de nouvelles équipes et le lancement de projet innovants. Un Appel d'offre « nouvelles équipes » avec la réception de 83 dossiers dont 90 % de candidats d'origine internationale. Les auditions des

11 candidats présélectionnés par le SAB, le comité scientifique international de l'IHU-A-ICM ont été réalisées en février 2014 avec une sélection définitive en septembre 2014. Un appel d'offre « projets structurants » internes IHU, avec une focalisation forte sur une preuve de concept innovant et le renforcement de liens pluridisciplinaires entre les projets existants. 16 candidatures ont été revues par des experts internationaux et 3 projets ont été retenus. Un appel d'offre « clinique et soins » a été lancée, avec une focalisation forte sur la recherche clinique et le soin, comprenant deux projets à thématiques ouvertes et un projet sur l'axe paramédical. 15 projets ont été revus par des experts internationaux et 5 projets ont été retenus.







## 2

# LES PRINCIPALES PUBLICATIONS

- Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkman J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. **N Engl J Med.** 2013 Feb 14;368(7):610-22.
- Depienne C, Bugiani M, Dupuits C, Galanaud D, Toutou V, Postma N, van Berkel C, Polder E, Tollard E, Darios F, Brice A, de Die-Smulders CE, Vles JS, Vanderver A, Uziel G, Yalcinkaya C, Frints SG, Kalscheuer VM, Klooster J, Kamermans M, Abbink TE, Wolf NI, Sedel F, van der Knaap MS. (2013) Brain white matter oedema due to CLC-2 chloride channel deficiency: an observational analytical study. **Lancet Neurol.** 12(7):659-68
- Pietri M, Dakowski C, Hannaoui S, Alleaume-Butaux A, Hernandez-Rapp J, Ragagnin A, Mouillet-Richard S, Haik S, Bailly Y, Peyrin JM, Launay JM, Kellermann O, Schneider B. (2013) PDK1 decreases TACE-mediated  $\beta$ -secretase activity and promotes disease progression in prion and Alzheimer's diseases. **Nat Med.** 19(9):1124-31.
- Isabelle Le Ber, Agnès Camuzat, Rita Guerreiro, Kawtar Bouya-Ahmed, Jose Bras, Gael Nicolas, Audrey Gabelle, Mira Didic, Anne De Septenville, Stéphanie Millecamps, Timothée Lenglet, Morwena Latouche, Edor Kabashi, Dominique Campion, Didier Hannequin, John Hardy, Alexis Brice, for the French clinical and genetic research network on FTD/FTD-ALS\*\*. SQSTM1 mutations in French FTD and FTD-ALS patients. **JAMA Neurol.** 2013 Sep 16.
- Ishida S, Picard F, Rudolf G, Noé E, Achaz G, Thomas P, Genton P, Mundwiler E, Wolff M, Marescaux C, Miles R, Baulac M, Hirsch E, Leguern E, Baulac S. Mutations of DEPDC5 cause autosomal dominant focal epilepsies. **Nat Genet.** 2013 May;45(5):552-5.
- García-Lorenzo D, Longo-Dos Santos C, Ewencyk C, Leu-Semenescu S, Gallea C, Quattrocchi G, Pita Lobo P, Poupon C, Benali H, Arnulf I, Vidailhet M, Lehericy S. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. **Brain.** 2013 Jul;136(Pt 7):2120-9.
- Peck CJ, Lau B, Salzman CD (Mar 2013). The primate amygdala combines information about space and value. **Nature Neuroscience** 16 (3):340-8
- Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, Cotsapas C, Shah TS, Spencer C, Booth D, Goris A, Oturai A, Saarela J, Fontaine B, Hemmer B, Martin C, Zipp F et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. **Nat Genet.** 2013 Nov;45(11):1353-60.
- Meyniel, F. Sergent, C. Rigoux, L. Daunizeau, J. Pessiglione, M. (2013) Neurocomputational account of how the human brain decides when to have a break. **Proc Natl Acad Sci** 110: 2641-6.
- King JR, Sitt JD, Faugeras F, Rohaut B, El Karoui I, Cohen L, Naccache L, Dehaene S (Oct 2013) Information sharing in the Brain indexes Consciousness in Noncommunicative Patients. **Curr Biol** 23:1914-1919





# CHERCHER, TROUVER, GUÉRIR

1

## Les axes et les équipes de recherche

- Maladies neurodégénératives
- Excitabilité neuronale, transmission nerveuse et maladies associées dont l'épilepsie
- Développement, pathologie gliale et réparation
- Cognition, émotion, action
- Transversal

2

## Les plateformes technologiques et banques de données

3

## Le Centre d'Investigation Clinique – CIC

2

### LE PROGRAMME SCIENTIFIQUE DE L'ICM EST À LA HAUTEUR DES ENJEUX

Prévenir, c'est-à-dire empêcher la maladie de se déclarer.

Guérir, c'est-à-dire ralentir, voire arrêter le processus pathologique évolutif.

Réparer, c'est-à-dire reconstruire les circuits de neurones après une atteinte du système nerveux. Soulager pour atténuer ou supprimer les symptômes tels que la perte de mémoire, les troubles du langage, la douleur, l'angoisse, les dépressions.

L'objectif est de produire une recherche de niveau international, en combinant la créativité scientifique et la finalité thérapeutique. Le programme scientifique de l'ICM est fondé sur les principes suivants : créer une « force de frappe » de recherche, ce qui a amené à recruter les meilleurs chercheurs français classés par l'Agence Nationale d'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (AERES) et les meilleurs investigateurs étrangers évalués par le Conseil Scientifique International ; mettre à disposition des plateformes à la pointe de la recherche technologique et un Centre de Ressources Biologiques très performant ; développer une recherche multidisciplinaire « translationnelle », en maillage avec les partenaires industriels et les meilleurs centres de recherche français et mondiaux et définir des axes de recherche prioritaires.



CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

# 2

# 1

# LES AXES ET LES É

## AXE MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES



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, l'ICM s'apprête à déterminer les bases moléculaires de certaines formes héréditaires de ces maladies et, surtout, les facteurs de prédisposition d'origine génétique les plus fréquents. Divers modèles expérimentaux de la maladie seront produits selon la nature des mutations responsables, par inactivation ou transfert de gènes. Pour détecter précocement ces maladies, des marqueurs biologiques seront recherchés dans le sang, les urines, le liquide céphalo-rachidien des patients ainsi que par l'examen clinique (échelle d'évaluation neuropsychologique) et grâce à l'imagerie cérébrale (IRM ou PET-Scanner, etc.). Le grand défi des maladies neurodégénératives reste le développement de médicaments qui arrêtent 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 (CIC) de l'ICM. L'Institut fera un effort particulier pour identifier les mécanismes intimes de la perte neuronale dans les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique.

**Séverine Boillée**

**Alexis Brice**

**Bertrand Fontaine et  
Sophie Nicole**

**Stéphane Haïk et  
Marie-Claude Potier**

**Étienne Hirsch**

**Edor Kabashi**

**Brian Lau**

**Marie Vidailhet et  
Stéphane Lehericy**



# QUIPES DE RECHERCHE

## MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES



### 1. EQUIPE "CAUSES DE LA SLA ET MÉCANISMES DE LA DÉGÉNÉRESCENCE MOTONEURONALE"

**Chef d'équipe : Séverine Boillée**

L'équipe de Séverine Boillée s'intéresse à la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Cette maladie affecte les motoneurons - les neurones commandant les muscles. Les patients qui en sont atteints 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. L'équipe s'intéresse en particulier au rôle des processus inflammatoires dans la maladie. Dans la SLA comme dans toutes les maladies neurodégénératives, une réponse immunitaire est observée dans le système nerveux central. Cependant, dans l'ensemble de ces maladies une question primordiale et non élucidée est de comprendre comment cette réaction immunitaire peut devenir délétère et donc participer à la mort neuronale. Sachant que ces cellules sont impliquées dans la phase progressive de la maladie, une meilleure compréhension des interactions entre cellules de l'immunité et motoneurons pourrait ainsi présenter un intérêt thérapeutique pour ralentir la progression de la SLA. Pour ce projet, l'équipe de Séverine Boillée utilise des données génétiques provenant de patients afin de connaître les particularités de ces différentes mutations et les mécanismes qui leur sont associés en créant des modèles animaux de la maladie. L'équipe utilise aussi des tissus et cellules provenant de patients afin de confirmer la pertinence de ces mécanismes pour la maladie humaine. Elle développe notamment des modèles en culture utilisant des cellules souches pluripotentes induites obtenues à partir de cellules de peau de patients SLA et transformées en motoneurons ou cellules de leur environnement afin de déterminer les facteurs qui influencent leur survie. Les chercheurs utilisent par ailleurs des modèles animaux in vivo de la maladie pour des objectifs similaires.

**Principaux investigateurs : Stéphanie Millecamps, Delphine Bohl, Christian Lobsiger, Danielle Seilhean, Vincent Meininger, François Salachas**

L'équipe a bénéficié du soutien de : la Région Limousin et le CHU de Limoges, Agence Nationale de Recherche, Labex REVIVE consortium, Association pour l'étude de la culture d'embryon, Association Française contre les Myopathies, Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone, Fondation de France, Fondation pour la Recherche sur le Cerveau, Fondation pour la Recherche Médicale, RTRA (ENP), École des Neurosciences Paris Ile de France, European Commission - Glaxosmithkline.

©Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Teyssou E., Takeda T., Lebon V., Boillée S., Doukouré B., Bataillon G., Sazdovitch V., Cazeneuve C., Meininger V., LeGuern E., Salachas F., Seilhean D. and Millecamps S. *Δ*\* Mutations in SQSTM1 encoding p62 in Amyotrophic Lateral Sclerosis: genetics and neuropathology. *Acta Neuropathologica*, 125(4): 511-22 (2013). *Δ*equal contribution. \*corresponding author
- ▶ Millecamps S.\*, Boillée S., Le Ber I., Seilhean D., Teyssou E., Giraudeau M., Moigneu C., Vandenberghe N., Danel-Brunaud V., Corcia P., Pradat P.-F., Le Forestier N., Lacomblez L., Bruneteau G., Camu W., Brice A., Cazeneuve C., LeGuern E., Meininger V., and Salachas F. Phenotype difference between ALS patients with expanded repeats in C9ORF72 and patients with mutations in other ALS-related genes. *Journal of Medical Genetics*, 49(4): 258-63 (2012). \*corresponding author
- ▶ Lobsiger CS\*, Boillée S\*, Pozniak C, Khan AM, McAlonis-Downes M, Lewcock JW, Cleveland DW. C1q induction and global complement pathway activation do not contribute to ALS toxicity in mutant SOD1 mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2013), Nov 12;110(46): E4385-92. (\* equal contributions)
- ▶ Lemonnier T, Blanchard S, Toli D, Roy E, Bigou S, Froissart R, Rouvet I, Vitry S, Heard JM, Bohl D. Modeling neuronal defects associated with a lysosomal disorder using patient-derived induced pluripotent stem cells. *Human Molecular Genetics*. 2011. 20(18):3653-66
- ▶ Lobsiger CS, Boillée S, McAlonis-Downes M, Khan AM, Feltri ML, Yamanaka K, Cleveland DW. Schwann cells expressing dismutase active mutant SOD1 unexpectedly slow disease progression in ALS mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 17;106(11):4465-70



# LES AXES ET LES É

CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

## MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES



### 2. EQUIPE "BASES MOLÉCULAIRES, PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT DES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES"

**Chef d'équipe : Alexis Brice**

Le groupe de recherche d'Alexis Brice qui comporte une dizaine de chercheurs et cliniciens-chercheurs statutaires se concentre sur trois types de maladies neurodégénératives aux nombreuses similitudes cliniques et physiopathologiques: la maladie de Parkinson, les dégénérescences spino-cérébelleuses – deux maladies associées à des symptômes moteurs spécifiques - et les dégénérescences lobaires fronto-temporales qui provoquent plutôt des déficits cognitifs et comportementaux (apathie, comportements asociaux, etc,...). L'équipe développe une approche intégrée de ces maladies, de leurs bases génétiques à leurs mécanismes physiopathologiques en utilisant un large panel de méthodes expérimentales in vivo et in vitro, dans des systèmes cellulaires ou bien chez l'animal et chez l'homme. 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 développer des biomarqueurs prédictifs. Les chercheurs espèrent ainsi comprendre et attaquer le problème à la racine, pour protéger les patients le plus tôt possible. Cette approche consiste par exemple à rechercher quelles formes mutées de gènes sont associées à la dégénérescence, quelles protéines anormales sont produites à partir de ces gènes, par quels mécanismes ces protéines ou leur absence provoquent la mort cellulaire (agrégats toxiques de protéines, dysfonctionnement d'organites subcellulaires, etc,...). Un autre défi concerne la variabilité des causes et conséquences de ces maladies, chacune étant un groupe de maladies présentant certaines caractéristiques communes, mais aussi certaines spécificités. A terme, l'objectif est la mise au point de nouveaux traitements en fonction de la cause de la maladie, sachant que les traitements existants ne visent que les symptômes des maladies, et pas la neurodégénérescence elle-même.

**Principaux investigateurs : Jean-Christophe Corvol, Olga Corti, Christel Depienne, Alexandra Dürr, Suzanne Lesage, Isabelle Le Ber, Fanny Mochel, Giovanni Stevanin**

L'équipe a bénéficié du soutien de : APHP, Agence Nationale de Recherche, PSP, Association Française contre les Myopathies, Association des personnes concernées par le tremblement essentiel, Association Connaître les Syndromes Cérébelleux, Fondation de France, Fondation Carlo Besta, Fondation Plan ALZHEIMER, France Alzheimer, France Parkinson, The Michael J Fox Foundation, Prix Académie des sciences, Prix Fondation Roger de Spoelberch Suisse, École de Neurosciences Paris II de France, VERUM FONDATION, UCL University et Fondation High Q. USA, University Hospital of ULM, European Commission, ULTRAGENIX - APHP, Ecole des Neurosciences Paris Ile de France, Fondation Jacques et Gloria Gossweiler, Fondation Plan ALZHEIMER, Fondation pour la Recherche Médicale, Ecole Pratique des Hautes Etudes, Elisabeth Badinter, ACTELION, IPSEN Innovation, Pfizer, Pfizer Pharmanet Suisse, SANOFI-AVENTIS, SERVIER.

©Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Benajiba L, Le Ber I, Camuzat A, Lacoste M, Thomas-Anterion C, Couratier P, Legallic S, Salachas F, Hannequin D, Lacomblez L, Golfier V, Camu W, Dubois B, Campion D, Meisinger V, Brice A, and the French clinical and genetic research network on FTD/FTD-MND. TARDBP mutations in motoneuron disease with frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol*, 65(4):470-3, 2009
- ▶ Tesson C, Nawara M, Salih MAM, Rossignol R, Zaki MS, Al Balwi M, Schüle R, Mignot C, Obre E, Bouhouche A, Santorelli FM, Durand CM, Caballero Oteyza A, El-Hachimi KH, Aldrees A, Bouslam N, Lamari F, Elmaliq SA, Kabiraj MM, Seidahmed MZ, Esteves T, Gausson M, Monin ML, Gyapay G, Lechner D, Gonzalez M, Depienne C, Mochel F, Lavie J, Schöls L, Lacombe D, Yahyaoui M, Al Abdulkareem I, Zuchner S, Yamashita A, Benomar A, Goizet C, Dürr A, Gleeson JG, Darios F, Brice A, Stevanin G. Alteration of fatty-acid-metabolizing enzymes affects mitochondrial form and function in hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet*, 91:1051-64, 2012
- ▶ Chort A, Alves S, Marinello M, Dufresnois B, Dornbierer JB, Tesson C, Latouche M, Baker DP, Barkats M, El Hachimi KH, Ruberg, M, Janer, A, Stevanin G, Brice A, Sittler A. Interferon-beta induces clearance of mutant ataxin-7 and improves locomotion in SCA7 knock-in mice. *Brain*, 136(Pt 6):1732-45, 2013
- ▶ Bertolin G, Traver S, Ferrando-Miguel R, Dauphin A, Waharte F, Ardila-Osorio H, Muriel MP, Takahashi H, Lees AJ, Grenier K, Kontogiannea M, Fon EA, Bayot A, Lombès A, Bulteau AL, Brice A, Corti O. Parkin interacts with the TOM machinery to modulate mitochondrial protein import. *Autophagy*, 9(11):1-17, 2013
- ▶ Lesage S, Anheim M, Letourneil F, Bousset L, Honoré A, Rozas N, Pieri L, Madiona K, Dürr A, Melki R, Verny C, Brice A, for the French Parkinson's Disease Genetics (PDG) Study Group. G51D D-synuclein mutation causes a novel parkinsonian-pyramidal syndrome. *Ann Neurol*, 73(4):459-71, 2013

# QUIPES DE RECHERCHE

MALADIES NEURODEGENERATIVES / EXCITABILITÉ NEURONALE,  
TRANSMISSION NERVEUSE ET MALADIES ASSOCIÉES À L'ÉPILEPSIE /  
DÉVELOPPEMENT, PATHOLOGIE GLIALE ET RÉPARATION



## 3. EQUIPE "NEUROGÉNÉTIQUE ET PHYSIOLOGIE"

**Chefs d'équipe : Bertrand Fontaine et Sophie Nicole**

L'équipe s'intéresse à plusieurs maladies neuromusculaires, à la sclérose en plaques et à la maladie d'Alzheimer. Ces maladies n'ont pas de points communs évidents sur le plan clinique mais elles dépendent en partie des mêmes mécanismes biologiques dont les chercheurs de l'équipe sont spécialistes. Le groupe travaille notamment sur le point de jonction entre le muscle squelettique et les neurones moteurs, appelé jonction neuromusculaire, en recherchant des gènes pouvant expliquer à ce niveau les troubles moteurs de certains patients. Ces gènes codent par exemple pour des protéines dites "récepteurs-canaux" situés à la surface du muscle et dont le rôle est de recevoir des signaux chimiques du neurone provoquant leur ouverture. Celle-ci permet l'entrée d'ions chargés électriquement dans le muscle, une forme d'activité électrique assez similaire à celle du neurone et qui va déclencher la contraction du muscle. Les récepteurs-canaux ne sont pas présents qu'à la surface du muscle, ils le sont aussi sur les neurones et joueraient un rôle dans la maladie d'Alzheimer. Les chercheurs utilisent leur connaissance de ces récepteurs pour déterminer le rôle de l'un d'entre eux (P2X7R) dans des processus inflammatoires impliqués dans la maladie. Ils utilisent pour cela des souris modélisant les symptômes de la maladie et inhibent chez elles le récepteur pour ensuite évaluer d'éventuelles modifications des symptômes et en déduire un mécanisme physiopathologique. L'équipe applique par ailleurs son expertise en génétique humaine / biologie moléculaire à la sclérose en plaques, maladie auto-immune qui provoque la destruction de la myéline protégeant les neurones et isolant leur activité électrique. Cette destruction est déterminée par de nombreux gènes dont les interactions complexes restent à éclaircir.

**Principaux investigateurs : Gaëlle Bruneteau, Mohamed El Behi, Cécile Delarasse, Bruno Eymard, Emmanuel Fournier, Daniel Hantai, Isabelle Rebeix, Damien Sternberg, Savine Vicart**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Fondation ARSEP, Prix Bouvet-Labruyère-ICM 2013, OCIRP, APHP, Agence Nationale de Recherche, Association Française de l'Hémiplégie Alternante, Association contre les Myopathies, Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone, OSEO (defi), BIOGEN, Pharnext.

©Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Darmellah A, Rayah A, Auger R, Cuih MH, Prigent M, Arpin M, Alcover A, Delarasse C, Kanellopoulos JM. [2012]Ezrin/Radixin/Moesin Are Required for the Purinergic P2X7 Receptor (P2X7R)-dependent Processing of the Amyloid Precursor Protein. *J Biol Chem.* 287(41):34583-95. [IF: 5.33]
- ▶ Heinzen EL\*, Swoboda KJ\*, Hitomi Y\*, Gurrieri F, Nicole S, de Vries B, Tiziano FD, Fontaine B, Walley NM, Heavin S, Panagiotakaki E, European AHC Genetics Consortium, I.B.AHC Consortium, ENRAH for SME consortium, Fiori S, Abiusi E, Di Pietro E, Sweney MT, Newcomb TM, Viollet L, Huff C, Jorde L, Reyna SP, Murphy KJ, Shianna KV, Gumbs CE, Little L, Silver K, Ptáček LJ, Haan J, Ferrari MD, Bye AM, Herkes GK, Whitelaw SM, Webb D, Lynch BJ, Uldall P, King MD, Scheffer IE, Neri G, Arzimanoglou A, van den Maagdenberg AMJM, Sisodiya SM\*\*, Mikati MA\*\*, Goldstein DB\*\*. ATP1A3 de novo mutations in alternating hemiplegia of childhood. *Nature Genet.* 2012 44(9):1030-4 [36.28]
- ▶ International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Booth DR, Heard RN, Stewart GJ, Cox M, Scott RJ, Lechner-Scott J, Goris A, Dobosi R, Dubois B, Saarela J, Leppä V, Peltonen L, Pirttilä T, Courou-Rebeix I, Fontaine B, Bergamaschi L, D'Alfonso S, Leone M, Lorentzen AR, Harbo HF, Celius EG, Spurkland A, Link J, Kockum I, Olsson T, Hillert J, Ban M, Baker A, Kempainen A, Sawcer S, Compston A, Robertson NP, De Jager PL, Hafler DA, Barcellos LF, Ivinson AJ, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Oksenberg JR, Hauser SL, Sexton D, Haines J [2010] Lack of support for association between the KIF1B rs10492972[C] variant and multiple sclerosis. *Nature Genet.* 42:469-470; author reply 470-1. [36.38]
- ▶ International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, Henthall G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, Dilthey A, Su Z, Freeman C, Hunt SE, Edkins S, Gray E, Booth DR, Potter SC, Goris A, Band G, Otuurai AB, Strange A, Saarela J, Bellenguez C, Fontaine B, Gillman M, Hemmer B, Gwilliam R, Zipp F, Jayakumar A, Martin R, Leslie S, Hawkins S, Giannoulatou E, D'Alfonso S, Blackburn H, Boness FM, Liddle J, Harbo HF, Perez ML, Spurkland A, Waller MJ, Mycko MP, Ricketts M, Comabella M, Hammond N, Kockum I, McCann OT, Ban M, Whittaker P, Kempainen A, Weston P, Hawkins C, Widaa S, Zajicek J, Dronov S, Robertson N, Bumpstead SJ, Barcellos LF, Ravindrarajah R, Abraham R, Alfredsson L, Ardlie K, Aubin C, Baker A, Baker K, Baranzini SE, Bergamaschi L, Bergamaschi R, Bernstein A, Berthele A, Boggild M, Bradfield JP, Brassat D, Broadley SA, Buck D, Butzkueven H, Capra R, Carroll WM, Cavalla P, Celius EG, Cepok S, Chiavacci R, Clerget-Darpoux F, Clysters K, Comi G, Cossburn M, Courou-Rebeix I, Cox MB, Cozen W, Cree BA, Cross AH, Cusi D, Daly MJ, Davis E, de Bakker PI, Debouverie M, D'hooghe MB, Dixon K, Dobosi R, Dubois B, Ellinghaus D, Elovaara I, Esposito F, Fontenille C, Foote S, Franke A, Galimberti D, Ghezzi A, Glessner J, Gomez R, Gout O, Graham C, Grant SF, Guerin FR, Hakonarson H, Hall P, Hamsten A, Hartung HP, Heard RN, Heath S, Hobart J, Hoshi M, Infante-Duarte C, Ingram G, Ingram W, Islam T, Jagodic M, Kabesch M, Kermodé AG, Kilpatrick TJ, Kim C, Klopp N, Koivisto K, Larsson M, Lathrop M, Lechner-Scott JS, Leone MA, Leppä V, Liljedahl U, Bomfim IL, Lincoln RR, Link J, Liu J, Lorentzen AR, Lupoli S, Macciardi F, Mack T, Mariotti M, Martinelli V, Mason D, McCauley JL, Mentch F, Mero IL, Mihailova T, Montalban X, Mottershead J, Myhr KM, Naldi P, Ollier W, Page A, Patotie A, Pelletier J, Piccio L, Pickersgill T, Piehl F, Pobywajlo S, Quach HL, Ramsay PP, Reunanen M, Reynolds R, Rioux JD, Rodegher M, Roesner S, Rubio JP, Rückert IM, Salvetti M, Salvi E, Santaniello A, Schaefer CA, Schreiber S, Schulze C, Scott RJ, Sellebjerg F, Selmaj KW, Sexton D, Shen L, Simms-Acuna B, Skidmore S, Sleiman PM, Smestad C, Sørensen PS, Søndergaard HB, Stankovich J, Strange RC, Sulonen AM, Sundqvist E, Syvänen AC, Taddeo F, Taylor B, Blackwell JM, Tienari P, Bramon E, Tourbah A, Brown MA, Tronczynska E, Casas JP, Tubridy N, Corvin A, Vickery J, Jankowski J, Villoslada P, Markus HS, Wang K, Mathew CG, Wason J, Palmer CN, Wichmann HE, Plomin R, Willoughby E, Rautanen A, Winkelmann J, Wittig M, Trembath RC, Youaouq J, Viswanathan AC, Zhang H, Wood NW, Zuvich R, Deloukas P, Langford C, Duncanson A, Oksenberg JR, Pericak-Vance MA, Haines JL, Olsson T, Hillert J, Ivinson AJ, De Jager PL, Peltonen L, Stewart GJ, Hafler DA, Hauser SL, McVean G, Donnelly P, Compston A [2011] Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 476:214-219. [36.1]
- ▶ Huzé C, Bauché S, Richard P, Chevessier F, Goillot E, Gaudon K, Ben Ammar A, Chaboud A, Grosjean I, Lecuyer HA, Bernard V, Rouche A, Alexandri N, Kuntzer T, Fardeau M, Fournier E, Brancaccio A, Rüegg MA, Koenig J, Eymard B, Schaeffer L, Hantai D [2009] Identification of an agrin mutation that causes congenital myasthenia and affects synapse function. *Am J Hum Genet.* 85:155-167. [11.68]



# 2 1

# LES AXES ET LES É

CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

## MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES



### 4. EQUIPE "MALADIE D'ALZHEIMER ET MALADIES À PRIONS"

**Chefs d'équipe : Stéphane Haïk et Marie-Claude Potier**



Pourquoi s'intéresser à la fois à la maladie d'Alzheimer et aux maladies à prions ? Les protéines du prion sont, dans leur état normal, présentes dans tout le cerveau. Dans les maladies à prions comme celle de Creutzfeldt-Jakob, certaines de ces protéines adoptent une forme tridimensionnelle pathologique (malgré une composition chimique par ailleurs normale). Celle-ci peut se propager par un phénomène de conversion de la protéine normale et conduire à la mort des neurones. Or ce mécanisme de propagation a été mis en évidence dans d'autres maladies neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer. L'équipe de Stéphane Haïk et Marie-Claude Potier s'intéresse aux mécanismes moléculaires impliqués dans la propagation et dans la diversité des agents pathogènes (souches). Elle étudie les interactions entre la protéine prion et d'autres facteurs clés impliqués dans la maladie d'Alzheimer : le peptide bêta-amyloïde formant des plaques séniles et la protéine tau dont l'agrégation est responsable de la dégénérescence des neurones... L'équipe s'intéresse aussi aux spécificités de chacune de ces deux pathologies (maladies d'Alzheimer et à prions). Elle s'intéresse aux liens entre cholestérol et maladie d'Alzheimer et a montré que des modifications du cholestérol sont associées à des variations de la sécrétion du peptide bêta-amyloïde. A l'heure actuelle, aucun traitement efficace n'est disponible pour les patients atteints de maladie de Creutzfeldt-Jakob ou d'Alzheimer. A l'aide des modèles expérimentaux qu'elle a développés, l'équipe cherche à identifier et à tester chez l'homme de nouvelles approches thérapeutiques.

**Principaux investigateurs : Nicolas Bizat, Benoit Delatour, Charles Duyckaerts**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Alliance Biosecure, Fondation Jérôme Lejeune, France Alzheimer, Fondation pour la Recherche Médicale, Ligue Européenne contre la Maladie Alzheimer, GIS-IBISA, Don anonyme, European Commission, ROCHE - Fondation Desmarest, Prix Fondation Claude Pompidou, Elisabeth Badinter, LFB Biomedicaments, SERVIER, UMECRINE.

©Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Peoc'h K, Levavasseur E, Delmont E, De Simone A, Laffont-Proust I, Privat N, Chebaro Y, Chapuis C, Bedoucha P, Brandel JP, Laquerriere A, Kemeny JL, Hauw JJ, Borg M, Rezaei H, Derreumaux P, Laplanche JL, Haïk S. Substitutions at residue 211 in the prion protein drive a switch between CJD and GSS syndrome, a new mechanism governing inherited neurodegenerative disorders. *Hum Mol Genet.* 2012 Dec 15;21(26):5417-28
- ▶ Cossec JC, Lavaur J, Berman DE, Rivals I, Hoischen A, Stora S, Ripoll C, Mircher C, Grattau Y, Olivomarin JC, de Chaumont F, Lecourtois M, Antonarakis SE, Veltman JA, Delabar JM, Duyckaerts C, Di Paolo G, Potier MC. Trisomy for synaptotagmin1 in Down syndrome is functionally linked to the enlargement of early endosomes. *Hum Mol Genet.* 2012 Jul 15;21(14):3156-72
- ▶ Marquer C, Devauges V, Cossec JC, Liot G, Lécart S, Saudou F, Duyckaerts C, Lévêque-Fort S, Potier MC. Local cholesterol increase triggers amyloid precursor protein-Bace1 clustering in lipid rafts and rapid endocytosis. *FASEB J.* 2011 Apr;25(4):1295-305
- ▶ Brandel JP, Galanaud D, Freeman L, Laplanche JL, Haïk S. Variant or sporadic Creutzfeldt-Jakob disease? *Lancet.* 2010 Mar 13;375(9718):889
- ▶ Brandel JP, Heath CA, Head MW, Levavasseur E, Knight R, Laplanche JL, Langeveld JP, Ironside JW, Hauw JJ, Mackenzie J, Alperovitch A, Will RG, Haïk S. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in France and the United Kingdom: Evidence for the same agent strain. *Ann Neurol.* 2009 Mar;65(3):249-56



# QUIPES DE RECHERCHE

## MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES



### 5. EQUIPE "THÉRAPEUTIQUES EXPÉRIMENTALES DE LA NEURODÉGÉNÉRESCENCE"

**Chef d'équipe : Etienne Hirsch**

Dans la maladie de Parkinson, les neurones dopaminergiques (qui utilisent la molécule dopamine pour communiquer entre eux) meurent progressivement. Si on sait en partie traiter les symptômes moteurs qui en résultent, on ne sait pas empêcher la mort neuronale elle-même. L'équipe d'Etienne Hirsch teste l'effet protecteur de différentes molécules sur les neurones dopaminergiques. Les molécules neuroprotectrices sont rares, et les chercheurs doivent être attentifs à toutes les opportunités. Le cas de l'apamine étudiée dans l'équipe est révélateur du caractère aléatoire de la recherche: issue du venin d'abeille, son effet neuroprotecteur a d'abord été suspecté chez un patient apiculteur. L'équipe est par ailleurs en partenariat avec Air Liquide afin de tester l'effet neuroprotecteur de gaz rares dans les maladies neurodégénératives, gaz dont on connaît déjà des effets bénéfiques dans le cadre des accidents vasculaires cérébraux. Pour combattre la mort neuronale, Etienne Hirsch et ses collaborateurs s'intéressent aussi à la réponse inflammatoire qu'elle engendre. En effet, si cette réponse permet de débarrasser le cerveau des neurones morts, elle a pour effet indésirable d'accélérer la dégénérescence. Le groupe s'intéresse notamment à la manière dont cette réponse est engendrée par l'activation de récepteurs moléculaires présents sur les "éboueurs" du cerveau que sont les macrophages. Ces travaux fondamentaux laissent espérer de nouveaux traitements ciblés.

La maladie de Parkinson touche aussi des neurones non-dopaminergiques, dont la destruction entraîne des troubles spécifiques de la marche et de l'équilibre. L'équipe d'Etienne Hirsch a démontré que certains de ces neurones utilisent l'acétylcholine pour communiquer entre eux. En collaboration avec Brian Lau (ICM) – elle cherche à éliminer les symptômes associés en stimulant électriquement les régions cérébrales cholinergiques.

**Principaux investigateurs : Chantal François, David Grabli, Stéphane Hunot, Annie Lannuzel, Rita Raismann, Marie-Laure Welter, Patrick-Pierre Michel**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Fondation Air Liquide, Fondation RATP, RSI-Professions Libérales, KLESIA, Agence Nationale de Recherche, Ecole des Neurosciences de Paris Ile de France, France Parkinson, European Commission, Elan Pharmaceuticals, PSP, Air Liquide, BOIRON, SERVIER.

©Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Grabli D, Karachi C, Folgoas E, Monfort M, Tande D, Clark S, Civelli O, Hirsch EC, François C. Gait disorders in parkinsonian monkeys with pedunculopontine nucleus lesions: a tale of two systems. *J Neurosci*. 2013 Jul 17;33(29):11986-93
- ▶ Alvarez-Fischer D, Noelker C, Vulinovič D, Grünewald A, Chevarin C, Klein C, Oertel WH, Hirsch EC, Michel PP, Hartmann A. Bee venom and its component apamin as neuroprotective agents in a Parkinson disease mouse model. *PLoS One*. 2013 Apr 18;8(4):e61700
- ▶ Ros-Bernal F, Hunot S, Herrero MT, Parnadeau S, Corvol JC, Lu L, Alvarez-Fischer D, Carrillo-de Sauvage MA, Saurini F, Coussieu C, Kinugawa K, Prigent A, Höglinger G, Hamon M, Tronche F, Hirsch EC, Vyas S. Microglial glucocorticoid receptors play a pivotal role in regulating dopaminergic neurodegeneration in parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Apr 19;108(16):6632-7
- ▶ Alvarez-Fischer D, Fuchs J, Castagner F, Stettler O, Massiani-Beaudoin O, Moya KL, Bouillot C, Oertel WH, Lombès A, Faigle W, Joshi RL, Hartmann A, Prochiantz A. Engrailed protects mouse midbrain dopaminergic neurons against mitochondrial complex I insults. *Nat Neurosci*. 2011 Sep 4;14(10):1260-6
- ▶ Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tandé D, Wattiez N, Belaid H, Bardinet E, Prigent A, Nothacker HP, Hunot S, Hartmann A, Lehericy S, Hirsch EC, François C. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J Clin Invest*. 2010 Aug;120(8):2745-54



# 2 1

# LES AXES ET LES É

CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

## MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES



### 6. EQUIPE "TRAITEMENT DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE : DE LA GÉNÉTIQUE AU POISSON ZÈBRE"

**Chef d'équipe : Edor Kabashi**

L'équipe d'Edor Kabashi identifie les gènes et les mécanismes cellulaires impliqués dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Cette maladie touche les motoneurones qui commandent les muscles, ce qui a pour effet d'handicaper les mouvements volontaires. En fait de maladie au singulier, les recherches récentes orientent plutôt vers un spectre de variantes dont une petite minorité correspondrait à la SLA "pure", c'est-à-dire sans autres symptômes associés. Chez la plupart des patients atteints de SLA, on observe en plus des symptômes de la maladie différents signes cliniques variés d'un patient à l'autre et souvent caractéristiques d'une démence fronto-temporale (due à la dégénérescence des lobes frontaux et temporaux du cerveau). Ces variantes de la maladie sont dues à différents gènes chez différents patients et nécessitent autant de recherche pour aider toutes les personnes atteintes. C'est là l'objectif de l'équipe qui mène ses expériences sur des poissons zèbres chez lesquels diverses combinaisons de mutations génétiques sont testées. L'équipe du Dr. Kabashi a notamment développé des modèles utilisant ce poisson pour tous les gènes prévalents de la SLA (C9orf72, TDP-43, FUS et SOD1 entre autres) avec le but de comprendre la génétique de cette maladie et d'élucider les mécanismes physiopathologiques associés à la dégénérescence des motoneurones. L'eau dans laquelle vivent les poissons constitue un environnement aisément contrôlé en laboratoire, facilitant ainsi le test de molécules qui ont un potentiel de neuroprotection. L'équipe d'Edor Kabashi peut ainsi tester une grande quantité de ces molécules potentiellement bénéfiques aux patients d'après des études menées dans d'autres laboratoires partenaires de l'ICM.

L'équipe a bénéficié du soutien de : Philippe Foundation Inc., Fondation Cognacq-Jay, KLESIA, Association Française contre les Myopathies, Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone, France Alzheimer, Institut de Recherche sur la Moelle Epinière et l'Encéphale, DOF (Department Of Defense), The Johns Hopkins University, Université de Montréal via SLA, European Commission.

©Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Ciura S, Lattante S, Le Ber I, Latouche M, Tostivint H, Brice A, Kabashi E. Loss of function of C9orf72 causes motor deficits in a zebrafish model of ALS. *Ann Neurol*. 2013 Aug 74(2): 180-187
- ▶ Zollino M, Orteschi D, Murdolo M, Lattante S, Battaglia D, Stefanini C, Mercuri E, Chiurazzi P, Neri G, Marangi G. Mutations in KANSL1 cause the 17q21.31 microdeletion syndrome phenotype. *Nat Genet*. 2012 Apr 29;44(6):636-8
- ▶ Kabashi E, Bercier V, Lissouba A, Brustein E, Liao M, Rouleau GA, Drapeau P. Genetic interactions between FUS and TARDBP but not SOD1 in an in vivo ALS model. *PLoS Genetics* 2011 Aug;7(8):e1002214
- ▶ Kabashi E, Lin L, Tradewell M, Dion P, Bourgouin P, Rochefort D, Durham H, Rouleau GA, Drapeau P. Gain and loss of function of ALS-related mutations of TARDBP (TDP-43) cause motor deficits in vivo. *Hum Mol Genet*. 2010 Feb 15;19(4):671-83
- ▶ Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, Spiegelman D, McConkey BJ, Vande Velde C, Bouchard JP, Lacomblez L, Pochigaeva K, Salachas F, Pradat PF, Camu W, Meininger V, Dupre N, Rouleau GA. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet*. 2008 May;40(5):572-4

# QUIPES DE RECHERCHE

## MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES



### 7. EQUIPE "NEUROCHIRURGIE EXPÉRIMENTALE"

**Chef d'équipe : Brian Lau**

Plusieurs groupes de l'ICM ont montré que la stimulation cérébrale pouvait soulager les patients de leurs troubles moteurs ou comportementaux. L'équipe de Brian Lau (avec celles de Marie Vidailhet et Luc Mallet) participe à ces recherches en se concentrant sur les troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson. Cette maladie neurodégénérative fait dysfonctionner des régions profondes du cerveau dont la substance noire et le noyau subthalamique des ganglions de la base. Brian Lau s'intéresse particulièrement à ce dernier, qu'on sait stimuler électriquement pour améliorer les symptômes moteurs des patients parkinsoniens. Cependant ces stimulations peuvent aussi entraîner des effets secondaires et, de manière générale, les mécanismes qui sous-tendent ces différents effets ne sont pas connus. Brian Lau et ses collègues cherchent à mieux comprendre ces mécanismes pour mieux maîtriser le caractère thérapeutique de la stimulation. Le projet de l'équipe implique des enregistrements électrophysiologiques du noyau subthalamique pendant la réalisation de mouvements. Ces enregistrements sont réalisés chez des patients atteints de maladie de Parkinson, mais aussi chez des modèles expérimentaux de sorte à pouvoir déterminer le rôle de cette structure dans un cerveau préservé de la maladie (le caractère invasif des électrodes implantés en profondeur dans le cerveau interdit toute expérience chez l'homme sain qui n'en tirerait aucun bénéfice). L'équipe utilise aussi des modèles expérimentaux pour modéliser les symptômes humains : les chercheurs veulent comprendre l'évolution de l'activité du noyau au cours de la progression de la maladie et ainsi démontrer son rôle dans l'apparition des signes cliniques et la manière de limiter ceux-ci.

**Principaux investigateurs : Carine Karachi**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Institut de France, INSERM, SANOFI-AVENTIS.

©Jean-Philippe Pariente

### PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. Welter ML, Schüpbach M, Czernecki V, Karachi C, Fernandez-Vidal S, Golmard JL, Serra G, Navarro S, Welaratne A, Hartmann A, Mesnage V, Pineau F, Cornu P, Pidoux B, Worbe Y, Zikos P, Grabli D, Galanaud D, Bonnet AM, Belaid H, Dormont D, Vidailhet M, Mallet L, Houeto JL, Bardinet E, Yelnik J, Agid Y. *Neurology*. 2014 Apr 15;82(15):1352-61
- ▶ Peck CJ\*, Lau B\*, Salzman CD. The primate amygdala combines information about space and value. *Nat Neurosci*. 2013 Mar;16(3):340-8
- ▶ Karachi C\*, André A\*, Bertasi E, Bardinet E, Lehericy S, Bernard FA. Functional parcellation of the lateral mesencephalus. *J Neurosci*. 2012 Jul 4;32(27):9396-401
- ▶ Grabli D\*, Karachi C\*, Welter ML, Lau B, Hirsch EC, Vidailhet M, François C. Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Oct;83(10):979-85
- ▶ Morrison SE, Saez A, Lau B, Salzman CD. Different time courses for learning-related changes in amygdala and orbitofrontal cortex. *Neuron*. 2011 Sep 22;71(6):1127-40



# 2 1

# LES AXES ET LES É

CHERCHER.  
TROUVER.  
GUÉRIR

## MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES



### 8. EQUIPE "ETUDE DU CONTRÔLE MOTEUR NORMAL ET PATHOLOGIQUE : DE LA PHYSIOPATHOLOGIE À LA THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE"

**Chefs d'équipes : Stéphane Lehericy et Marie Vidailhet**



L'équipe se focalise sur l'étude des circuits neuronaux du système moteur normal et pathologique, en prenant pour modèle des maladies du mouvement. L'équipe est organisée selon 4 axes : l'imagerie IRM, la physiologie, les modèles animaux et la thérapeutique expérimentale. Grâce à cela, elle développe des approches multiples et complémentaires pour comprendre et traiter les maladies du mouvement, telles que la Dystonie, le syndrome de Gilles de la Tourette, les mouvements en miroir d'origine génétique, et la maladie de Parkinson qui touche 1% de la population après 65 ans. Elle aborde les mécanismes (physiopathologie) de ces affections et développe des applications thérapeutiques invasives et non invasives (stimulation cérébrale profonde et dystonie, stimulation trans-cranienne non invasive dans le tremblement). Les résultats des travaux récents et les projets se développent selon les quatre principaux axes de recherche : 1) l'étude du contrôle moteur normal chez l'homme et chez l'animal dans le but de mieux comprendre les mouvements anormaux ; 2) l'étude du contrôle moteur anormal dans les maladies humaines, modèles de dysfonctionnement des circuits moteurs et du comportement (mouvements en miroir congénitaux, dystonie, syndrome de Gilles de la Tourette, troubles du comportement moteur pendant le sommeil paradoxal, troubles de la marche et des mouvements oculaires, maladie de Parkinson qui touche 1% de la population après 65 ans) ; 3) l'étude de la physiopathologie de ces troubles et la détection de facteurs prédictifs de l'évolution des maladies (Parkinson) ; 4) l'identification de nouvelles cibles pour améliorer les fonctions motrices en modulant l'activité des réseaux qui dysfonctionnent. Les informations recueillies par les chercheurs sont de nature génétique, métabolique, physiologique, comportementale et incluent des données d'imagerie (IRM et MEG - voir les plateformes technologiques de l'ICM). D'un point de vue fondamental, cette approche multimodale permet d'établir des liens entre ces différents niveaux d'analyse, par exemple la corrélation entre une mutation génétique, la lésion ou la dysfonction d'un circuit cérébral particulier et les symptômes cliniques tels que des mouvements involontaires. De plus, cette approche permet de déterminer des biomarqueurs prédictifs de l'apparition et de l'évolution de la maladie. Elles permettent d'identifier des cibles pour de nouvelles approches thérapeutiques (identification des dysfonctions de circuits cérébraux puis modulation de ceux-ci par stimulation cérébrale). A terme, le but est de proposer une prise en charge personnalisée basée sur une meilleure connaissance des altérations sous-jacentes aux troubles du mouvement, et sur la capacité de restaurer un meilleur contrôle moteur.

**Principaux investigateurs : Emmanuel Roze, Pierre Pouget, Isabelle Arnulf, Sabine Meunier**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Fondation Areva, Fonds Patrick de Brou de Laurière, APHP, Centre Hospitalier de Rennes, Agence Nationale de Recherche, Association Française du Syndrome de Gilles de La Tourette, Association des Malades Atteints de Dystonie, Association des personnes concernées par le tremblement essentiel, Dystonia Medical Research Foundation, Dystonia Coalition USA, Fondation de l'avenir, Fondation Groupama, France Parkinson, Fédération pour la Recherche sur le Cerveau, Fondation pour la Recherche Médicale, Kleinfelder-Levin syndrome Foundation - Boston, NEB (Naturalia et Biologie), Prix Fondation NRJ, École de Neurosciences Paris Ile de France, Genzyme France, Novartis Pharma, ROCHE, Fondation Bettencourt Schueller / Projet Ultrabrain, Fondation Pierre Gilles de Gennes pour la Recherche, Lundbeck, Novartis Pharma, TEVA, UCB Pharma France S.A, Glaxosmithkline, IPSEN Innovation, LILLY, Merz Pharma, SERVIER.

© Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ García-Lorenzo D, Longo-Dos Santos C, Ewencyk C, Leu-Semenescu S, Gallea C, Quattrocchi G, Pita Lobo P, Poupon C, Benali H, Arnulf I, Vidailhet M, Lehericy S. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. *Brain* 2013;136:2120-9
- ▶ Hubsch C, Roze E, Popa T, Russo M, Balachandran A, Pradeep S, Mueller F, Brochard V, Quartarone A, Degos B, Vidailhet M, Kishore A, Meunier S. Defective cerebellar control of cortical plasticity in writer's cramp. *Brain*. 2013;136:2050-62
- ▶ Gallea C, Popa T, Hubsch C, Valabregue R, Brochard V, Kundu P, Schmitt B, Bardinet E, Bertasi E, Flamand-Roze C, Alexandre N, Delmaire C, Méneret A, Depienne C, Poupon C, Hertz-Pannier L, Cincotta M, Vidailhet M, Lehericy S, Meunier S, Roze E. RAD51 deficiency disrupts the corticospinal lateralization of motor control. *Brain*. 2013;136:3333-46
- ▶ Deffieux T, Younan Y, Wattiez N, Tanter M, Pouget P, Aubry JF. Low-intensity focused ultrasound modulates monkey visuomotor behavior. *Curr Biol*. 2013;23:2430-3
- ▶ Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, Leher P, Ding CL, Lecomte JM, Schwartz JC; HARMONY I study group. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2013;12:1068-75

# QUIPES DE RECHERCHE

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

2

À l'état normal, il convient de mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui assurent la progression des signaux électriques dans les divers réseaux de neurones et le mode d'action des neurotransmetteurs sur leurs multiples récepteurs. Chez le malade, il s'agit successivement d'identifier les mutations, de développer des modèles expérimentaux, de chercher les conséquences cellulaires de ces anomalies pour des affections les plus diverses, telles certaines maladies musculaires (dysfonctionnement des canaux ioniques), la sclérose latérale amyotrophique et l'épilepsie.

En ce qui concerne l'épilepsie, la stratégie de recherche est soit « ascendante » en reconnaissant la chaîne des événements biochimiques qui résulte d'une mutation, soit « descendante » à partir de l'émergence des activités épileptiques dans le cerveau.

**Alberto Bacci**

**Stéphane Charpier**

**Stéphanie Baulac et  
Eric Le Guern**

**Bertrand Fontaine et  
Sophie Nicole**

(voir page 39)

**Richard Miles**

**Claire Wyart**

(voir page 65)



# 2 1

# LES AXES ET LES É

CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR



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

## 1. EQUIPE PHYSIOLOGIE CELLULAIRE DES MICROCIRCUITS CORTICAUX

**Chef d'équipe : Alberto Bacci**

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. Les neurones sont connectés entre eux via des synapses, structures hautement spécialisées, où la terminaison présynaptique d'un neurone libère des neurotransmetteurs, captés par la structure postsynaptique du neurone contacté. Les neurotransmetteurs sont soit excitateurs (glutamate), conduisant le neurone contacté à décharger des potentiels d'action, soit inhibiteur (GABA) empêchant la genèse de potentiels d'action. Dans le cortex cérébral, la libération de neurotransmetteur inhibiteur GABA est assurée par des neurones à projection souvent locale d'où leur nom : interneurone. Les interneurons GABAergiques représentent une population très hétérogène, ils peuvent être classés selon des critères anatomiques et électrophysiologiques et ils jouent un rôle très important dans le contrôle de l'activité des neurones principaux.

Dans l'équipe nous utilisons une approche électrophysiologique pour étudier comment des sous-types spécifiques d'interneurones sont à l'origine de différentes formes (i) de transmissions synaptiques et (ii) de plasticités synaptiques (iii) d'oscillations de réseaux à la base des processus cognitifs.

Ces études apporteront une meilleure connaissance de la régulation des circuits neuronaux par les interneurons GABAergiques sous-tendant les fonctions corticales et dont le déséquilibre est souvent à l'origine de pathologies neurologiques tel que l'épilepsie, la schizophrénie et l'autisme.

©Jean-Philippe Pariente

L'équipe a bénéficié du soutien de : TELETHON Italia, Fundação para a Ciência e a tecnologia, Caisse d'Assurance Maladie des Professions Libérales, Ministère de l'Égalité des Territoires et du Logement, European Commission.

### PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Méndez P, Paziènti A, Szabó G, Bacci A. Direct alteration of a specific inhibitory circuit of the hippocampus by antidepressants. *J Neurosci*. 2012 Nov 21;32(47):16616-28
- ▶ D'Amelio M, Cavallucci V, Middei S, Marchetti C, Pacioni S, Ferri A, Diamantini A, De Zio D, Carrara P, Battistini L, Moreno S, Bacci A, Ammassari-Teule M, Marie H, Cecconi F. Caspase-3 triggers early synaptic dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2011 Jan;14(1):69-76
- ▶ Manseau F, Marinelli S, Méndez P, Schwaller B, Prince DA, Huguenard JR, Bacci A. Desynchronization of neocortical networks by asynchronous release of GABA at autaptic and synaptic contacts from fast-spiking interneurons. *PLoS Biol*. 2010 Sep 28;8(9). pii: e1000492
- ▶ Marinelli S, Pacioni S, Cannich A, Marsicano G, Bacci A. Self-modulation of neocortical pyramidal neurons by endocannabinoids. *Nat Neurosci*. 2009 Dec;12(12):1488-90
- ▶ Bacci A, Huguenard JR. Enhancement of spike-timing precision by autaptic transmission in neocortical inhibitory interneurons. *Neuron*. 2006 Jan 5;49(1):119-30

# QUIPES DE RECHERCHE



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

## 2. EQUIPE "DYNAMIQUE DES RÉSEAUX ET EXCITABILITÉ CELLULAIRE"

**Chef d'équipe : Stéphane Charpier**

L'équipe de Stéphane Charpier utilise l'électrophysiologie pour étudier l'activité électrique du cerveau à toutes les échelles, de l'électroencéphalogramme de surface (larges réseaux de neurones) jusqu'à l'activité intracellulaire du neurone. Cette approche exhaustive leur a permis de mettre en évidence des mécanismes insoupçonnés de la mémoire au niveau de l'activité intracellulaire du neurone, ou bien encore d'étudier les liens entre activité cérébrale et conscience. Elle leur permet aussi d'identifier les liens entre ces différentes échelles pour mieux décrire et prédire l'initiation et la propagation des crises d'épilepsie.

Les chercheurs parlent d'épilepsies au pluriel, caractérisables selon différents aspects qui rendent leur catégorisation complexe : importance de la propagation ou pas de l'activité électrique anormale dans les deux hémisphères du cerveau, apparition ou non de convulsions ou de pertes de conscience... L'équipe de Stéphane Charpier s'intéresse à toutes les formes d'épilepsies : des crises partielles aux crises généralisées. Les épilepsies généralisées les plus souvent rencontrées chez l'enfant sont les crises d'absence. Cette forme d'épilepsie handicape le jeune patient en le rendant inconscient (pendant une courte durée et souvent de manière imperceptible mais jusqu'à des centaines de fois par jours).

Les espoirs cliniques portés par l'équipe concernent (1) l'amélioration de la localisation dans le cerveau des foyers épileptiques d'où partent les crises pour ensuite les neutraliser, et (2) l'amélioration de la mémoire en explorant de nouveaux mécanismes d'apprentissage dans le cerveau.

**Principaux investigateurs : Séverine Mahon, Vincent Navarro, Michel Le Van Quyen**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Fondation de France, Fédération pour la Recherche sur le Cerveau, Fondation pour la Recherche Médicale, Convergence (UPMC), Emergence (UPMC).

© Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Altwegg-Boussac T, Chavez M, Mahon S, Charpier S. Excitability and responsiveness of rat barrel cortex neurons in the presence and absence of spontaneous synaptic activity in vivo. *J Physiol*. 2014 Apr 14
- ▶ Alvarado-Rojas C, Valderrama M, Fouad-Ahmed A, Feldwisch-Drentrup H, Ihle M, Teixeira CA, Sales F, Schulze-Bonhage A, Adam C, Dourado A, Charpier S, Navarro V, Le Van Quyen M. Slow modulations of high-frequency activity (40-140-Hz) discriminate preictal changes in human focal epilepsy. *Sci Rep*. 2014 Apr 1;4:4545
- ▶ Chipaux M, Vercueil L, Kaminska A, Mahon S, Charpier S. Persistence of cortical sensory processing during absence seizures in human and an animal model: evidence from EEG and intracellular recordings. *PLoS One*. 2013;8(3):e58180
- ▶ Bidirectional plasticity of intrinsic excitability controls sensory inputs efficiency in layer 5 barrel cortex neurons in vivo. Mahon S, Charpier S. *J Neurosci*. 2012 Aug 15;32(33):11377-89
- ▶ Quilichini PP, Le Van Quyen M, Ivanov A, Turner DA, Carabalona A, Gozlan H, Esclapez M, Bernard C. Hub GABA neurons mediate gamma-frequency oscillations at ictal-like event onset in the immature hippocampus. *Neuron*. 2012 Apr 12;74(1):57-64



# 2

# 1

# LES AXES ET LES É

CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR



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

3. EQUIPE « GÉNÉTIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE  
DES ÉPILEPSIES FAMILIALES »

**Chefs d'équipe : Eric Leguern – Stéphanie Baulac**



L'équipe s'intéresse à l'épilepsie et notamment aux formes d'épilepsie d'origine génétique. Le premier objectif de l'équipe est de détecter de nouveaux gènes responsables de l'épilepsie à partir du séquençage (c'est-à-dire la lecture) du génome (l'ensemble de l'information génétique sous forme d'ADN) de patients par ailleurs bien connus d'un point de vue clinique. Les chercheurs s'intéressent plus particulièrement à l'exome, la partie du génome codant pour les protéines qui jouent directement un rôle dans la machinerie cellulaire. C'est par ces protéines que les caractéristiques du génome s'expriment. Si ce dernier est muté d'une manière qui nuit au fonctionnement de l'organisme, c'est souvent parce qu'une protéine anormale est produite, ou qu'une protéine normale n'est plus produite. L'équipe ne travaille pas seulement sur les formes héréditaires, elle recherche aussi les nouvelles mutations apparues chez des enfants dont les parents ne sont pas porteurs – comme c'est le cas dans le syndrome de Dravet, une forme d'épilepsie sévère du nourrisson. Pour détecter cette mutation nouvelle, dite de novo, les chercheurs comparent l'exome de l'enfant et de ses 2 parents (approche « par trios »), et cherchent un variant rare qui est identifié seulement dans l'ADN de l'enfant.

Au-delà de la génétique, l'équipe s'intéresse aussi à déterminer la fonction des protéines produites par ces gènes associés à l'épilepsie et à leur rôle dans l'épilepsie. Dans cette optique, l'équipe utilise des souris transgéniques auxquelles manque un gène codant pour une de ces protéines, ainsi que des lignées cellulaires. Elle utilise par ailleurs un large éventail de techniques pour appréhender l'anatomie et la fonction de réseaux neuronaux à différentes échelles jusqu'au comportement de l'animal.

**Principaux investigateurs : Michel Baulac, Christel Depienne**

L'équipe a bénéficié du soutien de : OSEO, BIOCODEX.

© Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Picard F, Makrythanasis P, Navarro V, Ishida S, de Bellescize J, Ville D, Weckhuysen S, Fosselle E, Suls A, De Jonghe P, Vasselton Raina M, Lesca G, Depienne C, An-Gourfinkel I, Vlaicu M, Baulac M, Mundwiller E, Couarch P, Combi R, Ferini-Strambi L, Gambardella A, Antonarakis S, Leguern E, Steinlein O and Baulac S. DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology*, 2014 May 9. [Epub ahead of print]
- ▶ Ishida S, Picard F, Rudolf G, Noé E, Achaz G, Thomas P, Genton P, Mundwiller E, Wolff M, Marescaux C, Miles R, Baulac M, Hirsch E, Leguern E, Baulac S. Mutations of DEPDC5 cause autosomal dominant focal epilepsies. *Nature Genetics* 2013; 45(5):552-5
- ▶ Baulac S, Ishida S, Mashimo T, Boillot M, Fumoto N, Kuwamura M, Ohno Y, Takizawa A, Aoto T, Ueda M, Ikeda A, LeGuern E, Takahashi R, Serikawa T. A rat model for LGI1-related epilepsies. *Hum Mol Genet.* 2012 ;21(16):3546-57
- ▶ Chabrol E, Navarro V, Provenzano G, Cohen I, Dinocourt C, Rivaud-Péchoux S, Fricker D, Baulac M, Miles R, Leguern E and Baulac S. Electro-clinical characterization of epileptic seizures in LGI1-deficient mice. *Brain* 2010; 133(9): 2749-62
- ▶ Depienne C, Bouteiller D, Keren B, Cheuret E, Poirier K, Trouillard O, Benyahia B, Quelin C, Carpentier W, Julia S, Afenjar A, Gautier G, Rivier F, Meyer S, Berquin P, Hélias M, Pyl, Rivera S, Bahi-Buisson N, Gourfinkel-An I, Cazeneuve C, Ruberg M, Brice A, Nabbout R, LeGuern E. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS genetics* 2009; 5(2):e1000381



# QUIPES DE RECHERCHE



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

## 4. EQUIPE "CORTEX ET ÉPILEPSIE"

**Chef d'équipe : Richard Miles**

L'équipe s'intéresse à la physiologie normale et pathologique du cortex cérébral, la surface de substance grise du cerveau. L'équipe se concentre notamment sur les dysfonctionnements menant aux épilepsies dites focales, c'est-à-dire les épilepsies dont on sait qu'elles sont dues à un foyer neuronal localisé. Celui-ci est souvent situé dans l'hippocampe, une région profonde du cortex (dont une majeure partie se cache dans des plis) sur laquelle se concentre les efforts du groupe de recherche. Parmi les différentes épilepsies existant dans la population, un tiers résiste aux traitements médicamenteux et constitue la cible majeure des chercheurs et cliniciens. Richard Miles et ses collaborateurs cherchent en particulier à comprendre le fonctionnement de récepteurs moléculaires présents à la surface des neurones et qui contrôlent la transmission de l'influx nerveux entre les neurones. La mort neuronale est une autre cible de l'équipe dans sa recherche des origines de l'épilepsie. Les chercheurs travaillent en particulier sur le rôle du cholestérol et plus généralement des lipides dans cette mort. L'équipe travaille directement chez des patients ainsi que chez des souris auxquelles on administre une molécule excitatrice de l'activité neuronale (l'acide kaïnique) pour modéliser les crises d'épilepsie. Chez les patients, l'équipe utilise l'imagerie pour localiser et quantifier les récepteurs mentionnés plus haut, ainsi que l'électro-encéphalographie de surface et les enregistrements intra-cérébraux. Ces deux approches électrophysiologiques servent à détecter de potentiels biomarqueurs des crises à venir, sous forme de subtiles modifications de l'activité électrique.

**Principal investigateur : Desdemona Fricker**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Ecole des Neurosciences Paris Ile de France, Fondation Française pour la Recherche sur l'épilepsie, Fondation pour la Recherche Médicale, European Commission, OCIRP.

© Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Huberfeld G, Le Duigou C, Navarro V, Le Van Quyen, Baulac M & Miles R (2013) The paradox of the paroxysm - on the factors provoking epileptic seizures. *The Neuroscientist*. 19, 523-540
- ▶ Simonnet J, Eugène E, Cohen I, Miles R & Fricker D (2013) Cellular neuroanatomy of rat presubiculum. *European Journal of Neuroscience* 37, 583-597
- ▶ Bazélot M, Simonnet J, Dinocourt C, Miles R, Fricker D & Francis F (2012) Cellular anatomy, physiology and epileptiform activity in the CA3 region of dcx knockout mice: a neuronal lamination defect and its consequences. *Eur J Neurosci*. 35: 244-56
- ▶ Huberfeld G, Menendez de la Prida L, Pallud J, Cohen I, Le Van Quyen M, Adam C, Clemenceau S, Baulac M & Miles R. (2011) Glutamatergic pre-ictal discharges emerge at the transition to seizure in the human epileptic temporal lobe. *Nature Neuroscience* 14: 627-34
- ▶ Motti D, Le Duigou C, Eugène E, Chemaly N, Wittner L, Lazarevic D, Krmac H, Troels M, Valen E, Sanges R, Stupka E, Sandelin A, Cherubini E, Gustincich S & Miles R (2010) Gene expression analysis of the emergence of epileptiform activity after focal injection of kainic acid into mouse hippocampus *European J Neurosci*. 32: 1364-79



CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

2

1

# LES AXES ET LES É

## AXE DÉVELOPPEMENT, PATHOLOGIE GLIALE ET RÉPARATION

3

Comment les cellules nerveuses sont-elles générées, se différencient-elles et se distribuent-elles au sein du système nerveux? Comment identifier les mécanismes du dysfonctionnement des cellules gliales et de la myéline, essentielle à la bonne transmission de l'influx nerveux? Quelles sont les stratégies thérapeutiques les plus innovantes pour favoriser la réparation cellulaire au cours des maladies qui entraînent une perte de la myéline? Il faut identifier les molécules et les mécanismes qui permettent d'assurer le codage du développement cérébral. Il faut aussi comprendre comment les cellules gliales et les neurones s'organisent pour former des réseaux fonctionnels. Le plus grand défi de l'ICM est de trouver les moyens de corriger les déficits liés aux dysfonctionnements des cellules souches et des cellules gliales, tels que ceux observés dans les tumeurs cérébrales, la sclérose en plaques, les leucodystrophies et les neuropathies périphériques. L'ambition des équipes de l'ICM vise également à développer des thérapies innovantes de réparation des lésions de la myéline, par la recherche de nouvelles cibles pharmacologiques ou cellulaires permettant de prévenir la démyélinisation et de favoriser la remyélinisation.

**Bertrand Fontaine et  
Sophie Nicole**

(voir page 48)

**Emmanuelle Huillard**

**Catherine Lubetzki et  
Bruno Stankoff**

**Brahim Nait Oumesmar  
et Anne Baron-Van  
Evercooren**

**Marc Sanson**

**Jean-Léon Thomas et  
Bernard Zalc**



# QUIPES DE RECHERCHE



DÉVELOPPEMENT, PATHOLOGIE GLIALE  
ET RÉPARATION

## 1. EQUIPE "MÉCANISMES CELLULAIRES ET MOLÉCULAIRES DANS LE DÉVELOPPEMENT DES GLIOMES"

**Chef d'équipe : Emmanuelle Huillard**

L'équipe d'Emmanuelle Huillard s'intéresse aux mécanismes moléculaires et cellulaires responsables de la formation de tumeurs cérébrales agressives : les gliomes de haut grade. Ces tumeurs sont incurables et les patients atteints ont une survie très courte. Ce type de cancer touche non pas les neurones mais la glie, cette dernière correspondant à l'ensemble des cellules qui soutiennent structurellement et fonctionnellement les neurones (tels que les oligodendrocytes qui produisent la myéline servant de gaine électrique aux axones reliant les neurones). L'équipe fait un parallèle entre le développement normal des cellules gliales et leur développement pathologique afin de mieux comprendre l'implication de certains gènes du développement dans le processus tumoral. Emmanuelle Huillard et ses collaborateurs ont par exemple déterminé le rôle causal dans la formation des gliomes d'un facteur de transcription, Olig2, par ailleurs impliqué dans le développement cellulaire normal. Les facteurs de transcriptions sont des molécules qui régulent la lecture du code génétique et la production à partir de cette lecture des protéines qui participent au fonctionnement cellulaire. L'équipe s'intéresse maintenant à la fonction de la protéine Id4, un modulateur de Olig2, qui semble favoriser ou au contraire contrecarrer la formation de gliomes en fonction du fond génétique des tumeurs. Par ailleurs, l'équipe travaille sur des souris chez lesquelles sont induites des tumeurs pour ensuite déterminer quelles cellules du cerveau sont dérégulées, et par le biais de quelles protéines ces tumeurs se développent.

L'équipe a bénéficié du soutien de : Association pour la Recherche sur le Cancer, La Ligue Nationale contre le Cancer, INSERM, European Commission.

©Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Huillard E\*, Hashizume R\*, Nicolaidis T, Griveau A, Phillips J, Weiss W, McMahon M, Perry A, Gutmann D, James D, Rowitch D 2012. Rational Therapy for BRAF-driven Pediatric High-Grade Glioma. Proceedings of the National Academy of Sciences, 109(22):8710-5
- ▶ Phillips J, Huillard E, Ward A, Lum D, Rosen S, Rowitch D, Werb Z. Glioblastoma manipulates the microenvironment to promote critical signaling pathways 2012. Journal of Clinical Investigation, 122(3):911-22
- ▶ Mehta S\*, Huillard E\*, Kesari S, Maire C, Duby D, Harrington E, Alberta J, Kane M, Theisen M, Ligon K, Rowitch D and Stiles C 2011. The lineage- restricted transcription factor Olig2 opposes p53 responses to genotoxic damage in neural progenitors. Cancer Cell, 19(3):359-71
- ▶ Huillard E, Ziercher L, Blond O, Wong M, Deloulme JC, Souchelnytskyi S, Baudier J, Cochet C and Buchou T 2010. The CK2beta protein kinase regulatory subunit controls neural stem/progenitor cell proliferation and oligodendroglial cell fate in the developing telencephalon. Molecular and Cellular Biology; 30(11):2737-49
- ▶ Schuller U, Heine V, Mao J, Kho A, Dillon A, Han yG, Huillard E, Sun T, Ligon A, Qian y, Ma Q, Alvarez-Buylla A, McMahon A, Rowitch D and Ligon K 2008. Acquisition of granule neuron precursor identity is a critical determinant of progenitor cell competence to form Hedgehog-induced medulloblastoma. Cancer Cell; 14(2):123-34



# 2 1

# LES AXES ET LES É

CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

## DÉVELOPPEMENT, PATHOLOGIE GLIALE ET RÉPARATION



### 2. EQUIPE "APPROCHES CELLULAIRES ET MOLÉCULAIRES DE LA REMYELINISATION"

**Chefs d'équipe : Brahim Nait Oumesmar  
et Anne Baron-Van Evercooren**



L'équipe de Brahim Nait Oumesmar et Anne Baron-Van Evercooren se concentre sur les maladies de la myéline et plus particulièrement la sclérose en plaques et certaines leucodystrophies. Les neurones envoient de l'information sous forme de décharges électriques (les potentiels d'action) le long d'un "fil électrique" – l'axone – isolé par une gaine de myéline qui le protège et accélère la transmission de l'influx nerveux. La myéline est progressivement détruite chez les patients atteints de sclérose en plaques ou de maladies génétiques comme les leucodystrophies. L'équipe cherche à mieux comprendre les mécanismes dits de « remyélinisation » qui permettent à des cellules souches ou progénitrices de se transformer en cellules myélinisantes. Dans ce domaine, l'équipe s'intéresse à trois axes de recherche : 1) les mécanismes de régénération des oligodendrocytes, les cellules myélinisantes du cerveau et de la moelle épinière, et plus particulièrement aux rôles des facteurs de transcription et de l'activité électrique dans la remyélinisation, 2) l'implication des cellules progénitrices du système nerveux périphérique dans la réparation du système nerveux central, 3) le rôle de l'inflammation dans la remyélinisation et 4) le potentiel thérapeutique des cellules souches pour la neuroprotection et la remyélinisation. Pour ces recherches, l'équipe développe des modèles innovants de démyélinisation-remyélinisation, dans lesquels elle peut efficacement tester le potentiel thérapeutique de nouvelles molécules ou de cellules pour régénérer la myéline. L'ensemble de ces recherches devrait conduire au développement de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement de la sclérose en plaques et de certaines leucodystrophies.

**Principaux investigateurs : Violetta Zujovic**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Association Institut de Myologie, Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques, ELA (research foundation), Ecole des neurosciences Paris Ile de France, Fondation pour la recherche sur le Cerveau, Fondation pour la Recherche Médicale, Institut de Recherche sur la Moelle Epinière et l'Encéphale, Ligue Française contre la Sclérose en Plaques, Multiple Sclerosis International Federation, National Multiple Sclerosis Society via Children's national organisation, GyeongGi (Bio-Center, European commission-Fondation Cluny, National Multiple Sclerosis Society via Fondazione Centro San Raffaele, OCIRP.

©Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Hammond TR, Gadea A, Dupree J, Kerninon C, Nait-Oumesmar B, Aguirre A, Gallo V. Astrocyte-derived endothelin-1 inhibits remyelination through notch activation. *Neuron*. 2014 Feb 5;81(3):588-602
- ▶ Blanchard B, Heurtaux T, Garcia C, Moll NM, Caillava C, Grandbarbe L, Klosstein A, Kerninon C, Frah M, Coowar D, Baron-Van Evercooren A, Morga E, Heuschling P, Nait Oumesmar B. Tocopherol derivative TFA-12 promotes myelin repair in experimental models of multiple sclerosis. *J Neurosci*. 2013 Jul 10;33(28):11633-42
- ▶ Tepavcevic V, Lazarini F, Alfaro-Cervello C, Kerninon C, Yoshikawa K, Garcia-Verdugo JM, Lledo PM, Nait-Oumesmar B, Baron-Van Evercooren A. Inflammation-induced subventricular zone dysfunction leads to olfactory deficits in a targeted mouse model of multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2011 Dec;121(12):4722-34
- ▶ Huang JK, Jarjour AA, Nait Oumesmar B, Kerninon C, Williams A, Krezel W, Kagechika H, Bauer J, Zhao C, Baron-Van Evercooren A, Chambon P, Ffrench-Constant C, Franklin RJ. Retinoid X receptor gamma signaling accelerates CNS remyelination. *Nat Neurosci*. 2011 Jan;14(1):45-53
- ▶ Zujovic V, Thibaud J, Bachelin C, Vidal M, Deboux C, Couplier F, Stadler N, Charnay P, Topilko P, Baron-Van Evercooren A. Boundary cap cells are peripheral nervous system stem cells that can be redirected into central nervous system lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jun 28;108(26):10714-9

# QUIPES DE RECHERCHE



DÉVELOPPEMENT, PATHOLOGIE GLIALE  
ET RÉPARATION

## 3. EQUIPE "MÉCANISMES DE MYÉLINISATION ET REMYÉLINISATION DANS LE SNC"

**Chefs d'équipe : Catherine Lubetzki, Bruno Stankoff**



L'équipe de Catherine Lubetzki et Bruno Stankoff étudie les mécanismes cellulaires de la démyélinisation et de la remyélinisation, ainsi que les possibilités d'imagerie de ces processus, avec un objectif de développement translationnel de thérapies remyélinisantes dans la sclérose en plaques. Si la substance grise contient les corps cellulaires des neurones, et leurs connexions, la substance blanche contient les axones qui relient ces neurones sur de longues distances, lesquels sont abondamment myélinisés. Cette équipe s'intéresse à la formation et au maintien des noeuds de Ranvier, régions axonales où la myéline ne recouvre pas le neurone et qui permet une propagation rapide de l'influx électrique. L'équipe est notamment en train d'identifier un facteur issu des cellules productrices de myéline – les oligodendrocytes – et qui induit la formation des noeuds de Ranvier. Les voies moléculaires impliquées dans l'activation et la migration des cellules remyélinisantes du système nerveux central adulte, les précurseurs d'oligodendrocytes, sont aussi en voie d'identification. Une caractéristique importante de l'équipe est son expertise en imagerie, en particulier grâce à la combinaison de l'imagerie moléculaire en tomographie à émission de positons (TEP) et de l'IRM. L'équipe a ainsi initié des méthodes de visualisation in vivo de la remyélinisation, de la neurodégénérescence et de l'inflammation microgliale au cours de la sclérose en plaques. Les chercheurs développent aussi une approche d'imagerie multimodale chez l'animal, combinant IRM à très haut champs et imagerie optique non conventionnelle, afin de caractériser en temps réel les mécanismes de la pathologie myélinique, et de permettre l'évaluation pré-clinique de molécules promyélinisantes potentielles.

**Principaux investigateurs : Anne Desmazières, Benedetta Bodini, Nathalie Sol Foulon**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques, Fondation pour la Recherche Médicale, Prix SOBECK - Fondation de France, Genzyme.

© Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Ciccarrelli O, Barkhof F, Bodini B, DeStefano N, Golay X, Nicolay K, Pelletier D, Pouwels PJW, Smith SA, Wheeler-Kinshott, Stankoff B, Yousry T, Miller DN. Insights into the pathogenesis of multiple sclerosis using molecular and metabolic imaging. *Lancet Neurol*, in press
- ▶ Louapre C, Perlberg V, García-Lorenzo D, Urbanski M, Benali H, Assouad R, Galanaud D, Freeman L, Bodini B, Papeix C, Tourbah A, Lubetzki C, Lehericy S, Stankoff B. Brain networks disconnection in early multiple sclerosis cognitive deficits: An anatomofunctional study. *Hum Brain Mapp*. 2014 Mar 31
- ▶ Desmazières A, Sol-Foulon N, Lubetzki C. Changes at the nodal and perinodal axonal domains: a basis for multiple sclerosis pathology? *Mult Scler*. 2012 Feb;18(2):133-7
- ▶ Piaton G, Aigrot MS, Williams A, Moyon S, Tepavcevic V, Moutkine I, Gras J, Matho KS, Schmitt A, Soellner H, Huber AB, Ravassard P, Lubetzki C. Class 3 semaphorins influence oligodendrocyte precursor recruitment and remyelination in adult central nervous system. *Brain*. 2011 Apr;134(Pt 4):1156-67
- ▶ Stankoff B, Freeman L, Aigrot MS, Chardain A, Dollé F, Williams A, Galanaud D, Armand L, Lehericy S, Lubetzki C, Zalc B, Bottlaender M. Imaging central nervous system myelin by positron emission tomography in multiple sclerosis using [methyl-<sup>11</sup>C]-2-[4'-methylaminophenyl]-6-hydroxybenzothiazole. *Ann Neurol*. 2011 Apr;69(4):673-80



# 2 1

# LES AXES ET LES É

CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR



DÉVELOPPEMENT, PATHOLOGIE GLIALE  
ET RÉPARATION

## 4. EQUIPE "NEURO-ONCOLOGIE EXPÉRIMENTALE"

**Chef d'équipe : Marc Sanson**

Les neurones ne sont pas les seules cellules du cerveau, ils sont soutenus structurellement et fonctionnellement par des cellules gliales. 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). Disposant d'une des plus importantes banque d'échantillons de tumeurs cérébrales (onconeurothèque) l'équipe utilise la biologie moléculaire pour détecter des mutations génétiques en cause dans ces tumeurs, pour analyser aussi leur valeur pronostique, ou prédictive de la réponse au traitement, et fournir ainsi une information utile au clinicien. L'équipe a pu en outre mettre en évidence certaines de ces mutations à partir de l'ADN libéré par la tumeur dans la circulation sanguine, ce qui fournit ainsi un marqueur diagnostique potentiellement très utile en clinique. L'équipe essaie ensuite de déterminer quel est l'impact de ces mutations, et par quels mécanismes moléculaires elles contribuent à la transformation de la cellule normale en cellule tumorale. Une première difficulté réside dans le fait que toutes les mutations n'ont pas le même le même impact, certaines n'ont guère de conséquences, d'autres sont au contraire critiques et constituent donc une cible pour un traitement spécifique du cancer.

C'est l'objectif de la plateforme de thérapie expérimentale Gliotex (Dr A Idbaih) que de mettre en œuvre, à partir de cultures cellulaires de greffes sur souris, des thérapies spécifiques en fonction du profil de mutation de la tumeur. Cette approche donne l'espoir de mettre au point un traitement personnalisé pour chaque patient sur la base du profil génétique de sa tumeur.

**Principaux investigateurs : Khê Hoang-Xuan, Ahmed Idbaih, Jean-Yves Delattre**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Association pour la Recherche sur le Cancer, Fondation de France, La Ligue Nationale contre le Cancer, Inca, Fondation Obélisque, Beta Innov.

©Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tjissen CC, Grisold W, Sipos L, Enting RH, French PJ, Dinjens WN, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 20;31(3):344-50
- ▶ Boisselier B, Gállego Pérez-Larraya J, Rossetto M, Labussière M, Ciccarino P, Marie Y, Delattre JY, Sanson M. Detection of IDH1 mutation in the plasma of patients with glioma. *Neurology*. 2012 Oct 16;79(16):1693-8
- ▶ Sanson M, Hosking FJ, Shete S, Zelenika D, Dobbins SE, Ma Y, Enciso-Mora V, Idbaih A, Delattre JY, Hoang-Xuan K, Marie Y, Boisselier B, Carpentier C, Wang XW, Di Stefano AL, Labussière M, Gousias K, Schramm J, Boland A, Lechner D, Gut I, Armstrong G, Liu Y, Yu R, Lau C, Di Bernardo MC, Robertson LB, Muir K, Hepworth S, Swerdlow A, Schoemaker MJ, Wichmann HE, Müller M, Schreiber S, Franke A, Moebus S, Eisele L, Försti A, Hemminki K, Lathrop M, Bondy M, Houlston RS, Simon M. Chromosome 7p11.2 [EGFR] variation influences glioma risk. *Hum Mol Genet*. 2011 Jul 15;20(14):2897-904
- ▶ Labussière M, Idbaih A, Wang XW, Marie Y, Boisselier B, Falet C, Paris S, Laffaire J, Carpentier C, Crinière E, Ducray F, El Hallani S, Mokhtari K, Hoang-Xuan K, Delattre JY, Sanson M. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology*. 2010 Jun 8;74(23):1886-90
- ▶ El Hallani S, Boisselier B, Peglion F, Rousseau A, Colin C, Idbaih A, Marie Y, Mokhtari K, Thomas JL, Eichmann A, Delattre JY, Maniotis AJ, Sanson M. A new alternative mechanism in glioblastoma vascularization: tubular vasculogenic mimicry. *Brain*. 2010 Apr;133(Pt 4):973-82

# QUIPES DE RECHERCHE



DÉVELOPPEMENT, PATHOLOGIE GLIALE  
ET RÉPARATION

## 5. EQUIPE "DÉVELOPPEMENT OLIGODENDROCYTAIRE ET INTERACTIONS NEUROVASCULAIRES"

**Chefs d'équipe : Jean-Léon Thomas et Bernard Zalc**



Nos recherches portent sur les cellules souches neurales et les cellules précurseurs oligodendrocytaires. Les cellules souches neurales génèrent toutes les cellules du système nerveux central: les neurones, ainsi que les astrocytes et oligodendrocytes qui les assistent structurellement et fonctionnellement. Les précurseurs oligodendrocytaires sont plus différenciés que les cellules souches et ne produisent que les oligodendrocytes qui sont les cellules myélinisantes du système nerveux central. Membrane enroulée autour des axones, la myéline assure une transmission rapide de l'influx nerveux. Ce sont les faisceaux d'axones myélinisés qui forment la substance blanche du cerveau et de la moelle épinière. La possibilité d'isoler et manipuler ces cellules souches et/ou précurseurs ouvre des perspectives innovantes pour le traitement des maladies neurologiques. Notre premier objectif est d'identifier les molécules nécessaires à la production, la maintenance et la différenciation de ces cellules. Le second objectif est de créer des modèles permettant de voir et manipuler ces cellules dans le cerveau vivant. Nos travaux sont réalisés sur la souris, mais également sur l'amphibien (Xénope) chez lequel nous introduisons des gènes rapporteurs fluorescents exprimés par les oligodendrocytes et/ou les neurones. Nous favorisons autant que faire se peut le développement de modèle in vitro, notamment pour nos travaux sur l'homme avec des lignées de cellules souches neurales.

**Principaux investigateurs : Charles-Félix Calvo, Michel Mallat, Carlos Parras**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques, National Multiple Sclerosis Society via Children's national organisation, Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail, Ministère - Délégation de la compétitivité, de l'industrie et des services, Novartis Pharma.

©Jean-Philippe Pariente et Yale

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Nakatani H, Martin E, Hassani H, Clavairoly A, Maire CL, Viadieu A, Kerninon C, Delmas A, Frah M, Weber M, Nakafuku M, Zalc B, Thomas JL, Guillemot F, Nait-Oumesmar B, Parras C. *Ascl1/Mash1 promotes brain oligodendrogenesis during myelination and remyelination.* J Neurosci. 2013 Jun 5;33(23):9752-68
- ▶ Miguez A, Ducret S, Di Meglio T, Parras C, Hmidan H, Haton C, Sekizar S, Mannioui A, Vidal M, Kerever A, Nyabi O, Haigh J, Zalc B, Rijli FM, Thomas JL. *Opposing roles for Hoxa2 and Hoxb2 in hindbrain oligodendrocyte patterning.* J Neurosci. 2012 Nov 28;32(48):17172-85
- ▶ Kaya F, Mannioui A, Chesneau A, Sekizar S, Maillard E, Ballagny C, Houel-Renault L, Dupasquier D, Bronchain O, Holtzmann I, Desmazieres A, Thomas JL, Demeneix BA, Brophy PJ, Zalc B, Mazabraud A. *Live imaging of targeted cell ablation in Xenopus: a new model to study demyelination and repair.* J Neurosci. 2012 Sep 12;32(37):12885-95
- ▶ Calvo CF, Fontaine RH, Soueid J, Tammela T, Mäkinen T, Alfaro-Cervello C, Bonnaud F, Miguez A, Benhaim L, Xu Y, Barallobre MJ, Moutkine I, Lyytikä J, Tatlisumak T, Pytowski B, Zalc B, Richardson W, Kessaris N, Garcia-Verdugo JM, Alitalo K, Eichmann A, Thomas JL. *Vascular endothelial growth factor receptor 3 directly regulates murine neurogenesis.* Genes Dev. 2011 Apr 15;25(8):831-44
- ▶ Stankoff B, Freeman L, Aigrot MS, Chardain A, Dollé F, Williams A, Galanad D, Armand L, Lehericy S, Lubetzki C, Zalc B, Bottlaender M. *Imaging central nervous system myelin by positron emission tomography in multiple sclerosis using [methyl-<sup>11</sup>C]-2-[4'-methylaminophenyl]-6-hydroxybenzothiazole.* Ann Neurol. 2011 Apr;69(4):673-80



CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

# 2

# 1

# LES AXES ET LES É

## AXE COGNITION, ÉMOTION, ACTION

### 4

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 ? Pourquoi ce que nous voyons n'est pas toujours perçu par les autres ? Comment devient-on conscient du monde qui nous entoure et de nous-mêmes ? Comment pouvons-nous communiquer à l'aide du langage ? L'ICM dispose d'équipes très compétitives pour apporter des réponses à ces questions. Ces scientifiques travaillent chez l'homme, 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 du mouvement (lenteur, rigidité, tremblement, tic, chorée, dystonie, etc.), de l'intellect (perte de mémoire, troubles du langage, des perceptions notamment visuelles, etc.), ou du psychisme (dépression, anxiété, schizophrénie, autisme, troubles obsessionnels compulsifs, etc.).

**Laurent Cohen,  
Lionel Naccache et  
Paolo Bartolomeo**

**Bruno Dubois et  
Richard Lévy**

**Nathalie George et  
Philippe Fossati**

**Luc Mallet**

**Mathias Pessiglione,  
Sébastien Bouret et  
Jean Daunizeau**



# QUIPES DE RECHERCHE

## COGNITION, ÉMOTION, ACTION



### 1. ÉQUIPE “NEUROPSYCHOLOGIE & NEUROIMAGERIE (PICNIC LAB)”

**Chefs d'équipe : Paolo Bartolomeo, Laurent Cohen et Lionel Naccache**

Le travail de l'équipe illustre bien le dialogue entre biologie et médecine. Ses responsables sont des neurologues qui cherchent chez leurs patients des réponses à leurs questions fondamentales sur l'attention visuelle, le langage et la conscience. Une lésion cérébrale associée à un trouble de l'attention ou de la lecture peut indiquer la localisation d'une région du cerveau indispensable à ces fonctions. Les chercheurs utilisent des techniques d'imagerie cérébrale comme l'IRM pour localiser les lésions, l'activité fonctionnelle préservée qui indique éventuellement une adaptation aux lésions, ainsi que les connexions entre les différentes régions du cerveau associées à la fonction étudiée ou à son déficit. A terme, les modèles théoriques qui découlent de cette approche devraient aboutir à des moyens pour les patients de retrouver leurs capacités perdues.

Le groupe de recherche dirigé par Lionel Naccache explore les mécanismes cérébraux et les propriétés psychologiques des opérations mentales conscientes. Par exemple, au cours des dernières années, son groupe a mis en évidence plusieurs signatures cérébrales de la prise de conscience, tant chez le sujet sain (ex: comparaison entre perception consciente et perception subliminale) que chez le patient cérébro-lésé (ex: comparaison entre patients éveillés mais non conscients (état végétatif) et patients éveillés et conscients (ex: patients en état de conscience minimale). Ces travaux visent à formuler une théorie neuronale de la conscience, et à mettre au point de nouveaux outils permettant de diagnostiquer la conscience chez des individus non communicants. Ce groupe explore également la dynamique des interprétations conscientes dans diverses situations, et les limites des processus cognitifs non conscients.

L'équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, France Alzheimer, Fondation pour la Recherche Médicale, European Commission, AXA, McDonnell Foundation, AXA Research Fund.



©Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ JD Sitt, JR King, I El Karoui, B Rohaut, F Faugeras, A Gramfort, L Cohen, M Sigman, S Dehaene, L Naccache. [2014] Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative and minimally conscious state. *Brain*
- ▶ Szwed M, Qiao E, Jobert A, Dehaene S, Cohen L. [2014] Effects of literacy in early visual and occipitotemporal areas of Chinese and French readers. *J Cogn Neurosci*. Mar;26(3):459-75
- ▶ Chica AB, Paz-Alonso PM, Valero-Cabré A, Bartolomeo P [2013] Neural bases of the interactions between spatial attention and conscious perception. *Cerebral Cortex* 23:1269-1279
- ▶ Naccache L, Sportiche S, Strauss M, El Karoui I, Sitt J, Cohen L. [2014] Imaging 'top-down' mobilization of visual information: a case study in a posterior split-brain patient. *Neuropsychologia*. [2014] Jan;53:94-103
- ▶ Bekinschtein TA, Dehaene S, Rohaut B, Tadel F, Cohen L, Naccache L. 2009 Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:1672-1677



# 2 1

# LES AXES ET LES É

CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

COGNITION, ÉMOTION, ACTION



## 2. EQUIPE "FRONTLAB"

**Chefs d'équipe : Bruno Dubois et Richard Lévy**



Les chercheurs du FRONTlab travaillent sur les fonctions mentales élaborées par les lobes frontaux. Ces fonctions frontales sont l'un des enjeux majeurs des neurosciences, elles construisent et contrôlent nos comportements les plus complexes (prise de décision, planification, raisonnement, créativité, jugement moral, interactions sociales...). Une connaissance approfondie de ces fonctions est indispensable pour mieux traiter les nombreuses maladies neurologiques et psychiatriques s'accompagnant d'une atteinte des lobes frontaux (maladie d'Alzheimer, démence frontale, accidents vasculaires...).

Nos objectifs sont : 1/ de mieux cerner l'implication des lobes frontaux dans le comportement et les fonctions intellectuelles et, 2/ de transférer les connaissances acquises vers la pratique médicale.

Notre projet de recherche porte sur deux aspects essentiels : 1/ L'implication des lobes frontaux dans la génération et l'initiation de l'action volontaire, à travers un modèle pathologique : l'apathie et 2/ leur rôle dans la pensée créative et, plus précisément, dans la capacité à inhiber des associations automatiques, à générer des idées et des règles nouvelles.

Ce projet s'appuie sur l'étude de l'homme sain et des patients ayant des lésions cérébrales en combinant : 1/ la psychologie expérimentale, 2/ l'imagerie cérébrale fonctionnelle (IRMf) qui étudie les activations du cerveau lors de tâches comportementales, l'imagerie anatomique qui permet d'étudier le corrélat entre les lésions du cerveau et les fonctions mentales ainsi que les faisceaux (les « routes ») qui relient entre elles les différentes parties du cerveau, 3/ l'activité électrique du cerveau par l'électro-encéphalographie, 4/ la neurostimulation (intra-cérébrale per-opératoire et non-invasive par stimulation trans magnétique) qui permet d'activer ou d'inactiver certaines zones du cerveau pendant que la personne effectue un comportement

**Principaux investigateurs : Marc Teichman, Michel Thiebaut de Schotten, Antoni Valerocabre, Emmanuelle Volle, Benedicte Batrancourt**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, AXA, Fondation pour la Recherche Médicale, IFR 49, NIH, PIR, European Commission, PSP, Ecole des Neurosciences Paris Ile de France, Pfizer AVID, ROCHE.

©Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Volle E, Kinkingnehun S, Pochon JB, Mondon K, Thiebaut de Schotten M, Seassau M, Duffau H, Samson Y, Dubois B, Levy R (2008) The Functional Architecture of the Left Posterior and Lateral Prefrontal Cortex in Humans. *Cerebr Cortex* 18:2460-9. (IF 6.844)
- ▶ Teichmann M, Gaura V, Démonet JF, Supiot F, Delliaux M, Verny C, Renou P, Remy P, Bachoud-Lévi AC. (2008) Language processing within the striatum: Evidence from a PET correlation study in Huntington's disease. *Brain* 131 (Pt 4): 1046-56. (IF=9,232)
- ▶ Koric L, Volle E, Seassau M, Bernard FA, Mancini J, Dubois B, Pelissolo A, Levy R. (2011) How cognitive performance-induced stress can influence right VLPFC activation: an fMRI study in healthy subjects and in patients with social phobia. *Hum Brain Mapp* [e-pub ahead of print] (IF= 5,107)
- ▶ Chica AB, Bartolomeo P, Valero-Cabre A (2011) Dorsal and ventral parietal contributions to spatial orienting in the human brain. *J Neurosci* 31:8143-8149. (IF=7.27)
- ▶ Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Forkel SJ, Simmons A, Vergani F, Murphy DGM, Catani M (2011) A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nat Neurosci* 14:1245-1246.(IF 14.191)

# QUIPES DE RECHERCHE

COGNITION, ÉMOTION, ACTION



## 3. EQUIPE "ETUDE DES EMOTIONS ET INTERACTIONS SOCIALES"

**Chefs d'équipe : Nathalie George et Philippe Fossati**



L'être humain est fait pour vivre en société, une société sans laquelle l'individu ne pourrait se développer, apprendre et progresser. Or la possibilité de vivre pleinement en groupe dépend de capacités spécifiques du cerveau que des équipes comme celles que Nathalie George et Philippe Fossati cherchent à comprendre. Cette recherche est essentielle pour les individus qui ont des difficultés à vivre en groupe au point d'en être handicapés comme les autistes. Elle implique aussi des répercussions potentiellement importantes pour les patients dépressifs. Ces derniers souffrent d'une régulation émotionnelle anormale, or les émotions jouent un rôle central dans nos interactions avec les autres. En effet, nos émotions nous permettent d'évaluer la qualité de nos interactions avec autrui et réciproquement, les interactions avec autrui sont souvent sources d'émotions. L'émotion associée à une interaction sociale, ressentie ou lue dans le comportement de l'autre (sur son visage, dans sa voix ...), nous indique si notre action était adaptée ou non, si notre comportement doit être modifié ou pas. Les chercheurs distinguent ainsi le cerveau social du cerveau émotionnel dont ils veulent mieux comprendre les liens. Pour mener à bien cette recherche, l'équipe utilise la neuroimagerie fonctionnelle pour comparer sujets sains et patients. Les chercheurs peuvent ainsi déterminer quelles régions du cerveau ou quels réseaux de régions présentent une activité anormale chez les patients. Cette recherche devrait permettre de déterminer de meilleurs marqueurs de la dépression et de proposer des traitements personnalisés.

**Principaux investigateurs : Stéphanie Dubal**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Fondation de France, Fondation RATP, Fondation pour la Recherche Médicale, CEA, Institut de recherche biomédicale des armées, Région Ile de France, ADIRR.

©Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Dumas, T., Dubal, S., Attal, Y., Morel, S., Chupin, M., Jouvent, R., & George, N. (2013). MEG evidence for early amygdala responses to fearful faces in healthy adults. *PLoS ONE*, 8(9): e74145. doi:10.1371/journal.pone.0074145
- ▶ Fretton, M., Lemogne, C., Bergouignan, L., Delaveau, P., Lehericy, S., Fossati, P. (2013) The Eye of the Self: Precuneus Volume and Visual Perspective during Autobiographical Memory. *Brain Structure and Function*, [Epub ahead of print]
- ▶ Dubal S, Foucher A, Jouvent R, Nadel J (2011) Human brain spots emotion in non humanoid robots. *Soc Cogn Affect Neurosci* 6:90-97
- ▶ Guionnet S, Nadel J, Bertasi M, Sperduti M, Delaveau P, Fossati P (2012) Imitative interaction: beyond the imitation network. *Cerebral Cortex* 22:971-978
- ▶ Morel, S., Beaucousin, V., Perrin, M., & George, N. (2012). Very early modulation of brain responses to neutral faces by a single prior association with an emotional context: evidence from MEG. *NeuroImage*, 61, 1461-70



# 2

# 1

# LES AXES ET LES É

CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

COGNITION, ÉMOTION, ACTION



## 4. EQUIPE "COMPORTEMENT, EMOTIONS ET GANGLIONS DE LA BASE"

**Chefs d'équipe : Luc Mallet et Jérôme Yelnik**



Les applications des travaux de l'équipe sont exemplaires de ce que les neurosciences peuvent apporter aux patients atteints de maladies du cerveau. L'équipe a notamment développé un atlas anatomique unique qui permet d'implanter avec précision des électrodes de stimulation chez des patients dont les symptômes se sont révélés résistants à tout traitement. Les patients concernés sont atteints de troubles tels que des tremblements ou des comportements obsessionnels qui ont pu être efficacement combattus par la stimulation électrique ciblée de régions cérébrales profondes (sous-corticales) : les ganglions de la base. La particularité du projet de l'équipe est justement de s'intéresser à ces régions sous-corticales et à leurs interactions avec le cortex (surface du cerveau). Tous les aspects de la cognition (langage, prise de décision ...) sont associés ces boucles cortico-sous-corticales. L'équipe de Luc Mallet et Jérôme Yelnik s'intéresse en particulier aux dysfonctionnements de ces boucles menant aux troubles moteurs et cognitifs observés dans la maladie de Parkinson, les troubles obsessionnels compulsifs, la dépression ou les addictions. La régulation anormale des émotions est une cause commune à plusieurs de ces troubles. Elle concerne en effet non seulement la dépression mais pourrait aussi expliquer les troubles obsessionnels ou les syndromes de dépendance. L'équipe effectue ses recherches en utilisant des données comportementales, électrophysiologiques, ou de neuroimagerie obtenues chez des patients, des sujets sains ainsi que chez l'animal.

**Principaux investigateurs : Eric Burguière, Karim N'Diaye, Jérôme Yelnik**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Fondation pour la Recherche Médicale, MEDTRONIC - Fondation Fondamentale, Christian Poquet.

©Jean-Philippe Pariente et Emmanuel Bonnet

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Burbaud P, Clair AH, Langbour N, Fernandez-Vidal S, Goillandeau M, Michelet T, Bardinet E, Chéreau I, Durif F, Polosan M, Chabardès S, Fontaine D, Magnié-Mauro MN, Houeto JL, Bataille B, Millet B, Vérin M, Baup N, Krebs MO, Cornu P, Pelissolo A, Arbus C, Simonetta-Moreau M, Yelnik J, Welter ML, Mallet L; French Stimulation dans le Trouble Obsessionnel Compulsif Study Group. Neuronal activity correlated with checking behaviour in the subthalamic nucleus of patients with obsessive-compulsive disorder. *Brain*. 2013 Jan;136(Pt 1):304-17
- ▶ Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, Pelissolo A, Yelnik J, Behar C, Gargiulo M, Welter ML, Bonnet AM, Pillon B, Cornu P, Dormont D, Pidoux B, Allilaire JF, Agid Y. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet*. 2002 Oct 26;360(9342):1302-4
- ▶ Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, du Montcel ST, Yelnik J, Chéreau I, Arbus C, Raoul S, Aouizerate B, Damier P, Chabardès S, Czernecki V, Ardouin C, Krebs MO, Bardinet E, Chaynes P, Burbaud P, Cornu P, Derost P, Bougerol T, Bataille B, Mattei V, Dormont D, Devaux B, Vérin M, Houeto JL, Pollak P, Benabid AL, Agid Y, Krack P, Millet B, Pelissolo A; STOC Study Group. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med*. 2008 Nov 13;359(20):2121-34
- ▶ Mallet L, Schüpbach M, N'Diaye K, Remy P, Bardinet E, Czernecki V, Welter ML, Pelissolo A, Ruberg M, Agid Y, Yelnik J. Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jun 19;104(25):10661-6
- ▶ Morgiève M, N'diaye K, Haynes WI, Granger B, Clair AH, Pelissolo A, Mallet L. Dynamics of psychotherapy-related cerebral haemodynamic changes in obsessive compulsive disorder using a personalized exposure task in functional magnetic resonance imaging. *Psychol Med*. 2013 Sep 4:1-13

# QUIPES DE RECHERCHE

COGNITION, ÉMOTION, ACTION



## 5. EQUIPE "MOTIVATION, CERVEAU, COMPORTEMENTS"

**Chefs d'équipe : Sébastien Bouret, Jean Daunizeau, Mathias Pessiglione**



Quel est le rapport entre maladie de Parkinson, dépression et syndrome du burnout, ce mal si contemporain de l'épuisement par le travail ? Le cerveau bien-sûr, et plus particulièrement les mécanismes dont émergent notre motivation, ce carburant psychologique sans lequel la vie active est impossible. C'est sous cet angle original que l'équipe de Sébastien Bouret, Jean Daunizeau, et Mathias Pessiglione propose de redéfinir un ensemble de maladies pour mieux les traiter. Les recherches de l'équipe ont par exemple abouti à de nouveaux tests qui renseignent le clinicien non seulement sur le déficit de motivation d'un patient dépressif, mais aussi sur la nature de ce déficit. Le patient est-il devenu anormalement fragile face aux efforts quotidiens (faire la cuisine), ou moins sensible aux petits plaisirs qui en découlent (savourer un plat) ? Selon les cas, le traitement optimal ne serait pas le même. Ce type d'avancée clinique repose sur la combinaison de savoirs traditionnellement séparés: biologie, psychologie mais aussi mathématiques, philosophie, etc... Cette intégration difficile et rare est un atout majeur de l'équipe Motivation Brain Behavior. Elle lui permet de mener un ambitieux programme de recherche chez l'homme et l'animal, de la cellule au réseau cérébral à grande échelle pour aboutir à l'explication du comportement. L'impressionnante liste de publications de l'équipe, et l'attrait qu'elle exerce sur de nombreux étudiants témoignent de cette réussite.

L'équipe a bénéficié du soutien de : Direction Générale pour l'Armement, Ville de Paris, European Commission, Fondation pour la Recherche Médicale, HBP (Lausanne), La société mutualiste des médecins du Département de Paris, SERVIER.

©Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Lebreton M, Bertoux M, Boutet C, Lehericy S, Dubois B, Fossati P, Pessiglione M. A critical role for the hippocampus in the valuation of imagined outcomes. *PLoS Biol.* 2013 Oct;11(10):e1001684
- ▶ Meyniel F, Sergent C, Rigoux L, Daunizeau J, Pessiglione M. 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
- ▶ Le Bouc R, Pessiglione M. Imaging social motivation: distinct brain mechanisms drive effort production during collaboration versus competition. *J Neurosci.* 2013 Oct 2;33(40):15894-902
- ▶ Palminteri S, Serra G, Buot A, Schmidt L, Welter ML, Pessiglione M. Hemispheric dissociation of reward processing in humans: insights from deep brain stimulation. *Cortex.* 2013 Nov-Dec;49(10):2834-44
- ▶ Daunizeau J, Adam V, Rigoux L. VBA: a probabilistic treatment of nonlinear models for neurobiological and behavioural data. *PLoS Comput Biol.* 2014 Jan;10(1):e1003441



CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

# 2

# 1

# LES AXES ET LES É

## AXE MODÈLES ET MÉTHODES POUR LES NEUROSCIENCES (AXE TRANSVERSAL)

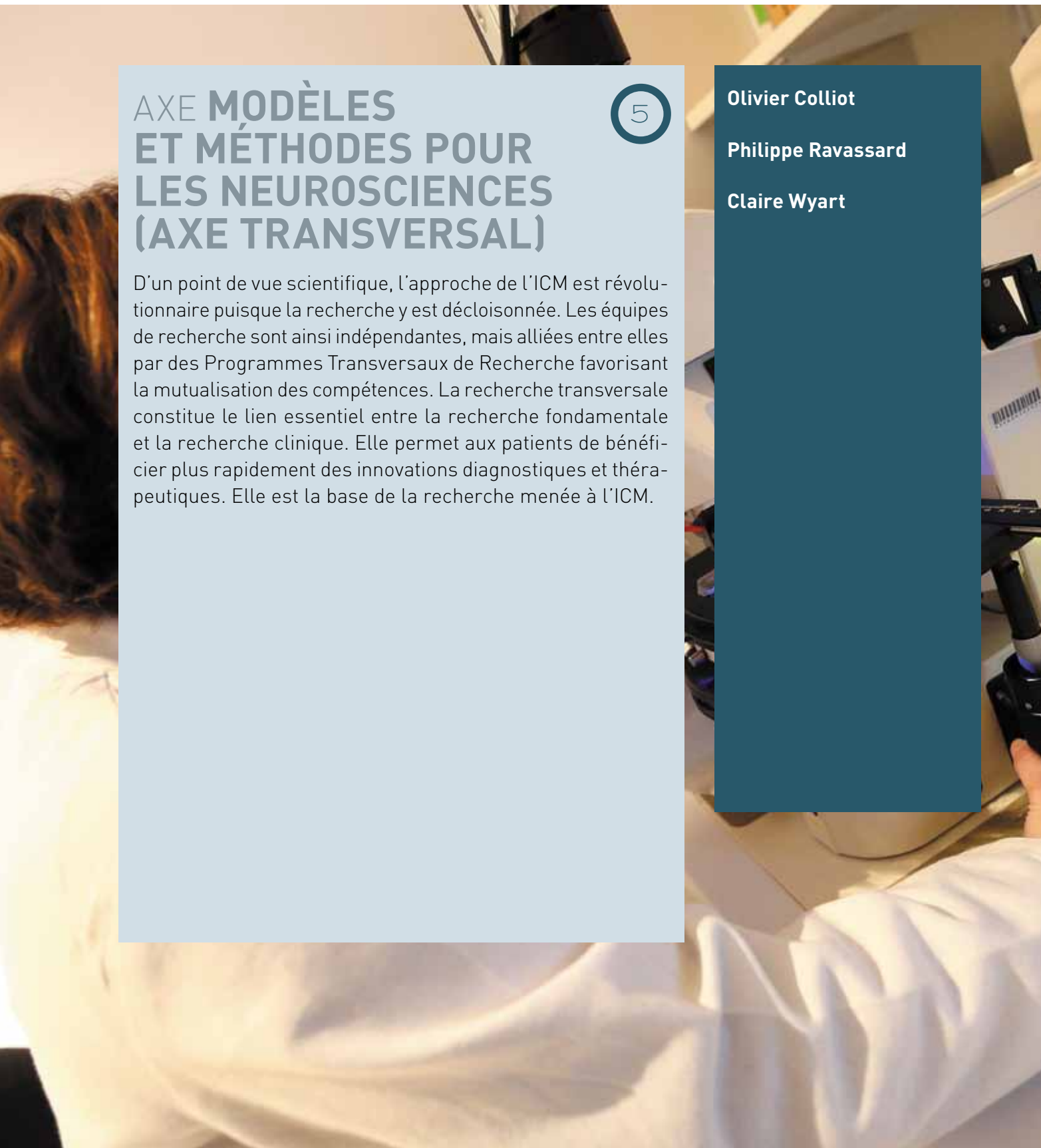
### 5

D'un point de vue scientifique, l'approche de l'ICM est révolutionnaire puisque la recherche y est décloisonnée. Les équipes de recherche sont ainsi indépendantes, mais alliées entre elles par des Programmes Transversaux de Recherche favorisant la mutualisation des compétences. La recherche transversale constitue le lien essentiel entre la recherche fondamentale et la recherche clinique. Elle permet aux patients de bénéficier plus rapidement des innovations diagnostiques et thérapeutiques. Elle est la base de la recherche menée à l'ICM.

Olivier Colliot

Philippe Ravassard

Claire Wyart



# QUIPES DE RECHERCHE

## MODÈLES ET MÉTHODES POUR LES NEUROSCIENCES



### 1. EQUIPE "ARAMIS - MODÈLES MATHÉMATIQUES ET ALGORITHMES POUR LE TRAITEMENT DES IMAGES ET DES SIGNAUX DU CERVEAU HUMAIN"

**Chef d'équipe : Olivier Colliot, Didier Dormont**



ARAMIS est une équipe de recherche en informatique et mathématiques appliquées à la neuroimagerie du cerveau humain. 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). Ces images appartiennent à 2 catégories : celle de la haute résolution spatiale à laquelle appartient l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), et celle de la haute résolution temporelle à laquelle appartiennent les images construites à partir de signaux électrophysiologiques (MagnétoEncéphaloGraphie ou MEG et ElectroEncéphaloGraphie ou EEG). Bien exploitées, ces images peuvent fournir des biomarqueurs de maladies : à partir des images brutes, l'équipe cherche à extraire des signaux spécifiquement associés à des maladies de manière à mieux comprendre ces dernières et à les détecter le plus tôt possible, avant même l'apparition de signes cliniques. L'équipe s'intéresse aussi aux corrélations entre génotype et phénotype, pour par exemple déterminer une association entre un gène muté (génotype), un signe clinique et une lésion d'une région cérébrale particulière ou une activité électrique anormale (phénotype qui serait causé par le génotype). L'un des challenges de l'équipe est de combiner l'ensemble 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.

En raison de son positionnement thématique unique au sein de l'Institut, ARAMIS est une équipe commune avec l'Inria (Institut National de Recherche en Informatique et Mathématiques Appliquées).

**Principaux investigateurs : Marie Chupin, Stanley Durrleman, Mario Chavez, Yves Sanson, Damien Galano, Dominique Hasboun, Sophie Dupont**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, Fondation Plan ALZHEIMER, European Commission.

© Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Cuingnet R, Glaunès JA, Chupin M, Benali H, and Colliot O, The ADNI. Spatial and anatomical regularization of SVM: a general framework for neuroimaging data, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 35 (3), 682-696, 2013
- ▶ Durrleman S, Pennec X, Trouvé A, Braga J, Gerig G, Ayache N. Toward a comprehensive framework for the spatiotemporal statistical analysis of longitudinal shape data. Int J Comput Vis. 2013 May;103(1):22-59
- ▶ Chavez M, Valencia M, Navarro V, Latora V, Martinerie J. Functional modularity of background activities in normal and epileptic brain networks. Phys Rev Lett. 2010 Mar 19;104(11):118701
- ▶ Chupin M, Hammers A, Liu RS, Colliot O, Burdett J, Bardinet E, Duncan JS, Garnero L, Lemieux L. Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: method and validation. Neuroimage. 2009 Jul 1;46(3):749-61
- ▶ Gerardin E, Chételat G, Chupin M, Cuingnet R, Desgranges B, Kim HS, Niethammer M, Dubois B, Lehéricy S, Garnero L, Eustache F, Colliot O; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging. Neuroimage. 2009 Oct 1;47(4):1476-86



# 2 1

# LES AXES ET LES É

CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

## MODÈLES ET MÉTHODES POUR LES NEUROSCIENCES



### 2. EQUIPE "BIOTECHNOLOGIE ET BIOTHÉRAPIE"

**Chef d'équipe: Philippe Ravassard**

L'équipe est spécialisée dans le développement de la thérapie génique pour cibler spécifiquement des régions du cerveau responsables de différentes maladies neuropsychiatriques. Partant de leurs travaux de génétique, Philippe Ravassard et ses collaborateurs se sont intéressés à un gène codant pour une protéine, exprimée exclusivement dans le cerveau et dont le rôle est encore mal connu, qui est un récepteur pour des molécules de signalisation entre neurones. L'inactivation dans tout le cerveau de ce gène est associée à des altérations du comportement ressemblant à des troubles neurologiques et/ou psychiatriques. Cependant, l'équipe "Biotechnologie et Biothérapie" a montré que l'inactivation localisée du même gène dans une structure sous-corticale profonde du cerveau (le striatum des ganglions de la base) améliore des déficits cognitifs et moteurs dans des modèles de maladies neuropsychiatriques. Puisque le striatum est impliqué dans la maladie de Parkinson, à présent l'équipe évalue le rôle de ce gène dans cette maladie pour développer une thérapie génique ciblée pour son traitement.

D'un point de vue plus fondamental, l'équipe s'intéresse aussi à une partie de l'ADN dite "non-codante" parce qu'elle n'aboutit pas à des protéines, mais produit des (longues) molécules d'ARN non-codant. Ce type d'ARN est important pour la régulation des gènes dans l'ADN « codant » et ainsi peut jouer un rôle dans des maladies, notamment du cerveau. Pour ce travail, l'équipe potentialise ses recherches antérieures menées avec succès sur le pancréas et valorisées dans plusieurs laboratoires pharmaceutiques via une start-up installée dans la pépinière d'entreprises de l'ICM.

**Principaux investigateurs : Rolando Meloni**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Agence Nationale de Recherche, NIH - USA-Vanderbilt University, Région Ile de France, European Commission, SERVIER.

© Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ Scharfmann R, Pechberty S, Hazhouz Y, von Bülow M, Bricout-Neveu E, Grenier-Godard M, Guez F, Rachdi L, Lohmann M, Czernichow P, Ravassard P. Development of a conditionally immortalized human pancreatic  $\beta$  cell line. *J Clin Invest.* 2014 May 1;124(5):2087-98
- ▶ Morán I, Akerman I, van de Bunt M, Xie R, Benazra M, Nammo T, Arnes L, Nakić N, García-Hurtado J, Rodríguez-Seguí S, Pasquali L, Sauty-Colace C, Beucher A, Scharfmann R, van Arensbergen J, Johnson PR, Berry A, Lee C, Harkins T, Gmyr V, Pattou F, Kerr-Conte J, Piemonti L, Berney T, Hanley N, Gloyn AL, Sussel L, Langman L, Brayman KL, Sander M, McCarthy MI, Ravassard P, Ferrer J. 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
- ▶ Ravassard P, Hazhouz Y, Pechberty S, Bricout-Neveu E, Armanet M, Czernichow P, Scharfmann R. A genetically engineered human pancreatic  $\beta$  cell line exhibiting glucose-inducible insulin secretion. *J Clin Invest.* 2011 Sep;121(9):3589-97
- ▶ Del Zompo M, Severino G, Ardaur R, Chillotti C, Piccardi M, Dib C, Muzard G, Soubigou S, Derock M, Fournel R, Vaubien Y, Roche S, Bowen-Squires L, Génin E, Cousin E, Deleuze JF, Biguet NF, Mallet J, Meloni R. Genome-scan for bipolar disorder with sib-pair families in the Sardinian population: a new susceptibility locus on chromosome 1p22-p21? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010 Sep;153B(6):1200-8
- ▶ Del Zompo M, Deleuze JF, Chillotti C, Cousin E, Niehaus D, Ebstein RP, Ardaur R, Macé S, Warnich L, Mujahed M, Severino G, Dib C, Jordaan E, Murad I, Soubigou S, Koen L, Bannoura I, Rocher C, Laurent C, Derock M, Faucon Biguet N, Mallet J, Meloni R. Association study in three different populations between the GPR88 gene and major psychoses. *Mol Genet Genomic Med.* 2014 Mar;2(2):152-9



# QUIPES DE RECHERCHE



MODÈLES ET MÉTHODES POUR LES NEUROSCIENCES / EXCITABILITÉ NEURONALE, TRANSMISSION NERVEUSE ET MALADIES ASSOCIÉES À L'ÉPILEPSIE

## 3. EQUIPE "DISSECTION OPTOGÉNÉTIQUE DES CIRCUITS SPINAUX SOUS-TENDANT LA LOCOMOTION"

**Chef d'équipe : Claire Wyart**

L'équipe de Claire Wyart cherche à comprendre comment les réseaux nerveux de la moelle épinière sont recrutés pour mettre en place une série d'actes locomoteurs complexes.

Le réseau locomoteur spinal (ou centre générateur de rythme) auquel s'intéresse particulièrement l'équipe permet – par exemple – de marcher sans y penser une fois la décision prise de se déplacer. Cette aptitude à entretenir le mouvement provient de la capacité du réseau à générer des oscillations électriques. Différentes données (physiologiques, pharmacologiques et anatomiques) ont été utilisées pour comprendre comment ces oscillations sont générées *in vitro* (en dehors d'un organisme vivant). Cependant ces approches ne dévoilent pas si les décharges d'un sous-groupe donné de neurones sont nécessaires et suffisantes pour générer un mouvement.

Pour palier ce manque, l'équipe étudie la fonction de cellules spinales spécifiques *in vivo* chez la larve du poisson zèbre. Si ce modèle animal peut sembler éloigné de l'homme, il présente des avantages déterminants pour une recherche qui vise, à long terme, à réparer la moelle épinière et à rétablir une locomotion normale chez des patients handicapés. En effet, le système nerveux du poisson zèbre évolue très rapidement, ce qui permet de gagner du temps dans la compréhension de ses mécanismes. De plus, les larves sont transparentes, ce qui les rend particulièrement adaptées à l'optogénétique, technique de pointe qui permet de déclencher à distance et par la lumière des neurones ciblés. Cette nouvelle approche permet d'activer et de désactiver des sous-groupes de neurones et de déterminer leur rôle dans le mouvement de l'animal.

**Principaux investigateurs : Pierre Luc Bardet, Hugues Pascal-Mousselard**

L'équipe a bénéficié du soutien de : Ecole des Neurosciences Paris Ile de France, Fondation Bettencourt Schueller, Carcept Prev, Fondation Campus Paris Saclay, Région Ile de France, European Commission, SERVIER.

© Jean-Philippe Pariente

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

- ▶ PTEN controls junction lengthening and stability during cell rearrangement in epithelial tissue. Bardet PL, Guirao B, Paoletti C, Serman F, Léopold V, Bosveld F, Goya Y, Mirouse V, Graner F, Bellaïche Y. *Dev Cell*. 2013 Jun 10;25(5):534-46. doi: 10.1016/j.devcel.2013.04.020. Epub 2013 May 23. Select item 24327734
- ▶ Cholinergic left-right asymmetry in the habenulo-interpeduncular pathway. Hong E, Santhakumar K, Akitake CA, Ahn SJ, Thisse C, Thisse B, Wyart C, Mangin JM, Halpern ME. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Dec 24;110(52):21171-6
- ▶ ZebraZoom: an automated program for high-throughput behavioral analysis and categorization. Mirat O, Sternberg JR, Severi KE, Wyart C. *Front Neural Circuits*. 2013 Jun 12;7:107
- ▶ Optogenetics in a transparent animal: circuit function in the larval zebrafish. Portugues R, Severi KE, Wyart C, Ahrens MB. *Curr Opin Neurobiol*. 2013 Feb;23(1):119-26
- ▶ Metabolic regulation of cellular plasticity in the pancreas. Ninov N, Hesselson D, Gut P, Zhou A, Fidelin K, Stainier DY. *Curr Biol*. 2013 Jul 8;23(13):1242-50



CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

# 2

# 2

## LES PLATEFORMES ET LES BANQUES D

**De la performance des plateformes technologiques dépend également la qualité des découvertes scientifiques. Révolutionnaire dans sa conception, innovant dans son organisation, l'ICM est aussi unique par ses équipements technologiques de pointe.**

### I. PLATEFORMES D'EXPLORATION FONCTIONNELLE

Les plateformes d'exploration fonctionnelle permettent de réaliser des investigations *in vivo* (c'est-à-dire sur l'organisme vivant) de manière non-invasive, en respectant l'intégrité du sujet. Elles sont donc particulièrement adaptées aux sujets humains - patients ou volontaires sains. Elles permettent également l'étude de l'animal par Imagerie par Résonance Magnétique (**IRM**). Ces plateformes présentent quatre axes de recherche principaux : la **recherche clinique** pour étudier les grandes pathologies du système nerveux, la **recherche en sciences cognitives** pour comprendre le fonctionnement du cerveau et étudier les bases neurales de la pensée, du comportement et du vieillissement, la **recherche sur le traitement du signal et de l'image** pour développer des méthodes nouvelles de traitement des données de l'imagerie cérébrale et le **développement de thérapies expérimentales** guidées par l'imagerie. Ces travaux visent par exemple à mettre en évidence des biomarqueurs des maladies, comme des signaux anormaux associés aux maladies neurodégénératives pour améliorer le diagnostic, le pronostic et pour suivre l'effet de thérapies.

L'imagerie est, de fait, au centre de ces plateformes avec deux principaux types de méthodes complémentaires :

► **L'IRM** offre une résolution spatiale inégalée (de l'ordre du millimètre) et permet

d'obtenir des images anatomiques de très haute qualité pour une localisation performante de lésions et de régions cérébrales distinctes sur le plan de leur anatomie ou de leur fonction. L'IRM permet par ailleurs de recueillir des signaux en rapport avec le débit sanguin et l'oxygénation du sang qui représentent un marqueur fonctionnel indirect de l'activité neuronale.

► Cette activité est aussi mesurable avec les techniques d'ElectroEncéphaloGraphie (**EEG**) et de MagnétoEncéphaloGraphie (**MEG**) qui recueillent des signaux (respectivement) électriques et magnétiques plus directement associés aux neurones. L'EEG et la MEG offrent une moins bonne résolution spatiale que l'IRM, mais leur résolution temporelle est bien supérieure (de l'ordre de la milliseconde). La MEG est plus performante mais plus délicate à utiliser. Le centre MEG/EEG "Line Garnero" a été inauguré fin 2013.

Le personnel de ces plateformes assiste les chercheurs-utilisateurs pour élaborer et conduire leurs études et analyser les données d'imagerie produites. Le Centre de Neuroimagerie de Recherche (CENIR) développe des outils d'analyse d'image, de traitement du signal et de visualisation.

Les études d'imagerie fonctionnelle qui mesurent indirectement l'activité neuronale sont en général associées à l'étude

# TECHNOLOGIQUES E DONNÉES

du comportement. Cette dernière peut être réalisée dans l'IRM, la MEG, et l'EEG au cours des acquisitions en enregistrant les performances des sujets, volontaires sains ou patients. Cependant, l'IRM et la MEG limitent l'utilisation de certains équipements métalliques / électroniques à cause du fort champ magnétique de l'appareil IRM et de la susceptibilité aux champs électromagnétiques du système MEG. De plus, les mouvements sont généralement restreints dans les systèmes de neuroimagerie. Ainsi, les sujets doivent s'allonger dans l'IRM et restreindre leurs mouvements au maximum pour garder la tête immobile pendant les acquisitions. Des plateformes entières dédiées au comportement – les plateformes **CENIR-PRISME** et **CENIR-PANAM** – ont par conséquent été mises en place pour compléter les études d'imagerie. Ces plateformes sont aussi destinées à la mise au point de thérapies motrices et comportementales (mises en situations anormalement angoissantes pour certains patients etc...). Les plateformes et notamment cette dernière offre l'accès à des techniques de stimulation cérébrale comme la **TMS** (stimulation magnétique transcrânienne ou Transcranial Magnetic Stimulation en anglais) qui permet de perturber – sans danger – l'activité électrique cérébrale à travers le crâne en utilisant un fort champ magnétique temporaire. Cette technique permet de déterminer si la stimulation de telle région du cerveau affecte positivement ou négativement une tâche intellectuelle donnée,

provoque un mouvement, etc... Elle peut aussi être utilisée pour interrompre les tremblements chez un patient. Enfin, la plateforme **CENIR-STIM** 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, la radiochirurgie), en offrant par exemple des outils de localisation stéréotaxique des structures cérébrales profondes aux cliniciens. Après localisation, ceux-ci peuvent stimuler électriquement ces régions cérébrales profondes chez des patients pour traiter des troubles moteurs ou comportementaux résistants à d'autres traitements.



Plateforme CENIR-STIM



CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

# 2

## 2

# LES PLATEFORMES ET LES BANQUES D

## 1. CENIR (CENTRE DE NEUROIMAGERIE DE RECHERCHE) – IRM

### EQUIPE

**Stéphane Lehéricy** : Responsable scientifique

**Eric Bardinet** : Responsable opérationnel

### EQUIPEMENT

- IRM Siemens Trio 3 Tesla (le Tesla est une mesure du champ magnétique – 3T correspond à plus de 60 000 fois le champ magnétique terrestre).
- IRM Siemens Verio 3 Tesla
- IRM Bruker 11,7 Tesla petit animal
- EEG BrainMap compatible IRM
- TMS (Stimulation Magnétique Transcrânienne)
- Système d'Imagerie Optique
- Systèmes de stimulations sensorielles (visuelles, auditives, tactiles) et de mesures physiologiques (rythme cardiaque...) et comportementales (mouvements des yeux,...) compatibles avec l'IRM.

*La plateforme a bénéficié du soutien de : Fondation Lily Safra, IPRIAC*

## 2. CENIR – CENTRE MEG-EEG (CENTRE LINE GARNERO)

### EQUIPE

**Nathalie George** : Responsable scientifique

**Denis Schwartz** : Responsable opérationnel

### EQUIPEMENT

- MEG Elekta Neuromag TRIUX à 306 capteurs et un système intégré de suivie du mouvement du regard. Système EEG intégré à 128 électrodes.
- 2 systèmes EEG BrainAmp à 64 canaux
- 1 système Biopac pour mesures physiologiques (conductance cutanée - corrélée à l'état émotionnel -, activité électrique musculaire dont celle du coeur).
- Systèmes de stimulation acoustique, visuelle et tactile

# TECHNOLOGIQUES E DONNÉES

## 3. CENIR-PRISME

### EQUIPE

**Mathias Pessiglione** : Responsable scientifique

**Philippe Fossati** : Responsable scientifique

**Pierre Leboucher** : Responsable opérationnel

### EQUIPEMENT

- Environnements virtuels : 4 casques de réalité virtuelle, 2 systèmes de suivi du regard, plusieurs environnements virtuels 2D / 3D, personnages virtuels capables de conversation
- Environnement concrets : 12 postes informatiques, vélos d'intérieur, tapis roulant et simulateur de golf, enregistrement audio-vidéo, suivi du regard, mesures physiologiques (rythme cardiaque, conductance cutanée,...), EEG, TMS (stimulation magnétique transcranienne)

## 4. CENIR-STIM

### EQUIPE

**Jérôme Yelnik** : Responsable scientifique

**Carine Karachi** : Responsable scientifique

**Sara Fernandez Vidal** : Responsable opérationnelle

### EQUIPEMENT

- Atlas YeB - atlas anatomique numérique tridimensionnel des ganglions de la base
- Matériel informatique de traitement et de stockage de données



CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

# 2

## 2

# LES PLATEFORMES ET LES BANQUES D

## 5. CENIR-PANAM

### EQUIPE

Jean-Charles Lamy

Marie-Laure Welter

### EQUIPEMENT

- 2 systèmes de neuronavigation, permettant de localiser les régions à stimuler à partir de données d'imagerie
- 4 appareils de stimulation magnétique transcrânienne (TMS) accompagnés de 15 antennes de stimulation
- 3 appareils de stimulation électrique transcrânienne ("transcranial direct current stimulation" – tDCS)
- 2 appareils de stimulation électrique Digitimer
- 3 appareils d'enregistrement de l'activité électrique musculaire
- Plateforme de mesure de la force AMTI
- Système de capture du mouvement Vicon par 10 caméras
- 1 système d'EEG sans fils (mouvements libres)

*La plateforme a bénéficié du soutien de : RATP, Fondation Areva pour l'acquisition de l'IRM 11,7 T*

## 6. CENIR - IRM PETIT ANIMAL

### EQUIPE

Alexandra Petiet : Responsable scientifique

Mathieu Santin : Responsable acquisition et analyse d'images

### EQUIPEMENT

- IRM Bruker 11,7 Tesla
- Cryosonde pour l'imagerie de la souris
- Appareillage pour le maintien de l'animal, l'anesthésie et le contrôle physiologique

*La plateforme a bénéficié du soutien de : IPRIAC*

# TECHNOLOGIQUES E DONNÉES

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

### CENIR IRM

Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, Durr A, Leavitt BR, Roos RA, Borowsky B, Landwehrmeyer B, Frost C, Johnson H, Craufurd D, Reilmann R, Stout JC, Langbehn DR; TRACK-HD Investigators. 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, Bertoux M, Boutet C, Lehericy S, Dubois B, Fossati P, Pessiglione M. A critical role for the hippocampus in the valuation of imagined outcomes. *PLoS Biol.* 2013 Oct;11(10):e1001684

Meyniel F, Sergent C, Rigoux L, Daunizeau J, Pessiglione M. 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, Palminteri S, Hartmann A, Vidailhet M, Lehericy S, Pessiglione M. 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, Koechlin E. Divided representation of concurrent goals in the human frontal lobes. *Science.* 2010 Apr 16;328(5976):360-3

### CENIR – MEG/EEG

Attal Y, Schwartz D (2013) Assessment of Subcortical Source Localization Using Deep Brain Activity Imaging Model with Minimum Norm Operators: A MEG Study. *PLoS ONE* 8(3): e59856. doi:10.1371/journal.pone.0059856

Chevallier, C., Huguet, P., Happé, F., George, N. & Conty, L. (2013). Salient social cues are prioritized in Autism Spectrum Disorders despite overall decrease in social attention. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43:1642–1651. doi: 10.1007/s10803-012-1710-x

Dumas, T., Dubal, S., Attal, Y., Morel, S., Chupin, M., Jouvent, R., & George, N. (2013). MEG evidence for early amygdala responses to fearful faces in healthy adults. *PLoS ONE*, 8(9): e74145. doi:10.1371/journal.pone.0074145

Fasoula A, Attal Y, Schwartz D (2013) Comparative performance evaluation of data-driven causality measures applied to brain networks. *J Neurosci Methods*, 215(2): 170–189. doi: 10.1016/j.jneumeth.2013.02.021

Dalal, SS., Jerbi, K., Bertrand, O., Adam, C., Ducorps, A., Schwartz, D., Garnero, L., Baillet, S., Martinerie, J., Lachaux, J-P. Evidence for MEG detection of hippocampus oscillations and cortical gamma-band activity from simultaneous intracranial EEG. *Epilepsy & Behavior* (2013) 28 (2), 310-311. Doi: 10.1016/j.yebeh.2012.04.032



CHERCHER.  
TROUVER.  
GUÉRIR

# 2

# 2

## LES PLATEFORMES ET LES BANQUES D

### II. PLATEFORMES D'EXPLORATION FONCTIONNELLE PRÉCLINIQUE

La plateforme d'exploration fonctionnelle préclinique permet le développement de projets scientifiques menés chez des modèles expérimentaux afin d'établir des bases solides pour une recherche clinique optimale chez le patient. Les plateformes présentées ici sont le pendant, chez l'animal, des plateformes d'exploration fonctionnelle de l'Homme. Plusieurs espèces, telles que les poissons zèbres, les xénopes et les rongeurs, sont utilisées dans le respect des règles éthiques en vigueur, chaque espèce présentant un intérêt spécifique du point de vue de la recherche.

► **Plateforme PHENO-ZFish** : 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. La larve du poisson zèbre est par ailleurs transparente et par conséquent adaptée à l'optogénétique, une technique de pointe qui permet de déclencher à distance et par la lumière des neurones ciblés. Les chercheurs utilisent par ailleurs des outils génétiques, du matériel vidéo pour le suivi du comportement des poissons (étude de la locomotion/motricité), et différentes formes de microscopie (confocale, bi-photon, électronique). Enfin, l'environnement aquatique du poisson représente un milieu facilement contrôlé en laboratoire et permet de tester rapidement de nombreuses molécules.



Plateforme PHENO-ZFish



# TECHNOLOGIQUES E DONNÉES

► **Plateforme PHENO-Xen** : L'expérimentation sur modèles aquatiques sera renforcée par la création à la mi-2014 d'une plateforme "**xénope**" (grenouilles), dirigée par Abdelkrim Mannioui, plateforme qui viendra avantageusement compléter la plateforme d'exploration fonctionnelle préclinique.

► **Plateforme PHENO-ICMice** : Les rongeurs, souris et rats, sont des mammifères proches de l'Homme sur le plan génétique qui restent adaptés au laboratoire de par leur taille et leur reproduction rapide. Les rongeurs peuvent être manipulés génétiquement pour modéliser de nombreuses maladies neurodégénératives et peuvent donc servir à tester l'efficacité de nouveaux traitements. Les services proposés dans cette plateforme

sont l'étude du comportement (PHENO-ICMaze), de l'activité électrophysiologique neuronale et musculaire, ainsi que la mise à disposition de matériels de chirurgie.

Toutes ces activités de recherche sur des modèles expérimentaux sont réglementées et les plateformes respectent la directive européenne de 2010 sur l'utilisation de l'animal en recherche ratifiée en France en 2013. Les plateformes sont sous la surveillance d'un Comité de Réglementation qui prend en charge le respect du bien-être animal et le suivi des compétences individuelles des chercheurs.

## Direction :

- scientifique : **Philippe Ravassard**
- opérationnelle : **Magali Dumont**

## 1. PLATEFORME PHENO-ZFISH

### EQUIPE

**Claire Wyart** : Responsable scientifique

### EQUIPEMENT

- 1000 aquariums contenant approx. 20 000 poissons
- Robot distributeur de nourriture
- Matériel de fertilisation *in vitro*
- Matériel de manipulation génétique



CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

# 2



## LES PLATEFORMES ET LES BANQUES D

### 2. PHENO-ICMICE

#### EQUIPE

**Brahim Nait Oumesmar** : Responsable scientifique

**Magali Dumont** : Responsable opérationnel

#### EQUIPEMENT

- 7 000 cages ventilées
- 40 pièces équipées
- Système de nettoyage des cages automatique

### 3. PHENO-ICMAZE

#### EQUIPE

**Magali Dumont** : Responsable scientifique

**Doriane Foret** : Responsable opérationnelle

#### EQUIPEMENT

- 12 box de comportement, 20 tests
- Labyrinthes étude de la mémoire
- Tapis roulants, roues (course)
- Actimètres
- Chambre compartimentée (anxiété – dépression)
- Appareils de mesure du métabolisme

# TECHNOLOGIQUES E DONNÉES

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

### Zone Zébrafish

Hong E, Santhakumar K, Akitake CA, Ahn SJ, Thisse C, Thisse B, Wyart C, Mangin JM, Halpern ME. Cholinergic left-right asymmetry in the habenulo-interpeduncular pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Dec 24;110(52):21171-6

Mirat O, Sternberg JR, Severi KE, Wyart C. ZebraZoom: an automated program for high-throughput behavioral analysis and categorization. *Front Neural Circuits*. 2013 Jun 12;7:107

Portugues R, Severi KE, Wyart C, Ahrens MB. Optogenetics in a transparent animal: circuit function in the larval zebrafish. *Curr Opin Neurobiol*. 2013 Feb;23(1):119-26

Lattante S, Rouleau GA, Kabashi E. TARDBP and FUS Mutations Associated with ALS: Summary and Update. *Hum Mutat*. 2013 Jun;34(6):812-26

Kabashi E, El Oussini H, Bercier V, Gros-Louis F, Valdmanis PN, McDearmid J, Meijer IA, Dion PA, Dupre N, Hollinger D, Sinniger J, Dirrig-Grosch S, Camu W, Meininger V, Loeffler JP, René F, Drapeau P, Rouleau GA, Dupuis L. Investigating the contribution of VAPB/ALS8 loss of function in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet*. 2013 Mar 3

### Zone Rongeur

Dumont M.\*, Stack C., Elipenahli C., Jainuddin S., Launay N., Gerges M., Starkova N., Starkov A.A., Calingasan N.Y.,

Tampellini D., Pujol A. & Beal M.F. (2014). PGC1 $\beta$  overexpression exacerbates  $\beta$ -amyloid and tau deposition in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J*. 28, 1745-1755

Stack C., Jainuddin S., Elipenahli C., Gerges M., Starkova N., Starkov A.A., Jové, M., Portero-Otin M., Launay N., Pujol A., Kaidery N.A., Thomas B., Tampellini D., Beal M.F. & Dumont M.\* (2014). Methylene blue upregulates Nrf2/ARE genes and prevents tau-related neurotoxicity. *Hum. Mol. Gen.* (accepted)

Al-Hasani K, Pfeifer A, Courtney M, Ben-Othman N, Gjernes E, Vieira A, Druelle N, Avolio F, Ravassard P, Leuckx G, Lacas-Gervais S, Ambrosetti D, Benizri E, Hecksher-Sorensen J, Gounon P, Ferrer J, Gradwohl G, Heimberg H, Mansouri A, Collombat P. Adult duct-lining cells can reprogram into  $\beta$ -like cells able to counter repeated cycles of toxin-induced diabetes. *Dev Cell*. 2013

Scharfmann, R., Pechberty, S., Hazhouz, Y., von Bulow, M., Bricout-Neveu, E., Grenier-Godard, M., Guez, F., Rachdi, L., Lohmann, M., Czernichow, P., et al. (2014). Development of a conditionally immortalized human pancreatic beta cell line. *The Journal of clinical investigation*

Moll, N.M., Hong, E., Fauveau, M., Naruse, M., Kerninon, C., Tepavcevic, V., Klopstein, A., Seilhean, D., Chew, L.J., Gallo, V., et al. (2013). SOX17 is expressed in regenerating oligodendrocytes in experimental models of demyelination and in multiple sclerosis. *Glia*



Plateforme Pheno-ICMIZE



CHERCHER.  
TROUVER.  
GUÉRIR

# 2

# 2

## LES PLATEFORMES ET LES BANQUES D

### III. PLATEFORMES D'EXPLORATION CELLULAIRE

Les chercheurs de l'ICM travaillent à différentes échelles, de la molécule (ADN, protéines, médicaments...) au système nerveux (cerveau, moelle épinière, nerfs). L'échelle de la cellule est à mi-chemin entre ces deux extrêmes : une cellule contient des trillions (centaines de milliers de milliards) de molécules et le corps humain (à l'échelle du système nerveux) contient des trillions de cellules. Les cellules ont été appelées les "briques de la vie", la vie moléculaire s'organise en leur sein (production des protéines à partir de l'ADN, métabolisme, etc...) et elles-mêmes sont assemblées et organisées pour assurer le fonctionnement de l'organe. Dans le cerveau, les cellules qui assurent le rôle premier sont bien-sûr les neurones qui s'échangent de l'information sous forme d'activité électrique et chimique au sein de réseaux incroyablement complexes. D'autres cellules sont à

l'oeuvre pour soutenir les neurones structurellement et fonctionnellement, dont les oligodendrocytes. Ceux-ci fabriquent la gaine de myéline isolant les "fils électriques" (les axones) reliant les neurones, les cellules microgliales et les astrocytes. Ces deux types de cellules sont au coeur des recherches de l'ICM pour la compréhension des maladies du système nerveux. Ces recherches nécessitent des cultures de cellules plus facilement manipulables en dehors de l'organisme, des études électrophysiologiques de l'activité des neurones, des manipulations de cellules "souches" à partir desquelles se développent les neurones et les oligodendrocytes, et des études microscopiques (histologiques) mettant en lumière l'anatomie des cellules et leur composition moléculaire. Toutes ces activités sont possibles grâce aux plateformes d'exploration cellulaire.



Plateforme CELIS

# TECHNOLOGIQUES E DONNÉES

## 1. PLATEFORME CELIS : CULTURE DE CELLULES

### EQUIPE

**Patrick-Pierre Michel** : Directeur scientifique

**Laetitia Strehl** : Responsable opérationnelle

### EQUIPEMENT

- Microscopes équipés de caméras CCD « refroidies » pour l'observation en fluorescence (mesure de phénomènes statiques ou dynamiques)
- Microscope inversé automatisé (test moyen-débit de molécules à potentiel thérapeutique)
- Système de mesure de prolifération cellulaire en temps réel (évaluation de traitements pour les tumeurs cérébrales)
- Imageur de fluorescence infrarouge (détection de protéines)
- Cytomètre de flux (comptage des cellules...)
- Incubateur pour la culture cellulaire en conditions d'hypoxie

### PRINCIPALES PUBLICATIONS

Bertolin G, Ferrando-Miguel R, Jacoupy M, Traver S, Grenier K, Greene AW, Dauphin A, Waharte F, Bayot A, Salamero J, Lombes A, Bulteau AL, Fon EA, Brice A and Corti O. (2013) The TOM machinery is a molecular switch in PINK1/PARKIN-dependent mitochondrial clearance. *Autophagy* 9: 1801-17

Chort A, Alves S, Marinello M, Dufresnois B, Dornbierer JG, Tesson C, Latouche M, Baker DP, Barkats M, El Hachimi KH, Ruberg M, Janer A, Stevanin G, Brice A, Sittler A. (2013) Interferon- $\beta$  induces clearance of mutant ataxin 7 and improves locomotion in SCA7 knock-in mice. *Brain* 136:1732-45

Blanchard B, Heurtaux T, Garcia C, Moll NM, Caillava C, Grandbarbe L, Klosstein A, Kerninon C, Frah M, Coowar

D, Baron-Van Evercooren A, Morga E, Heuschling P, Nait Oumesmar B. (2013) Tocopherol Derivative TFA-12 Promotes Myelin Repair in Experimental Models of Multiple Sclerosis. *J Neurosci.* 33:11633-11642

Michel PP, Toulorge D, Guerreiro S, Hirsch EC (2013) Specific needs of dopamine neurons for stimulation in order to survive: implication for Parkinson disease. *FASEB J* 27:3414-23

Rousseau E, Michel PP, Hirsch EC. (2013) The iron-binding protein lactoferrin protects vulnerable dopamine neurons from degeneration by preserving mitochondrial calcium homeostasis. *Mol Pharmacol.* 84888-98



CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

# 2

## 2

# LES PLATEFORMES ET LES BANQUES D

## 2. CELIS-E-PHYS : ÉLECTROPHYSIOLOGIE

### EQUIPE

**Patrick-Pierre Michel** : Responsable scientifique

**Carine Dalle** : Responsable opérationnelle

### EQUIPEMENT

- Appareillage de patch-clamp pour l'enregistrement électrophysiologique sur cellules en cultures
- Appareillage pour l'enregistrement sur tranches de cerveaux et chez le poisson zèbre
- Système d'injection rapide des traitements pharmacologiques sur cellules
- Etireuse pour la production d'électrodes d'enregistrement

## 3. CELIS-IPS CELLULES : SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES

### EQUIPE

**Delphine Bolhl** : Responsable scientifique

**Patrick-Pierre Michel** : Responsable scientifique

**Sophie Duffaure** : Responsable opérationnelle

### EQUIPEMENT

- Box de culture cellulaire entièrement équipé pour cette activité
- Microscopes inversés pour l'observation et la prise d'images de fluorescence
- Dynascopes placés sous atmosphère stérile pour le repiquage des clones de cellules pluripotentes
- Systèmes de cryoconservation,...

# TECHNOLOGIQUES E DONNÉES

## 4. HISTOMICS : HISTOLOGIE (MARQUAGE CELLULAIRE)

### EQUIPE

**Benoît Delatour** : Responsable scientifique

**Annick Prigent** : Responsable opérationnelle

### EQUIPEMENT

- 23 appareils destinés à la coupe des tissus en fines tranches avant microscopie (cryostats, microtomes...)
- Coupes d'échantillons (cryostats, microtomes à congélation, microtomes à paraffine, vibratomes, ultramicrotomes)
- Histologie (stations d'enrobage paraffine, 14 paillasses, chambre de démasquage, etc)
- Observation des lames histologiques (microscopes, binoculaires, microscopes 2 têtes : champ clair et épifluorescence)
- Microscopes, loupes binoculaires
- Prestations de marquage de protéines

## IV. PLATEFORMES D'IMAGERIE CELLULAIRE

La microscopie est un monde technologique à part entière et l'ICM est en train de constituer sa plateforme dédiée qui regroupera les différents outils de microscopie de

pointe à l'Institut : microscopie classique, microscopie à fluorescence, microscopie bi-photonique optogénétique et dans un avenir proche, microscopie électronique.

### EQUIPE ACQUISITION D'IMAGE

**Anne Baron** : Responsable scientifique

**Corinne Bachelin** : Responsable technique

### EQUIPEMENT

- Equipement
- Microscopes classiques à fluorescence
- Microscopes permettant la réalisation d'images en 3 dimensions (Apotomes)
- Scanner de lames
- Logiciels de reconstruction d'images en 3 dimensions

### EQUIPE MICROSCOPIE BI-PHOTON OPTOGÉNÉTIQUE

**Claire Wyart**



CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

# 2

# 2

## LES PLATEFORMES ET LES BANQUES D

### V. PLATEFORMES D'EXPLORATION MOLÉCULAIRE

Dans les laboratoires, le terme "moléculaire" ne réfère en général pas à toutes les molécules. Les molécules dont il s'agit ici sont celles qui portent le code génétique (les gènes). L'ADN (acide désoxyribonucléique) peut être considéré comme une bibliothèque qui renferme l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme. L'expression de l'information portée par l'ADN passe par une molécule intermédiaire, l'ARN (acide ribonucléique). Les protéines sont produites finalement à partir de cette dernière molécule. L'activité des protéines détermine l'activité des cellules (ex : neurones ou cellules de soutien), qui vont ensuite déterminer le fonctionnement des organes et de l'organisme.

La plateforme **iGenSeq** a pour rôle principal 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 de détecter des gènes, d'éventuelles mutations de ces gènes et, ensuite, des associations entre ces mutations et les maladies du système nerveux. Les capacités de séquençage évoluent vite, on peut les comparer en ce sens aux capacités de traitement et de mémoire des ordinateurs, et la mise à jour du matériel est l'une des préoccupations des responsables de la plateforme.

La plateforme **iVector** représente une autre facette importante de la biologie moléculaire, celle des manipulations génétiques.

Celles-ci sont réalisées par transferts de gènes à l'aide de virus utilisés comme transporteurs : ces virus modifiés de manière à être inoffensifs amènent le ou les gènes d'intérêt dans les cellules *in vitro* (en dehors de l'organisme) ou *in vivo* si injectés dans un organisme à la manière d'un vaccin. Ces manipulations servent, par exemple, à tester sur des cellules en culture ou sur des souris le rôle d'un gène, détecté chez des patients comme étant à l'origine d'une maladie génétique, acquise ou dégénérative. iVector crée à façon et produit, à des volumes et des titres élevés, ces outils biologiques de transfert de gènes pour la recherche fondamentale. Ce type de technologie est à la base des thérapies géniques grâce auxquelles les chercheurs de l'ICM espèrent "réparer" l'ADN malade des patients.



Plateforme iVector



# TECHNOLOGIQUES E DONNÉES

## 1. PLATEFORME IGENSEQ

### EQUIPE

**Giovanni Stevanin** : Responsable scientifique

**Yannick Marie** : Responsable opérationnel

### EQUIPEMENT

- 15 appareils de PCR (Polymerase Chain Reaction) dont 4 "temps réel" – la PCR est une technique permettant de répliquer l'ADN et l'ARN en grand nombre pour pouvoir ensuite les séquencer plus facilement.
- 3 appareils de séquençage à moyen débit : un 454-GS Junior system, un Miseq Illumina system
- un extracteur d'ADN et un robot pipeteur

## 2. PLATEFORME IVECTOR

### EQUIPE

**Philippe Ravassard** : Responsable scientifique

**André Sobczyk** : Responsable opérationnel

### EQUIPEMENT

- Matériel biologique dédié au design & à la construction des vecteurs viraux permettant l'assemblage des virus
- Equipements de bioproduction des virus (incubateurs CO2, centrifugeuses de grande capacité, hottes à flux laminaire)
- 2 ultracentrifugeuses pour purifier les virus
- Laboratoires de confinement L2 & L3
- Autoclave double entrée



CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

# 2

# 2

# LES PLATEFORMES ET LES BANQUES D

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

### iGenSeq

Ishida S, Picard F, Rudolf G, Noé E, Achaz G, Thomas P, Genton P, Mundwiller E, Wolff M, Marescaux C, Miles R, Baulac M, Hirsch E, Leguern E, Baulac S. Mutations of DEPDC5 cause autosomal dominant focal epilepsies. *Nat Genet.* 2013 May;45(5):552-5. doi: 10.1038/ng.2601. Epub 2013 Mar 31. PubMed PMID: 23542701

Nava C, Lamari F, Héron D, Mignot C, Rastetter A, Keren B, Cohen D, Faudet A, Bouteiller D, Gilleron M, Jacqueline A, Whalen S, Afenjar A, Périsset D, Laurent C, Dupuits C, Gautier C, Gérard M, Hugué G, Caillet S, Leheup B, Leboyer M, Gillberg C, Delorme R, Bourgeron T, Brice A, Depienne C. Analysis of the chromosome X exome in patients with autism spectrum disorders identified novel candidate genes, including TMLHE. *Transl Psychiatry.* 2012 Oct 23;2:e179. doi: 10.1038/tp.2012.102. PubMed PMID: 23092983; PubMed Central PMCID: PMC3565810

Martin E, Schule R, Smets K, Rastetter A, Boukhris A, Loureiro JL, Gonzalez MA, Mundwiller E, Deconinck T, Marc Wessner M, Jornea L, Caballero Oteyza A, Durr A, Martin JJ, Schols L, Mhiri C, Lamari F, Züchner S, De Jonghe P, Kabashi E, Brice A#, and Stevanin G. Loss of Function of Glucocerebrosidase GBA2 is Responsible for Motor Neuron Defects in Hereditary Spastic Paraplegia. *Am J Hum Genet* 2013, 92: 238-244

Boukhris A, Schule R, Loureiro JL, Marques Lourenço C, Mundwiller E, Gonzalez MA, Charles P, Gauthier J, Rekik I, Acosta Lebrigio RF, Gaussen M, Speziani F, Ferbert A, Feki I, Caballero Oteyza A, Dionne-Laporte A, Amri M, Noreau A, Fortani S, Cruz VT, Mochel F, Coutinho P, Dion P, Mhiri C, Schols L, Pouget J, Darios F, Rouleau GA, Marques Jr W, Brice A, Durr A, Züchner S, Stevanin G. Alteration of ganglioside biosynthesis responsible for complex hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet* 2013, 93: 118-123

Salih MA, Mundwiller E, Khan AO, AlDrees A, Elmalik SA, Hassan HH, Al-Owain M, Alkhalidi HMS, Katona I, Kabiraj MM, Chrast R, Kentab AY, Alzaidan H, Rodenburg RJ, Bosley TM, Weis J, Koenig M, Stevanin G, Azzedine H. New findings in a global approach to dissect the whole phenotype of PLA2G6 gene mutations. *PLoS-one* 2013, 8: e76831

### iVector

Bikeye, S.N., Colin, C., Marie, Y., Vampouille, R., Ravassard, P., Rousseau, A., Boisselier, B., Idbaih, A., Calvo, C.F., Leuraud, P., et al. (2010). ASPM-associated stem cell proliferation is involved in malignant progression of gliomas and constitutes an attractive therapeutic target. *Cancer cell international* 10, 1

Piaton, G., Aigrot, M.S., Williams, A., Moyon, S., Tepavcevic, V., Moutkine, I., Gras, J., Matho, K.S., Schmitt, A., Soellner, H., et al. (2011). Class 3 semaphorins influence oligodendrocyte precursor recruitment and remyelination in adult central nervous system. *Brain : a journal of neurology* 134, 1156-1167

Moran, I., Akerman, I., van de Bunt, M., Xie, R., Benazra, M., Nammo, T., Arnes, L., Nakic, N., Garcia-Hurtado, J., Rodriguez-Segui, S., et al. (2012). Human beta cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes. *Cell metabolism* 16, 435-448

Courtney, M., Gjernes, E., Druelle, N., Ravaud, C., Vieira, A., Ben-Othman, N., Pfeifer, A., Avolio, F., Leuckx, G., Lacas-Gervais, S., et al. (2013). The inactivation of Arx in pancreatic alpha-cells triggers their neogenesis and conversion into functional beta-like cells. *PLoS genetics* 9, e1003934

Al-Hasani, K., Pfeifer, A., Courtney, M., Ben-Othman, N., Gjernes, E., Vieira, A., Druelle, N., Avolio, F., Ravassard, P., Leuckx, G., et al. (2013). Adult duct-lining cells can reprogram into beta-like cells able to counter repeated cycles of toxin-induced diabetes. *Developmental cell* 26, 86-100

# TECHNOLOGIQUES E DONNÉES

## VI. PLATEFORME DE BIOINFORMATIQUE ET DE BIOSTATISTIQUE

Au cours des deux dernières décennies, la recherche en neurosciences a été témoin d'une explosion spectaculaire des données recueillies dans les laboratoires. En effet, la biologie moléculaire (séquençage du génome, analyses fonctionnelles à haut débit) et la neuro-imagerie (visualisation de l'anatomie et de l'activité du cerveau) ont connu de véritables bouleversements technologiques amenant une accumulation d'informations sans précédent. Recueillir des observations est une chose, les analyser et les comprendre pour mettre au point de nouvelles thérapies en est une autre. Le rôle de la plateforme est tout d'abord d'assurer la collecte de ces données de provenances diverses, puis leur stockage et leur organisation, afin de pouvoir les interpréter à l'aide de méthodes spécialisées et de statistiques complexes.

### 1. Pôle « Bases de données et Datawarehouse »

Ce pôle a pour mission de créer des bases de données afin de rassembler et gérer, d'une part,

des informations de formats variés (clinique, génétique, imagerie, etc.) obtenues sur des patients atteints d'une pathologie particulière, et, d'autre part, des données de même type sur plusieurs pathologies, permettant des études comparées. Un entrepôt de données (« datawarehouse ») est ensuite préparé à des fins d'analyses statistiques.

### 2. Pôle « Analyse génomique et Intégration multimodale »

Des méthodes spécialisées sont mises en œuvre pour traiter des centaines de milliers de mutations génétiques, ou des dizaines de millions de fragments d'ARN, issus des séquenceurs à haut débit de dernière génération. Des analyses statistiques complémentaires permettent de mettre en rapport les données cliniques des patients avec les informations génétiques, les images cérébrales, etc. Les équipes scientifiques bénéficient ainsi d'un accompagnement « *in silico* », les aidant à mieux comprendre les mécanismes biologiques cachés derrière ces observations.

#### EQUIPE

**Ivan Moszer** : Responsable scientifique et opérationnel

**Laure Seux** : Responsable opérationnelle du Pôle « Bases de Données et Datawarehouse »

#### EQUIPEMENT

- La plateforme se repose sur une infrastructure informatique de haut niveau (grappe de calcul comportant plusieurs centaines d'ordinateurs, serveurs de bases de données, etc.), gérée et mise en réseau par la Direction des Systèmes d'Information de l'ICM.



# 2

## 2

# LES PLATEFORMES ET LES BANQUES D

CHERCHER.  
TROUVER.  
GUÉRIR

## VII. CENTRES DE RESSOURCES BIOLOGIQUES

Les prélèvements de tissus effectués sur des patients lors de prises de sang, de biopsies, ou de chirurgies représentent une source d'information extrêmement précieuse pour la recherche contre les maladies. L'ICM dispose de 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 redistribuer aux chercheurs. Cette activité est strictement réglementée dans le respect des patients et 2 banques sont certifiées conformes à la norme AFNOR NF-S 96-900 (Qualité des Centres de Ressources Biologiques), la 3<sup>ème</sup> certification étant en cours.



Banque d'ADN et de cellules

# TECHNOLOGIQUES E DONNÉES

## 1. LA BANQUE D'ADN ET DE CELLULES

### EQUIPE

**Alexis Brice** : Responsable scientifique

**Alexandra Dürr** : Responsable Médicale

**Sylvie Forlani** : Responsable opérationnelle

La banque d'ADN et de cellules de l'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 2013, ces collections regroupent les ressources biologiques issues de plus de 43 000 personnes (patients atteints, apparentés et témoins), représentant environ 155 000 échantillons (ADNs extraits, cellules et fluides sanguins, fibroblastes). 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. La banque bénéficie de grands équipements dont un extracteur automatique d'ADN. Son système d'assurance qualité suit la norme AFNOR NF S 96900 et est certifié depuis 2009.



Plateforme Histomics



CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

# 2



## LES PLATEFORMES ET LES BANQUES D

### 2. LE CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES

#### EQUIPE

**Bertrand Fontaine** : Responsable scientifique

**Isabelle Rebeix** : Coordinatrice scientifique et technique

Ce centre de ressources est une autre banque de prélèvements dédiée à la sclérose en plaques, 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. 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.



Centre d'anatomie cognitive

# TECHNOLOGIQUES E DONNÉES

## 3. LA TUMOROTHÈQUE (ONCONEUROTEK)

### EQUIPE

**Marc Sanson** : Responsable scientifique

**Jean-Yves Delattre** : Responsable scientifique

**Yannick Marie** : Responsable opérationnel

La tumorothèque est une banque de ressources biologiques 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 10 000 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. La certification de conformité de la banque à la norme NF-S 96-900 est en cours et devrait être validée en juin 2014.



Plateforme de tumeurs cérébrales



CHERCHER.  
TROUVER.  
GUÉRIR

## PRINCIPALES PUBLICATIONS

### Tumorothèque

Enciso-Mora V, Hosking FJ, Di Stefano AL, Zelenika D, Shete S, Broderick P, Idbaih A, Delattre JY, Hoang-Xuan K, Marie Y, Labussière M, Alentorn A, Ciccarino P, Rossetto M, Armstrong G, Liu Y, Gousias K, Schramm J, Lau C, Hepworth SJ, Schoemaker M, Strauch K, Müller-Nurasyid M, Schreiber S, Franke A, Moebus S, Eisele L, Swerdlow A, Simon M, Bondy M, Lathrop M, Sanson M, Houlston RS. Low penetrance susceptibility to glioma is caused by the TP53 variant rs78378222. *Br J Cancer*. 2013 May 28;108(10):2178-85. doi: 10.1038/bjc.2013.155. Epub 2013 Apr 9. PubMed PMID: 23571737; PubMed Central PMCID: PMC3670481

Wang XW, Boisselier B, Rossetto M, Marie Y, Idbaih A, Mokhtari K, Gousias K, Hoang-Xuan K, Delattre JY, Simon M, Labussière M, Sanson M. Prognostic impact of the isocitrate dehydrogenase 1 single-nucleotide polymorphism rs11554137 in malignant gliomas. *Cancer*. 2013 Feb 15;119(4):806-13. doi: 10.1002/cncr.27798. Epub 2012 Nov 26. PubMed PMID: 23184331

Fournier M, Roux A, Garrigue J, Muriel MP, Blanche P, Lashuel HA, Anderson JP, Barbour R, Huang J, du Montcel ST, Brice A, Corti O. Parkin depletion delays motor decline dose-dependently without overtly affecting neuropathology in  $\Delta$ -synuclein transgenic mice. *BMC Neurosci*. 2013 Nov 5;14:135. doi: 10.1186/1471-2202-14-135. PubMed PMID: 24192137

### BANQUE ADN et de cellules

Serrano-Munuera C, Corral-Juan M, Stevanin G, San Nicolas H, Roig C, Corral J, Campos B, De Jorge L, Morcillo-Suarez C, Navarro A, Forlani S, Durr A, Kulisevski J, Brice A, Sanchez I, Volpini V, Matilla-Duenas A. New spinocerebellar ataxia with altered vertical eye movements mapping to 1p32. *JAMA Neurol* 2013, 70:764-771

Boukhris A, Schule R, Loureiro JL, Marques Lourenço C, Mundwiler E, Gonzalez MA, Charles P, Gauthier J, Rekik I, Acosta Lebrigio RF, Gaussen M, Speziani F, Ferbert A, Feki I, Caballero Oteyza A, Dionne-Laporte A, Amri M, Noreau A, Forlani S, Cruz VT, Mochel F, Coutinho P, Dion P, Mhiri C, Scholz L, Pouget J, Darios F, Rouleau GA, Marques Jr W, Brice A, Durr A, Zuchner S, Stevanin G. Alteration of ganglioside biosynthesis responsible for complex hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet* 2013, 93: 118-123

Di Gregorio E, Bianchi FT, Schiavi A, Chiotto AMA, Rolando M, Verdun di Cantogno L, Grosso E, Cavalieri S, Calcia A, Lacerenza D, Zuffardi O, Retta SF, Stevanin G, Marelli C, Durr A, Forlani F, Chelly J, Montarolo F, Tempia F, Beggs HE, Reed R, Squadrone S, Abete MC, Brussino A, Ventura N, Di Cunto F and Brusco A. 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

Mancini C, Roncaglia P, Brussino A, Stevanin G, Lo Buono N, Krmac H, Maltecca F, Gazzano E, Bartoletti Stella A, Calvaruso MA, Iommarini L, Cagnoli C, Forlani S, Le Ber I, Durr A, Brice A, Ghigo D, Casari G, Porcelli AM, Funaro A, Gasparre G, Gustincich S, Brusco A. Genome-wide expression profiling and functional characterization of SCA28 lymphoblastoid cell lines reveal impairment in cell growth and activation of apoptotic pathways. *BMC Med Genomics* 2013, 6:22

Noreau A, Bourassa CV, Szuto A, Levert A, Dobrzyniecka S, Gauthier J, Forlani S, Durr A, Anheim M, Stevanin G, Brice A, Bouchard JP, Dion PA, Dupré N, Rouleau GA. SYNE1 mutations in autosomal recessive cerebellar ataxia. *JAMA Neurol* 2013, 70: 1296-1301



2

3

# LE CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE-CIC

CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR



En 2013, 77 études étaient en cours au sein du Centre d'Investigation Clinique – CIC de l'ICM dirigé par **Jean-Christophe Corvol**, dont 20 nouvelles études initiées durant l'année. Les thématiques développées étaient la maladie de Parkinson et mouvements anormaux, la sclérose en plaques, les démences, la neurogénétique, la neuropsychiatrie, la sclérose latérale amyotrophique, les neuropathies périphériques, l'épilepsie ou d'autres maladies neurologiques. Plus de 400 patients ont été inclus dans ces études en 2013.

Parmi ces études, lesquelles ont apporté des faits importants pour les maladies neurologiques ?

► **Maladie de Parkinson** : Le Centre d'Investigation Clinique a publié en 2013 les résultats de l'étude EARLYSTIM (investigateur principal : Pr Yves Agid) dans la célèbre revue *New England Journal of Medicine*. Cette étude coordonnée par le CIC de la Pitié-Salpêtrière a été réalisée dans 17 centres en France et en Allemagne. Elle montre que la stimulation cérébrale profonde est efficace dans les formes précoces de maladie de Parkinson. Le CIC a également terminé une étude de preuve de concept sur la stimulation d'une nouvelle cible cérébrale (le noyau pédiculo-pontin) dans des formes de maladie avec chutes et troubles de la marche dans la maladie



CHERCHER,  
TROUVER,  
GUÉRIR

2

3

## LE CENTRE D'INVE

de Parkinson dont les résultats sont en cours d'analyse (Dr Grabli). Fin 2013 s'est achevé l'essai thérapeutique d'un médicament neuroprotecteur innovant réalisé grâce aux venins d'abeilles (Dr Hartmann) : les résultats définitifs sont attendus pour 2014. Le CIC participe aussi à l'évaluation de nouveaux traitements pour les symptômes non moteurs de la maladie : une étude portant sur l'hypersalivation, un symptôme fréquent chez les patients parkinsoniens, est en cours (Pr Vidailhet). Une cohorte unique en France de 400 patients parkinsoniens seront suivis pendant 5 ans pour identifier des marqueurs de réponse au traitement (Pr Corvol). Les premiers résultats d'une étude sur les symptômes non sensibles au traitement (troubles du sommeil, troubles de l'équilibre) ont été publiés (Pr Vidailhet). Enfin, un essai thérapeutique de prévention des complications motrices de la maladie a débuté et des partenariats avec deux laboratoires pharmaceutiques pour la recherche de biomarqueurs au développement de médicaments innovants, ont été établis (Pr Corvol, Dr Lacomblez). Le CIC a participé à un des tous premiers essais thérapeutiques internationaux dans la paralysie supranucléaire progressive (Pr Corvol), un syndrome parkinsonien rare.

► **Neurogénétique** : Une nouvelle étude des formes génétiques de la maladie de Parkinson a été initiée : de nouveaux facteurs de risque génétiques ont été identifiés grâce à une méta-analyse réalisée chez plus de 100 000 sujets. Les 21 nouveaux facteurs génétiques seront publiés en 2014 par le

consortium international dont fait partie l'ICM (Pr Brice). Enfin, la recherche de biomarqueurs de la maladie de Parkinson et l'étude des sujets pré-symptomatiques se poursuivent en collaboration avec la Michael J Fox Foundation aux Etats-Unis.

► **Sclérose en plaques** : 3 nouveaux traitements qui ont été testés au CIC et sont maintenant disponibles sur le marché cette année dont un traitement pour améliorer les troubles de la marche (fampridine) et 2 nouveaux traitements pour les formes inflammatoires de la maladie (Pr Lubetzki, Dr Papeix). 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 myéline et de la neurodégénérescence (Pr Stankoff) ; développer des médicaments contre la progression (2 études en cours), pour favoriser la remyélinisation (1 étude en cours). 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.

► **Démences** : Afin de traiter plus précocement ces troubles qui augmenteront considérablement avec le vieillissement de la population, la stratégie de l'équipe du Pr Bruno Dubois vise à étudier les sujets au stade initial de la maladie, voire même au stade prodromal, période pendant laquelle un ensemble de symptômes avant-coureurs, annoncent la survenue de la maladie. En collaboration avec l'équipe du Pr Bruno Dubois, le CIC ambitionne également des

# STIGATION CLINIQUE-CIC

études chez les sujets présymptomatiques porteurs de formes génétiques de la maladie ; l'objectif est d'affiner le diagnostic précoce voire même prédictif et de mettre en place de nouvelles stratégies ciblées sur les thérapies anti-bêta amyloïde ou anti-Tau.

► **Sclérose latérale amyotrophique** : Un programme de recherche avec un laboratoire pharmaceutique a montré des résultats très prometteurs pour cette maladie neurodégénérative. Le Centre d'Investigation Clinique a également organisé une étude sur les symptômes associés (troubles de l'équilibre, émotions) et a collaboré au développement d'un outil d'écriture avec les yeux pour les patients avec d'importants troubles moteurs.

Récemment le CIC a mis au point un Centre d'Evaluation des Soins et des Thérapeutiques, plus proche des patients. Cette structure est dédiée au pré-lancement des nouveaux

médicaments à l'étude de cohortes de patients, et à l'évaluation des pratiques médicales. Elle existe grâce au financement de l'Institut Hospitalo-Universitaire dont l'ICM est partenaire.

Des essais thérapeutiques ont également été conduits et sont en cours pour avancer dans la compréhension de l'épilepsie et un effort particulier est fait pour aux maladies rares : maladie de Pompe, maladie de Huntington, ataxies cérébelleuses, canalopathies...

Le Centre d'Investigation Clinique s'inscrit donc dans une dynamique non seulement française, mais aussi européenne pour conduire les essais thérapeutiques et des programmes de recherche communs en coopérant de manière étroite avec les centres de recherche français et internationaux les plus prestigieux.





# LES APPLICATIONS DE LA RECHERCHE

1

Transformer les connaissances et valoriser la recherche

2

Les entreprises iPEPS-ICM

3

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 ayant travaillé dans l'industrie et de spécialistes de l'innovation et de la création de start-ups, 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 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.



# 3

# 1

LES  
APPLICATIONS  
DE LA  
RECHERCHE

# TRANSFORMER LE ET VALORISER LA



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 et de collaboration avec l'industrie.

En 2013, ces efforts ont conduit à la signature de plus de **70 accords dont 25 nouvelles collaborations scientifiques**. Un effort tout particulier a été apporté à la qualité de gestion partenariale afin d'impulser une dynamique de travail en équipe et de fidéliser les partenaires industriels (pour près de la moitié internationaux et interagissant souvent pour la première fois avec les chercheurs de l'Institut).

Par ailleurs, durant l'année 2013, **cinq nouveaux brevets prometteurs** ont été déposés : méthode de diagnostic pour

l'épilepsie, agent modulateur pour le traitement de la maladie de Parkinson, méthode de détection des états de conscience, cible moléculaire pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, développement d'agents neuroprotecteurs pour la maladie de Parkinson. Deux accords d'exploitation sont en cours de négociation pour permettre d'en faire des produits, et un est d'ores et déjà signé avec un partenaire industriel français.

La valorisation des savoir-faire des équipes et des plateformes continue de s'enrichir par le biais des pages internet des Applications de la Recherche sur le site de l'ICM (<http://research.icm-institute.org/>). L'ICM a également mis en place **une nouvelle approche de prospection** pour proposer aux grands groupes internationaux des projets bien ciblés de recherche appliquée.

## LES ENTREPRISES IPEPS-ICM

« iPEPS-ICM » signifie « l'Incubateur et Pépinière d'Entreprises Paris-Salpêtrière. » Dix-huit mois après son ouverture, la structure est devenue le **premier accélérateur d'innovation dédié aux maladies du cerveau en France**, et accueille déjà 15 entreprises partenaires de l'Institut.

Outre le véritable soutien aux jeunes sociétés en termes d'accompagnement et logistique, cet espace propose, sur plus de 1 000 m<sup>2</sup>, des bureaux, des

laboratoires, des espaces ouverts, des salles de réunion ; il offre 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 médicaments que d'autres spécialisées dans les technologies médicales, comme par exemple les casques de lecture et analyse des EEG (les ondes électriques cérébrales) ;

# S CONNAISSANCES RECHERCHE

La structure héberge aussi des start-ups mettant au point de nouvelles solutions de diagnostic en vue de traiter plus tôt les maladies, ou 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 créativité au service du patient.**

**Six nouvelles entreprises** ont rejoint l'incubateur en 2013 : Iltoo Pharma, Ad Scientiam, Key Neurosciences, Mediboum, Genosplice et Genius. Au mois de juin, iPEPS-ICM a été inauguré par le Maire de Paris, Bertrand Delanoé et par Jean-Paul Planchou, Vice-Président de la Région Ile-de-France.



M. Bertrand Delanoé, Maire de Paris et le Pr. Gérard Saillant, Président de l'ICM lors de l'inauguration de l'incubateur d'entreprises iPEPS-ICM.

La vie de l'incubateur s'est également développée, notamment autour des « Lift Sessions » permettant l'échange et le dialogue régulier entre les différents acteurs de la structure. Enfin, 2013 s'est achevé par l'installation de BRAIN e-NOVATION, laboratoire commun entre l'ICM et le groupe Genius, qui grâce à une aide de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), va concevoir des applications nouvelles en e-santé, d'en mesurer leur efficacité clinique et de porter ces solutions sur le marché des médicaments numériques de demain.



E[ye]Brain développe des dispositifs médicaux d'analyse des mouvements oculaires au service des praticiens. Le bilan obtenu permet d'aider à préciser et favoriser les diagnostics précoces de certaines maladies neurologiques et psychiatriques.

MAIRIE DE PARIS



île de France



# 3

# 2

## LES ENTREPRISES

LES  
APPLICATIONS  
DE LA  
RECHERCHE

### Les entreprises iPEPS-ICM en 2013



Des solutions de diagnostic sur la base des mouvements oculaires



Des solutions thérapeutiques utilisant les ultrasons



Un médicament contre la sclérose en plaques



Des outils pour identifier des molécules neuroprotectrices



Des outils d'imagerie cellulaire



Des lignées innovantes



Des gaz rares neuroprotecteurs



Solutions logicielles temps réel de neurophysiologie



# IPEPS-ICM



Des outils d'analyse biostatistique



Un médicament contre la sclérose en plaques



Des outils de mesure du passage de la barrière hémato-encéphalique



Une molécule contre les douleurs neuropathiques



Création de serious games santé, jeux thérapeutiques, innovation e-santé & recherche et études cliniques



Une application smartphone pour la recherche clinique



Un médicament contre la maladie de Parkinson



Création de serious games santé, jeux thérapeutiques, innovation e-santé, études cliniques



C1

TAX-

SET  
%

TAX RATE  
TAX+

÷

+

-

RESULTAT	13 384 133	3 245 000
RESSOURCES	2 635 761	0
EMPLOIS FINANCES PAR LES RESSOURCES	0	16 019 895
<b>V. TOTAL GENERAL</b>		
Part des acquisitions d'immobilisations de l'exercice financées par les ressources collectées		
Neutralisation des dotations aux amortissements des immobilisations financées par les ressources collectées		
<b>TOTAL DES EMPLOIS FINANCES PAR LES RESSOURCES COLLECTEES AUPRES DU PUBLIC</b>		

# LES CHIFFRES CLEFS

1

La collecte

2

Le compte d'emploi des ressources (CER)

3

Bilan

# 4

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 2013.

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 A L'EXERCICE
	VI. TOTAL GENERAL
384 376	
-60 252	
3 569 128	TOTAL DES EMPLOIS FINANCES RESSOURCES COLLECTEES PUBLIC
	SOLDE DES RESSOURCES AUPRES DU PUBLIC ET NON UTILISEES



# 4

# 1

LES CHIFFRES  
CLEFS

## COLLECTE DE FONDS

Les revenus de la collecte 2013 s'élèvent à 7,8 M€. A la clôture de l'exercice, près de 69 M€ (montants versés et engagements fermes) ont été collectés depuis la création de l'ICM.

En 2013, trois conventions de mécénat importantes ont été signées au cours de l'année, avec :

- ▶ Fondation Cognacq-Jay destinés à financer deux chercheurs post-doctorants sur les maladies neurodégénératives
- ▶ Groupe Bolloré pour soutenir la mission de recherche de l'ICM
- ▶ Arkea/ Groupe Crédit Mutuel a souhaité s'engager aux côtés de l'ICM en lançant un produit financier « de partage », dont le principe est un reversement d'une part des rendements de placements financiers sous forme de dons à l'ICM.

En décembre, le Cercle des Amis de l'ICM a été lancé. Il vise à réunir 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 plus de 310 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.

Afin d'accroître sa base de donateurs, l'ICM a développé en 2013 la stratégie de marketing direct initiée en 2010. Un investissement de 1,6 M€ répartis sur 8 campagnes majeures d'appels à dons, a permis de collecter sur l'exercice 3,1 M€ et d'accroître la base de donateurs de plus de 24 000 personnes pour la porter à 59 000 donateurs à fin 2013.

# LA COLLECTE

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

## DONS 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 et services. Dans le domaine de la communication, les régies publicitaires ou les sites web ont offert à l'ICM de l'espace média gracieux.

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.

1000 MERCIS, Air France, Mme Bardinon, Orrick Rambaud Martel, Publicis, Quarterback, Rivington, Reedexpo – Fiac, Microsoft, TF1 publicité, RATP, Joël Winter, ANACOFI, William Christie des Arts Florissants, Jean-Philippe Pariente

## L'ICM EN RÉGION

L'ICM a poursuivi son déploiement régional. En 2013, deux 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

## LE COMPTE D'EMPLOI DES RESSOURCES (CER) - ANNEE 2013

EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2013

EMPLOIS	Emplois N - Compte de résultat	Affectation par emplois des ressources	RESSOURCES	Ressources collectées - compte de résultat	Suivi des ressources collectées et utilisées
<b>Missions Sociales</b>	<b>15 539 556</b>	<b>4 922 691</b>	<b>Report des ressources collectées auprès du public non affectées et non utilisées en début d'exercice</b>		<b>3 363 344</b>
ACTIONS REALISEES DIRECTEMENT			<b>Ressources collectées auprès du public</b>	<b>4 926 113</b>	<b>4 926 113</b>
Programme de recherche	8 165 197	2 344 782	Dons manuels non affectés	4 512 426	4 512 426
Plateformes Technologiques	5 183 419	1 913 775	Dons manuels affectés	168 000	168 000
Autres (dont application de la recherche, incubateur et animation/alliance internationales)	2 190 940	664 134	Legs et autres libéralités non affectés	90 400	90 400
<b>Frais de recherche de fonds</b>	<b>2 454 214</b>	<b>1 830 377</b>	Legs et autres libéralités affectés	0	0
Frais d'appel à la générosité du public	1 827 946	1 827 946	Autres produits liés à la générosité du public	155 287	155 287
Frais de recherche des autres fonds privés	210 648	0	<b>Autres fonds privés</b>	<b>5 519 603</b>	
Charges liées à la recherche de subventions	40 277	0	Mécénat	2 907 300	
et autres concours publics	375 343	2 431	Partenariat	1 768 158	
Frais de communication			Subventions privées	844 145	
<b>Frais de fonctionnement de l'organisme</b>	<b>1 786 884</b>	<b>181 291</b>	<b>Subventions et autres concours publics</b>	<b>2 654 475</b>	
<b>I. TOTAL DES EMPLOIS DU COMPTE DE RESULTAT</b>	<b>19 780 654</b>	<b>6 934 359</b>	<b>Autres produits</b>	<b>3 876 033</b>	
<b>II. DOTATION AUX PROVISIONS</b>	<b>2 640</b>		Produits financiers	238 900	
<b>III. ENGAGEMENTS A REALISER SUR RESSOURCES AFFECTEES</b>	<b>2 803 983</b>		Prestations de services	1 798 529	
<b>IV. EXCEDENT DE RESSOURCES DE L'EXERCICE</b>	<b>0</b>		Autres produits	1 838 604	
<b>V. TOTAL GENERAL</b>	<b>22 587 276</b>		<b>I. TOTAL DES RESSOURCES DU COMPTE DE RESULTAT</b>	<b>16 976 224</b>	
Part des acquisitions d'immobilisations de l'exercice financées par les ressources collectées		695 652	<b>II. REPRISES DES PROVISIONS</b>	<b>0</b>	
Neutralisation des dotations aux amortissements des immobilisations financées par les ressources collectées		-978 527	<b>III. REPORT DES RESSOURCES AFFECTEES NON UTILISEES DES EXERCICES ANTERIEURS</b>	<b>2 498 602</b>	
<b>TOTAL DES EMPLOIS FINANCES PAR LES RESSOURCES COLLECTEES AUPRES DU PUBLIC</b>		<b>6 651 484</b>	<b>IV. VARIATION DES FONDS DEDIES COLLECTES AUPRES DU PUBLIC</b>		<b>284 786</b>
			<b>V. INSUFFISANCE DE RESSOURCES DE L'EXERCICE</b>	<b>3 112 360</b>	
			<b>VI. TOTAL GENERAL</b>	<b>22 587 186</b>	<b>8 574 243</b>
			<b>TOTAL DES EMPLOIS FINANCES PAR LES RESSOURCES COLLECTEES AUPRES DU PUBLIC</b>		<b>6 651 484</b>
			<b>SOLDE DES RESSOURCES COLLECTEES AUPRES DU PUBLIC NON AFFECTEES ET NON UTILISEES EN FIN D'EXERCICE</b>		<b>1 922 759</b>
<b>EVALUATION DES CONTRIBUTIONS VOLONTAIRES EN NATURE</b>					
Missions sociales	59 840		Bénévolat	59 840	
Frais de recherche de fonds			Prestations en nature		
Frais de fonctionnement			Dons en nature		



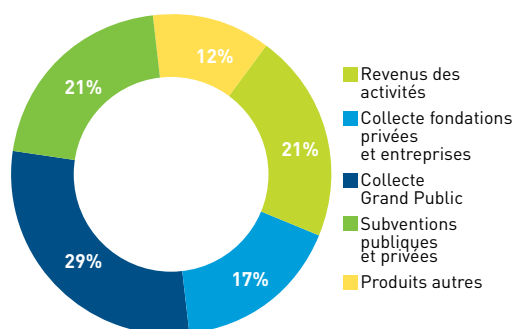
# 4

## 2

# COMPTE D'EMPLOI DES RESSOURCES

LES CHIFFRES CLEFS

## LES RESSOURCES 2013



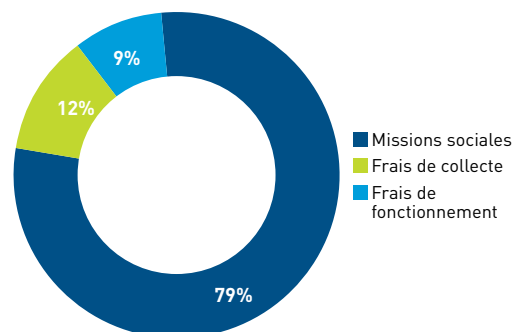
Les ressources 2013 s'élèvent à **19,5 M€**, elles comprennent 17 M€ de produits de l'exercice et 2,5 M€ de report de ressources affectées et non utilisées au cours d'exercices antérieurs.

Les produits de l'exercice correspondent essentiellement aux revenus de la collecte (46%), soit auprès du grand public (29%), soit auprès d'entreprises et fondations privées (17%).

Ils comprennent également :

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

## LES EMPLOIS 2013



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

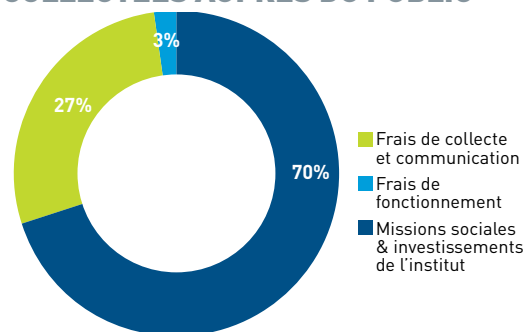
- ▶ Les projets de recherche (53%)
- ▶ les plateformes technologiques (33%)
- ▶ l'animation scientifique et la mise en œuvre d'alliances internationales (8%)
- ▶ le développement des applications de la recherche et de partenariats industriels (6%)

Les financements de projets de recherche sont dédiés principalement aux maladies neurodégénératives et aux traumatismes de la moelle épinière. Les plateformes technologiques (neuroimagerie, vectorologie, séquençage génotypage, culture cellulaire et histologie) viennent en soutien à ces projets.

Les frais de recherche de fonds correspondent aux charges engagées pour collecter des fonds auprès des particuliers (dons et legs) et des entreprises et fondations privées (correspondant aux actions de mécénat et parrainage). Ils représentent 12 % des emplois.

Les frais de fonctionnement correspondent aux charges des équipes-supports (finance, ressources humaines, informatique et logistique) qui représentent 9 % du total des emplois de l'exercice. Les engagements à réaliser sur ressources affectées (2,8M€) correspondent principalement à des dons d'entreprises et de fondations reçus pendant l'année qui seront utilisés ultérieurement pour des programmes de recherche pluriannuels spécifiques.

## AFFECTATIONS DES RESSOURCES COLLECTÉES AUPRÈS DU PUBLIC



Les ressources collectées auprès du grand public utilisées en 2013 se sont montées à 6,6 M€.

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



# BILAN

## BILAN SIMPLIFIÉ

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

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

Le montant total des investissements réalisés par l'ICM depuis sa création se monte à près de 20 M€ principalement dédiés aux plateformes technologiques qui soutiennent la recherche.

**Les investissements** de l'exercice s'élèvent à **1,2M€** :

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

**L'actif immobilisé** net s'élève à **11,8M€**.

Au 31 décembre 2013, **le montant de la**

**trésorerie** est de **10,6M€**, montant comparable à celui de l'exercice précédent.

**Les fonds propres de l'ICM** s'établissent à **20,6M€**. Ils comportent les fonds associatifs pour **11,7 M€** complétés par des **subventions d'investissement de 2,8 M€** et par un **report à nouveau de 6,1 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 **3,9M€** soit un montant proche de celui constaté à la fin de l'exercice 2012 de 3,6M€.

### 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. »



ICM



# GOUVERNANCE, CONTRÔLE ET TRANSPARENCE

1

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

2

Le Cercle des Amis de l'ICM  
et les Grands donateurs

5

L'ICM a adopté une gouvernance reposant sur un partenariat fort entre le secteur public et le secteur privé, comme en témoigne la représentativité des membres de son Conseil d'administration et de ses organes de direction.

Ils veillent à l'adéquation entre structures et ressources, et objectifs scientifiques. La Direction met en place des contrôles assurant l'efficacité de la gestion, évalue régulièrement le travail et le résultat des équipes, veillant ainsi au maintien de l'excellence. Dans son rapport annuel, l'ICM communique sur sa mission et ses résultats, dans un souci de totale transparence vis à vis de ses partenaires.



# 5

# 1

## GOVERNANCE ET

GOVERNANCE,  
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**



# CONTRÔLE

## 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, Délégué général de l'ICM

**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





# 5

# 1

## GOUVERNANCE ET

GOUVERNANCE,  
CONTRÔLE  
ET  
TRANSPARENCE

### 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**, MD Baylor College of Medicine, Houston, USA

# CONTRÔLE

## COMITÉ DE LA CHARTE

L'ICM a reçu, le 3 novembre 2010, l'agrément du Comité de la Charte du Don en Confiance renouvelé le 12 septembre 2013. Ce Comité exerce depuis plus de 20 ans la mission de régulation professionnelle de l'appel à la générosité publique. Son action se fonde sur 3 engagements : les organismes agréés doivent respecter des règles de déontologie, ils doivent se plier à une discipline collective vis-à-vis des donateurs, et accepter le contrôle continu des engagements souscrits. Sa position lui permet de combiner la nécessaire indépendance de jugement avec la proximité des acteurs du mouvement associatif. Les 4 champs du contrôle continu exercé par les contrôleurs du Comité sont le fonctionnement statutaire

et la gestion désintéressée ; la rigueur de la gestion ; la qualité de la communication et des actions de collecte de fonds ; et la transparence financière. Pour que toute information fournie au public soit fiable, précise et objective, le Comité de la Charte a récemment renforcé ses exigences en matière d'informations de gestion : il demande aux organisations qu'il agréé d'élaborer un document complémentaire au Compte Emploi Ressources, qui rend compte de façon simplifiée, accessible et transparente des ressources provenant de la générosité et de l'usage qui en a été fait. Tout comme les organisations déjà agréées, l'ICM s'engage à respecter la charte de déontologie du Comité et à se soumettre à ses contrôles.

[www.comitecharte.org](http://www.comitecharte.org)





# 5

# 2

## LE CERCLE DES AMIS

GOUVERNANCE,  
CONTRÔLE  
ET  
TRANSPARENCE

### POURQUOI LE CERCLE DES AMIS

Le Cercle des Amis a été créé en 2013, à l'issue de l'importante campagne de collecte de fonds menée grâce aux grands mécènes. Ce Cercle réunit tous les grands donateurs depuis l'origine de la création de l'ICM.

#### POUR REMERCIER

Toutes celles et ceux, personnes physiques ou morales, qui ont engagé leur force philanthropique au service de la recherche sur le système nerveux.

#### POUR RÉUNIR

Les donateurs majeurs et mettre en place un fil d'information dédié et exclusif.

#### POUR ASSOCIER

Les donateurs actuels et futurs autour des enjeux de développement de l'ICM.

Le Cercle est ouvert à toute personne, entreprise, fondation ou association désireuse de s'engager financièrement et humainement autour de quelques valeurs, parmi lesquelles la générosité, l'efficacité, l'innovation au service du bien social. L'ICM veille particulièrement à la reconnaissance de ses donateurs

et propose de nombreuses activités et contreparties. Le mur des Donateurs à l'ICM en est un symbole fort : situé dans le hall de l'ICM et réactualisé chaque année, il rend hommage à tous les soutiens majeurs. Les grands donateurs sont aussi mentionnés dans les rapports d'activité et ceux des scientifiques de l'ICM.

Le Cercle a pour ambition de s'agrandir, aussi, chaque membre désireux de soutenir le développement de l'ICM est invité à mobiliser autour de lui de nouveaux soutiens à la cause.

Enfin, l'ICM a développé depuis 2009 un accord avec le Transnational Giving Europe, qui est un partenariat de fondations et d'associations européennes. Il 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. Grâce à cet agrément, les dons européens au profit de l'ICM pourront transiter via les 14 partenaires européens de la Fondation de France, selon des modalités spécifiques à chaque pays concerné.

### LES MEMBRES DU COMITÉ DES AMIS DE L'ICM

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

## LES GRANDS DONATEURS DE L'ICM

### Grands Mécènes

Maria Rosa Bemberg – CARCEPT PREV - FONDATION BETTENCOURT SCHUELLER - FONDATION EDF DIVERSITERRE - FIA FOUNDATION FOR THE AUTOMOBILE AND SOCIETY – IPGM - KLESIA - Docteur Léone Noëlle Meyer – OCIRP - ORRICK RAMBAUD MARTEL - Lindsay Owen-Jones – PUBLICIS - Fondation Lily Safra - Michael Schumacher

### Mécènes

AIR FRANCE - Elisabeth Badinter - Luc Besson – BOUYGUES - Lucienne Collin - FEDERATION FRANCAISE DU SPORT AUTOMOBILE - FONDATION COGNACQ-JAY - FONDATION PHILANTHROPIQUE EDMOND J. SAFRA - FONDS DE DOTATION PIERRE BERGÉ - FP JOURNE - INVENIT ET FECIT - François Henrot - IPRIAC - JCE HOTTINGER & CO - M. et Mme Alain Joly - Serge Kampf - Maurice Lévy - Dominique et Danièle Mars - ORACLE - RACE OF CHAMPIONS – RATP - David de Rothschild - Edouard et Martine de Royère - SCHNEIDER ELECTRIC - Jean Todt et Michelle Yeoh - Serge Weinberg

### Bienfaiteurs

ACCOR - AMAURY MEDIAS - Famille Jan Aron - AXA RESEARCH FUND - AXERIA PREVOYANCE - BANQUE PICTET - Anne Bardinon - Jean-Paul Baudecroux - Marie-Claire Blanckaert – BOLLORÉ - Micheline Bridel - Jean et Anne-Marie Burelle - Louis Camilleri - CAMPENON BERNARD CONSTRUCTION – CAPGEMINI - Marella Caracciolo Agnelli - P. et J.P. Carle - COMITE NATIONAL OLYMPIQUE ET SPORTIF FRANÇAIS - CREDIT AGRICOLE D'ILE-DE-FRANCE MÉCÉNAT - CREDIT MUTUEL NORD EUROPE - Jean-Patrice et Marie-Anne Dalem - ASSOCIATION DEMAIN DEBOUT - Claude Demole - Aline Derbesse - Michel Duhoux - Rena et Jean-Louis Dumas – Emilio Ferré - FINETFO SA - FONDATION AIR LIQUIDE - FONDATION AREVA - FONDATION ARPE - FONDATION MARIE-ANGE BOUVET LABRUYERE - FONDS PATRICK DE BROU DE LAURIERE - Dimitri et Maryvonne Fotiadi - Marie-Pierre Fournier - Jean-René Fourtou - GALORI TRUST - GIULIANI S.p.A - GLAXO SMITH KLINE - Mina Gondler - GROUPE G7 - GROUPE IDEC - GROUPE PREVOIR - Monique Guérinat et FISA - Mireille et René Hadjadje - Jean-Marie et Laurence Hennes – HUMANIS - IWC SCHAFFHAUSEN - Marie-Jeannine Jacobson - Alain Kahn - LIGUE DE FOOTBALL PROFESSIONNEL - Georges Louviot - Eric et Hervé Neubauer - NOVALIS – PATHÉ - Gilles et Sylvie Pélisson - PHILIP MORRIS INTERNATIONAL - PHILIPPE FOUNDATION, INC. - Jacques Popper - Christian Poquet - RELAIS & CHATEAUX - Jean Reno - ROTHSCHILD & CIE BANQUE - RSI PROFESSIONS LIBERALES ET ARTISANS - Hubert Saltiel - Guy Savoy – SODEXO - SoLidAir's - Jean-Cyril Spinetta - Yannick Tarondeau - François Thomé - Albert Uderzo - Dominique Vizcaino - YVES ROCHER - Famille Yoël Zaoui

### Donateurs

Pascal Abensour - ALB ASSURANCES - Colette Amram - Benoît André - Philippe 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 - GROUPE BABILOU - BANQUE DE LUXEMBOURG - Laurent Baud/TECHNOMARK - Claude Baudon - Anne et Raymond Bert - Gérard Bertinetti – BIOCODEX - Jean-Claude Biver - Gaby Blum - Irène Bonnet - Jean-Marie Borzeix - François Brière - Famille Bucaille - CB RICHARD ELLIS - CHAMPAGNE LAURENT-PERRIER - Patrick Charpentier - Philippe Clément - Bertrand Collomb - COMBATTRE LA PARALYSIE - COTY INC. - CREDIT AGRICOLE CENTRE OUEST - Dominique Coulon - CREPA RETRAITE - Françoise Crouzet - Olivier Dassault - Famille Dehove - Jean-Louis Delvaux - Danielle Dubuit - Jean-Louis et Marie-Cécile Dufloux - Michel Dupuis - EMERAUDE INTERNATIONAL - ERIC HOLDING - Gérard Erstein - Jacques-Arthur Essebag - EXELGYN SA - Olivier et Nathalie Favre - FEDERATION FRANCAISE DE TENNIS - FEDEX CORP - Claude Félix - FINANCIERE DE L'ECHIQUIER - FINANCIERE POCH - Jean Floresco - FONDATION VENTE PRIVÉE - FRANCE GALOP - M. et Mme Fredouille - GAGNERAUD PÈRE & FILS - M. et Mme Gilles Gantois - André Gaubert - Jean-François et Dominique Gouédard - GROUPE LUCIEN BARRIERE - Jérôme Guerrand-Hermès - Pierre Guichet - Vivien de Gunzburg - Christian Haas - Thierry Hannecart - Bob Harifin - Daniel Kouzo - LABORATOIRES ECLAIR - Jean-François Labrousse - Pauline Lamonica - Bernard Lange - Jean-Jacques Lestrade - Hubert et Catherine Lévy-Lambert - LIONS CLUB DES ESSARTS - Jacques et Irène Lombard - L'OREAL - Daniel Louppe - Hugues et Jocelyne Mallet - Monsieur Marinopoulos - Bernard Maurel - MILLE MERCIS - Thierry et Natacha Millemann - François Momboisse - Gérald Morand - Isabelle Murray - Yves Néron-Bancel – NEUROLIGUE - Nahed Ojeh - Jean-Claude Olivier - Jacques Olivier - Jérôme Paris - René Pascal - Guy Paucot - Daniel Payan - Jacques Perrin - Laurent Pétin - Jean-Luc Petithuguenin – PMU - Jean de Quatrebarbes - M. et Mme Jean-Pierre Raynal - Laurent Richier - Jean-Paul Ringard - Aldo Robotti - Bruno Roger - ROMEO SA - Patrick Roque - ROTARY CLUB ORLEANS VAL-DE-LOIRE - Nathaniel Rothschild - Elisabeth de Rothschild - Nelly Rouyrès - M. et Mme Ruckstuhl - Igor Rybakow - Edouard Sarkiz - Claire Sarti – SFR - SDEF SA - François Silvestre de Sacy - SORIN GROUP – SPB – SPEBI - Giuliana Spotorno - STADE FRANCE - Claude Taittinger - Henri de Termont - TRACE ONE - Janine Tristant - Isabelle Valeani-Portes – VERTU - M. et Mme Gilbert Vidal - Corinne et Ramon Villagrana - VINCI CONCESSIONS – Gérard Viquel - Antoine Virgili - Marie-Eve Vizcaino - M. et Mme Wierre - Charles Moore Wilson - XO EDITIONS - ZENITHOPTIMEDIA



ET DE

# RAPPORT ANNUEL 2011

Cescafe, Vignère, Spéhar, Pôpe Vignè & Pôpe Vignè



REPLACEMENT  
The Award for  
Top 100  
Green  
Companies  
in  
the  
World  
2011



# 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 2013, 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.



# LES CONFÉRENCES ET EXTRASCIENTIF

Neuf grandes manifestations scientifiques ont eu lieu tout au long de l'année à l'ICM, par exemple la conférence inaugurale de la Semaine du Cerveau avec **Philippe Vernier**, le consortium International « Replaces » sur la maladie de Parkinson également ouverte au grand public, la conférence de Prestige « The future of neurotrophic factors » de **Moses V. Chao**, Professeur et Président de la société américaine des neurosciences. Le colloque international sur les dégénérescences spino-cérébelleuses, le consortium International sur la Sclérose en plaques et le symposium International sur les bases cérébrales de la cognition ont été menées au sein même de l'Institut. La journée scientifique de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes, la journée de Neuropsychologie « représentation du corps et du soi : le centenaire du syndrome de Babinski » ont été des moments phares de l'année 2013. Enfin cette année, l'ICM a **inauguré la MEG** et a eu l'honneur de recevoir **Jean-Pierre Changeux** pour une conférence de prestige.

Chaque mois, des petits déjeuners sont organisés pour permettre aux chercheurs, équipes et entreprises d'échanger un moment et de discuter autour des projets et des résultats de recherche.



Conférence extra-scientifique  
de Jean-Michel Ribes le 16 mai 2013

Les six conférences extra-scientifiques sont elles aussi l'occasion d'élargir le champ des débats. Ainsi cette année, a eu lieu la projection de « Neurochirurgie des TOCs » de **Caroline Pochon**, la conférence « Le cerveau amoureux sous le prisme d'une interface cerveau-machine » animée par **Yvan Attal et Nathalie George** et la conférence de **Jérôme Yelnik** « Le cerveau-les émotions-la recherche ». **Jean-Michel Ribes** est venu débattre sur « Les mots sortent-ils du cerveau » et **François Morel** a proposé la lecture de « Hyacinthe et Rose ». Enfin, **André Comte-Sponville et Luc Ferry** ont mené une conférence sur « Idéalisme et matérialisme : le statut de l'Esprit ».

Enfin, chaque année l'ICM s'inscrit dans une démarche pédagogique, et participe à l'évènement « Chercheurs en herbe » et « Destination labo », en collaboration avec l'INSERM, l'occasion pour l'Institut d'accueillir des élèves afin de les sensibiliser aux métiers de la recherche.



Remise des diplômes, les Chercheurs en Herbe à l'ICM le 5 juin 2013

# SCIENTIFIQUES IQUES

## L'ASSOCIATION LES AJITÉS

L'association Les Ajités est le fruit de l'initiative de quelques doctorants et postdoctorants qui, à la création du Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière ont identifié la nécessité d'avoir un cadre permettant aux jeunes chercheurs de chaque équipe de se rencontrer et de discuter. Ils ont suscité, avec l'aide de B. Zalc, la première retraite des jeunes chercheurs en 2010 ainsi que les premières animations sociales de la vie du futur institut.

Depuis, ce regroupement de jeunes chercheurs a pris une forme officielle avec la parution au JO de la création des Ajités en février 2012. La retraite scientifique est maintenant un temps incontournable de l'année scientifique, organisée avec l'aide du service Communication de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière.

Les trois jours sont l'occasion de discussions scientifiques de haut niveau, tant de l'avis des jeunes chercheurs eux-mêmes que des moins jeunes. Ces journées permettent également d'amorcer la création d'un esprit d'institut en développant les liens sociaux entre nos jeunes chercheurs.

Diverses initiatives nous permettent de continuer ces efforts au fil de l'année, principalement grâce aux supports de l'ICM. Une réunion mensuelle – le Sci Pi – permet de continuer les échanges scientifiques de façon plus informelle qu'en séminaire (par exemple, démonstrations 'live' d'enregistrements électrophysiologiques

et expériences comportementales), tandis que des 'happy hours' visent à encourager l'apparition d'un tissu social dans le bâtiment. Nous sommes heureux du succès du Sci Pi qui semble être l'un des événements les plus prisés de l'ICM avec une participation stable autour de 80 jeunes chercheurs.

Plus ponctuellement, nous avons pu organiser un atelier de prise de parole en publique, une projection de court métrage sur la maladie d'Alzheimer suivie d'une animation par la troupe du film ainsi qu'un concert en association avec l'Orchestre Paris Descartes. L'association permet par ailleurs d'offrir un cadre administratif à diverses initiatives individuelles comme les cours de yoga et salsa bihebdomadaires, ouverts à tous les personnels du centre.





LA VIE  
DE L'ICM



# LES ÉVÉNEMENTS

## LES ÉVÉNEMENTS SPORTIFS ET CULTURELS

Cette année, **quinze événements sportifs** ont soutenu la recherche comme la « Race of Champions », l'opération « Un chrono pour un Don », la Course en Solitaire du Figaro, le trophée du luxe à Genève, la course Bordeaux-Béziers en vélo par Ferblanc Fundraising, l'événement automobile de l'association « Fée rarissime » et la Diagonale des Fous à laquelle ont participé nos chercheurs Luc Mallet et Margot Morgiève. Les Classic Days, l'association Sogno Di Cavallino, les Teufs Teufs du cœur organisé par le Lions Club des Essarts Le Roi, et encore les Internationaux de Strasbourg, ont renouvelé leur formidable contribution pour collecter des fonds au profit de l'ICM. L'année 2013 a également 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 Solidair's des Ormes, le trophée de Golf les Echos, le Trail de la Mignonne de l'association Naturvan et Les 20 KMS de Paris. Invité par ses partenaires CSIAM et AMC Promotion, l'ICM était présent au salon de la moto, édition 2013 et a bénéficié d'une vente aux enchères.

**Onze événements culturels** se sont déroulés au sein même et à l'extérieur des murs de l'ICM tels que la projection du film « La tête en l'air », le concert de jazz dirigé par l'orchestre de Jérôme Yelnik, chercheur à l'ICM. Le concert « Les Arts Florissants » orchestré par **William Christie** fut organisé au cœur même de la Chapelle de la Pitié-Salpêtrière en remerciement du soutien des grands donateurs de l'Institut. En outre, le salon Rétro-Mobile, la distribution du Livre de J. Winter au profit de l'ICM, la vente aux enchères de la cuvée Château Neuf



3<sup>e</sup> édition du Trail de la Mignonne  
le 21 septembre 2013 au profit de l'ICM



Concert Les Arts Florissants dirigé par  
William Christie le 19 septembre 2013 dans la  
chapelle de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

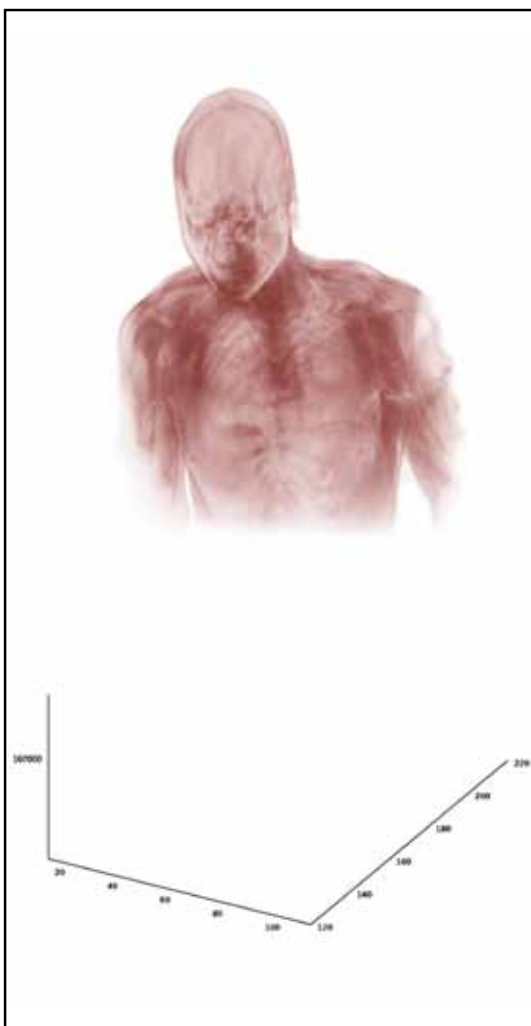
# ET LA CAMPAGNE DE COMMUNICATION

du Pape parrainée par Patrick Timsit, la vente de bijoux **Marie-Claire B** ainsi que la vente aux enchères de voiture de prestige de Puymirol, le Tournoi de Bridge BC 13 Bridge Club ont été des événements qui ont permis de collecter des fonds pour la recherche. Pour la troisième année consécutive, la FIAC a soutenu l'ICM à l'occasion d'un petit-déjeuner avec une performance artistique de **Mathieu Lehanneur**. Enfin, L'association Musique Passion Parkinson, un des plus fidèles partenaires de l'ICM a donné plusieurs concerts au profit de l'ICM.

**Les Journées Mondiales** (Alzheimer, Parkinson, Sclérose en Plaques...) 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 **Matinées ICM** permettent aux donateurs de rencontrer les différents acteurs de la recherche et ainsi de partager sur les dernières avancées.

**L'Incubateur et Pépinière d'Entreprises-iPEPS** a organisé en septembre ses portes ouvertes afin d'accueillir le grand public et présenter les starts-up du secteur de la santé numérique.



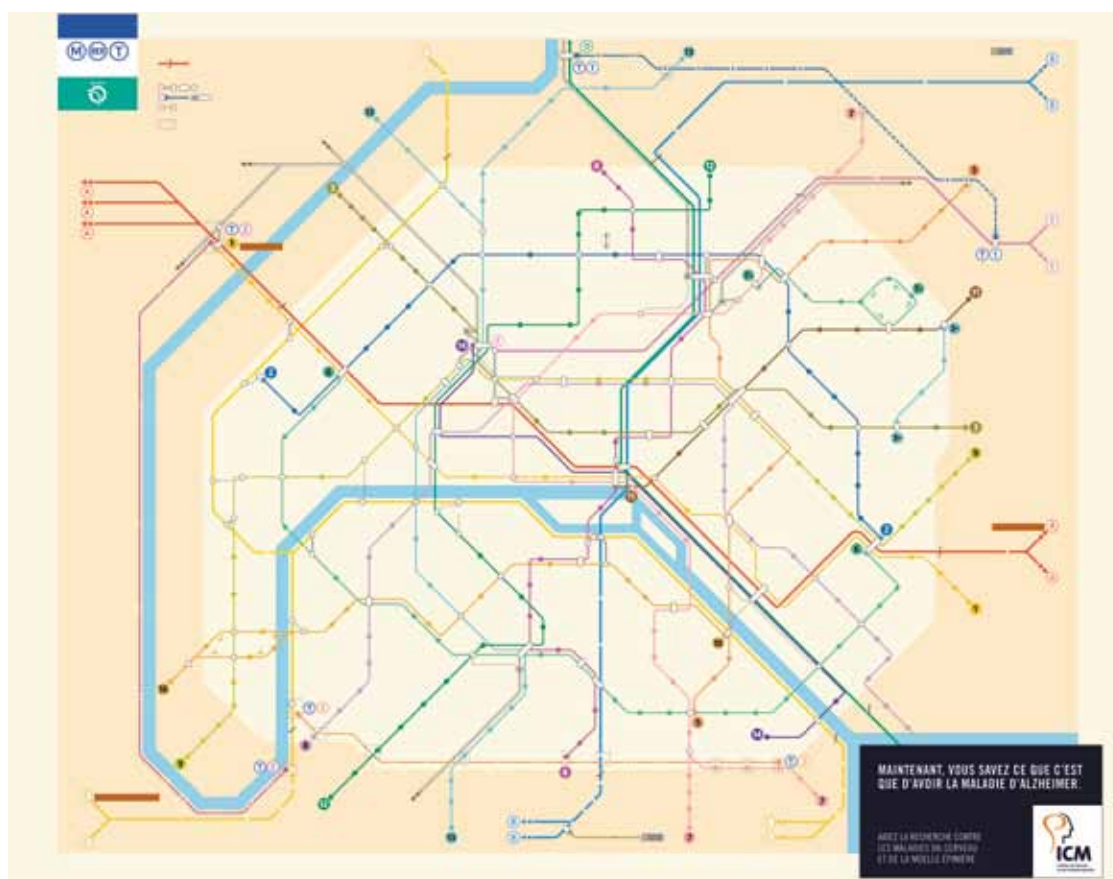
Performance artistique et événement de collecte réalisé avec Mathieu Lehanneur - Fiac 2013 : l'oeuvre s'affiche progressivement selon l'annonce de promesses de dons des participants.



## LA CAMPAGNE DE COMMUNICATION

La campagne d'affichage « Perdu dans le métro » créée en 2012 et réalisée avec l'aide de Publicis Conseil et de la RATP,

mécène de l'ICM, s'est poursuivie en 2013. Elle a reçu le troisième prix de la Communication Solidaire.



# ET LA CAMPAGNE DE COMMUNICATION



## LES PUBLICATIONS

Toutes les publications des chercheurs de l'ICM sont disponibles sur le site internet de l'Institut [icm-institute.org](http://icm-institute.org)

L'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière est la concrétisation d'un nouveau modèle en matière de recherche en neurosciences. Installé à l'hôpital Pitié-Salpêtrière, cet Institut international de recherche de 22 000 m<sup>2</sup>, unique en son genre est au coeur de la démarche de soins. Pouvoirs publics, entreprises et donateurs se donnent la main pour permettre de réunir les malades, les médecins et les chercheurs parmi les plus éminents, venus du monde entier pour travailler ensemble et trouver de nouveaux traitements pour les maladies du système nerveux

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS



Institut  
thématisés  **Inserm**  
Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

 **UPMC**  
SORBONNE UNIVERSITÉS

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

[www.icm-institute.org](http://www.icm-institute.org)

