



# POUR VOUS & AVEC VOUS

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



PAGE 4

**DOSSIER SPÉCIAL  
SUR LES MALADIES  
NEUROLOGIQUES RARES**

## SOMMAIRE

**CRAZY APP**  
APPRENDRE À LA QUÊTE

**P. 2 Actualités**  
Crazy App, une application pour la recherche



**P. 4 Dossier**  
Maladies neurologiques rares



**P. 8 Découvrir**  
Tumeurs & ultrasons



**P. 11 Essentiel 2015**  
L'Essentiel des comptes 2015



## VOTRE CERVEAU NOTRE PRIORITÉ

En cinq ans, l'ICM est devenu un acteur clef de la recherche sur le système nerveux et ses pathologies. Nous avons largement dépassé les objectifs fixés avec plus de 500 publications en 2015, des avancées scientifiques et médicales majeures et de nombreuses récompenses et prix pour nos chercheurs. L'ICM est un Institut attractif, il attire de nombreux chercheurs français et étrangers ainsi que des « visiting Professors » issus des plus grands instituts. Les 26 équipes de l'ICM comptent 50 % de chercheurs post-doctorants étrangers. Il est également reconnu internationalement dans le monde des neurosciences, ce qui nous permet de nouer des alliances stratégiques, d'organiser des échanges d'étudiants, de chercheurs et de cliniciens, de mettre en place une école d'été et des workshops internationaux. Cette dynamique internationale est indispensable pour favoriser des collaborations et des échanges fructueux.

Notre stratégie scientifique vise à répondre au défi de santé publique que représentent les maladies du système nerveux. Comprendre le fonctionnement du cerveau normal est indispensable pour comprendre et mieux traiter son fonctionnement altéré chez le sujet malade. Être à la pointe des dernières révolutions technologiques et élaborer des outils innovants pour mieux diagnostiquer et soigner les pathologies du système nerveux, enfin transformer les découvertes scientifiques en solutions thérapeutiques. Notre stratégie s'organise autour d'axes forts qui privilégient les projets transversaux et multidisciplinaires. Parce que je suis convaincu qu'une découverte réalisée pour une maladie peut être à l'origine d'avancées sur les autres pathologies, le modèle ICM prône une recherche décloisonnée. Nous apportons la même énergie pour trouver des solutions contre toutes les maladies du système nerveux, y compris contre les maladies les plus rares, ce que vous découvrirez dans ce dossier. Grâce à votre soutien, nous faisons de toutes ces maladies, notre priorité.

**Pr Alexis Brice**

Directeur Général de l'ICM

## 20 KM POUR L'ICM

Les 7, 8 et 9 octobre 2016, l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière sera présent lors des 20 km de Paris. Un partenariat qui perdure depuis 12 années et qui apporte un soutien précieux aux travaux de



recherche de l'Institut. Lors de la remise des dossards, l'Institut sera présent dans le village afin de sensibiliser le public à ses enjeux et proposera les maillots de course à ses coureurs. Afin de récolter des fonds pour aider la recherche, les coureurs ont aussi la possibilité de créer gratuitement une page web personnalisée d'appel à dons sur Alvarum.com et inviter leurs amis à les soutenir dans leur course pour financer la recherche.

## UN OUTIL D'UN NOUVEAU GENRE AU SERVICE DE LA RECHERCHE

Une équipe pluridisciplinaire (psychiatres, psychologues, sociologues...), dirigée par le Pr Luc Mallet, chef d'équipe à l'ICM, a mis au point Crazy'App, un outil de science participative. Cette web-application permet



aux utilisateurs de découvrir des témoignages de patients qui expriment leur vécu des troubles psychiques mais aussi de répondre à un questionnaire qui permettra aux chercheurs de mieux comprendre et changer les représentations du public sur les troubles de santé mentale.

Informations et téléchargement : [icm-institute.org](http://icm-institute.org)

## S3ODÉON

S3Odéon favorise le rapprochement entre Science, Santé et Société en proposant une réflexion positive sur les défis de la santé. Sur la scène du théâtre de l'Odéon, le 3 septembre 2016 prochain, des personnalités et des jeunes entrepreneurs partageront leurs visions de la santé avec le public.



Inscriptions sur [s3odeon.fr](http://s3odeon.fr)



## PARTENAIRES :

### UN PRODUIT D'INVESTISSEMENT SOLIDAIRE POUR L'ICM

L'ICM a reçu le 4 juillet un chèque de 35 000 € du Crédit Mutuel Nord Europe (CMNE) et de La Française, un don réalisé grâce à la SCPI Pierval Santé.

Souhaitant renforcer leur soutien à la recherche médicale, la Banque et sa filiale ont fait le choix de reverser à l'Institut 0,70 % de la collecte annuelle de la SCPI réalisée par le réseau du CMNE.

Lancée en janvier 2014 par Euryale AM, Pierval Santé est la première SCPI à fonds de partage. Projet à forte valeur d'utilité sociale, elle a pour ambition de répondre à un enjeu de santé publique en rapprochant des investisseurs privés et des exploitants associatifs publics ou privés du domaine de la santé.

À la fin du 1<sup>er</sup> trimestre 2016, la capitalisation de Pierval Santé dépassait les 50 millions d'euros avec un nombre d'associés supérieur à 1200 et comptait 9 acquisitions (maisons de santé, cliniques, EPAHD, cabinets médicaux...). Ces chiffres démontrent la pertinence de sa stratégie et l'intérêt avéré des investisseurs à diversifier leur épargne. Ils démontrent également, qu'au-delà de la simple rentabilité immobilière, les investisseurs souhaitent donner un sens à leur investissement par la notion de partage.

Pour vous & avec vous est le journal de l'ICM envoyé à ses donateurs. N° 06 – Août. 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 : 79 000 exemplaires. © ICM - INSERM - 20KM DE PARIS - J.P. PARIENTE - CARTHERA



## Vu sur le web

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

- Journée mondiale de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)
- Visite du Ministre britannique des sciences de la vie, Monsieur George Freeman à l'ICM
- Thérapie génique : réguler l'expression d'un gène grâce à un régime alimentaire particulier
- Un composé naturel du thé vert améliore les capacités cognitives des patients atteints de trisomie 21
- Les insectes ont du goût ! et détectent la nourriture contaminée
- Rubrique Vidéo : Conférence sur la maladie de Parkinson

## AGENDA

- 3 septembre 2016  
– S3Odéon - Paris
- 10 et 11 septembre  
– Fée rarissime - Toulouse
- 30 septembre 2016  
– Conférence sur la maladie d'Alzheimer à l'ICM – Paris
- 9 octobre 2016  
– 20 km de Paris

# COMPRENDRE LE CERVEAU POUR TRAITER TOUTES LES MALADIES NEUROLOGIQUES, MÊME LES PLUS RARES

Les maladies dites rares sont celles qui touchent un nombre restreint de personnes et posent des problèmes spécifiques liés à cette rareté. Le seuil admis en Europe est d'une personne atteinte sur 2 000. Les maladies rares se comptent paradoxalement par milliers, on en a déjà dénombré six à sept mille et de nouvelles maladies sont chaque jour décrites dans la littérature médicale. En France, les maladies rares, neurologiques ou non, touchent 3 millions de personnes dont 50% d'enfants. Pour toutes ces maladies, la recherche doit apporter des réponses.

Ces dernières années, d'importants progrès ont été réalisés et de nouveaux espoirs naissent chaque jour au sein des laboratoires, particulièrement ceux de l'ICM, ou plusieurs équipes sont impliquées pour lutter contre les maladies neurologiques rares telles que la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Huntington, les ataxies cérébelleuses, les paraplégies spastiques, l'hémiplégie alternante de l'enfant, des formes auto-immunes de neuropathie, les syndromes myasthéniques congénitaux, les canalopathies neuromusculaires et les maladies du mouvement.

Comment se développent les maladies neurologiques rares ? Quels sont les facteurs de risque ? Comment les diagnostiquer et les différencier entre elles ?

## LA RÉPONSE DE L'ICM

L'ICM place les maladies rares au cœur de ses travaux et de ses ambitions d'avenir. Le cercle vertueux de recherche unique qu'offre l'ICM permet aux chercheurs de bénéficier des avancées réalisées sur une maladie pour progresser sur une autre. Ainsi, en considérant les maladies de façon globale, notamment grâce à une meilleure compréhension du fonctionnement du système nerveux pour ensuite anticiper, prévenir et guérir les troubles qui s'y développent, les avancées permettront de comprendre et un jour traiter les maladies les plus rares comme les plus répandues.

## UN ATOUT MAJEUR : LES CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES

Une des difficultés majeures dans l'étude de ces maladies est le nombre très restreint de patients. Pour y pallier, l'ICM travaille en lien étroit avec les centres de référence maladies rares, dont 11 rien qu'à la Pitié-Salpêtrière pour les maladies du système nerveux (canalopathies musculaires, déficiences intellectuelles de causes rares, maladies neurogénétiques, maladies neuromusculaires, maladies rares à expression psychiatrique, Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA), Syndrome Gilles de la Tourette). Ces centres, organisés autour d'équipes très spécialisées, favorisent la prise en charge des patients et proposent une offre de soins en lien avec tous les professionnels de santé concernés. Ils sont les interlocuteurs des associations de malades et des familles et jouent un rôle important



« L'étude des maladies neurologiques rares peut servir de modèle pour comprendre et identifier des traitements pour d'autres maladies du système nerveux. » Pr. Alexis Brice

dans le développement d'essais cliniques. Ces centres sont labellisés au niveau national et sont reconnus pour leur excellence scientifique et clinique. Leur objectif est d'améliorer la prise en charge diagnostic et la qualité des soins. Pour l'ICM, être au cœur d'un hôpital centre de référence permet de progresser plus vite grâce à une mutualisation des savoirs entre chercheurs et cliniciens, et une disponibilité des patients pour les essais directement sur place.

## DU CÔTÉ DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE

### LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA) OU MALADIE DE CHARCOT

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA), ou maladie de Charcot, affecte les motoneurones, c'est-à-dire les neurones qui partent du cerveau et de la moelle épinière pour commander

les muscles. Les patients atteints de SLA souffrent par conséquent d'un handicap moteur progressif allant jusqu'à une paralysie. 8 000 patients sont atteints de SLA en France.

#### • Découverte d'un nouveau gène

De nombreux facteurs génétiques sont à l'origine de la SLA, dont les plus fréquents sont les gènes C9orf72 et SOD1. Stéphanie Millecamps dans l'équipe de Séverine Boillée a participé à la découverte d'un nouveau gène, TBK1, identifié dans des formes familiales de la SLA. La perte de fonction de la protéine TBK1, liée au système immunitaire et à l'autophagie (dégradation des protéines anormales au sein de la cellule), est l'un des mécanismes qui pourrait participer à la maladie et entraîner la mort des neurones. La découverte de ce gène permet de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu dans la maladie et d'affiner

les outils diagnostiques.

#### • Identification d'un facteur toxique pour les motoneurones

Dans la SLA, comme dans toutes les maladies neurodégénératives, une réponse immunitaire pour protéger l'organisme est observée dans le système nerveux central. Comment cette réaction immunitaire devient nocive et participe à la mort des neurones ? L'équipe de Séverine Boillée a montré que, dans le cas d'une mutation causant la SLA, les cellules responsables de la protection du système nerveux libèrent des facteurs toxiques qui entraînent la mort des motoneurones. En bloquant la libération de ces facteurs, les chercheurs parviennent à ralentir l'évolution de la SLA dans un modèle expérimental. La mise en évidence de ce mécanisme d'action ouvre la voie à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques.

#### • SLA et Paraplégies Spastiques Héréditaires : des similitudes cliniques ouvrant la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques

Les paraplégies spastiques héréditaires représentent un groupe hétérogène de pathologies et partagent des similitudes cliniques avec d'autres maladies neurodégénératives, dont la SLA. Pour la première fois, Khalid H. El Hachimi et ses collaborateurs, dans l'équipe d'Alexis Brice, ont montré des similitudes neuropathologiques (au niveau des lésions du système nerveux) entre la paraplégie spastique de type 11 et la SLA. Cette découverte va permettre aux cliniciens d'effectuer un diagnostic précis et précoce devant une SLA « atypique », via une recherche de mutation du gène SPG11. D'autre part, la compréhension des mécanismes impliqués dans ces pathologies ouvrent la voie au développement de nouvelles thérapeutiques ciblées.

#### LES ATAXIES CÉRÉBELLEUSES

Les ataxies cérébelleuses sont des maladies dégénératives touchant le cervelet, structure majeure du système nerveux central, intervenant dans l'équilibre et la coordination. Les patients atteints présentent des symptômes très invalidants, handicapant la marche ou la réalisation des mouvements.

#### • Vers l'identification d'un traitement ?

Giovanni Stevanin dans l'équipe d'Alexis Brice a identifié une mutation récurrente dans un nouveau gène responsable d'ataxie cérébelleuse qui code un canal calcique exprimé dans certains neurones du cervelet. Les canaux calciques participent ●●●

...

activement à l'excitabilité des cellules et à la transmission de l'information nerveuse. La mutation décrite par les chercheurs entraîne une diminution de l'activité du canal, ce qui conduit au dysfonctionnement de neurones du cervelet et aux symptômes de l'ataxie. De nombreux médicaments régulant l'activité des canaux calciques sont largement utilisés et cette découverte pourrait mener à des avancées thérapeutiques pour ces maladies rares.

#### • Le gène calpain-1 impliqué

Une collaboration internationale entre l'équipe d'Alexis Brice et l'équipe de Michel Baudry à la Western University of Health Sciences, USA a permis d'identifier des altérations du gène calpain-1 chez 5 patients atteints d'ataxie progressive et issus de 4 familles affectées par l'ataxie cérébelleuse. L'étude d'un modèle expérimental plutôt que murin met en évidence le rôle de la protéine calpain-1 dans l'ataxie et démontre son activité neuroprotectrice et son rôle clé dans le développement du cerveau et de la plasticité synaptique. Cette étude ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques pour le traitement des maladies neurodégénératives.

#### SYNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE : LES TICS, UNE MAUVAISE HABITUDE

Les tics sont les manifestations principales du syndrome de Gilles de la Tourette. Comment apparaissent-ils ? Pourquoi persistent-ils ? Yulia Worbe dans l'équipe de Marie Vidailhet et ses collaborateurs ont montré que les patients atteints d'un syndrome de Gilles de la Tourette forment davantage de comportements habituels que des sujets sains du même âge. Ces résultats apportent un nouvel éclairage sur les mécanismes à la base de la formation et de la persistance des tics, qui pourraient être en partie des actions apprises qui deviennent automatiques et qui



pourraient expliquer l'exacerbation de ces comportements habituels chez les patients. Ces résultats permettent de développer de nouvelles approches thérapeutiques, pour lutter contre le syndrome de Gilles de la Tourette.

#### CANALOPATHIES ET SYNDROMES MYASTHÉNIQUES CONGÉNITAUX : AFFINER LE DIAGNOSTIC

Les canalopathies constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques qui se manifestent par des accès de raideur musculaire (myotonie non dystrophique) ou de paralysies. Les syndromes myasthéniques congénitaux constituent un groupe d'affections génétiques perturbant le bon fonctionnement de la jonction neuromusculaire, zone de communication entre le nerf moteur qui commande le mouvement et le muscle qui agit. Ils se traduisent par une faiblesse musculaire. Sophie Nicole et ses collaborateurs dans l'équipe de Bertrand Fontaine ont identifié une mutation responsable à la fois d'une faiblesse musculaire permanente, caractéristique d'un syndrome myasthénique congénital, et d'une paralysie périodique, caractéristique des canalopathies. Cette découverte permettra d'affiner

le diagnostic de ces deux groupes de maladies génétiques hétérogènes et ouvre des voies de recherche de molécules thérapeutiques comme remèdes à une faiblesse permanente d'origine musculaire.

#### DU CÔTÉ DE LA RECHERCHE CLINIQUE

##### UN MÉDICAMENT CONTRE LES TROUBLES MUSCULAIRES : LA DYSTONIE

Une étude coordonnée par Emmanuel Flamand-Roze a testé l'efficacité du zonisamide, un médicament utilisé aujourd'hui pour traiter certaines formes d'épilepsie, chez 23 patients atteints d'une maladie rare du système nerveux, la dystonie myoclonique. Les résultats très prometteurs de cette étude montrent que le zonisamide réduit de façon très significative les myoclonies (secousses musculaires) et le handicap s'y rapportant. La dystonie, posture anormale de certaines parties du corps, des patients est également améliorée par ce traitement.

##### EFFET D'UN MÉDICAMENT SUR LES MYOTONIES

Les myotonies non dystrophiques



sont des maladies rares dues à des mutations génétiques des canaux ioniques des muscles conduisant à une perte de fonction des canaux. Ceci se traduit cliniquement par une difficulté à la décontraction musculaire occasionnant une raideur douloureuse. Le premier essai contrôlé, mené par Bertrand Fontaine et Savine Vicart, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de la Mexiletine dans cette maladie vient de se terminer. Les résultats très encourageants sont actuellement en cours d'analyse.

##### IDENTIFIER DES BIOMARQUEURS POUR PRÉDIRE LA PROGRESSION DE LA SLA

L'étude multicentrique nationale PULSE ARS1, financée par l'ARSLA et coordonnée par David Devos et menée sur une cohorte de 1 000 patients vise à identifier des biomarqueurs de la progression de la maladie. Cette étude a pour objectif de mieux préciser les différents symptômes cliniques de la maladie, de suivre l'évolution spécifique de chacun d'eux et de déterminer des paramètres prédictifs et pronostics de l'évolution de la maladie (biomarqueurs). Elle permettra la mise en place d'une

#### DU CÔTÉ DES PARTENARIATS INDUSTRIELS

« En corrigeant le problème énergétique on espère ralentir la progression de la maladie et observer une amélioration de la qualité de vie des patients. »

Fanny Mochel

#### UNE HUILE MÉDICAMENT CONTRE LA MALADIE DE HUNTINGTON

La maladie de Huntington est une affection neurodégénérative liée à une anomalie génétique. Les signes de la maladie se manifestent souvent entre 30 et 50 ans avec l'apparition de troubles moteurs, comportementaux et psychiatriques progressifs qui induisent une dépendance impactant l'entourage familial.

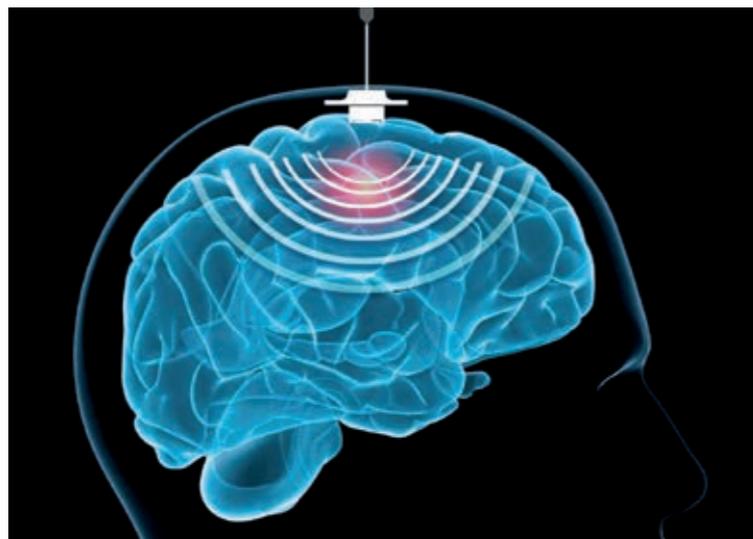
Fournir de l'énergie au cerveau pour traiter cette maladie, c'est le pari gagné par Fanny Mochel et Alexandra Durr de l'équipe d'Alexis Brice. Elles ont en effet démontré le potentiel thérapeutique d'une huile synthétique, la triheptanoïne, chez des patients atteints de la maladie de Huntington. En améliorant le fonctionnement énergétique du cerveau, ce médicament pourrait ralentir l'évolution de la maladie. Sur la base de ces résultats, un essai thérapeutique européen, TRIHEP3, coordonné par Fanny Mochel et réalisé en partenariat avec Ultragenyx, a débuté en France et aux Pays-Bas, pour une durée d'un an chez une centaine de patients avec comme critères d'évaluation des paramètres cliniques et d'imagerie. L'efficacité de la de la triheptanoïne vient également d'être démontrée par Fanny Mochel chez des patients atteints d'une autre maladie rare, le syndrome du déficit en GLUT-1 (Glucose transporter 1) caractérisé par des troubles neurologiques et psychomoteurs. Une étude de phase 3 multicentrique, en collaboration avec compagnie Ultragenyx, débutera d'ici la fin de l'année 2016.

banque nationale de données regroupant les paramètres caractérisant les personnes qui évoluent lentement et les personnes qui évoluent rapidement, et à terme de pouvoir prédire l'évolution de la maladie pour chacun des patients.

#### TESTER DES MÉDICAMENTS CONTRE LA PSP

La Paralyse Supranucléaire Progressive est une maladie neurodégénérative présentant des points communs avec la maladie d'Alzheimer. Elle provoque des lésions au niveau du tronc cérébral, entraînant une perte progressive de l'équilibre, de la parole et de la mobilité. Des études visant à tester des médicaments chez les patients atteints de PSP démarrent cette année, en collaboration avec le centre de référence de la Pitié-Salpêtrière coordonné par le Pr Bruno Dubois et le Dr Isabelle Leber, et l'association de patients PSP-France. L'objectif des chercheurs est d'ouvrir la voie à une meilleure prise en charge des malades. Ces travaux représentent un espoir pour la PSP mais également pour d'autres pathologies neurodégénératives.

**TUMEURS CÉRÉBRALES : DES ULTRASONS PERMETTENT D'ACCROÎTRE LA DIFFUSION DU TRAITEMENT**



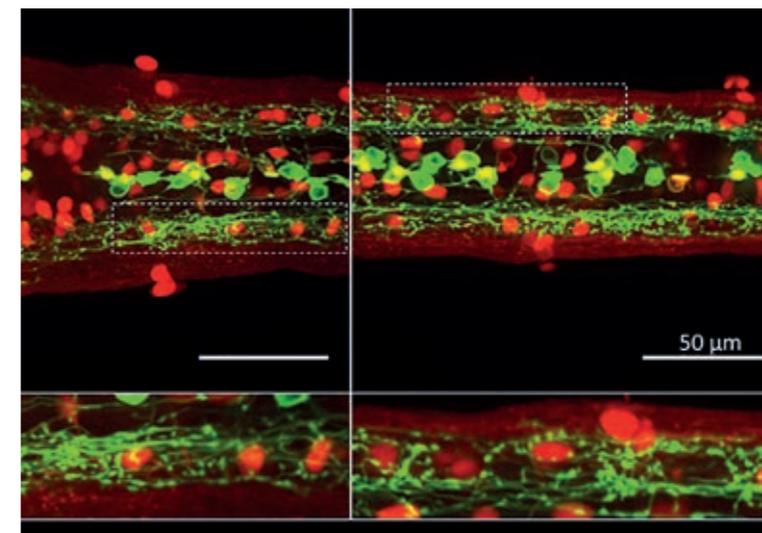
**Des équipes de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, de l'Université Pierre et Marie Curie, de l'Inserm et de la société CarThera, hébergées à l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), coordonnées par le Pr Alexandre Carpentier, neurochirurgien à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, ont réussi grâce aux ultrasons à rendre temporairement perméables des vaisseaux sanguins cérébraux chez des patients atteints d'une tumeur cérébrale maligne en récidive. Cette méthode novatrice permet d'accroître la diffusion des traitements, notamment des chimiothérapies, dans le cerveau, et représente un espoir pour d'autres pathologies cérébrales. Ces travaux ont été publiés le 15 juin dans la revue internationale Science Translational Medicine.**

Aujourd'hui, le traitement des tumeurs cérébrales primitives malignes repose sur un acte neurochirurgical, suivi de séances de chimiothérapie et/ou radiothérapie. Ces traitements permettent une rémission de la maladie de durée variable selon les patients. La Barrière Hémato-Encéphalique (BHE), cette paroi de vaisseaux particulièrement étanche en vue de limiter l'exposition des neurones aux agents toxiques, limite le passage et donc la diffusion des traitements dans le cerveau. Face à ce constat, l'équipe du Pr. Alexandre Carpentier, l'équipe du Dr Ahmed Idbaih, et le groupe de neuro-oncologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, ont lancé en juillet 2014 un essai clinique de phase 1/2a, promu par l'AP-HP, chez des patients en situation de récidive de tumeur cérébrale maligne. L'objectif est de parvenir à perméabiliser la Barrière Hémato-Encéphalique, afin d'accroître la pénétration et la diffusion des médicaments des chimiothérapies dans le cerveau, grâce au dispositif ultrasonore « SonoCloud® » développé par la société CarThera. Implanté dans l'épaisseur du crâne, ce dispositif est activé quelques minutes avant l'injection intraveineuse du produit. Deux minutes d'émission d'ultrasons suffisent à perméabiliser temporairement la BHE pendant 6 heures, permettant ainsi une diffusion

de la molécule thérapeutique dans le cerveau 5 fois plus importante que d'ordinaire. À ce jour, et pour la première fois au monde, plusieurs « ouvertures » répétées de la BHE ont pu être observées chez les 20 patients traités. La tolérance est par ailleurs excellente : la technologie inventée par le Pr. Carpentier et mise au point par la société CarThera, avec l'aide du laboratoire de physique LabTAU de l'Inserm, n'altère pas les neurones et la BHE se referme spontanément 6 heures après la perfusion intraveineuse.

Selon le Pr. Alexandre Carpentier, « *cette méthode novatrice offre un espoir dans le traitement des cancers du cerveau, mais aussi d'autres pathologies cérébrales, comme potentiellement la maladie d'Alzheimer, pour lesquelles les molécules thérapeutiques existantes peinent à pénétrer dans le cerveau. Cette technique doit continuer son processus d'évaluation pour envisager un passage en routine clinique dans quelques années* ».

**DES NEURONES SENSORIELS SITUÉS DANS LA MOELLE ÉPINIÈRE AIDENT À MODULER LE MOUVEMENT**



**L'équipe de Claire Wyart, chercheuse Inserm à l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, vient de mettre en évidence la capacité de neurones sensoriels situés dans la moelle épinière à moduler le mouvement. Chez le poisson zèbre, les chercheurs ont montré que l'activation de ces neurones déclenche la locomotion lorsque l'animal est au repos et l'inhibe lorsque l'animal est en mouvement. Ces résultats suscitent l'espoir de pouvoir, un jour, stimuler précisément ces circuits pour générer un mouvement chez des patients victimes de lésion de la moelle épinière.**

Les lésions de la moelle épinière entraînent des paralysies graves et ne bénéficient d'aucun traitement à ce jour. Lors de l'interruption de la communication entre le cerveau et la moelle épinière, le cerveau ne peut plus contrôler les mouvements de façon volontaire. Cependant, il existe au sein de la moelle épinière, des circuits autonomes générateurs de la marche qui assurent le programme locomoteur, une fois la décision prise au niveau du cerveau de se déplacer. Cette aptitude à entretenir le mouvement provient de la capacité du réseau locomoteur spinal à générer des oscillations électriques.

Afin de comprendre le fonctionnement et la modulation du réseau locomoteur spinal, l'équipe de Claire Wyart étudie la motricité chez le poisson zèbre. Ce vertébré transparent est particulièrement adapté à l'optogénétique, technologie de pointe qui permet de stimuler des neurones cibles grâce à la lumière. Grâce à cette méthode, les neurones stimulés s'allument et sont visibles en transparence.

Les chercheurs ont exploité cette technologie pour identifier et comprendre le fonctionnement d'un nouveau circuit neuronal impliqué dans le contrôle du mouvement. En l'activant à différents moments (animal au repos ou en mouvement), les chercheurs ont mis en évidence des connexions capables de générer les oscillations qui permettent au poisson de se mouvoir. L'originalité de ce circuit est qu'il dépend de l'activité de neurones sensoriels qui en cascade finissent par activer des neurones moteurs.

De façon surprenante, les chercheurs observent que la modulation de la locomotion dépend de l'état initial de l'animal. En effet, la stimulation déclenche la locomotion quand l'animal est à l'état de repos tandis qu'elle l'inhibe quand l'animal est déjà en train de nager. « *Cette modulation est complexe et va dépendre du contexte* » explique Claire Wyart, principale auteur de ces travaux.

En 2014, cette même équipe avait montré que ce circuit est conservé entre les différentes espèces vertébrées, en particulier chez les primates. Ces travaux originaux chez le poisson zèbre ouvrent ainsi de nombreuses pistes de recherche pour comprendre la modulation du circuit locomoteur chez l'homme.

Si plusieurs points restent encore à élucider, la stimulation des voies sensorielles pour activer le réseau locomoteur générateur de la marche chez l'homme, représente un espoir dans le cas de lésions de la moelle épinière.

L'ICM EN LIMOUSIN !

Depuis le lancement du projet de recherche collaboratif sur la SLA entre l'ICM, le CHU de Limoges et l'Université de Limoges en septembre 2015, la Délégation Régionale de l'ICM en Limousin s'est lancée plusieurs défis. Retour sur trois d'entre eux...

UNE CAMPAGNE DE FINANCEMENT PARTICIPATIF SUR ULULE



Lancée en février 2016, cette campagne a permis à Marie Nicol, Assistante de Recherche Clinique, de rejoindre l'équipe du Professeur Couratier et du Dr Benoît Marin pour accélérer les recherches sur l'hypermétabolisme de la SLA. Un défi réussi grâce aux 122 contributeurs qui ont permis de dépasser de 180 % l'objectif de départ pour atteindre 18 000 €.

LE 20<sup>E</sup> TOUR DU LAC DE VASSIVIÈRE



Pour la 2<sup>e</sup> année consécutive, l'ICM en Limousin était partenaire du Tour du Lac de Vassivière. Cette année, l'ICM est allé encore plus loin en organisant en marge des courses (23km et 8km), une marche de soutien aux malades de la SLA incarnée par le limousin Daniel Cheval, ancien grand sportif amateur touché par la maladie depuis 2 ans. Ce sont plus de 900 coureurs et 100 marcheurs qui sont venus soutenir le dimanche 26 juin 2016 la recherche sur la SLA. L'évènement aura au total permis de collecter

près de 15 000 €. Cet évènement a été largement relayé dans les médias et n'aurait pu voir le jour sans les entreprises mécènes de l'ICM : Malinvaud, Optineris, les Granulés du Limousin, Smuggler, Lavaurs, MP Samie, Indépendance Royale, Ceradrop et Alair.

SIGNATURE DE LA CONVENTION ICM / CABEX

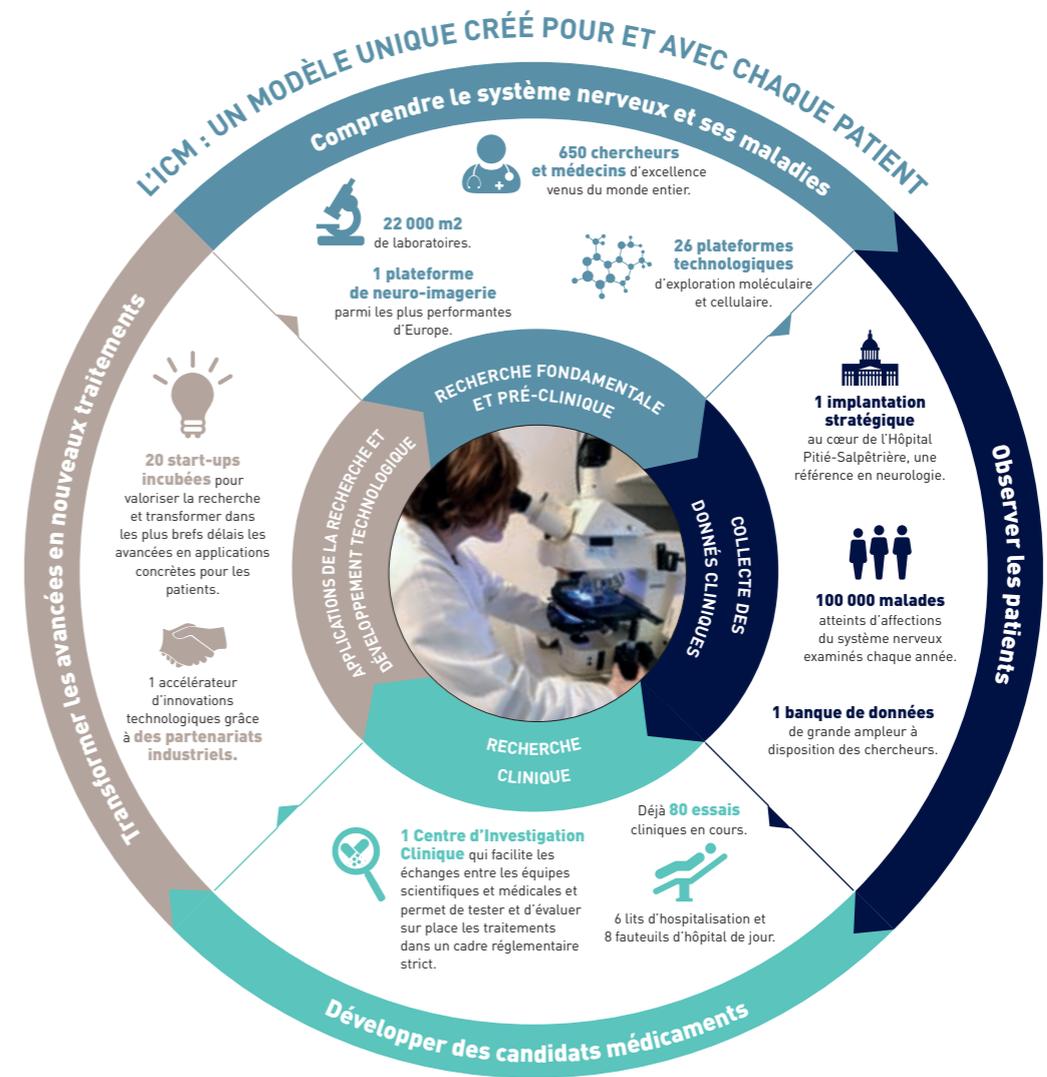


La société CABEX, spécialisée dans le diagnostic immobilier, a signé le 28 juin 2016 une convention de partenariat avec l'ICM. A partir du 1er juillet et pour une durée d'un an, 2€ seront reversés à l'ICM en Limousin sur chaque facture émise par l'entreprise. Du côté de l'ICM, c'est un pas de plus vers la constitution de son club de mécènes entreprises et vers une mobilisation transversale des acteurs locaux pour soutenir son projet de recherche collaboratif sur la SLA.

L'ESSENTIEL 2015 DES COMPTES ANNUELS DE L'ICM

L'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), implanté au coeur de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, est un centre de recherche de dimension internationale, sans équivalent dans le monde, innovant dans sa conception comme dans son organisation. L'Institut adopte une gouvernance reposant sur un partenariat fort entre le secteur public et le secteur privé. Avec ses partenaires publics (AP-HP, CNRS, INSERM, UPMC), l'Institut réunit en un même lieu malades, médecins et chercheurs. L'objectif est de permettre la mise au point rapide de traitements pour les lésions du système nerveux afin de les appliquer aux patients dans les meilleurs délais.

La stratégie scientifique vise 4 axes de recherches prioritaires : Comprendre les grandes fonctions du cerveau, comprendre les interactions entre les neurones, déchiffrer les mécanismes cellulaires et moléculaires du fonctionnement du cerveau en conditions normales et pathologiques et transférer les connaissances pour mieux prévenir et guérir les maladies du système nerveux. D'un point de vue scientifique, l'approche de l'ICM est innovante et originale puisque la recherche y est décloisonnée et multidisciplinaire. Les découvertes majeures concernant le fonctionnement du cerveau et de la moelle épinière proviendront de l'intégration de ces quatre domaines autour de questions communes.



## LES PRINCIPALES RÉALISATIONS EN 2015

Toutes les avancées de la recherche et des travaux des équipes de l'ICM sur les maladies du système nerveux sont disponibles dans le rapport annuel 2015 sur le site internet de la fondation ([icm-institute.org](http://icm-institute.org)) ou sur simple demande écrite.

### LA RECHERCHE

#### • Lancement du programme et appel d'offres Big Brain Theory

Un appel d'offre a été lancé conjointement par l'ICM et l'IHU-A-ICM en juin 2015. Cet appel d'offre « Big Brain Theory » permettait l'attribution de subventions pour de nouveaux projets initiés par les chercheurs, les cliniciens, les ingénieurs et les techniciens de l'Institut.

#### • L'ICM a été labellisé Centre d'excellence pour les Maladies Neurodégénératives dans le cadre du Plan Maladies neurodégénératives 2014-2019.

#### • IRM PRISMA

Grâce au soutien de la Fondation Pierre Bergé, le Centre de Neuroimagerie de Recherche – CENIR, a fait évoluer l'une de ses machines IRM : la Siemens Trio devient une Siemens Prisma. Le Prisma Fit intègre trois grandes avancées technologiques. L'une des améliorations majeures attendue concerne le rapport signal sur bruit (SNR), qui sera bien meilleur sur cette machine.

#### • Journée des Plateformes

La seconde « Journée des Plateformes » a été organisée en octobre 2015, qui a rassemblé plus de 150 participants.

#### • Certification ISO 9001 des plateformes de génotypage-séquençage et de vectorologie

#### • Production scientifique

En 2015, l'Institut a noté une augmentation très sensible du nombre de publications avec une augmentation significative des publications à impact factor >7. Cette augmentation dans la qualité de la production scientifique de l'ICM se confirme également sur des impacts factor supérieurs.

### APPELS D'OFFRES EUROPÉENS

Trois chercheurs de l'ICM ont été lauréats ERC en 2015 : Edor Kabashi (Consolidator), Stéphanie Baulac (Consolidator), Stanley Durrleman (Starting)

### LES RELATIONS INTERNATIONALES

- Validation du choix de l'équipe de Bassem Hassan du VIB Belgique, pour rejoindre l'ICM
- Des échanges ont été poursuivis avec les instituts de recherche internationaux avec lesquels nous avons établi des accords de coopération en 2014 :

Europe : UCL / ION (GB) – DZNE (Allemagne)  
Amérique du Nord : Harvard – USA, MIT – USA, Yale – USA, Stand Neuroscience in France à la SFN à Chicago, MNI – Canada  
Amérique du Sud : USP – Brésil  
Australie : Florey Institute

### LES PARTENARIATS INDUSTRIELS ET LES APPLICATIONS DE LA RECHERCHE

#### • Nouveaux partenariats industriels

En 2015, l'ICM a signé une vingtaine de nouveaux contrats de collaboration industrielle avec des entreprises biotechnologiques, pharmaceutiques et du domaine des technologies médicales

#### • Nouveaux brevets

L'équipe des « Applications de la Recherche » de l'ICM, 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. L'Institut dispose maintenant d'un portefeuille de brevets

#### • Entreprises dans l'incubateur iPEPS-ICM

Arrivée de deux nouvelles entreprises : NeoNeuro (Toronto) et Pathmaker (Boston) ainsi que 8 nouveaux candidats à l'entrée dans l'incubateur.

#### • Institut Carnot

L'ICM bénéficie du prestigieux label « Institut Carnot » et, en tant que tel, est soutenu dans ses projets de maturation technologique ainsi que pour le financement du projet Findmed.

### COLLECTE ET COMMUNICATION

#### Pour les donateurs

- Les Matinées donateurs à l'ICM : Parkinson, Sclérose en plaques, Alzheimer, Dépression, Epilepsie
- Dîner de fundraising à Bruxelles pour les grands donateurs le 21 Mai
- FIAC le 21 octobre
- Petit déjeuner du Cercle des Amis le 14 novembre
- Signature de la convention de partenariat entre l'ICM et la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand dans le cadre du déploiement régional de l'ICM le 13 février 2015
- Semaine du Cerveau: du 16 au 21 mars 2015
- Lancement du nouveau site internet de l'ICM
- Diffusion du film « Une merveilleuse histoire du temps » précédé d'un exposé sur l'avancée des recherches sur la SLA juin
- Fête de la Sciences Octobre
- FIAC le 21 octobre
- Petit-déjeuner du Cercle des Amis le 14 novembre

## RAPPORT FINANCIER

### L'ICM EST UNE FONDATION OPÉRATRICE RECONNUE D'UTILITÉ PUBLIQUE DEPUIS 2006.

#### Son budget repose aujourd'hui sur 5 leviers :

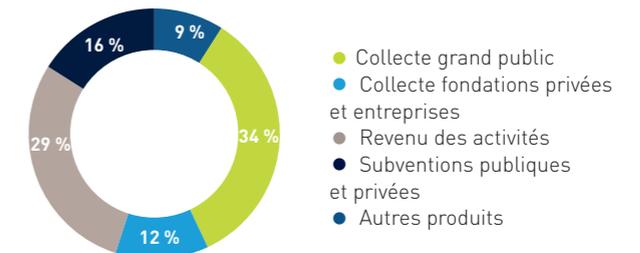
1. La collecte de fonds : mécénat et donateurs / legs et donations ;
2. Les subventions : organismes publiques et fondations privées (financements nationaux, européens et internationaux), label Institut Carnot (financement ANR) ;
3. Les contrats industriels, valorisation de la recherche : partenariats avec de grands groupes pharmaceutiques et avec des entreprises innovantes (start-up) ;
4. Les prestations des plateformes technologiques ;
5. Les facturations diverses.

#### Ces ressources sont essentielles pour permettre notamment :

- Le soutien à des projets de recherche innovants ;
- Le recrutement des chercheurs sur des critères d'excellence ;
- Les investissements d'équipements d'avant-garde et le fonctionnement des plateformes technologiques ;
- La coordination de l'incubateur et de la pépinière d'entreprise (en complément de la contribution des start-up) ;
- Le fonctionnement de l'ICM (appui aux équipes de recherche / fonctions support...) ;
- Le développement de la collecte de fonds et de la communication.

### 1- LES RESSOURCES 2015

Les ressources 2015 s'élèvent à 35,3 M€, elles comprennent 30,6 M€ de produits de l'exercice et 4,7 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 (13,7 M€ soit 45 %), soit auprès du grand public (10,4 M€ soit 34 %), soit auprès d'entreprises et de fondations privées (3,3 M€ soit 11 %).



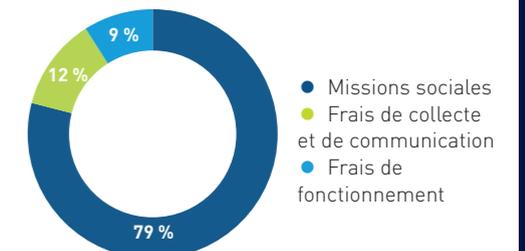
#### Ils comprennent également :

- Les revenus des activités issus des plateformes technologiques (3 M€), et de collaborations de recherche avec des partenaires industriels (5,8 M€) ;
- Des subventions publiques (3,7 M€) ;
- Des subventions privées (1,3 M€).

### 2- LES EMPLOIS 2015

Le total général des emplois 2015 s'élève à 34,5 M€ : 27 M€ utilisés en 2015 et 7,5 M€ à réaliser ultérieurement sur les ressources affectées. Des emplois 2015, le montant des emplois consacrés aux missions sociales s'élève à 21,4 M€, représentant 79 % du total des emplois de l'exercice. Les missions sociales de l'ICM concernent :

- Les projets de recherche (55 %)
- Les plateformes technologiques (33 %)
- L'animation scientifique et la mise en œuvre d'alliances internationales (7 %)
- L'incubation d'entreprises innovantes (5 %)



## RAPPORT FINANCIER (SUITE)

### 2- LES EMPLOIS 2015 (SUITE)

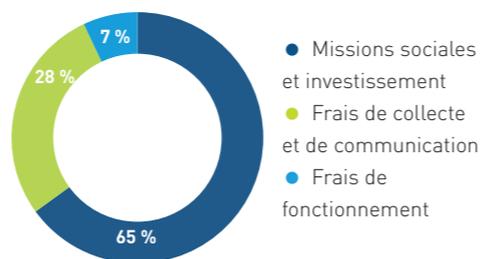
Les financements de projets de recherche sont dédiés principalement aux maladies neurodégénératives et aux traumatismes de la moelle épinière. Les plateformes technologiques (neuroimagerie, vectorologie, séquençage génotypage, culture cellulaire et histologie) viennent en soutien à ces projets. Les frais de recherche de collecte et de communication 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) ainsi qu'aux actions de communication. Ils représentent 12 % des emplois.

Les frais de fonctionnement correspondent aux charges des équipes supports (finances, ressources humaines, juridique, informatique et logistique) qui représentent 9,2 % du total des emplois de l'exercice. Les engagements à réaliser sur ressources affectées (7,5 M€) 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.

### 3- AFFECTATIONS DES RESSOURCES COLLECTÉES AUPRÈS DU PUBLIC

Les ressources collectées auprès du grand public utilisées en 2015 se sont montées à 10,3 M€.

**En résumé, sur 100 € de ressources collectées auprès du grand public, 65 € ont été utilisés pour financer les missions sociales et les investissements, 28 € ont servi à couvrir les frais de la collecte des fonds et de la communication et 7 € à couvrir les frais de fonctionnement de l'ICM.**



## BILAN SIMPLIFIÉ

ACTIF (EN K€)	31.12.15	31.12.14
Actif net immobilisé	9 963	10 168
Actif réalisable et disponible	35 108	32 678
<b>TOTAL</b>	<b>45 071</b>	<b>42 846</b>
PASSIF (EN K€)	31.12.15	31.12.14
Fonds associatifs	19 101	20 418
Résultat de l'exercice	766	-992
Fonds dédiés	7 464	4 696
Dettes	17 740	18 726
<b>TOTAL</b>	<b>45 017</b>	<b>42 846</b>

## COMMENTAIRES

**Le montant total des investissements réalisés par l'ICM depuis sa création se monte à près de 22,5 M€ principalement dédiés aux plateformes technologiques qui soutiennent la recherche.**

**Les investissements de l'exercice s'élèvent à 2,9 M€**

Principaux investissements :

- L'équipement majeur acquis en 2015 est un upgrade de l'IRM 3T Trio (mise à disposition par l'Adrec en 2011) en Prisma pour la plateforme de neuro-imagerie IRM Homme, pour un montant total de 1,2 M€ ;
- Travaux de reconfiguration des espaces des équipes de recherche et acquisition de matériel et équipements scientifiques, pour 340 K€ ;
- Acquisition de capacité de stockage informatique (scientifique) et cluster de calcul, pour 225 K€ ;

L'actif immobilisé net s'élève à 10 M€. Au 31 décembre 2015, le montant de la trésorerie est de 18,5 M€, montant comparable à celui de l'exercice précédent. Les fonds propres de l'ICM s'établissent à 19,9 M€. Ils progressent de 2,6 % grâce au résultat positif de l'exercice 2015. Ils comportent les fonds associatifs pour 11,7 M€ complétés par des subventions d'investissement de 2,3 M€ et par un report à nouveau de 5,9 M€. La dotation non consommable de l'ICM est de 1,2 M€. À la clôture de l'exercice les fonds dédiés (les fonds restant à engager sur les programmes) se montent à 7,5 M€.

### Politique de réserve

À sa création en 2006, la fondation ICM a bénéficié d'une dotation de 11,7 M€. La politique des membres du conseil d'Administration en terme de préservation des réserves est extrêmement prudente. Les réserves de l'ICM représentent 26 % du total du bilan 2015. Elles sont placées en valeurs mobilières de placement (contrat de capitalisation souscrits auprès d'établissements bancaires de premier plan, garantis en capital et 100 % en fonds euros).

### Contributions volontaires en nature

#### • Bénévolat :

L'ICM a bénéficié d'heures de bénévolat au cours de l'exercice, notamment au titre des actions de communication menée à Paris et dans les trois délégations régionales. Le volume est évalué à 1,4 ETP, soit sur la base d'un SMIC horaire, un montant de 37 K€.

#### • Mise à disposition de matériel :

L'ICM bénéficie d'une mise à disposition à titre gratuit d'une IRM 3T par l'ADREC.

#### • Mécénat en nature :

L'ICM a bénéficié de mécénat en nature dans le cadre de ses actions de communication et d'appel à la générosité du public, à savoir :

- Des espaces média auprès de Air France, Reedexpo/FIAC, Euronews.
- Des prestations à titre gratuit (1000 Mercis, Publicis, Ticemed, Orrick Rambaud Martel, Quarterback, Sodexo, IDEC, Axeria prévoyance).

**Particulièrement attaché au maintien de l'excellence, l'ICM a mis en place des procédures de contrôle interne et externe afin de garantir la rigueur et l'efficacité de sa gestion: adhésion au Comité de la Charte du Don en confiance et appel à un commissaire aux comptes indépendant.**

## 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.



**Toutes les informations de ce document sont issues du rapport annuel et du rapport sur la situation morale et financière de l'année 2015. Le rapport annuel 2015 est disponible sur le site internet de la Fondation (icm-institute.org) ou sur simple demande écrite.**

