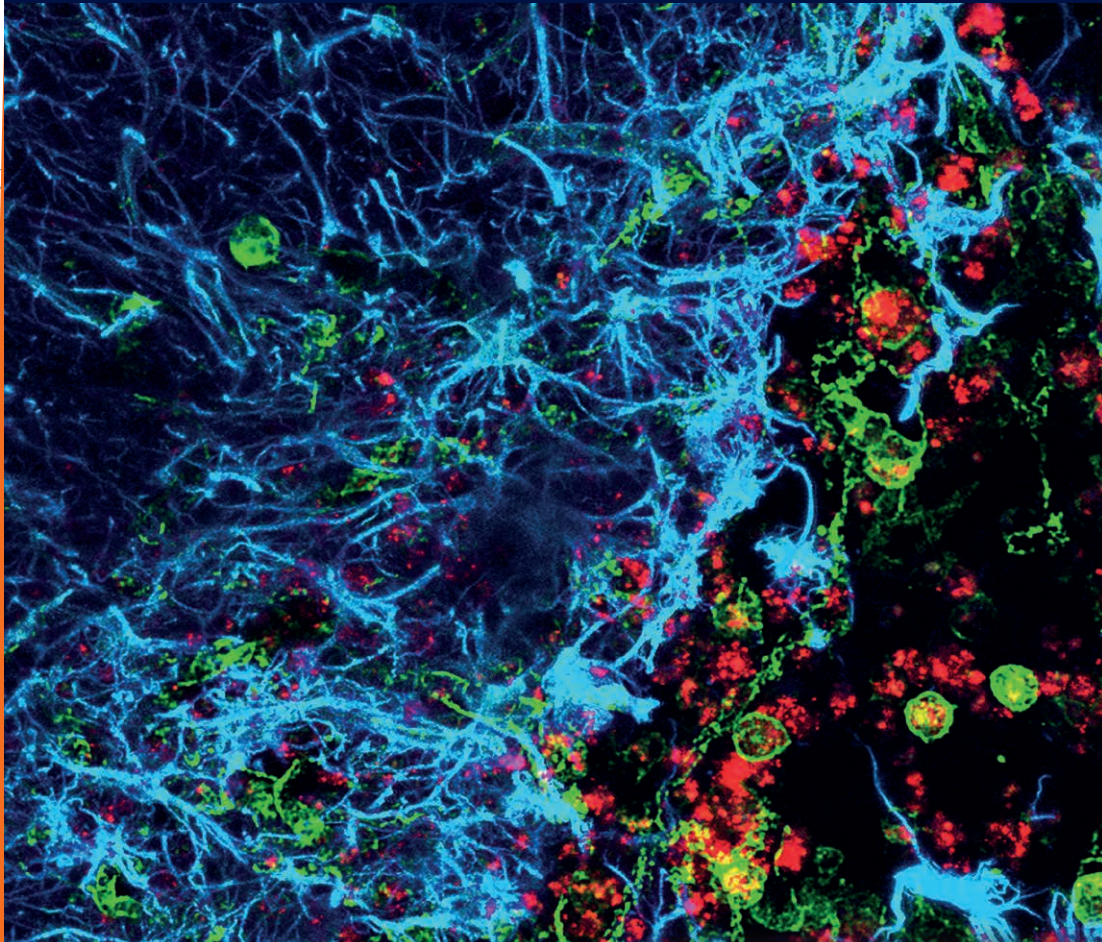


POUR VOUS & AVEC VOUS

Le journal des donateurs de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière



PAGE 4

DOSSIER SPÉCIAL
MALADIES
NEURODÉGÉNÉRATIVES :
LE SYSTÈME IMMUNITAIRE
À LA RESCOUSSE

SOMMAIRE

P. 2 Actualités

Visite du Président de la République à l'ICM

P. 4 Dossier

La neuro-immunologie

P. 8 Découvrir

Neurallys arrive à l'ICM

P. 11 Avec vous

Courir pour l'ICM



RÉPARER LE CERVEAU

Les maladies du système nerveux touchent environ un tiers de la population européenne, soit 179 millions d'individus, ce qui représente un tiers du budget de la santé en Europe. Les conséquences pour les malades et leurs familles sont considérables.

Comprendre et traiter les maladies et les traumatismes du système nerveux constituent pour l'Institut du Cerveau et de la moelle épinière (ICM) un enjeu majeur à l'échelle mondiale.

Aujourd'hui la médecine soulage. Et demain ? Demain, on dit que la médecine sera celle des « 4p » : « prédire » la maladie, pour soigner avant que la maladie ne se déclare ; « prévenir », pour identifier les patients à risque et stopper l'évolution de la maladie avant son apparition ; « personnaliser » la médecine, pour qu'à chaque patient corresponde une prise en charge individualisée ; faire « participer » les patients, car le progrès naît du partage et de la co-construction.

Je suis heureux de vous présenter cette nouvelle édition du journal des donateurs consacrée aux travaux effectués au sein de l'ICM sur la neuro-immunologie, discipline dont le but est d'identifier les mécanismes qui permettront au cerveau de se défendre et de se réparer.

Je vous remercie pour votre soutien et votre engagement à nos côtés.

Vous êtes notre raison de travailler pour que, ensemble, nous puissions vaincre les maladies du cerveau et de la moelle épinière.

Pr Yves Agid

Membre fondateur de l'ICM

VISITE DU PRÉSIDENT DE LA RÉPUBLIQUE À L'ICM

Le Président de la République, Monsieur François Hollande s'est rendu à l'ICM le 6 avril 2016 pour rencontrer les chercheurs et les fondateurs de l'Institut. Il a assisté à une présentation de l'ICM par ses dirigeants, et des travaux de trois chercheurs-cliniciens : Claire Wyart, le Pr Lionel Naccache, et le Dr Carine Karachi. Il a également visité la plateforme Magnétoencéphalographie (MEG) avec Nathalie George (chercheur ICM). Sa visite a été programmée dans le cadre de la journée des Instituts Hospitalo-Universitaires-



IHU, se déroulant à l'ICM. Six IHU ont été créés en 2012 grâce au Programme des Investissements d'Avenir (PIA). Ils associent des équipes médicales et scientifiques de renommée mondiale autour d'un projet structurant alliant recherche, soins, formation et valorisation, dans un domaine thérapeutique dédié. Parmi ces six Instituts, l'IHU-A-ICM a pour missions de conduire un projet d'excellence dans le domaine de la recherche sur les maladies du système nerveux. La Journée Internationale des IHU, au cours de laquelle sont intervenus François Hollande, ainsi que Marisol Touraine, Ministre des Affaires Sociales, de la Santé et du Droit des femmes, et Thierry Mandon, Secrétaire d'Etat chargé de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, a été l'occasion de présenter les projets développés par chaque Institut et d'envisager les perspectives d'avenir.

MENTAL DÉSORDRE

La Cité des sciences et de l'industrie a inauguré l'exposition « Mental Désordre » le 4 avril, en partenariat avec l'ICM, la Fondation Philippe et Maria Halphen et Meeting For Minds. L'exposition « Mental Désordre » souhaite apporter des connaissances sur la santé mentale et sensibiliser le public aux troubles mentaux afin de dissiper les préjugés qui y sont associés. Celle-ci a été adaptée en France par plusieurs chercheurs :

Briffault (CERMES3),

CERMES3).

Luc Mallet (ICM), Xavier et Margot Morgiève (ICM et



PARTENAIRES :

FERBLANC FUNDRAISING ROULE POUR L'ICM

Ferblanc Fundraising, association d'outre-manche, ambitieuse, grâce à son président Henry Racker, de réaliser le tour de France en vélo d'ici 2021 au profit de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière-ICM. Engagé aux côtés des chercheurs depuis plusieurs années pour lutter contre les maladies du cerveau et de la moelle épinière, 18 cyclistes ont, pour leur 5^e étape rallié Béziers à la ville de Nice, en parcourant 500 Km en seulement 4 jours.

Au-delà de l'exploit sportif, la très forte mobilisation de Ferblanc Fundraising, ses cyclistes, partenaires et sponsors, a permis cette année encore, de lever des fonds importants pour la recherche sur les maladies du système nerveux.

Leur prochain défi ? Rejoindre Genève au départ de Nice en Septembre 2017 ! Merci à Henry Raker et Ferblanc Fundraising pour ce soutien fidèle.

Si vous aussi vous souhaitez organiser une manifestation au profit de l'ICM vous pouvez contacter Agathe Gioli-Viot : agathe.gioli@icm-institute.org

Pour vous & avec vous est le journal de l'ICM envoyé à ses donateurs. N° 05 – Juin. 2016. Rédactrice en chef : **Agathe Gioli-Viot**. Comité de rédaction : **Jean-Louis Da Costa, Natacha Bitton, Carole Clément**. Conception : **EXCEL** Réalisation : **Louis**. Imprimeur : **BB création**. Tirage : **88 500 exemplaires**. © ICM – Pixabay – J.P. Pariente – Inserm / Alonso, Gérard.

Vu sur le web



icm-institute.org/fr/videos

• Conférence de Christophe André sur la méditation

• Bassem Hassan chercheur d'exception

• Visite de François Hollande

icm-institute.org/fr/actualités

• BRAiN'Us : vos enfants jouent, la science avance

• Journée mondiale de l'autisme

• Journée mondiale de la SEP

AGENDA

●●● 8 juin 2016

– Soirée de gala de l'ICM

●●● 12 juin 2016

– Les « teufs teufs du cœur en goguette » événement automobile, les Essarts le Roi (78)

●●● 19 juin 2016

– La course des héros, Paris (75)
– La course des canards, Blois (41)

●●● 26 juin 2016

– Marathon de Vassivière, (87)

MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES : LE SYSTÈME IMMUNITAIRE À LA RESCOUSSE ?

À travers une approche collaborative entre chercheurs, cliniciens et mathématiciens, le groupe neuro-immunologie à l'ICM ambitionne de comprendre le rôle du système immunitaire dans le développement de plusieurs maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la sclérose en plaques (SEP). Cette compréhension permettra, à terme, de proposer de nouvelles pistes thérapeutiques pour combattre la progression de ces maladies.

LE GROUPE NEURO-IMMUNOLOGIE : UNE APPROCHE TRANSVERSALE

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE ET LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Dans le système nerveux central, les cellules du système immunitaire, et plus particulièrement les macrophages (appelés cellules microgliales dans le cerveau), organisent la réponse la mieux adaptée pour se débarrasser des éléments pathogènes (comme l'accumulation de protéines dans le cerveau des malades atteints d'Alzheimer ou de Parkinson) et protéger les neurones. Mais parfois, une réaction inflammatoire excessive peut être néfaste et avoir des effets destructeurs sur les neurones. La réponse immunitaire dans le cerveau peut

donc être bénéfique et permettre de lutter contre la maladie ou au contraire délétère et accélérer la dégénérescence des neurones.

LE GROUPE NEURO-IMMUNOLOGIE

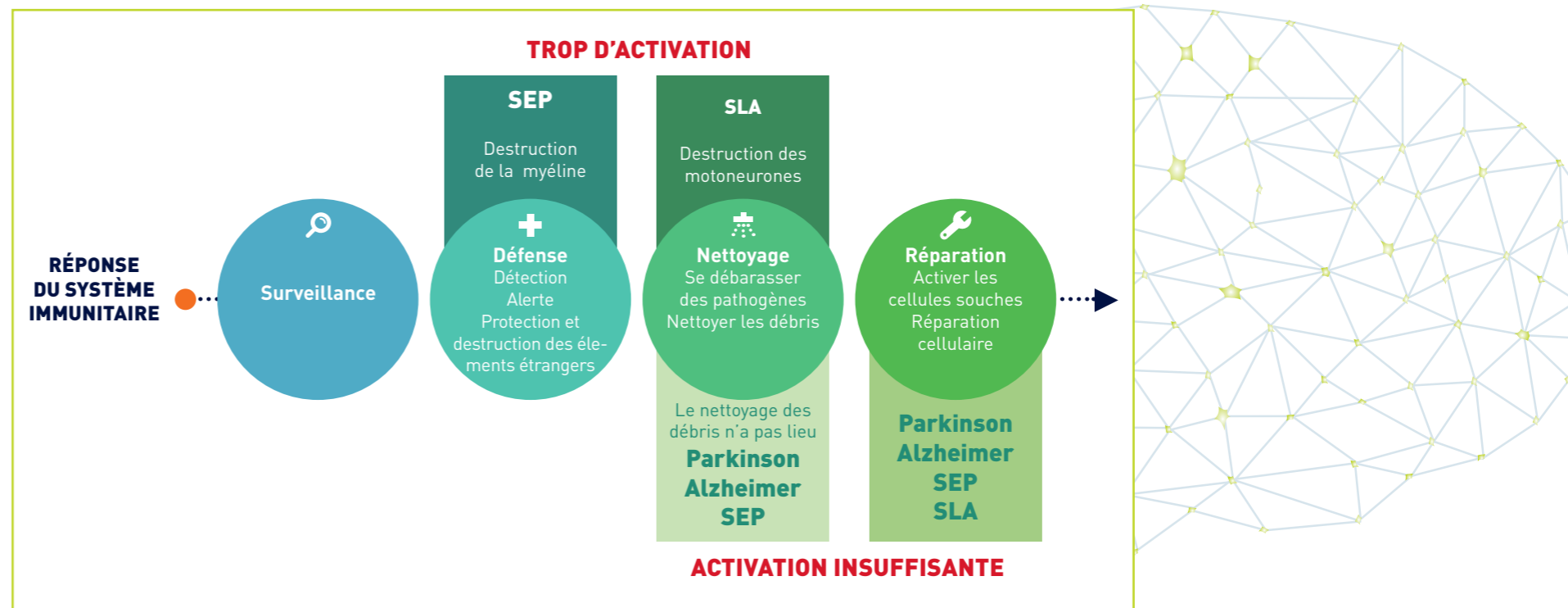
Le groupe neuro-immunologie est composé de chercheurs spécialistes de domaines différents. Séverine Boillée et Christian Lobsiger pour la SLA, Violetta Zujovic pour la SEP, Cécile Delarasse pour la maladie d'Alzheimer et Stéphane Hunot pour la maladie de Parkinson. Ils travaillent ensemble afin de décrire l'évolution de la réponse immunitaire au cours de ces différentes maladies pour mieux la comprendre et pouvoir adapter les stratégies thérapeutiques.

LE PROJET

Un protocole commun a été mis en place pour étudier le rôle des cellules du système immunitaire de patients à la suite d'une stimulation *in vitro* (en dehors de l'organisme). Il s'agit de définir les réponses qui sont protectrices et vont aider le système à se réparer ou au contraire destructrices et accélérer le processus. Les réactions immunitaires seront comparées entre les différentes maladies et entre les différents individus au sein d'une même pathologie. L'étude sera menée chez plus de 100 patients pour chacune des pathologies et 200 sujets sains.

LES OBJECTIFS

Les objectifs sont doubles. D'une part, comprendre pourquoi, dans quels cas et via quels mécanismes la réponse immunitaire s'oriente plutôt vers une réponse destructrice ou plutôt vers une réponse protectrice afin d'arriver à la



moduler. D'autre part, « modéliser » le rôle du système immunitaire dans le développement de chacune de ces pathologies afin de mettre au point, à terme, une médecine personnalisée.

LE PARI

Étudier ces quatre pathologies en parallèle pour faciliter le transfert des connaissances de l'une à l'autre. Comprendre la façon dont la réponse immunitaire protectrice se met en place permettrait de la réorienter dans les pathologies où elle est destructrice.

LA MODÉLISATION

En collaboration avec Olivier Colliot et Stanley Durrleman, les chercheurs vont créer des modèles numériques de l'évolution de la réponse immunitaire lors de la

progression des maladies. Cette modélisation permettra de mieux comprendre les effets de certains mécanismes biologiques, d'identifier les voies de signalisation bloquées et la manière de les contourner en simulant « l'environnement pathologique » de chaque maladie. La comparaison des données d'un patient aux modèles permettra de personnaliser son diagnostic et de prédire l'évolution de la maladie afin de mieux la prendre en charge et de proposer un traitement adapté.

LES PERSPECTIVES

- Mettre en évidence des biomarqueurs, c'est à dire les caractéristiques biologiques mesurables, de l'évolution des différentes maladies
- Identifier de nouvelles cibles

thérapeutiques pour développer des traitements afin de moduler la réponse inflammatoire

- Évaluer l'efficacité de ces traitements et les potentiels effets secondaires, afin de choisir efficacement et rapidement les molécules qui seront testées lors des essais thérapeutiques
- Repositionner des molécules existantes, c'est à dire identifier de nouveaux usages thérapeutiques associés aux molécules déjà mises sur le marché ou en cours de développement avancé
- Mettre en place des stratégies thérapeutiques en boostant la capacité protectrice du système immunitaire.

LE CREDO

La compréhension d'une maladie va ouvrir de nouvelles voies pour guérir les autres maladies.

ZOOM SUR LES PROJETS DES CHERCHEURS

**Séverine Boillée et Christian Lobsiger /
SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA)**



La SLA touche environ 8 000 patients en France. Cette maladie neurodégénérative se déclare à l'âge adulte (40-80 ans) et va évoluer, en 3 à 5 ans, vers la paralysie complète. Elle est causée par la mort des motoneurones, neurones particuliers qui conduisent l'information depuis le cerveau jusqu'aux muscles. Du fait de la destruction de ces motoneurones, les muscles vont progressivement s'affaiblir et s'atrophier.

L'équipe de Séverine Boillée a montré que les cellules microgliales porteuses d'une mutation causant la SLA libèrent des facteurs toxiques pour les motoneurones. En empêchant le gène « malade » de s'exprimer, les chercheurs parviennent à ralentir l'évolution de la SLA dans un modèle expérimental. Les chercheurs travaillent maintenant à l'obtention de cellules microgliales et de macrophages à partir de cellules souches pluripotentes de patients (technologie iPS, voir encadré ci-dessous) afin de vérifier s'ils ont un impact sur la dégénérescence des motoneurones et d'identifier les facteurs impliqués dans l'évolution de la maladie.

OBTENTION DE CELLULES MICROGLIALES ET MACROPHAGES DE PATIENTS À PARTIR DE CELLULES SOUCHES

Delphine Bohl dans l'équipe de Séverine Boillée est une spécialiste de la technologie iPS (induced pluripotent stem cells). Cette technologie sera utilisée pour obtenir une source infinie de cellules microgliales ou macrophages humains à partir de cellules de peau de patients. Ces cellules microgliales et macrophages seront alors stimulés en culture pour reproduire l'inflammation et déterminer les facteurs produits et les voies mises en jeu dans les différentes maladies neurologiques.

**Violetta Zujovic /
SCLÉROSE EN PLAQUES (SEP)**

En France la sclérose en plaques touche environ 1 personne sur 1 000, soit un total d'environ 70 000 personnes. Et chaque année, on dénombre 2 000 à 3 000 personnes supplémentaires frappées par cette maladie. C'est une maladie du système nerveux central dans laquelle le système immunitaire, qui est habituellement impliqué dans la lutte contre les virus et les bactéries attaque les propres éléments de l'individu. La réaction inflammatoire de la sclérose en plaques détruit la gaine de myéline protectrice qui entoure les prolongements des neurones, que l'on appelle les axones.

Dans la sclérose en plaques, bien que les cellules microgliales participent à la destruction de la myéline, elles ont également la capacité de créer un environnement favorable pour recruter les nouvelles cellules qui réparent la myéline. Pour cette raison, Violetta Zujovic en collaboration avec l'équipe du Pr Bertrand Fontaine, associe la génétique, l'immunologie et la neurobiologie pour établir de quelle manière le processus immunitaire peut favoriser la remyélinisation. Cette approche innovante et pluridisciplinaire vise à identifier de nouveaux traitements permettant de moduler l'inflammation de manière à favoriser la réparation autonome du système nerveux.



**Cécile Delarasse /
ALZHEIMER**

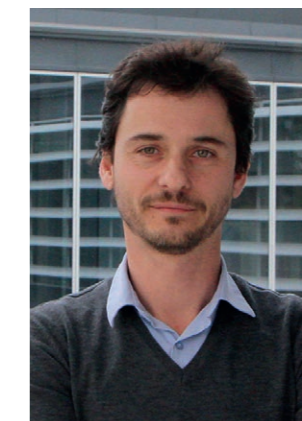


Avec près de 860 000 personnes souffrant de démences de type Alzheimer en France, et 35 millions de malades dans le monde, la maladie d'Alzheimer est aujourd'hui au centre des préoccupations. La maladie d'Alzheimer se caractérise par une lente dégénérescence des neurones qui débute au niveau d'une région du cerveau (l'hippocampe)

puis s'étend au reste du cerveau. Cette dégénérescence est le résultat de la progression concomitante de deux types de lésions : d'une part l'accumulation anormale à l'extérieur des cellules nerveuses d'une protéine (le peptide β -amyloïde) conduisant à la formation de « plaques séniles », et d'autre part l'accumulation anormale de la protéine TAU dans les neurones conduisant à leur dégénérescence. L'accumulation progressive de ces lésions est à l'origine des symptômes engendrés par la maladie.

Dans la maladie d'Alzheimer, les cellules microgliales détruisent les plaques séniles. Lorsque le système immunitaire n'y parvient plus, se forment alors des accumulations responsables de la mort des neurones. Cécile Delarasse a montré (dans des modèles expérimentaux) qu'il y aurait un lien direct entre un défaut de fonctionnement du système immunitaire, indépendamment du vieillissement, et la formation des lésions amyloïdes. C'est l'hypothèse qu'elle souhaite vérifier grâce à une collaboration avec le Dr Stéphane Epelbaum en mettant en place un protocole de recherche clinique visant à mesurer et comparer les réponses des systèmes immunitaires de sujets sains et de patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

**Stéphane Hunot /
PARKINSON**



La maladie de Parkinson est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle touche 150 000 personnes en France dont 8 000 nouveaux cas chaque année. Exceptionnelle avant 50 ans, son apparition augmente après 60 ans. Il s'agit d'une affection neurodégénérative chronique à évolution

lente qui se caractérise par la mort d'une population de neurones, appelés dopaminergiques. Ces neurones produisent une substance, la dopamine, jouant un rôle dans la transmission de l'information entre les neurones, et indispensable au contrôle harmonieux des mouvements.

Stéphane Hunot étudie l'implication d'un autre des acteurs du système immunitaire, les lymphocytes T CD4 dans la maladie de Parkinson. Il a montré que ces lymphocytes (une variété de globules blancs du sang) s'infiltrent dans le cerveau et pourraient être responsables de la mort des neurones. Alors qu'ils ont un rôle protecteur dans le cas de la SLA, ils sont plutôt pro-inflammatoires dans la maladie de Parkinson. Contrôler cette inflammation dans le cerveau permettrait de ralentir la progression de la maladie.

Il s'intéresse également au rôle du stress chronique dans l'évolution de la maladie et de son impact sur la réaction immunitaire. En collaboration avec Jean-Christophe Corvol au Centre d'Investigation Clinique (CIC), il souhaite étudier la réponse immunitaire de patients parkinsoniens en fonction de leur statut de dépression ou d'anxiété. L'objectif est de déterminer des biomarqueurs sanguins de progression de la maladie pour mieux adapter le traitement

Et si les chercheurs pouvaient aider le cerveau à se réparer tout seul ?

L'ICM ACCUEILLE LA STARTUP NEURALLYLS

La société Neurallyls développe des dispositifs médicaux au service de la neurologie et de la neurochirurgie, en particulier pour l'amélioration du diagnostic et du suivi de patients souffrant d'hypertension intracrânienne.

Les pathologies engendrant une hypertension intracrânienne sont nombreuses. Parmi les plus connues, les traumatismes crâniens (120 000 par an en France), les tumeurs cérébrales (2^e cause de cancer chez l'enfant), les hématomes, le dérèglement de la régulation du liquide céphalo-rachidien (hydrocéphalie). On estime la traumatologie à 180 000 personnes en France, 1,5 million aux États-Unis. Plus particulièrement, l'hydrocéphalie concerne 3 enfants pour 1 000 naissances viables.

Le traitement proposé est neurochirurgical et consiste en la mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale (DVP), interne, entre le système ventriculaire et le péritoine (ou le cœur, plus rarement) où va se drainer l'excès de liquide céphalo-rachidien, dans lequel baigne notre cerveau. Une opération est ainsi réalisée toutes les 15 minutes.

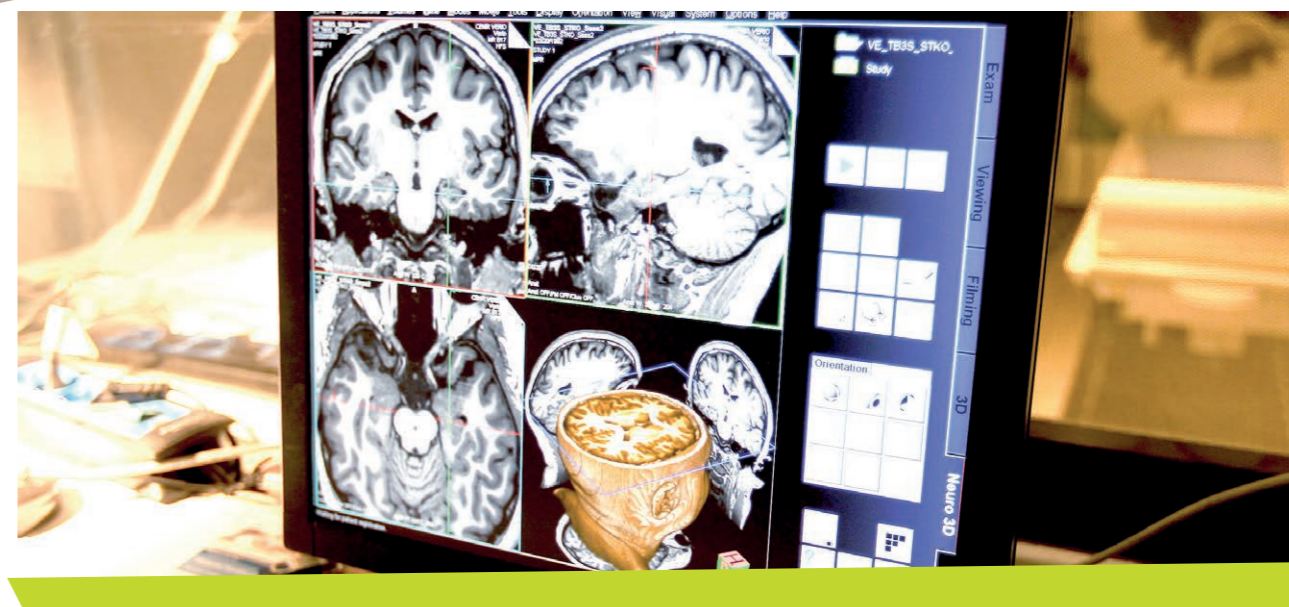
Compte tenu du pourcentage d'hydrocéphalies chez l'adulte et du nombre de valves nécessaires aux ré-interventions (c'est-à-dire le remplacement ou l'addition d'une valve existante), le nombre de nouveaux malades pédiatriques traités chaque année se situe entre 600 et 800 et 1 000 nouveaux cas se déclarent chaque année en France. À ces chiffres, il faut ajouter les patients (dont beaucoup d'enfants) qui développeront une hydrocéphalie au cours de leur vie suite à une tumeur, à un traumatisme crânien, à une méningite... La prévalence de l'hydrocéphalie chronique idiopathique de l'adulte est comprise entre 0,5 et 1 % de la population âgée de plus de 65 ans.

Dans ces trop nombreuses configurations, le corps médical doit connaître la pression intracrânienne des patients pour prendre la meilleure décision clinique possible ; à la naissance ou plus tard au quotidien, pour s'assurer que les solutions chirurgicales proposées sont adaptées. Cet indicateur est indispensable mais les dispositifs actuellement disponibles sont invasifs, coûteux, nécessitent une hospitalisation obligatoire, un geste chirurgical à risque, un coût important pour la



société et les données manquent souvent d'exactitude (problème de calibration et dérive du capteur au bout d'un certain temps). Ainsi, il paraît donc impossible en l'état de mesurer la pression intracrânienne des patients pour un suivi régulier ou préventif sur des pathologies chroniques ou des patients à risque. L'offre produit disponible oscille entre des méthodes de « l'à peu près » et des méthodes invasives et ponctuelles.

Aux côtés des chercheurs de l'ICM et de l'équipe du Professeur Cornu, chef du service de neurochirurgie au sein de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, la société Neurallyls a souhaité s'investir pour développer une innovation majeure permettant de mesurer, suivre et mieux traiter des millions de patients, et permettre au corps médical de disposer d'outils adaptés pour faciliter une neuro-médecine personnalisée et contemporaine.



LE STADE SILENCIEUX DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer évoluent. Le Professeur Bruno Dubois et le Professeur Harald Hampel, chercheurs à l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), à l'Institut du Cerveau et de la Moelle Épinière (ICM), et à l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (IM2A), lancent un programme de portée internationale qui bouscule les conceptions sur cette pathologie.

Les processus physiologiques menant à la maladie débutent des années voire des décennies avant l'apparition des premiers symptômes, qui, une fois installés, sont irréversibles. De ce fait, pour être pleinement efficaces, les interventions thérapeutiques devraient être administrées le plus tôt possible, avant que les dommages ne soient définitifs. Il devient donc essentiel et urgent de définir précisément le stade préclinique de la Maladie d'Alzheimer. La recherche progresse et il est désormais réaliste de diagnostiquer la Maladie d'Alzheimer à son stade préclinique grâce à une approche multimodale, combinant méthodes d'imagerie et de biochimie. Ainsi, la priorité des chercheurs devient d'identifier puis de valider des biomarqueurs de cette phase asymptomatique, à savoir des modifications morphologiques et métaboliques dans le cerveau ou la présence de protéines particulières dans le liquide céphalo-rachidien. Cet axe de recherche apparaît aujourd'hui comme celui du succès thérapeutique.

Pourtant, on sait encore peu de choses sur ce stade « silencieux » de la Maladie d'Alzheimer bien que son importance au regard des approches préventives ne

soit plus à démontrer. Il demeure donc fondamental d'explorer l'histoire naturelle de cette phase, avec les dérèglements physiologiques et les modifications structurales qu'elle implique dans le cerveau. Comprendre les facteurs qui influencent la progression vers la maladie symptomatique est également nécessaire. De plus, réfléchir en amont sur les questions éthiques que pose une détection précoce de la maladie d'Alzheimer est inévitable. L'article publié au lancement du programme fournit pour chacun de ces aspects un examen actualisé de la littérature scientifique mais propose aussi des recommandations pratiques pour les activités de recherches à venir.

Sur le terrain, ce bouleversement conceptuel au regard de la maladie d'Alzheimer se matérialise en un projet de recherche translationnelle innovant et ambitieux, l'étude INSIGHT, dirigée par le Professeur Bruno Dubois et le Professeur Harald Hampel. Lancée au sein de l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (IM2A), INSIGHT a pour principal objectif de comprendre pourquoi et comment la maladie d'Alzheimer se déclare chez certaines personnes et non chez d'autres. Pour ce faire, les chercheurs doivent déterminer quels sont les biomarqueurs de progression vers la phase symptomatique de la maladie au fil du temps dans une population asymptomatique de sujets à risque. Une approche multimodale permet de vérifier si la combinaison de certains biomarqueurs offre une plus grande puissance prédictive. Les premiers résultats sont attendus pour cette année.

