

POUR VOUS & AVEC VOUS


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




PAGE 4

DOSSIER SPÉCIAL
LUMIÈRE SUR
LE MOUVEMENT

SOMMAIRE



P. 2 Actualités
20 KM pour l'ICM



P. 4 Dossier
Lutter contre les traumatismes de la moelle épinière



P. 8 Découvrir
Un antibiotique contre la maladie de Parkinson



P. 10 Avec vous
Il y a des dates que l'on oublie pas !



**OSCAR WILDE
AVAIT COUTUME
DE DIRE :**

« *Le progrès n'est que l'accomplissement des utopies* ».
Voilà maintenant 12 ans que j'ai l'honneur de soutenir en qualité

de membre fondateur l'une des plus belles utopies depuis 70 ans en matière de grand projet de recherche médicale : la lutte contre les maladies – hélas toujours plus nombreuses et complexes – touchant le cerveau, la moelle épinière et le système nerveux.

Je crois résolument en la science comme vecteur de progrès et depuis 2005 l'ICM sauve des vies et autorise un immense espoir. À ses côtés depuis l'origine du projet, Publicis Groupe a cherché à contribuer à sa manière au travail admirable des chercheuses et des chercheurs de l'ICM.

Et parce que la pensée et la vie sont mouvement, je tiens à saluer spécifiquement le travail remarquable de l'équipe de Claire Wyart, que vous découvrirez dans cette édition. Il vise à rétablir une motricité normale chez des patients dont le cerveau et la moelle épinière ne peuvent plus communiquer convenablement. Encore un peu plus d'espoir. Claire Wyart représente une nouvelle génération de chercheurs qui travaillent en équipes pluridisciplinaires et mènent leurs travaux sous plusieurs angles ; ainsi non seulement multiplient-ils les chances de trouver, mais utilisent-ils toujours mieux les différentes techniques et technologies.

Aujourd'hui comme hier l'ICM et sa noble cause ont besoin de notre soutien optimiste et je tiens à remercier l'ensemble des donateurs qui, chaque jour, rend possible cette utopie.

Maurice Lévy

Membre Fondateur de l'ICM

VISITE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE



Tous les 5 ans, l'ICM, en tant qu'unité mixte de recherche est évalué sur la qualité de ses travaux de recherche, son organisation, sa stratégie et ses projets scientifiques à 5 ans. Les projets de recherche des équipes ont été évalués en mars 2017 par le comité composé

des meilleurs experts internationaux en neurosciences, dont la mission est de conseiller l'Institut et l'accompagner dans la définition de ses orientations générales.

CLASSIC DAYS



Les Classic Days, évènement à succès depuis 10 ans, attirent chaque année plus de 25.000 visiteurs sur le circuit mythique de Nevers Magny-Cours. Grâce à son format dynamique proposant à la fois des expositions de voitures anciennes et des sessions de

roulage sur toute la durée du week-end, les Classic Days sont devenus un rassemblement automobile majeur et incontournable. Cette édition 2017, qui s'est déroulée les 29 et 30 avril, a été une fois de plus organisée sous le signe de la générosité au profit de l'ICM.

LES PROMENADES DE SOGNO DI CAVALLINO



Grâce à l'association Sogno Di Cavallino, des courses automobiles permettent à des personnes en situation de handicap de vivre un moment magique et inoubliable : celui de réaliser des essais routiers au volant de voitures de sport et de prestige. Depuis 2009, l'association

soutient activement l'ICM autour de son évènement majeur qui s'est tenu les 29 et 30 avril 2017.

20 KM POUR L'ICM



Les 6, 7 et 8 octobre 2017, l'ICM sera présent lors des 20 km de Paris. 13^e année de partenariat qui apporte un soutien précieux aux travaux de recherche de l'Institut. Lors de la remise des dossards, l'ICM sera présent dans le village afin de sensibiliser le public à ses

enjeux. 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.

Contact : maylis.gilliot@icm-institute.org



PARTENAIRE :

FRANCIS JOYON ET LE GROUPE IDEC SPORT : OSER L'IMPOSSIBLE

Partenariat historique reposant sur des valeurs où l'exploit sportif rejoint fortement les défis de la recherche médicale, François Joyon et le groupe IDEC SPORT sont engagés aux côtés de l'ICM pour vaincre les maladies du cerveau et de la moelle épinière qui touchent et toucheront une personne sur huit.

Francis Joyon est un navigateur français hors pair. Outre son record du tour du monde à la voile en solitaire obtenu en 2008, il a déjà remporté de nombreuses courses en solitaire. Dès le lancement de l'aventure ICM, le groupe IDEC et Francis Joyon ont décidé de soutenir l'Institut en arborant ses couleurs sur son maxi Trimaran. Se surpasser, « oser l'impossible » et s'attaquer à des « aventures extraordinaires » sont des valeurs que nous partageons avec le groupe IDEC et le navigateur François Joyon. Début 2017, François Joyon et son équipage, Sébastien Audigane, Clément Surtel, Gwénohé Gahinet, Alex Pella et Bernard Stamm, ont bouclé leur « Tour du monde en 40 jours » avec le Trophée Jules Verne. Un défi nautique qui récompense le tour du monde à la voile le plus rapide réalisé en équipage, sans escale et sans assistance sur une distance de 21 760 milles marins (40 300 km).

L'ICM félicite et remercie chaleureusement le groupe IDEC et Francis Joyon pour leur soutien fidèle.

Pour vous & avec vous est le journal de l'ICM envoyé à ses donateurs. N° 09 – juin 2017. Rédactrice en chef : **Axelle de Chaillé**. Comité de rédaction : **Jean-Louis Da Costa, Natacha Bitton, Carole Clément**. Réalisation : **Louis**. Imprimeur : **BB création**. Tirage : **55 000 exemplaires**. © ICM – J.P. Pariente – Arthur Delloye pour Maurice Lévy – Classic Days – IDEC SPORT – INSERM



Vu sur le web

- Retour sur la Semaine du Cerveau à l'ICM !
- Xavier Briffault : changer les conceptions et la prise en charge en santé mentale
- VIDÉOS
- Conférence Science, Art et Culture : Citoyenneté mentale dans la smartosphère
- Conférence sur la maladie Parkinson



Chaque mois, recevez les avancées de la recherche et les actualités de l'Institut grâce à la newsletter électronique de l'ICM !

Inscription : icm-institute.org

AGENDA

- 18 juin 2017 – Course des Héros, Parc de Saint-Cloud, Paris — Parc de Gerland, Lyon
- 1^{er} et 2 juillet 2017 – Un Circuit pour le Cerveau, Circuit de Bresse, Bourg-en-Bresse (Ain)
- 6 juillet 2017 – Conférence sur les traumatismes de la moelle épinière à l'ICM
- 8 octobre 2017 – 20 KM de Paris

LUMIÈRE SUR LE MOUVEMENT

Les lésions de la moelle épinière représentent un problème grave de santé publique. En France chaque année, 1 000 personnes en sont victimes à la suite d'un accident de la route, de chutes... Les victimes sont souvent jeunes ; ce qui signifie de nombreuses années de vie impactées. Les 3 fonctions touchées sont : la fonction motrice (marcher, faire un mouvement, saisir un objet), la fonction sensorielle (sentir le chaud, le froid) et le fonctionnement du sphincter qui impacte l'autonomie des patients. Aujourd'hui on ne sait ni réparer, ni soigner ces lésions de la moelle épinière.

LE CHALLENGE

Rétablir une motricité normale chez les patients handicapés est un enjeu crucial pour la recherche car retrouver ses fonctions motrices demande d'étudier les circuits neuronaux contrôlant la locomotion et la posture.

À SAVOIR

Le réseau locomoteur permet de marcher sans y penser une fois la décision prise de se déplacer. Cette aptitude à entretenir le mouvement provient de la capacité du réseau à générer des oscillations électriques.

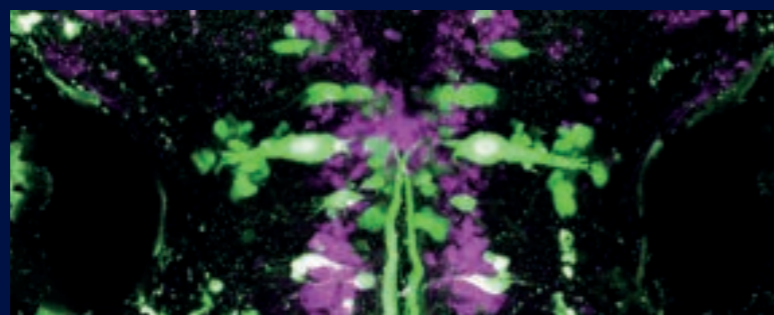
L'ÉTAT DE LA RECHERCHE

Au cours des 20-30 dernières années plusieurs approches ont été développées : la réparation de la moelle avec des cellules souches, l'approche « by-pass » visant à faire repousser les prolongements des neurones, les axones, au niveau de la lésion. Cependant, il demeure très difficile encore aujourd'hui d'imaginer que l'on puisse permettre la repousse axonale sur plusieurs centimètres pour retrouver la communication entre le cerveau et la moelle épinière.

L'OBJECTIF DE L'ÉQUIPE DE CLAIRE WYART

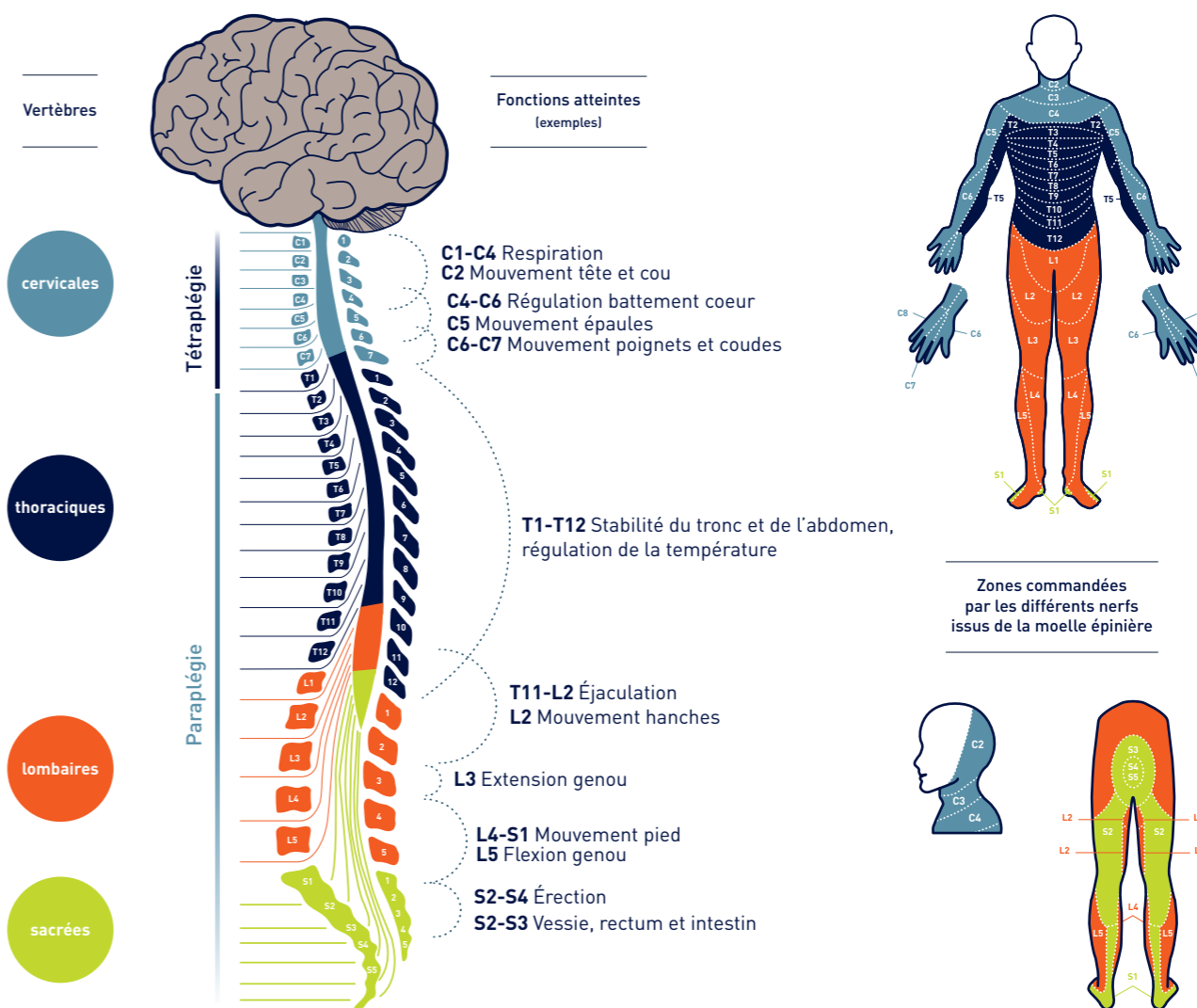
À l'ICM, l'équipe de Claire Wyart travaille sur une idée alternative. Il s'agit de stimuler les circuits en dessous de la lésion pour pouvoir déclencher la locomotion chez un patient qui n'a plus le moyen de faire communiquer le cerveau et la moelle épinière. Cette idée repose sur l'utilisation du potentiel propre de la moelle épinière qui a des automatismes et peut commander des mouvements. Dans ce but, l'équipe de Claire Wyart étudie la façon dont les réseaux de neurones de la moelle épinière sont recrutés pour mettre en place la locomotion.

LES AVANCÉES MAJEURES



Un nouveau circuit neuronal impliqué dans le contrôle du mouvement a été identifié grâce à l'optogénétique. Il met en jeu des neurones mécano-sensoriels logés dans la moelle épinière et dont la stimulation déclenche le mouvement chez le poisson zèbre indépendamment du contrôle du cerveau. Ces neurones sensoriels perçoivent la courbure de la moelle épinière et transmettent des informations directement aux neurones moteurs responsables de la contraction musculaire.

Ces neurones sont également capables de détecter le mouvement et de le moduler. Ils sont nécessaires pour initier le mouvement et contrôler la vitesse de la nage pour explorer ou fuir. Cette découverte remet en question l'idée classique de l'organisation de la moelle épinière. Si plusieurs points restent encore à élucider sur ce système sensoriel chez l'homme, la stimulation des voies sensorielles spinales pour moduler le réseau locomoteur générateur de la marche représente un espoir pour lutter contre plusieurs pathologies de la moelle épinière.



UNE TECHNIQUE DE POINTE

Afin d'identifier les groupes de neurones nécessaires et suffisants pour générer un mouvement, les chercheurs de l'équipe de Claire Wyart étudient la motricité chez le poisson zèbre. Ce petit animal transparent permet de développer de nouvelles technologies fondées sur la combinaison de l'optique et de la génétique, que l'on nomme ainsi « optogénétique », une technique de pointe qui permet de stimuler des neurones ciblés à distance grâce à la lumière. Il est ainsi possible d'activer et de désactiver des groupes de neurones afin de déterminer leur rôle dans le contrôle du mouvement.

LES ESPOIRS

Ce système sensoriel interne à la moelle épinière pourrait rester intact dans la moelle épinière des patients ayant subi un traumatisme. Ce système sensoriel contrôlant l'excitabilité des circuits locomoteurs, de nouvelles voies thérapeutiques peuvent être envisagées pour déclencher la locomotion par une activation locale dans moelle épinière.

LES COLLABORATIONS

La force de l'ICM, c'est la recherche translationnelle, c'est-à-dire le lien entre la recherche fondamentale et la recherche clinique. Le Dr Hugues Pascal-Moussellard, chirurgien orthopédiste, spécialiste des traumatismes de la moelle épinière collabore étroitement avec Claire Wyart et Pierre-Luc Bardet, maître de conférence dans l'équipe. Cette collaboration est bénéfique à la fois pour les chercheurs et les cliniciens. Les chercheurs peuvent venir constater « en direct » les répercussions humaines de ce sur quoi ils travaillent et les cliniciens interagissent avec à des chercheurs de haut niveau et multidisciplinaires. L'émulation ainsi créée et les allers-retours permanents entre recherche fondamentale et recherche clinique génèrent de nouvelles idées. Le gain est majeur pour la médecine, pour les chercheurs de l'ICM et surtout pour les patients.



L'équipe de Claire Wyart

LES PROJETS À VENIR

L'équipe de Claire Wyart a identifié un nouveau circuit neuronal au sein de la moelle épinière qui est impliqué dans le contrôle du mouvement. Des questions sont encore en suspens : ce système assure-t-il la même fonction chez les mammifères que chez les poissons ? Est-il également sensible à la courbure de la moelle épinière ? Peut-on le trouver chez l'homme ?

L'équipe de Claire Wyart renommée « Spinal Sensory Signaling » (SSS) développe de nouveaux projets consistant à étudier la mise en place et la maintenance de la colonne vertébrale et les interactions neuro-immunes permettant de lutter contre les infections telles que la méningite.

Depuis 2015, Pierre Luc Bardet porte un projet sur le développement et les mécanismes de réparation de la moelle épinière avec l'équipe de Laurent Sakka au sein de l'université d'Auvergne sur un projet de recherche collaborative grâce au soutien de la Fondation d'Entreprise Michelin.

Identifier les circuits et leur connectivité entre le cerveau et la moelle épinière est quasiment impossible aujourd'hui chez l'homme alors que c'est faisable dans un organisme petit et transparent tel que le poisson zèbre. L'équipe s'intéresse donc à l'identification et la connectivité des populations de neurones qui contrôlent le mouvement au niveau du tronc cérébral et de la moelle épinière. Ces circuits sont mal connus chez l'homme. Des découvertes dans cette direction pourraient considérablement impacter la compréhension du fonctionnement des systèmes moteurs très conservés entre espèces chez les vertébrés.

Pour en savoir plus : wyartlab.org



PRIX ET RÉCOMPENSES DES TRAVAUX DE CLAIRE WYART

European Molecular Biology Organization Young Investigator Program (EMBO-YIP) – 2017

Fondation Schlumberger pour l'Éducation et la Recherche (FSER) – 2016

New-York Stem Cell Foundation Robertson Innovator Award – 2016

Prix EMBO-Young Investigator Award par l'Organisation européenne de biologie moléculaire – 2016

Prix Irene Joliot Curie – 2013

Prix Fondation Bettencourt Schuller pour la sélection ATIP - Avenir – 2011

CLAIRE WYART

CARTE D'IDENTITÉ



Activité :

Neuroscientifique : Biophysique et Optogénétique



Famille :

Çaglar Girit (mari)

Chercheur au CNRS, physicien, chef d'équipe junior au Collège de France

3 enfants

Uzay (12 ans), Lou (7 ans), Jin (5 ans)



Passions :

Yoga & ecstatic dance



Une phrase :

« Mieux vaut échouer en étant original que réussir en imitant. » Herman Melville

LE PARCOURS DE CLAIRE

2000

École Normale Supérieure Ulm

2003

Doctorat en Biophysique à l'Université de Strasbourg

2005

Mission humanitaire pour enseigner dans des écoles tibétaines

2006
2010

Post-doctorat à l'Université de Berkeley où elle contribue au développement de l'optogénétique in vivo chez le poisson-zèbre dans le but d'étudier les circuits de la locomotion

2011

Rejoint l'ICM et lance son équipe « Dissection optogénétique des circuits spinaux sous-tendant la locomotion »

2013

Prix Irène Joliot-Curie de la jeune femme scientifique

2014

Chevalière de l'Ordre national du mérite



QUAND NOS PRÉJUGÉS BIAISENT NOS DÉCISIONS

Que préférez-vous écouter, Céline Dion ou Keith Jarrett ? Lorsque vous effectuez ce choix, votre cerveau attribue une valeur à chacune des options. Une petite zone, le cortex préfrontal ventromédian (vmPFC), compare alors ces deux valeurs et calcule leur différence. L'information est ensuite relayée aux autres régions du cerveau qui déclenchent l'action requise par ce choix, et vous écoutez Céline Dion !

Mais que comparons-nous exactement et quels mécanismes interviennent ? L'hypothèse de l'équipe de Mathias Pessiglione est que nos prises de décision sont biaisées et déterminées par nos préférences a priori. Les chercheurs ont enregistré l'activité cérébrale de volontaires par IRM fonctionnelle, lorsque ces derniers devaient choisir entre deux artistes.

Deux paramètres entraînent en jeu : le genre de musique et l'artiste présenté. Un fan de pop pourrait par exemple choisir le jazz si l'option pour la pop est Britney Spears.

Les chercheurs ont montré que les décisions des sujets étaient influencées par leurs préférences a priori. En effet, les fans de pop vont choisir « par défaut » des artistes pop si l'autre alternative est d'une catégorie différente, du jazz par exemple. Ce choix « par défaut » s'explique par une différence d'activité du vmPFC, plus élevée lorsqu'une option de la catégorie « préférée a priori » est présentée au volontaire.

Des résultats similaires ont par ailleurs été obtenus lorsque le choix proposé porte sur la nourriture (sucré ou salé ?) ou la lecture (magazine de mode ou de sport ?). Le cerveau utilise donc une stratégie générale pour la prise de décision qui économise du temps et des efforts, mais qui introduit des biais.

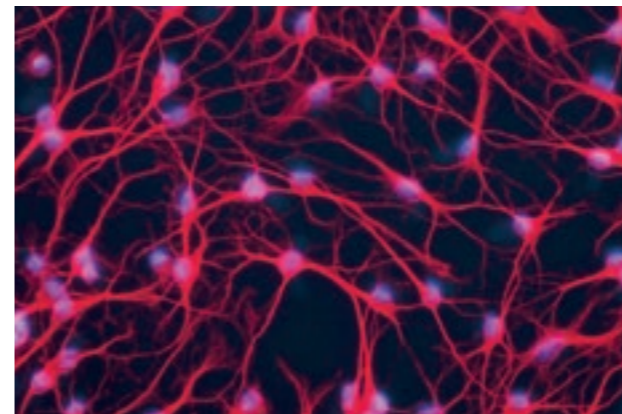
UN ANTIBIOTIQUE CONTRE LA MALADIE DE PARKINSON

Et si un antibiotique utilisé depuis plus d'un demi-siècle, pouvait traiter la maladie de Parkinson ? C'est l'espoir suscité par une étude de deux chercheuses de l'ICM, Rita Raisman-Vozari, et Julia Sepulveda-Diaz, en collaboration avec une équipe argentine et deux équipes brésiliennes.

Leurs résultats ont en effet montré qu'un antibiotique, la doxycycline, utilisé à faibles doses, est capable de réduire la toxicité d'une protéine, l' α -synucléine, qui s'accumule dans le cerveau et qui est impliquée dans la progression de la maladie de Parkinson. Grâce à une approche multidisciplinaire, alliant la biophysique, la biochimie et la neurobiologie, les chercheurs ont décrit les mécanismes par lesquels la doxycycline agirait, en neutralisant, notamment, les formes toxiques d' α -synucléine.

Les mêmes équipes avaient précédemment mis en évidence, dans un modèle expérimental de la maladie de Parkinson, l'action protectrice de la doxycycline sur les neurones dopaminergiques dont la perte est à l'origine des troubles moteurs de la maladie. Elles avaient également observé son action anti-inflammatoire au niveau du cerveau.

Par ailleurs, cet antibiotique est très bien toléré chez l'homme, il est utilisé par exemple pour le traitement de l'acné, et a l'avantage de pénétrer parfaitement dans le cerveau. Ces résultats très encourageants font de la doxycycline un candidat idéal pour le traitement de la maladie de Parkinson et permettraient d'envisager le démarrage d'essais cliniques chez l'homme dans un avenir proche.



DÉCOUVERTE D'UN GÈNE DONT LES MUTATIONS ENTRAÎNENT UN DÉFAUT ISOLÉ DE DÉVELOPPEMENT DU CERVEAU

Les deux hémisphères cérébraux sont reliés entre eux et communiquent grâce au corps calleux, une sorte de pont qui permet le passage des informations et participe aux processus de mémoire et apprentissage notamment. Il arrive que certaines personnes naissent sans corps calleux, ce que l'on appelle l'agénésie du corps calleux qui touche un nouveau-né sur 4 000. Il s'agit de l'anomalie cérébrale viable la plus fréquente.

Ce trouble du développement cérébral peut être associé à une déficience intellectuelle de sévérité variable, ou ne se manifester par quasiment aucun symptôme.

Christel Depienne et ses collaborateurs se sont intéressés à une certaine forme d'agénésie calleuse, l'agénésie calleuse isolée, sans déficience intellectuelle associée.

Leur étude, menée chez neuf familles différentes dont quatre avec des personnes atteintes sur plusieurs générations a mis en évidence, pour la première fois, des mutations d'un gène spécifique, le gène DCC, héritées de façon dominante. La protéine codée par ce gène permet aux axones, prolongements des neurones, de passer d'un côté du cerveau à l'autre et d'assurer ainsi la liaison entre les deux hémisphères, un rôle clé dans le développement cérébral.

Le gène DCC avait déjà été associé à une autre pathologie, celle des mouvements en miroir congénitaux, qui affecte la capacité des patients à effectuer un mouvement différent des deux mains.

La découverte du gène DCC nous permet de mieux comprendre les causes d'agénésie du corps calleux et le développement normal et pathologique du cerveau. Elle pourrait avoir un impact majeur dans le cadre du diagnostic prénatal, notamment en permettant de pronostiquer si l'enfant à naître va souffrir ou non d'une déficience intellectuelle.



SCLÉROSE EN PLAQUES : OBJECTIF RÉGÉNÉRATION

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire du système nerveux central entraînant une destruction progressive de la gaine de myéline entourant les neurones, indispensable à leur protection et à la transmission de l'influx nerveux. La capacité à réparer la myéline efficacement, est un facteur clef pour contrer la progression de la maladie. Comprendre pourquoi et comment la maladie évolue plus ou moins vite chez certains patients est essentiel.

Les chercheurs ont émis l'hypothèse que lymphocytes T, principaux acteurs de l'inflammation et de la destruction de la myéline, joueraient un rôle dans le succès ou l'échec du processus de remyélinisation.

Grâce à un nouveau modèle, ils ont mis en évidence que l'action des lymphocytes T se faisait par l'intermédiaire de cellules coordinatrices de la réparation : les macrophages et les cellules microgliales.

Dans le cas des patients à forte capacité de remyélinisation, les lymphocytes T envoient les signaux appropriés pour activer la microglie sous une forme « réparatrice », entraînant le recrutement des cellules souches précurseurs à la lésion ainsi que leur différenciation en cellules myélinisantes. Dans le cas de patients à faible capacité de remyélinisation, les lymphocytes T ne permettent pas une activation appropriée de la microglie, affectant l'ensemble de la cascade de réparation.

L'étude des lymphocytes T issus de patients présentant de fortes capacités de remyélinisation est une piste prometteuse pour développer de nouvelles stratégies de régénération de la myéline. Cette étude systématique pourrait constituer une aide au diagnostic et au traitement afin de pouvoir à terme, développer une médecine de précision adaptée à chaque patient

