



Nous célébrons ce mois-ci le troisième anniversaire de l'inauguration de l'ICM. Ce centre international de recherche d'excellence scientifique comprend désormais près de 500 chercheurs, regroupés au sein d'un lieu d'exception où la recherche sur les maladies neurodégénératives y est transversale et pluridisciplinaire. Parmi les 25 équipes que composent l'Institut, 4 d'entre elles ont été retenues à l'issue d'un appel à candidature international lancé en 2009. Depuis notre ouverture, des reconnaissances scientifiques ont validé la performance de ces équipes de recherche : plus de 700 publications à haut facteur d'impact, 6 brevets déposés en 2012 et 8 chercheurs de l'Institut et leurs équipes récompensés par des prix nationaux et internationaux.

L'excellence de la recherche à l'ICM s'est également concrétisée durant l'année 2012 par trois succès aux appels d'offres prestigieux lancés par l'organisation « European Research Council » (ERC). Les « starting grants » et les « advanced grants », financements destinés à soutenir respectivement les chercheurs en début de carrière et les chercheurs confirmés, encouragent des projets transdisciplinaires, innovants ou décrivant des approches originales dans le cadre d'une recherche d'excellence.

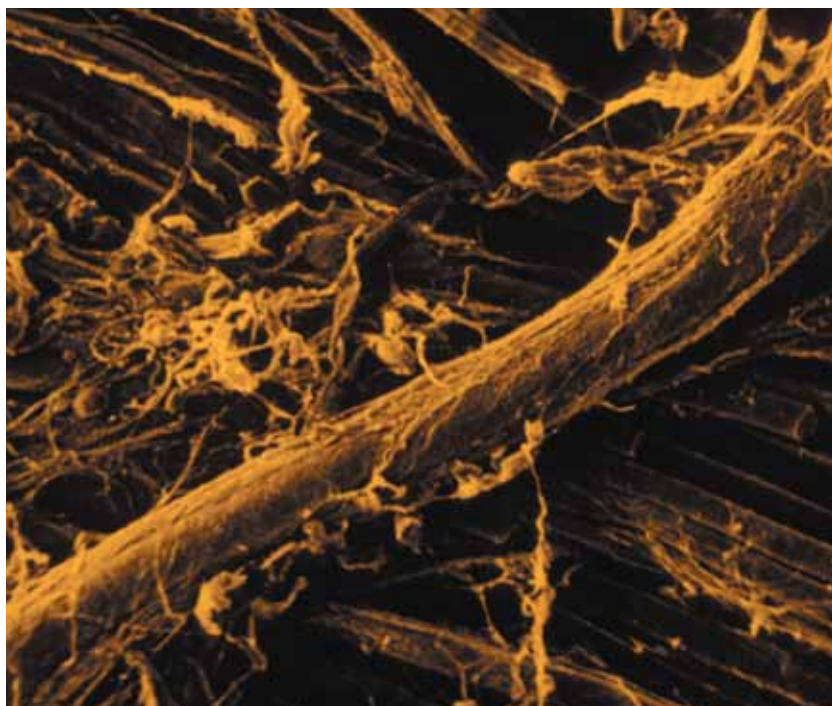
Par ailleurs, après l'achèvement des travaux d'aménagement de l'incubateur en juin 2012, l'objectif était d'accueillir 3 à 5 nouvelles entreprises innovantes. Cet objectif est atteint et largement dépassé puisque l'inauguration de la pépinière d'entreprises comprenait déjà 10 entreprises lors de son inauguration en juin dernier. Enfin, 11 nouveaux partenariats avec l'industrie ont en parallèle été concrétisés et ont permis le recrutement de près de 25 nouveaux chercheurs.

Aujourd'hui, pour accélérer les travaux de recherche, l'ICM et l'IHU-A-ICM lancent un appel à projets international pour recruter de nouvelles équipes scientifiques, venant renforcer les équipes existantes sur trois axes prioritaires : les maladies neuro-dégénératives avec un focus sur la biologie cellulaire, la neuro-immunologie et la modélisation des comportements et des maladies. Venus de tous horizons et de tous les pays, nous souhaitons sélectionner les meilleurs scientifiques pour développer une recherche de pointe au service des malades. Les premiers résultats des travaux de recherche menés à l'ICM sont très encourageants. Dans cette newsletter, nous avons souhaité vous présenter les avancées scientifiques réalisées sur la Sclérose Latérale Amyotrophique, comme dans le numéro précédent où nous avons abordé l'épilepsie.

Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères à l'ensemble de nos donateurs et nos partenaires, sans qui cette aventure humaine et scientifique hors du commun n'aurait été possible. Désormais, face à la maladie, l'espoir est accessible...

Professeur Gérard Saillant,
Président de l'ICM

LES CHERCHEURS DE L'ICM INVESTIS DANS LA LUTTE CONTRE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE



Les cultures de cellules en laboratoire permettent de comprendre le fonctionnement intime du vivant. Cette image en microscopie électronique à balayage montre une co-culture de cellules musculaires et nerveuses où l'on discerne des fibres musculaires. Il existe de nombreuses maladies neuromusculaires, comme les myopathies ou la sclérose latérale amyotrophique.

La sclérose Latérale Amyotrophique ou SLA fait partie des maladies rares. En France, sa prévalence (nombre de cas) est de **8000 patients** et son incidence est de 1000 nouveaux cas par an. Du point de vue de l'incidence, la SLA est aussi fréquente que la sclérose en plaques et se situe juste après la maladie d'Alzheimer, mais la courte espérance de vie des patients fait que sa prévalence est faible. La SLA est une maladie neurologique progressive touchant sélectivement les systèmes moteurs. La perte de motricité est la conséquence d'une dégénérescence, c'est-à-dire d'une mort cellulaire des motoneurons, les cellules nerveuses qui commandent les muscles volontaires.

Pierre-François Pradat et François Salachas, neurologues, praticiens hospitaliers dans le département du service des maladies du système nerveux, et chercheurs de l'ICM racontent.

L'atteinte concerne deux types de motoneurones qui sont situés à des niveaux différents du système nerveux : les motoneurones supérieurs et les motoneurones inférieurs.

Les motoneurones supérieurs, localisés dans le cerveau au niveau d'une région appelée le cortex moteur spécialisée dans la motricité reçoivent l'ordre d'exécution du mouvement et le transmettent au tronc cérébral et à la moelle épinière.

Les motoneurones inférieurs situés dans le tronc cérébral et la moelle épinière (corne antérieure de la substance grise) sont directement connectés avec les muscles à qui ils transmettent l'ordre d'effectuer le mouvement.

On ne sait pas si la propagation de la SLA se fait du motoneurone central vers le neurone périphérique ou inversement.

Elle touche les deux sexes avec une légère prédominance masculine. Elle se déclare dans la majorité des cas entre 40 et 70 ans, l'âge moyen étant de 65 ans, mais elle peut survenir à tout âge chez l'adulte. Il s'agit d'une maladie ubiquitaire. Environ 2/3 des patients atteints de SLA présentent la forme spinale de la maladie (atteinte des membres) caractérisée par une faiblesse et une fonte musculaire au niveau des membres inférieurs et supérieurs. Progressivement, une raideur se développe dans les membres atrophiés, affectant la dextérité manuelle et la démarche. Les patients dont la maladie débute par des signes bulbaires (1/3 des cas) présentent une difficulté à parler et à avaler. Les symptômes au niveau des membres peuvent apparaître presque simultanément avec les symptômes bulbaires ou dans la grande majorité des cas 1 à 2 ans après.

La paralysie est progressive et entraîne une insuffisance respiratoire conduisant au décès dans les 2 à 5 ans avec une médiane de survie de 3 ans (50% des patients).

La majorité des cas sont sporadiques mais 5 à 10% sont familiaux. Concernant ces derniers, des mutations des gènes *SOD1* et *TARDBP* et plus récemment du gène *C9orf72* ont été mises en évidence chez des patients atteints de formes familiales (chez 50% de ces patients) mais aussi dans les cas de SLA apparemment sporadique (5 à 10%). La SLA est une maladie très hétérogène qui peut être le reflet de plusieurs processus physiologiques à l'origine des troubles. Elle s'associe dans certains cas à la **Démence Fronto-Temporale ou DFT** : chez les patients atteints de la forme familiale de la SLA, 15 à 20% développent une DFT et le gène *C9orf72* est impliqué à la fois dans l'apparition de la SLA et de la DFT.

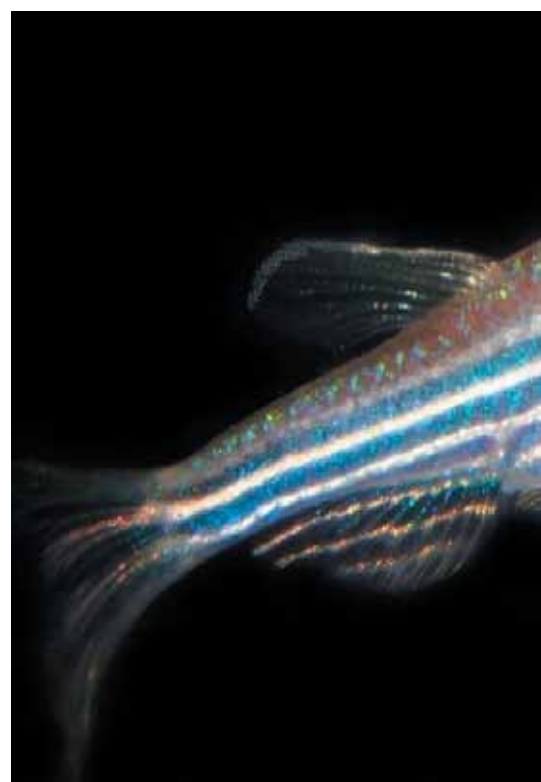
Les traitements

Il n'existe pas actuellement de traitement capable de stopper la progression de la maladie. Seul le **Riluzole**, identifié par le professeur **Vincent Meininger** à l'hôpital La Pitié-Salpêtrière, est capable de prolonger la vie des malades de quelques mois. Il s'agit d'une molécule probablement neuroprotectrice des motoneurones mais dont le mécanisme d'action est mal connu. Cependant, il semble qu'elle diminue la concentration d'un neuro transmetteur excitateur, le **glutamate** et qu'elle agisse sur les canaux **sodium** et sur la concentration intracellulaire de calcium. Par contre, beaucoup de progrès ont été accomplis dans le domaine des traitements symptomatiques pour améliorer le confort des patients : dans le cas d'une atteinte bulbaire, la radiothérapie permet de diminuer l'hyper-salivation en ciblant les glandes salivaires ; les masques procurent aux patients une meilleure ventilation. L'orthophonie, la kinésithérapie visent à entretenir les fonctions musculaires restantes.

La recherche se concentre sur de nouveaux traitements qui agiraient non seulement sur les motoneurones en les protégeant mais aussi sur les jonctions neuromusculaires, éléments clé de la motricité (voir plus loin). Enfin, les cliniciens s'intéressent au phénomène de cachexie présenté par la plupart des patients qui serait dû à un hypercatabolisme : on parle de cachexie lorsque l'individu perd plus de 20% de son poids sans raison apparente. Cet hyper-métabolisme pourrait jouer un rôle dans le pronostic et il précède probablement l'apparition de la maladie.

Et la recherche ?

La Sclérose Latérale Amyotrophique est une maladie grave dont on ne guérit pas actuellement. Plusieurs équipes de l'ICM se sont investies dans la mise en évidence des gènes impliqués dans l'apparition de la maladie, dans la découverte de biomarqueurs, dans l'élucidation des processus de son développement ainsi que dans l'identification de molécules neuroprotectrices. Installée à l'ICM depuis 2011, l'équipe d'**Edor Kabashi**, chercheur Inserm, s'intéresse à la sclérose latérale amyotrophique du point de vue de son développement. En collaboration avec **Isabelle Leber**, clinicienne et chercheur dans l'équipe d'**Alexis Brice**, son objectif est de caractériser l'effet des variants génétiques dans les maladies neurodégénératives et de développer des modèles expérimentaux pour identifier et valider des composés ayant des propriétés neuroprotectrices. Leur recherche se situe donc à l'interface entre la recherche clinique et la recherche fondamentale. Cette



équipe utilise le **poisson zèbre** comme chez le **modèle vertébré**. En combinant les avancées technologiques et le modèle du poisson zèbre, cette équipe développe des lignées avec les anomalies génétiques responsables de la SLA qui permettent de comprendre les mécanismes des maladies et d'effectuer des criblages de candidats médicaments. Edor Kabashi et ses collaborateurs ont mis au point un modèle animal chez le poisson-zèbre dans lequel il est possible de suivre les manifestations de la maladie ; le modèle reproduit les principales caractéristiques de la maladie : un dysfonctionnement des fonctions motrices, des anomalies dans la nage et des aberrations au niveau cellulaire.

Tout récemment, ils ont mis en évidence chez les patients SLA/DFT, une diminution de la protéine codée par le gène *C9orf72*, la cause génétique majeure pour la SLA comme la DFT. Ces chercheurs travaillant sur les poissons zèbre SLA/DFT où l'expression du gène *C9orf72* est réduite et ont pu observer les conséquences de cette anomalie en direct. Outre la possibilité de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de la maladie, le modèle du poisson zèbre offre la possibilité d'effectuer un criblage de composés chimiques visant à améliorer les symptômes de la maladie. Ainsi, l'équipe a mis en évidence les effets neuro-protecteurs de plusieurs composés qui constituent de nouvelles pistes thérapeutiques en vue



Le poisson zèbre, zebrafish ou *Danio* est un poisson originaire de l'Inde couramment utilisé en laboratoire, notamment par les chercheurs de l'ICM pour la recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique.

d'applications cliniques. Par enregistrement vidéo et analyse du comportement moteur, ces chercheurs identifient des molécules qui modulent la motricité de manière significative et qui pourraient inverser les processus neurodégénératifs, ouvrant ainsi des perspectives intéressantes pour la recherche clinique. Les composés identifiés dans ces criblages et validés dans d'autres modèles pourraient déboucher sur des thérapies efficaces pour les patients atteints par la SLA ou par d'autres maladies neurodégénératives.

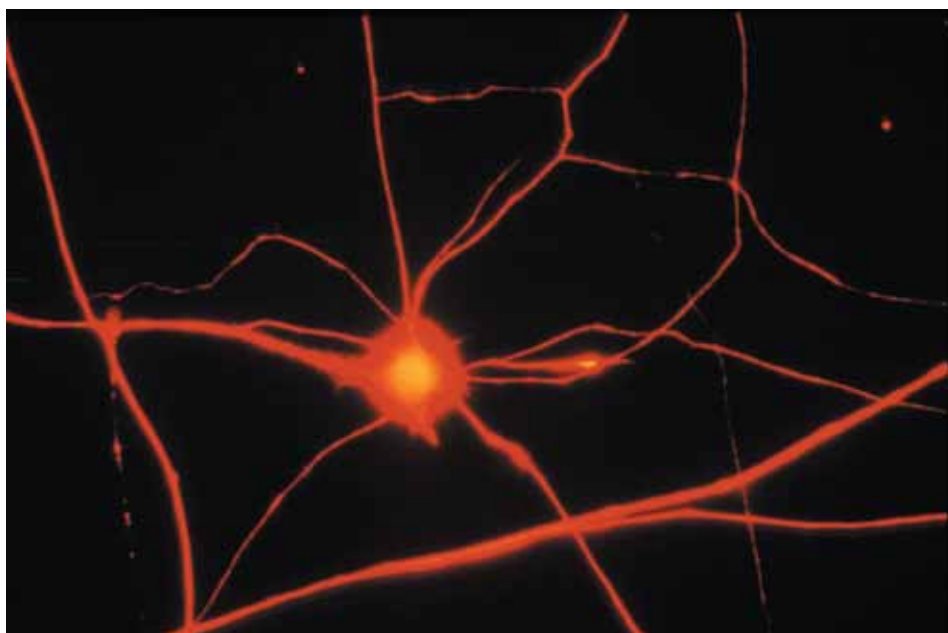
L'hétérogénéité des formes de la SLA reflète l'implication de mutations multiples situées sur différents gènes. Les progrès révolutionnaires dans les études génétiques humaines permettent une identification rapide des variations génétiques associées à une variété de troubles pathologiques. Cependant, le grand nombre de données obtenues est difficile à analyser. **Stéphanie Millecamps**, chercheur à l'ICM, travaille sur la génétique de la SLA. Avec le **Pr François Salachas** qui met à disposition un grand nombre d'échantillons sanguins de patients porteurs de la SLA familiale, elle examine le patrimoine génétique de ces patients grâce à la technique du séquençage à haut débit, pour identifier de nouveaux gènes modifiés impliqués dans la maladie et regarder si ces mêmes gènes interviennent dans les SLA de type sporadique. L'idée est d'observer le développement de la SLA chez les souris atteintes du phénotype

(caractères apparents) jusqu'aux processus moléculaires.

En collaboration avec les services cliniques, **Séverine Boillée** (chercheur Inserm) et son équipe travaillent également sur le devenir des motoneurons de la moelle épinière (motoneurons périphériques) pour ralentir la maladie. Leurs méthodes d'étude sont vastes et vont de la culture cellulaire au lit du patient. Ces chercheurs ont observé que la mort neuronale est corrélée à une activation des **cellules microgliales** : les cellules microgliales, présentes dans le cerveau, font partie du système immunitaire du système nerveux et l'aident à se défendre contre les agressions comme les infections et sont responsables de la surveillance et du nettoyage. Toutefois, ces cellules peuvent également jouer un rôle négatif au cours de maladies neurodégénératives dont la SLA en libérant elles-mêmes des facteurs toxiques. Séverine Boillée et ses collègues ont confirmé l'implication des cellules microgliales dans le développement de la SLA et notamment, grâce aux modèles murins, ils ont montré l'influence de ces cellules dans la vitesse de propagation de la maladie. Il est donc très clair que ce n'est pas uniquement le motoneurone qui intervient dans la SLA mais aussi les cellules de l'environnement de ce neurone (les cellules immunitaires), le motoneurone restant la cellule initiatrice. Dans le même ordre d'idée d'une vision plus globale de la maladie, à l'ICM, **Gaëlle Bruneteau**, sous la direction de **Daniel Hantai** (chercheur Inserm), étudie des biopsies de **jonctions neuro-musculaires** (jonction de l'extrémité

du nerf moteur et du muscle) de patients, en essayant de trouver des différences dans la réinnervation entre des formes de la maladie évoluant rapidement et des formes évoluant lentement. Cette dernière approche de recherche fondamentale chez l'homme est originale et pourrait permettre de comprendre le phénomène de réinnervation nécessaire à la fonction motrice ; ainsi de nouveaux candidats-médicaments pourraient agir au niveau de ces jonctions neuromusculaires en les protégeant et en bloquant la propagation de la maladie.

Les **cellules souches pluripotentes induites (iPS cells en anglais)** sont des cellules souches pluripotentes qui ont été fabriquées en laboratoire, à partir de cellules humaines adultes. Le développement de la technologie des cellules iPS a ouvert de nouvelles perspectives quant à la modélisation de maladies d'origine génétique. Les cellules iPS pouvant être différenciées vers de nombreux types cellulaires. Il est aujourd'hui possible de prélever des cellules d'un patient, de les reprogrammer en cellules iPS puis de différencier ces iPS dans la cellule d'intérêt pour en étudier la pathologie. **Delphine Bohl** (chercheur travaillant à l'Institut Pasteur et qui rejoindra bientôt l'ICM) en collaboration avec l'équipe clinique de la Salpêtrière (Lucette Lacomblez et François Salachas) a obtenu récemment des lignées de cellules iPS provenant de biopsies de peau de patients souffrant de SLA afin de les différencier en motoneurons. Il devient donc possible d'observer, à l'échelle cellulaire, les conséquences des mutations de gènes déjà identifiés dans des motoneurons dérivés de cellules de patients.



Les motoneurons sont les cellules nerveuses de la moelle épinière qui provoquent la contraction des muscles. L'image montre en fluorescence un motoneurone en culture. On distingue le corps cellulaire d'un diamètre de trente microns, l'axone et les fibres collatérales.

L'ICM, un institut de recherche translationnelle

La Sclérose Latérale Amyotrophique est, on l'a vu, une maladie dont le pronostic est fatal. Il faut donc avancer rapidement dans l'élucidation de l'origine de la maladie, de ses mécanismes de propagation et dans la découverte de nouveaux traitements. L'ICM, situé au sein de l'hôpital La Pitié-Salpêtrière, est un institut qui permet un continuum entre la recherche fondamentale, la recherche clinique jusqu'au lit du patient. On parle de **recherche translationnelle**. Grâce à la proximité entre les services cliniques et les laboratoires et grâce aux équipements très performants, l'ensemble des résultats de recherche fondamentale sont très rapidement communiqués aux cliniciens spécialistes de la maladie puis testés en recherche clinique. Ces cliniciens, pour la plus part rattachés à des équipes de l'ICM, suivent les progrès de la recherche au jour le jour et participent eux-mêmes aux protocoles expérimentaux :

Isabelle Leber, neurologue et chercheur dans le laboratoire d'**Alexis Brice** identifie de nouveaux gènes communs chez les patients atteints de SLA/DFT. **Pierre-François Pradat**, neurologue et praticien hospitalier, chercheur dans le laboratoire d'Habib Benali, étudie, en collaboration avec le groupe d'**Edor Kabashi**, le mécanisme de propagation de la SLA pour disposer de nouveaux outils thérapeutiques. Grâce aux expériences d'**imagerie fonctionnelle et d'analyses d'image** réalisées au sein du **CENIR**, la **plateforme d'imagerie de l'ICM**, Pierre-François Pradat travaille à la mise en évidence de **biomarqueurs** dans la moelle épinière qui permettent de suivre l'évolution de la maladie en vue d'en prédire l'évolution.

L'identification de ces biomarqueurs va également faciliter l'identification des différentes formes de SLA et donc permettre la mise au point de traitements adaptés à chaque patient. Actuellement, au sein du **Centre d'Investigation Clinique** de l'ICM, les cliniciens et les chercheurs mènent un essai thérapeutique sur des patients, directement issu de résultats obtenus en recherche fondamentale sur des souris puis confirmés chez l'homme. **François Salachas**, neurologue et praticien hospitalier coordonne le **centre de référence SLA** à la Pitié-Salpêtrière (voir encadré). Très engagé dans son activité clinique auprès des patients, Il collabore également avec l'équipe de **Séverine Boillée** en mettant à disposition des cohortes de patients atteints des formes familiales et sporadiques de la maladie dans le but d'identifier de nouveaux gènes impliqués. François Salachas s'est aussi investi, auprès de **Gaëlle Bruneteau** clinicienne et investigateur, dans l'étude très novatrice de jonctions neuromusculaires de patients atteints de différentes formes de SLA. Enfin, **Danièle Seilhean**, clinicienne anapathologiste dans le service de Charles Duyckaerts, collabore avec le groupe de Séverine Boillée en procurant des échantillons de moelle épinière de patients. La recherche sur l'origine de la sclérose latérale amyotrophique, sur son mécanisme de propagation et sur ses nouveaux traitements est un combat dans lequel l'ICM s'est clairement engagé. Grâce aux nombreux équipements performants, aux efforts conjoints des chercheurs et des cliniciens, au soutien des familles de malades et des donateurs, l'ICM est un acteur « clé » dans la compréhension des mécanismes et la mise au point de nouvelles approches thérapeutiques.

Le Centre de Référence pour la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

La désignation des centres de référence pour la prise en charge des maladies rares est réalisée dans le cadre d'une procédure de labellisation nationale. Un **centre de référence SLA** a été créé au sein de l'hôpital La Pitié-Salpêtrière par le **professeur Vincent Meininger** conscient que la Sclérose latérale Amyotrophique, maladie neurodégénérative fatale, n'était pas réellement prise en charge. Ce centre de référence, qui réunit les meilleurs cliniciens experts de la SLA, gère et coordonne le **suivi thérapeutique et psychologique d'une cohorte de 1200 patients dont 500 nouveaux patients par an**. Les cliniciens experts du centre de référence définissent des protocoles de prise en charge et coordonnent les réseaux de correspondants sanitaires et médico-sociaux. Le centre de référence SLA est l'interlocuteur privilégié des tutelles, des associations de

malades et bien sûr des familles. Vincent Meininger et son équipe clinique participent aux travaux de recherche réalisés par les **chercheurs de l'ICM** : l'étude de la cohorte de 1200 malades, financée par l'Association pour la Recherche sur la SLA (**ARSLA**), et qui se met en place début 2014 devrait permettre de collecter des **biomarqueurs**, grâce aux techniques sophistiquées de **neuroimagerie** et aux expériences sur les modèles animaux, dans le but de distinguer les différentes formes de SLA afin de mieux évaluer l'effet des traitements. La proximité géographique du centre de référence et de l'ICM facilite grandement l'avancée des travaux et va permettre de comprendre les mécanismes physiopathologiques de la SLA pour aboutir à la **découverte de nouveaux traitements** tant attendus par les patients et leurs familles.

LE POINT SUR LA RECHERCHE

(Résumé des principales publications scientifiques)

LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS

Le professeur **Isabelle Arnulf**, neurologue, praticien hospitalier et chercheur au sein de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (unité Inserm 975) est responsable du service des pathologies du sommeil à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière. Elle s'intéresse au syndrome des jambes sans repos (ou syndrome de Willis-Ekbom) qui affecte plus de 3% de la population française. Il est défini par des sensations inconfortables et souvent douloureuses des membres (principalement à la face dorsale des jambes, entre la cheville et la cuisse) qui surviennent uniquement au repos (assis mais surtout allongé), le soir et la nuit, associées à une impériosité à bouger les jambes. Ces sensations sont calmées transitoirement par les mouvements, généralement la marche. Un enregistrement nocturne vidéo et du

sommeil permet d'observer l'agitation volontaire du sujet la nuit en éveil et dans 60% des cas des mouvements périodiques des jambes involontaires et répétés pendant le sommeil. Ce syndrome est à l'origine de 20% des cas d'insomnie, insomnie particulièrement pénible par l'incapacité de rester en place. Le syndrome de Willis-Ekbom double le risque d'hypertension artérielle chez la femme d'âge moyen. Il peut être exacerbé lors d'interventions chirurgicales, les perturber ainsi que les suites opératoires. Le syndrome est majoritairement transmis de façon familiale, avec un phénotype homogène qui a permis de progresser sur le plan génétique. Des gènes d'intérêt (*MEIS1* et *BDB9*) ont été identifiés dans les familles concernées et à partir de ces résultats un modèle animal a été créé : une drosophile mutée *BDB9*

reproduit cette agitation avec incapacité à rester en place et présente des troubles du sommeil. Le produit du gène *BDB9* interagit avec le métabolisme de la dopamine et du fer cérébral chez la mouche. Chez l'homme, des éléments indiquent que le transport du fer, à travers les membranes jusqu'à l'intérieur des neurones dopaminergiques, est perturbé. Le traitement repose sur une recharge des réserves en fer, les agonistes dopaminergiques, et dans les cas douloureux les dérivés opiacés.

Pr Isabelle ARNULF

Service des pathologies du sommeil,
Centre de référence national : narcolepsie,
hypersomnie et syndrome de Kleine-Levin
Hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris

LES MALADIES À PRIONS

Les maladies à prions chez l'homme, dont la plus connue est la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), forment un groupe de maladies neurologiques transmissibles caractérisées par l'accumulation de formes non dégradables et amyloïdes de la protéine prion. Cette protéine anormale se propage de proche en proche par un phénomène de conversion de la protéine normale en une forme pathologique. Les formes génétiques regroupent trois maladies distinctes : la MCJ génétique, le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS) et l'insomnie fatale familiale. La classification clinique est utile car elle permet de fournir des informations importantes sur l'évolution de la maladie au malade et à sa famille. Elle se manifeste par des troubles neurologiques (ataxie, manifestations extra-pyramidales, syndrome dysautonomique) et cognitifs diversement associés. L'ordre d'apparition et la prédominance des manifestations neurologiques est variable selon la mutation. Les premiers signes apparaissent entre 30 et 90 ans. La durée d'évolution va de quelques mois à plusieurs années mais dépasse rarement 10 ans. La MCJ se traduit par une démence rapidement progressive associée à d'autres troubles neurologiques, alors que le SGSS se traduit par des troubles de la coordination et une démence tardive. Il n'existe aucun traitement spécifique.

L'équipe de **Stéphane Haïk**, chercheur à l'ICM, a découvert un nouveau mécanisme de régulation de l'expression phénotypique des formes génétiques des maladies à prions expliquant la diversité de ces maladies : Les chercheurs ont mis en évidence que des mutations différentes localisées sur un même site du gène codant pour la protéine prion, induisent deux maladies distinctes, la MCJ ou le SGSS, selon la nature de la mutation. Dans le cas du SGSS, des lésions fibrillaires de la protéine tau, similaires à celles observées dans la maladie d'Alzheimer, sont associées aux dépôts amyloïdes de la protéine prion. Les modifications d'un seul résidu dans la séquence de la protéine prion induisent un changement de la conformation et de la stabilité de la protéine et conduisent à l'accumulation de protéines anormales ayant des propriétés biochimiques différentes. Ce mécanisme pathogénique unique confirme l'hypothèse du prion, selon laquelle un changement de conformation de la protéine prion est la clé des processus physiopathologiques. Cette découverte permet de mieux comprendre la diversité de ces maladies et souligne le potentiel du modèle prion pour comprendre d'autres maladies neurodégénératives [1]. L'équipe a également mis au point un modèle cellulaire de la propagation des

prions dans les neurones qui a permis de démontrer l'existence d'un tropisme neuronal spécifique du type de prion et d'un découplage entre la réplication de l'agent et la phase neurotoxique. Ce modèle est maintenant exploité dans la recherche de molécules thérapeutiques utilisables en clinique humaine [2].

Stéphane Haïk coordonne également le centre national de référence des agents transmissibles non conventionnels et le réseau national de surveillance des maladies à prions. Dans ce cadre et en collaboration avec plusieurs équipes internationales, les chercheurs ont isolé une forme fulminante de la maladie d'Alzheimer, se présentant comme une MCJ, dont l'étude pourrait permettre de découvrir des facteurs jouant un rôle clef dans l'évolution de la maladie [3].

1. Peoc'h K, **Levasseur E**, Delmont E, De Simone A, **Laffont-Proust I**, **Privat N**, Chebaro Y, Chapuis C, Bedoucha P, **Brandel JP**, Laquerrière A, Kemény 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.

2. **Hannaoui S**, **Maatouk L**, **Privat N**, **Levasseur E**, **Faucheux BA**, **Haïk S**. Prion propagation and toxicity occur in vitro with two-phase kinetics specific to strain and neuronal type. *J Virol.* 2013 Mar;87(5):2535-48

3. Schmidt C, **Haïk S**, Satoh K, Rábano A, Martínez-Martin P, Roerber S, **Brandel JP**, Calero-Lara M, de Pedro-Cuesta J, Laplanche JL, **Hauw JJ**, Kretschmar H, Zerr I. Rapidly progressive Alzheimer's disease: a multicenter update. *J Alzheimers Dis.* 2012;30:751-756.

ILS SE MOBILISENT...

LE CRÉDIT AGRICOLE S'ENGAGE POUR L'ICM



Jeudi 11 juillet 2013, François Imbault, Président du Crédit Agricole d'Ile-de-France et le Professeur Gérard Saillant, Président de l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière (ICM) ont signé une convention de mécénat visant à soutenir Stéphanie Forkel, jeune chercheuse aux contributions prometteuses dans la recherche médicale sur les maladies du cerveau et de la moelle épinière.

Le fonds de dotation du Crédit Agricole d'Ile-de-France va apporter un soutien financier pour permettre à la jeune chercheuse de poursuivre ses recherches postdoctorales pendant un an au sein de l'ICM. C'est son niveau exceptionnel d'expertise dans les techniques de l'IRM de diffusion qui a amené Laurent Cohen, Professeur de neurologie à l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière et responsable de l'équipe « Neuropsychologie et Neuroimagerie » de l'ICM, à l'inviter à rejoindre son équipe. Stéphanie Forkel appliquera notamment son expertise en imagerie cérébrale aux mécanismes de la lecture et de l'écriture. Elle contribuera également à la réalisation d'une analyse anatomique des voies cérébrales de circulation de l'information avec un niveau de finesse encore jamais atteint.

« Notre engagement auprès de l'ICM et de ses chercheurs est motivé par les espoirs importants que peuvent porter les avancées relatives à la recherche sur la moelle épinière et le cerveau pour vaincre les nombreuses maladies du système nerveux. Le financement des travaux de recherche de Stéphanie Forkel correspond parfaitement à l'objet social de Crédit Agricole d'Ile-de-France Mécénat. Notre fonds de dotation promeut en effet de jeunes talents à l'oeuvre en Ile-de-France ; dans le cas présent, les recherches financées au sein de l'ICM, institut d'excellence, contribuent au rayonnement international des talents de notre région. »

souligne Bertrand Chevallier, administrateur de Crédit Agricole d'Ile-de-France Mécénat et Directeur Général Adjoint du Crédit Agricole d'Ile-de-France.

L'ASSOCIATION LA TÊTE C'EST LE PIED RENOUVELLE SON SOUTIEN À L'ICM

Le dimanche 30 juin et pour la seconde année consécutive, l'association La Tête c'est le pied, présidée par Madame Lasternas, a organisé une grande journée de randonnées pédestres au profit de l'ICM et de la recherche sur les maladies neurodégénératives.

Les participants sont partis de la place de l'Eglise de Châtres (Dordogne), pour différents parcours qui les ont emmené sur les territoires des deux communes associées pour cette seconde édition, Peyrignac et Châtres. Les clubs de randonneurs locaux ont encadré les épreuves qui se sont enchaînées à partir de 9 heures 45 : randonnée pédestre (8kms), marche nordique (8kms), marche sur route (10 kms). Une dernière marche sur route de 3 kms était ouverte aux catégories handisports. Monsieur Jean-Claude Boisdevésy, délégué régional de l'ICM dans le Limousin, a accueilli les marcheurs à l'arrivée et a présenté l'Institut au côté de la présidente de l'association. Un repas final a réuni les sportifs, qui ont réglé dix euros pour concourir. Le festin apprêté par les bénévoles des deux communes partenaires était aussi ouvert au public.



ACTUALITÉS

NOUVEAUX PARTENARIATS POUR SOIGNER LA MALADIE D'ALZHEIMER



AB Science et ses partenaires reçoivent 8,6 M€ dans le cadre d'un projet soutenu par Bpifrance (ex OSEO) pour le développement d'une nouvelle thérapie dans la Maladie d'Alzheimer. Le consortium est financé à hauteur de 8,6 M€ par Bpifrance dans le cadre du programme d'aide aux projets ISI (Innovation Stratégique Industrielle), et regroupe autour d'AB Science, l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), Mircen, le Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA), l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), la Fondation Imagine et Skuldtech, société de biotechnologie spécialisée dans la découverte de biomarqueurs et le développement de diagnostics et de tests compagnons.

Ce projet présente 3 objectifs principaux : valider le rôle du mastocyte comme cible thérapeutique dans les maladies neuro-dégénératives, dont la maladie d'Alzheimer ; développer une thérapie ciblée, le masitinib, dans la maladie d'Alzheimer et mettre au point de nouveaux outils de diagnostic et de suivi des patients dans la maladie d'Alzheimer sur la base de biomarqueurs sanguins et de nouvelles techniques d'imagerie.

CRÉATION DU LABORATOIRE BRAIN E-NOVATION



Le Laboratoire BRAIN e-novation est né de la mise en commun des expertises médicales de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) et de l'expertise en Technologie de l'Information et de la Communication Santé du groupe GENIOUS.

La volonté du groupe GENIOUS et de l'ICM à travers la mise en place du laboratoire BRAIN

e-novation est de 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.

BRAIN e-novation est basé au sein de l'Hôpital Pitié Salpêtrière à Paris et chez GENIOUS à Montpellier. Sa création est l'occasion unique d'inscrire la logique commune de recherche de l'ICM et du groupe GENIOUS dans le cadre d'une exploitation complète d'outils concrets et validés avec une valorisation la plus rapide possible des logiciels développés avec le dépôt de brevets.

EXPOSITION DES SCULPTURES DE ROGER VÈNE

Trois nouvelles sculptures en bronze ont été installées dans les jardins de la Pitié-Salpêtrière

- Parc de la Hauteur à l'occasion des 400 ans de l'Hôpital. L'exposition est ouverte à tous.

L'ICM A LA COURSE DES HÉROS



L'ICM remercie la famille Lenoir de son soutien lors de l'édition 2013 de la « Course des Héros », qui s'est tenue le 16 juin dans le parc de Saint-Cloud. Sur une distance de 6 kilomètres, des centaines de « Héros » ont concouru en équipes au profit d'associations, de fondations,

de causes. Parmi eux, Madame Lenoir a su convaincre toute sa famille d'arborer fièrement les couleurs de l'ICM.

Si les plus petits étaient persuadés d'incarner des super-héros de bandes dessinées, l'équipe Lenoir a bien été celle des « héros ordinaires », qui ont su susciter de nombreux dons en faveur de la recherche sur les maladies neurodégénératives. L'événement a donc été un grand succès, et la « Course des Héros 2014 » s'annonce prometteuse, avec une présence de l'ICM certainement renforcée !



BULLETIN DE DON RÉGULIER

Merci de compléter ce bulletin et de nous le retourner, accompagné de votre Relevé d'Identité Bancaire (RIB) à l'adresse suivante : Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Hôpital Pitié-Salpêtrière - 47 / 83, bd de l'hôpital 75013 PARIS

OUI, je soutiens dans la durée des programmes de recherche sur les maladies du cerveau et les traumatismes de la moelle épinière.



Je vous adresse un don de :

10 € 20 € 30 € 40 €

Autre montant :€

Chaque mois Chaque trimestre

Je souhaite faire commencer les prélèvements à partir du 05/...../2013

Les données recueillies vous concernant sont nécessaires au traitement de votre don et à l'émission de votre reçu fiscal. Conformément à la loi informatique et liberté du 6/01/78, en adressant un courrier à l'ICM vous pouvez avoir accès aux informations vous concernant contenues dans notre fichier et demander leur rectification. Votre adresse peut être utilisée par des tiers. Vous pouvez vous y opposer en cochant la case ci-contre .

Bénéficiaire : Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Hôpital Pitié-Salpêtrière - 47 / 83, bd de l'hôpital 75013 PARIS - N° national d'émetteur : 535582

MES COORDONNÉES (titulaire du compte à débiter) :

Nom : Prénom

Adresse :

Code postal : Ville

Email :

DÉSIGNATION DU COMPTE À DÉBITER

Code Établis.	Code Guichet	N° Compte	Clé RIB
---------------	--------------	-----------	---------

IMPORTANT : A renvoyer accompagné de votre RIB

Vous avez la liberté de suspendre à tout moment cette autorisation de prélèvement automatique. Il vous suffit d'adresser une simple demande à l'établissement teneur de votre compte.

Date et signature obligatoires



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

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

L'ICM (Institut du Cerveau et de la Moelle épinière), est en première ligne dans le combat contre les maladies comme Alzheimer, Parkinson, la Sclérose en plaques, les AVC, les tétraplégies suite à un accident... Plus de 400 chercheurs de renommée internationale luttent au quotidien. Leur particularité ? Ils travaillent avec des patients et des médecins au cœur de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière. Car il faut aller vite, et bien. Grâce à eux on risque bientôt d'avoir toute sa tête beaucoup plus longtemps.

Léguiez à l'ICM et aidez-nous à écrire l'avenir de la recherche.

Votre legs est :

- **Déterminant** : Votre geste est essentiel pour la mise au point rapide de traitements efficaces pour tant de patients qui souffrent et espèrent.
- **Sûr** : Vous avez la certitude que votre don sera bien utilisé. L'ICM est agréé par le Comité de la Charte du don en confiance.
- **Éternel** : Votre nom sera associé pour toujours aux recherches que l'ICM accomplira grâce à vous.

Plus d'informations sur le site internet de la Fondation : icm-institute.org/menu/aidez/legsetdonations

Contact : Jean-Louis Da Costa
Jean-louis.dacosta@icm-institute.org
Tél. + 33 (0)1 57 27 40 33

Je souhaite m'informer sur les legs et donations à l'ICM.

Je recevrai une brochure d'information, en toute confidentialité et sans engagement de ma part.

Mme. Mlle. M.

Nom : Prénom :

Adresse : Code Postal :

Tél. : E-mail :

Pour contacter l'ICM : contact@icm-institute.org ou au : 01.57.27.40.33. Notre équipe de conseillers patrimoniaux est à votre écoute.

À compléter et renvoyer à Fondation ICM
Hôpital Pitié Salpêtrière - 47, bd de l'Hôpital - 75013 PARIS



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



BULLETIN DE DON PONCTUEL

Merci de compléter ce bulletin et de nous le retourner à l'adresse suivante :
Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Hôpital Pitié-Salpêtrière - 47 / 83, bd de l'hôpital 75013 PARIS



OUI, je soutiens des programmes de recherche sur les maladies du cerveau et les traumatismes de la moelle épinière.

Je vous adresse un don de :

..... €

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

Par carte bancaire    

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

Nom :

Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Email :

N° de votre carte bancaire

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

Date et signature obligatoires