UN SEMESTRE D'AVANCÉES

INSTITUT DU CERVEAU ET DE LA MOELLE EPINIERE

N°1 - JUILLET 2017

UN ANTIBIOTIQUE CONTRE LA MALADIE DE PARKINSON

P.9

DU CÔTÉ DE LA CLINIQUE

ÉPILEPSIE FOCALE
Un nouveau traitement contre les crises P.13

DU CÔTÉ DES START-UP

PARKINSON
Des jeux vidéos pour rééduquer les patients P.14

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

ICM
Institut du Cerveau et de la Moelle épinière

SOMMAIRE

Le mot du Directeur Général *p.3*
Un enjeu majeur de santé publique *p.4*

DU CÔTÉ DE LA **RECHERCHE** *p.6*

- Comportement : et si nos actions passées influençaient notre système de valeurs actuel ? *p.6*
- Maladie d'Alzheimer : un effet délétère du systeme immunitaire ? *p.6*
- Syndrome de l'X fragile : un mécanisme élucidé *p.7*
- Comportement : la prise de décision, un mécanisme contagieux *p.8*
- Un antibiotique contre la maladie de Parkinson ? *p.9*
- Sclérose en plaques : objectif régénération *p.9*

DU CÔTÉ DE LA **CLINIQUE** *p.10*

- Défaut de développement du cerveau : découverte d'un gène impliqué *p.10*
- Parkinson : les mouvements volontaires des yeux, nouvel indicateur du contrôle postural ? *p.11*
- Maladie d'Alzheimer : un progrès pour le conseil génétique *p.12*
- Maladie de Creutzfeldt-Jakob : un test biologique pour la détecter *p.13*
- Épilepsie focale : un nouveau traitement contre les crises *p.13*

DU CÔTÉ DES **START-UP** *p.14*

- Parkinson : des jeux vidéos pour rééduquer les patients *p.14*
- Un prototype du living lab pour plus d'intimité à l'hôpital *p.15*

LE MOT DU DIRECTEUR GÉNÉRAL

Au cours de sa vie, une personne sur quatre sera concernée par une maladie du cerveau ou de la moelle épinière. A l'heure actuelle, on peut parler de découvertes, mais pas encore de guérison. D'importantes avancées ont été faites dans le domaine de la neurologie, mais il reste encore beaucoup à explorer dans le champ complexe du système nerveux pour parvenir à une médecine non pas palliative mais curative, voire préventive. Beaucoup de défis et de challenges sont ainsi à relever pour les chercheurs.

Le premier est celui de la connaissance du système nerveux normal et pathologique.
Le cerveau et la moelle épinière représentent un système d'une extrême complexité, il est donc primordial de développer une recherche fondamentale d'excellence pour comprendre le développement, le vieillissement, le fonctionnement et la plasticité du système nerveux et identifier les mécanismes à l'origine de nos comportements. Le second est celui de la compréhension en profondeur des maladies du système nerveux pour prévenir, c'est-à-dire proposer de nouvelles stratégies pour un diagnostic et un traitement précoce, ralentir la progression des maladies voire les guérir, en développant des thérapies innovantes et une médecine de précision.

Notre Institut est un modèle unique à 360° où malades, médecins et chercheurs travaillent main dans la main pour mettre au point les traitements de demain. Soigner les maladies du cerveau est un enjeu majeur, notamment avec le vieillissement de la population, et la société toute entière doit faire face à de nombreux défis pour « bien vieillir ». L'ICM joue un rôle clef pour que chacune et chacun d'entre nous puisse vieillir dans les meilleures conditions possibles, rester libre de ses mouvements et conserver ses capacités cognitives. Et il reste encore tant à explorer.

J'ai le plaisir de vous présenter ce nouveau document qui rassemble les avancées majeures de ces 6 derniers mois, fruits d'années de travail. Avec ce « Semestre d'Avancées » nous prenons rendez-vous deux fois par an, en juillet et en décembre, pour faire le point sur les travaux des chercheurs et cliniciens de notre Institut.
Avant de vous laisser découvrir plus en détails le chemin parcouru sur la grande route des neurosciences, je souhaite remercier toutes celles et ceux qui portent à nos côtés l'espoir, à son tour ambitieux, de prévenir, réparer et un jour guérir, c'est-à-dire traiter les causes et non pas les conséquences des maladies du système nerveux et de la moelle épinière.

Pr ALEXIS BRICE
Directeur Général de l'ICM

UN ENJEU MAJEUR DE SANTÉ PUBLIQUE

PRÈS D'UN MILLIARD DE PERSONNES DANS LE MONDE SOUFFRENT DE MALADIES NEUROLOGIQUES OU PSYCHIATRIQUES, DONT 80% NE BÉNÉFICIENT PAS DE TRAITEMENT ADAPTÉ OU SUFFISANT. LES DÉFIS À RELEVER SONT IMMENSES. DEPUIS DES ANNÉES, L'INDUSTRIE EST CONFRONTÉE À DES TAUX D'ÉCHEC TOUJOURS CROISSANTS DANS LE DÉVELOPPEMENT DE MÉDICAMENTS INNOVANTS, ALORS QUE 15% DES CANDIDATS-MÉDICAMENTS ENTRANT EN ÉTUDE CLINIQUE ARRIVENT SUR LE MARCHÉ, LA PROBABILITÉ N'EST QUE DE 7% DANS LE DOMAINE DU SYSTÈME NERVEUX. IL FAUT DE PLUS, DANS CE DOMAINE D'UNE EXTRÊME COMPLEXITÉ, PLUS DE 12 ANS POUR ARRIVER À UN MÉDICAMENT CONTRE – PAR EXEMPLE – 6,5 ANNÉES DANS LE DOMAINE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES.

L'ICM : UN INSTITUT D'EXCELLENCE FACE À DES DÉFIS IMMENSES

La force de l'ICM est de prendre en compte toute la chaîne de soins plutôt que la seule approche médicamenteuse. Cette approche combine la recherche, le support de plateformes et d'experts, les technologies venant des start-up et l'implication de réseaux nationaux ou internationaux. Par ailleurs, les succès, notamment du Centre d'Investigation Clinique (CIC) ont pu être obtenus grâce à la création d'un environnement collaboratif entre chercheurs, médecins et patients. Les partenariats industriels entre les secteurs public et privé à l'ICM ont permis d'accélérer et de traduire des découvertes en solutions thérapeutiques pratiques pour la clinique, tout en diminuant les contraintes académiques souvent présentes en recherche. Le Pôle des Maladies du système nerveux (MSN) reçoit chaque année 100 000 patients qui bénéficient des dernières avancées thérapeutiques et participent activement à la recherche.

Avec son positionnement au carrefour des disciplines, l'ICM fait donc aujourd'hui valoir une approche globale de la maladie, rend plus poreuses les barrières entre pharmacie, technologie et sciences humaines pour imaginer des offres de santé intégrées démarrant par la prévention et allant jusqu'à la gestion du handicap, en y intégrant la technologie comme outil « au service de ». Cette stratégie est mise en œuvre par le développement de plusieurs outils : l'accélérateur de start-up qui accueille aujourd'hui 16 entreprises, le nouveau living lab dédié aux solutions technologiques et le projet de neuroinformatique pour mettre en place des outils pour proposer une médecine plus prédictive, plus quantitative en termes de diagnostic, de pronostic et de thérapeutique .

Enfin, avec la création du living lab hospitalier, le développement de projets conjoints en amont avec les entreprises du « medtech » mais aussi avec les entreprises développant des services de télémédecine est accéléré. Un des objectifs forts est de multiplier le nombre de start-up françaises du domaine en se donnant le moyen de réaliser des prototypes fonctionnels validés sur de premiers patients.

POURQUOI LES TRAITEMENTS CONTRE LES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX PROGRESSENT-ILS DOUCEMENT ?

Plusieurs explications sont possibles. Dans un premier temps, pour trouver, il faut d'abord comprendre. Et puisque la compréhension du fonctionnement du cerveau est une étape essentielle, plusieurs équipes au sein de l'ICM sont réunies pour atteindre cet objectif. Ensuite, parce que les grandes maladies neuro-dégénératives ont toutes en commun une manifestation tardive des symptômes cliniques – il faut par exemple que plus de 80% des neurones dopaminergiques de la *substantia nigra* soient détruits pour que les premiers signes cliniques de maladie de Parkinson apparaissent. On peut de même avoir le cerveau inondé de plaques amyloïdes sans manifester encore cliniquement une maladie d'Alzheimer. Le traitement commençant tardivement, son efficacité est donc limitée par les dommages irréversibles déjà subis par le cerveau. Une des approches les plus prometteuses pour arriver à une détection ultra-précoce – c'est-à-dire à un stade infra-clinique – de la maladie, est de mener des approches multimodales de recherche de biomarqueurs sur des personnes dont on sait qu'elles sont à haut risque de développer la maladie. Et donc sur les apparentés de malades atteints par une forme génétique de la maladie.

Second élément, le design de candidats-médicaments pour les maladies du système nerveux est compliqué par la « grande muraille de Chine » de la barrière hémato-encéphalique, qui bloque le passage des médicaments. Le travail d'ingénierie chimique ou protéique nécessaire pour garantir qu'un actif thérapeutique spécifique d'une cible cellulaire pertinente atteigne celle-ci est donc colossal. La question de la pertinence des nouvelles cibles est le troisième obstacle majeur au développement de médicaments efficaces. L'action contre une cible cellulaire donnée peut avoir des effets complètement antagonistes d'une région du cerveau à l'autre, ce qui accroît considérablement le risque d'effets secondaires. Enfin, l'insuffisance de la compréhension de la physiopathologie des maladies et l'absence de modèles précliniques satisfaisants conduit à des échecs dramatiques dans les développements thérapeutiques.

COMPORTEMENT

ET SI NOS ACTIONS PASSÉES INFLUENÇAIENT NOTRE SYSTÈME DE VALEURS ACTUEL ?

Nos préférences déterminent nos actions, si cette affirmation semble évidente, l'inverse est moins intuitif. Pourtant, il semble bien que dans certaines situations, nos actions passées influencent, en retour, nos préférences et nos jugements actuels.

Cette transformation des valeurs subjectives par nos actions s'illustre dans une grande variété de situations de la vie quotidienne et au laboratoire. Par exemple, si l'on demande à des étudiants opposés à la peine de mort de rédiger une dissertation en faveur de son rétablissement, on constatera très souvent que le simple fait de s'être livré à l'exercice modifie de manière plus ou moins ample leur jugement sur la question. Lorsque les circonstances amènent une personne à agir en désaccord avec ses croyances, cette personne éprouvera un état de tension inconfortable appelé dissonance cognitive, qu'elle tendra, par la suite, de réduire.Mariam Chammat, Lionel Naccache et leurs collègues démontrent que ce célèbre phénomène psychologique dépend étroitement de la mémoire épisodique, processus par lequel on se souvient des événements vécus avec leur contexte (date, lieu, état émotionnel). Nos préférences subjectives sont modifiées par nos choix passés exclusivement lorsque nous nous souvenons d'eux. La découverte de cette propriété originale ainsi que la mise en évidence de son mécanisme cérébral éclairent d'un jour nouveau la dissonance cognitive. A la lumière de leur découverte, les auteurs proposent un modèle explicatif de la « dissonance cognitive » fondé sur le principe de régulation de la cohérence subjective de nos pensées conscientes, ou comment se mettre d'accord,- aujourd'hui -, avec celui que nous avons été hier et dont nous nous souvenons.

« Nos travaux suggèrent un rôle potentiellement délétère des comportements de compromission (compromission sociale, politique, professionnelle, affective, morale…) au cours desquels nous acceptons de commettre des actes qui entrent pourtant en opposition avec nos valeurs. Ces actions dont nous pouvons croire, – à tort -, qu'elles ne laissent aucune trace sur notre système de valeur une fois commises, sont susceptibles de le transformer insidieusement de manière plus ou moins profonde. »

LIONEL NACCACHE (APHP, UPMC)

Cognitive dissonance resolution depends on episodic memory. Mariam Chammat, Imen El Karoui, Sébastien Allali, Joshua Hagège, Katia Lehongre, Dominique Hasboun, Michel Baulac, Stéphane Epelbaum, Agnès Michon, Bruno Dubois, Vincent Navarro, Moti Salti, Lionel Naccache, Scientific Report, 23 Janvier 2017.

MALADIE D'ALZHEIMER

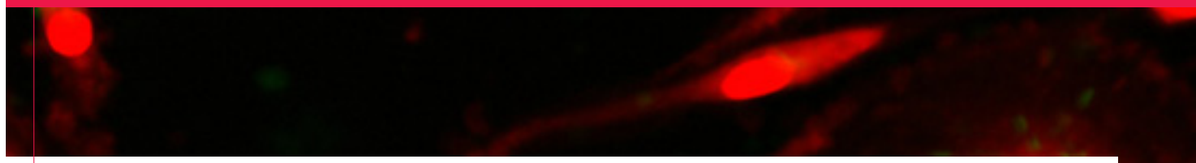
UN EFFET DÉLÉTÈRE DU SYSTEME IMMUNITAIRE ?

Le rôle du système immunitaire dans la maladie d'Alzheimer est très controversé. Protège-t-il les neurones en se débarrassant des éléments toxiques ou au contraire accélère-t-il la progression de la maladie via un effet destructeur sur les neurones ?

Dans le cadre d'un projet collaboratif entre le Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert (Inserm UMR-S 1172, Université de Lille), l'ICM et le Centre de Recherche St Antoine, les chercheurs se sont penchés sur l'activation du système immunitaire dans un modèle murin de tauopathie reproduisant les dégénérescences observées dans la maladie d'Alzheimer. La protéine Tau est essentielle pour le fonctionnement des neurones mais son agrégation conduit à des dysfonctionnements puis à la mort des neurones. Elle est responsable d'un des deux types de lésions observées dans la maladie d'Alzheimer, les dégénérescences neurofibrillaires. Les chercheurs ont mis en évidence une infiltration de lymphocytes T pathogènes dans le cerveau avec des effets délétères sur les fonctions cognitives. Cette infiltration de lymphocytes T se retrouve également chez les patients atteints d'une tauopathie génétique. Pour élucider le rôle de ces lymphocytes T dans la pathologie, ils les ont éliminés, ce qui a conduit à une amélioration de la mémoire des souris malades, mettant ainsi en évidence les effets délétères de ces cellules sur les fonctions cognitives. Ces lymphocytes T sont attirés dans le cerveau par des molécules inflammatoires, ou chimiokines, qui pourraient représenter une cible thérapeutique potentielle.

« Ces découvertes constituent une avancée notable dans la compréhension des mécanismes de la maladie d'Alzheimer mais peut-être aussi d'autres maladies neurodégénératives, notamment quant au rôle des lymphocytes T dans ces pathologies. Nous souhaitons maintenant mieux identifier le type de lymphocyte impliqué, leur mode de fonctionnement et le moment propice pour intervenir. » CÉCILE DELARASSE (UPMC)

Hippocampal T cell infiltration promotes neuroinflammation and cognitive decline in a mouse model of Tauopathy. Laurent et al. Brain 2016.



SYNDROME DE L'X FRAGILE

UN MÉCANISME ÉLUCIDÉ

L'équipe de Bassem Hassan à l'ICM en collaboration avec le VIB de la KU Leuven et une équipe norvégienne ont levé le voile sur le mécanisme neuronal mis en jeu dans le syndrome de l'X fragile. Cette maladie génétique qui affecte deux fois plus d'hommes que de femmes, à cause d'une mutation touchant le chromosome X, conduit à un retard intellectuel moyen à sévère, des déficits de l'attention ou encore une anxiété sociale.

Dans un cerveau normal, 20% des neurones sont inhibiteurs, c'est à dire qu'ils limitent la communication entre les autres neurones pour s'assurer que les informations échangées sont précises et ciblent des régions bien spécifiques du cerveau en fonction de ce qui est perçu par la personne ou l'animal. En utilisant le modèle de la drosophile, les chercheurs ont montré que ce syndrome altère la façon dont les neurones communiquent entre eux. En effet, l'absence d'inhibition de certains neurones conduit à un bruit de fond lors du traitement de l'information qui perturbe l'analyse sensorielle, la façon d'appréhender les informations et le comportement des mouches.

Un tel défaut d'inhibition pourrait être présent chez les patients atteints du syndrome de l'X fragile. Il pourrait produire une hyperexcitabilité des circuits neuronaux qui expliquerait non seulement les symptômes tels que l'hypersensibilité, l'hyperexcitation et l'épilepsie mais entraîner également un mauvais traitement de l'information, ce qui aurait un impact sur le comportement des patients. Le syndrome de l'X fragile partage un certain nombre de caractéristiques avec l'autisme et le syndrome de Rett, ce qui suggère que ce déficit d'inhibition pourrait être un mécanisme général de la déficience intellectuelle.

« Ces résultats suggèrent qu'un traitement qui augmenterait l'inhibition de certains neurones pourrait réduire l'anxiété et les crises d'épilepsie observées chez les patients. Les prochaines étapes visent à tester des médicaments qui boostent l'inhibition, et qui ont déjà été approuvés chez l'homme, comme les benzodiazepines et les barbituriques d'abord dans des modèles expérimentaux puis lors d'essais cliniques. Une autre piste ouverte par cette étude est l'utilisation de tests sensoriels, comme la discrimination entre différentes odeurs, sons ou couleurs, pour diagnostiquer le syndrome de l'X-fragile. » BASSEM HASSAN (INSERM)

Reduced Lateral Inhibition Impairs Olfactory Computations and Behaviors in a Drosophila Model of Fragile X Syndrome. Franco LM, Okray Z, Linneweber GA, Hassan BA, Yaksi E. Curr Biol. 2017 Mar 23

DU CÔTÉ DE LA RECHERCHE

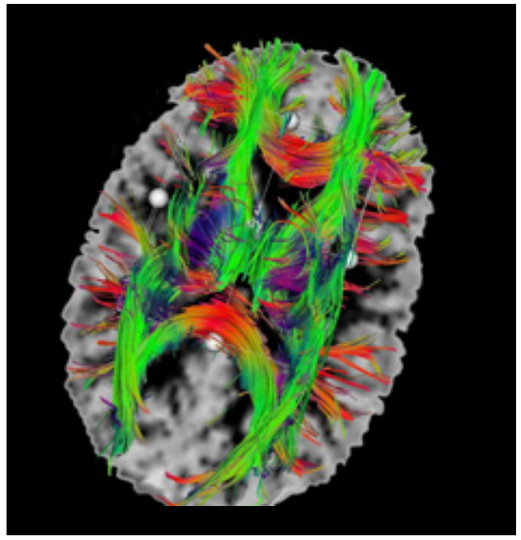
COMPORTEMENT

LA PRISE DE DÉCISION, UN MÉCANISME CONTAGIEUX

Comment prenons-nous nos décisions dans la vie de tous les jours : s'agit-il d'une question de personnalité inscrite dans nos gènes ou d'un processus hérité de l'éducation et de nos interactions sociales ? Les décisions de nos voisins inspireraient-elles les nôtres ? Pour le savoir, Jean Daunizeau et Marie Devaine ont étudié trois caractéristiques qui guident la plupart de nos décisions : la prudence, la patience et l'effort, ou selon le point de vue, la prise de risque, l'impatience et la fainéantise. Pour cela, ils ont combiné les mathématiques à la psychologie cognitive.

Les chercheurs ont recruté des volontaires qu'ils ont soumis à des tests décisionnels. Dans un premier temps, ils devaient faire des choix engageant divers degrés de patience, d'effort et de prudence, par exemple choisir entre 2 euros tout de suite ou 10 euros dans quelques jours, appuyer sur une poignée souple pour un gain faible ou très dure pour une somme plus élevée ou encore participer à une loterie avec de fortes chances de petits gains ou une faible chance de gains plus importants… Les volontaires devaient ensuite prédire les choix d'un personnage fictif inventé à partir d'un algorithme rendu plus prudent, fainéant et patient que le sujet lui-même, ou l'inverse. Spontanément, tous les volontaires imaginaient que ce personnage ferait les mêmes choix qu'eux, quelle que soit la manière dont ils se comportaient. Néanmoins, après plusieurs erreurs et une période d'adaptation, ils finissaient par prédire de mieux en mieux les réponses de l'algorithme. Pour finir, les auteurs ont soumis les volontaires à une troisième série de tests et ont constaté que les choix des volontaires étaient devenus plus semblables à ceux du personnage fictif.

L'attitude des volontaires tend à s'aligner sur celle du personnage fictif, de façon relativement inconscient. Ils ne se rendent pas compte que la nature de leurs choix a évolué, qu'ils font par exemple preuve de plus de patience ou de prudence. Ce phénomène s'appelle le biais de contagion sociale.



« La meilleure compréhension de l'influence des autres sur la manière dont les gens prennent des décisions pourrait avoir des retombées médicales. Un mimétisme fort est constaté chez des sujets sains, nous souhaitons maintenant étudier cela chez des personnes atteintes de pathologies psychiatriques qui affectent les relations sociales comme l'autisme ou la schizophrénie. S'il existe des différences, l'absence de mimétisme pourrait peut-être devenir un élément diagnostic. Il y aurait alors un enjeu clinique. » JEAN DAUNIZEAU (INSERM)

Learning about and from others' prudence, impatience or laziness: The computational bases of attitude alignment. Devaine M, Daunizeau J. PLoS Comput Biol. 2017 Mar 30;13(3):e1005422.

MALADIE DE PARKINSON

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.

« 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. » RITA RAISMAN-VOZARI (CNRS)

Repurposing doxycycline for synucleinopathies: remodelling of α-synuclein oligomers towards non-toxic parallel beta-sheet structured species. González-Lizárraga F, Socías SB, Ávila CL, Torres-Bugeau CM, Barbosa LR, Binolfi A, Sepúlveda-Díaz JE, Del-Bel E, Fernandez CO, Papy-Garcia D, Itri R, Raisman-Vozari R, Chehín RN. Scientific Reports 2017 Feb 3. Doxycycline restrains glia and confers neuroprotection in a 6-OHDA Parkinson model. Lazzarini M, Martin S, Mitkovski M, Vozari RR, Stühmer W, Del-Bel E. Glia 2013 Jul 6

SCLÉROSE EN PLAQUES

OBJECTIF RÉGÉNÉRATION

Pourquoi la sclérose en plaques progresse-t-elle plus rapidement chez certains patients que chez d'autres ? Pourquoi certains patients atteints de SEP arrivent-ils à réparer les lésions de démyélinisation qui apparaissent au cours de la maladie et d'autres non ?

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 de l'ICM ont émis l'hypothèse que les 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 d'un dialogue avec les macrophages et les cellules microgliales, qui coordonnent cette réparation.
Dans le cas des patients à forte capacité de remyélinisation, les lymphocytes T envoient les signaux appropriés pour activer la réparation, entraînant le recrutement des cellules et leur différenciation en cellules réparatrices de myéline. 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. » VIOLETTA ZUJOVIC (INSERM), ISABELLE REBEIX (INSERM) ET BERTRAND FONTAINE (AP-HP, UPMC).

Adaptive human immunity drives remyelination in a mouse model of demyelination. El Behi M, Sanson C, Bachelin C, Guillot-Noël L, Fransson J, Stankoff B, Maillart E, Sarrazin N, Guillemot V, Abdi H, Cournu-Rebeix I, Fontaine B, Zujovic V. Brain. 2017 Feb 22.

DÉFAUT DE DÉVELOPPEMENT DU CERVEAU

DÉCOUVERTE D'UN GÈNE IMPLIQUÉ

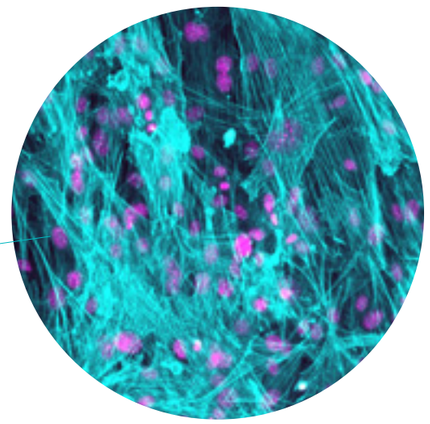
Les deux hémisphères cérébraux sont reliés entre eux et communiquent grâce au corps calleux, une sorte de pont qui permet le passage des informations et participe aux processus de mémoire et d'apprentissage notamment. Il arrive que certaines personnes naissent sans corps calleux, ce que l'on appelle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

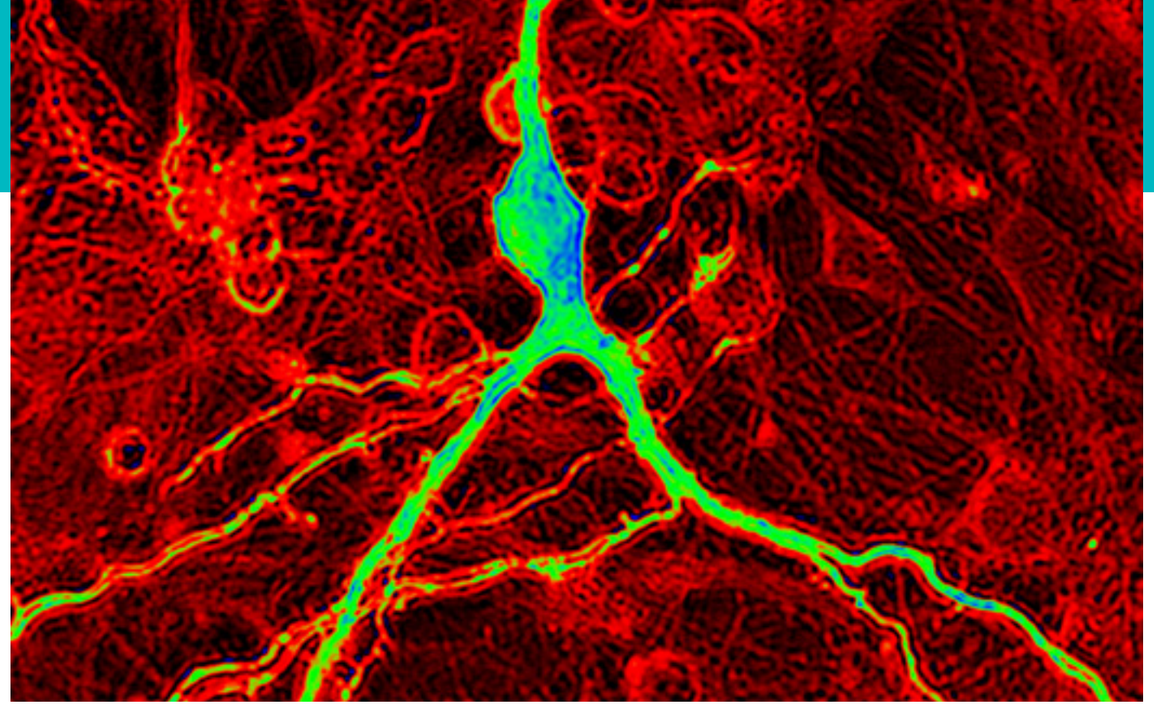
Ce trouble du développement cérébral peut être associé à une déficience intellectuelle de sévérité variable, ou ne se manifester par quasiment aucun symptôme. La détection de cette malformation, est le plus souvent réalisée en période prénatale, échographie au cours du 2nd trimestre de grossesse. Elle constitue alors un véritable challenge pour prédire le devenir cognitif de l'enfant à naître.

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.

« 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. » CHRISTEL DEPIENNE (UNIVERSITÉ DE STRASBOURG)

Mutations in DCC cause isolated agenesis of the corpus callosum with incomplete penetrance. Depienne C et al. Nat Genet. 2017 Feb 27.





PARKINSON

LES MOUVEMENTS VOLONTAIRES DES YEUX, NOUVEL INDICATEUR DU CONTRÔLE POSTURAL ?

L'instabilité de la posture est le premier facteur associé aux chutes chez les patients parkinsoniens mais il existe d'autres symptômes tels que les troubles oculaires. Des équipes de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP et de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (Inserm, CNRS, UPMC) se sont penchés sur le lien entre ces troubles oculaires observés chez certains patients et l'instabilité de la posture.

Leurs résultats montrent que les patients avec des troubles de la posture présentent également un temps de réaction anormal (latence) des mouvements volontaires des yeux. Cette anomalie est corrélée à une variation des paramètres lors de l'initiation du pas, notamment de la durée des ajustements posturaux anticipatoires, mécanismes mis en place par le système nerveux central pour maintenir l'équilibre en position debout lors de l'exécution de mouvements volontaires.
L'étude des interactions cérébrales révèle une atteinte étendue d'une région du cerveau, la région mésencéphalique, dans la maladie, qui est impliquée à la fois dans le contrôle de la posture et des mouvements des yeux.

« L'allongement du temps de réaction des mouvements des yeux ou « antisaccades », un paramètre simple et fiable, pourrait constituer un marqueur pronostic du contrôle postural dans la maladie de Parkinson et être utilisé pour l'évaluation des patients dans de futures études longitudinales. »

MARIE VIDAILHET (APHP, UPMC)

Antisaccades in Parkinson disease: A new marker of postural control? Ewenczyk C, Mesmoudi S, Gallea C, Welter ML, Gaymard B, Demain A, Yahia Cherif L, Degos B, Benali H, Pouget P, Poupon C, Lehericy S, Rivaud-Péchoux S, Vidailhet M. Neurology. 2017 Feb 28;88(9):853-861.

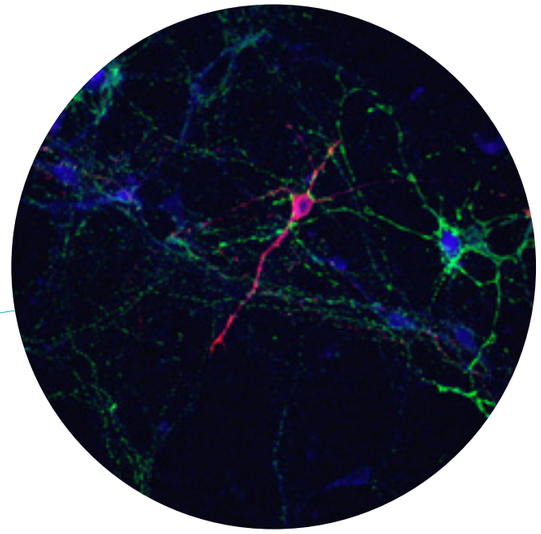
DU CÔTÉ DE **LA CLINIQUE**

MALADIE D'ALZHEIMER

UN PROGRÈS POUR LE CONSEIL GÉNÉTIQUE

La maladie d'Alzheimer est la forme la plus fréquente de démence dégénérative chez les personnes âgées. Certaines formes précoces de la maladie d'Alzheimer touchent une minorité de patients, et débutent souvent vers l'âge de 50 ans. Pour celles-ci, un certain nombre de gènes impliqués ont déjà été identifiés, notamment PSEN1, PSEN2 et APP. Etudier les anomalies de ces gènes (mutations) au sein de larges populations représente un intérêt majeur dans la compréhension de ces formes précoces de la maladie d'Alzheimer et pour le conseil génétique aux patients.

Dans ce but, les chercheurs de l'ICM ont participé à une étude visant à identifier des mutations de ces trois gènes au sein de familles présentant plusieurs cas de formes précoces et chez des patients atteints d'une forme précoce de la maladie d'Alzheimer sans antécédents familiaux. Des mutations des gènes PSEN1, PSEN2 et APP ont été identifiées dans 53 nouvelles familles et chez 18 patients sans antécédents familiaux. Pour 10 d'entre eux, les mutations étaient absentes chez leurs parents et donc apparues « de novo ». Les mutations PSEN1 ne sont recherchées aujourd'hui que dans les cas familiaux, alors qu'un nombre non négligeable de patients présentent ces mutations « de novo », sans antécédent familial.
Le conseil génétique permet à une personne de recevoir une information précise sur la cause génétique de la maladie qui a été identifiée dans sa famille. Dans le cas de maladie génétique débutant à l'âge adulte comme la maladie d'Alzheimer, il permet à tout membre majeur de la famille de savoir ou pas s'il est porteur de la mutation responsable.



« Dans leur ensemble ces données apportent un argument de poids concernant l'intérêt de l'étude des mutations PSEN1, PSEN2 et APP dans les formes familiales et non familiales de la maladie d'Alzheimer. Détecter la maladie d'Alzheimer le plus précocement possible, voire être capable de la diagnostiquer avant son apparition, permettrait de mieux prendre en charge les patients. » STÉPHANE EPELBAUM (APHP) ET ISABELLE LE BER (APHP)

APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. Lanoiselée HM, Nicolas G, Wallon D, Rovelet-Lecrux A, Lacour M, Rousseau S, Richard AC, Pasquier F, Rollin-Sillaire A, Martinaud O, Quillard-Muraine M, de la Sayette V, Boutoleau-Bretonniere C, Etcharry-Bouyx F, Chauviré V, Sarazin M, le Ber I, Epelbaum S, Jonveaux T, Rouaud O, Ceccaldi M, Félician O, Godefroy O, Formaglio M, Croisile B, Auriacombe S, Chamard L, Vincent JL, Sauvée M, Marelli-Tosi C, Gabelle A, Ozsancak C, Pariente J, Paquet C, Hannequin D, Campion D; collaborators of the CNR-MAJ project. PLoS Med. 2017 Mar 28;14(3):e1002270.

MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB

UN TEST BIOLOGIQUE POUR LA DÉTECTER

La forme variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), apparue en 1996 au Royaume-Uni, est liée à l'ingestion de dérivés bovins contaminés par une protéine prion anormale responsable de l'encéphalopathie spongiforme bovine. Le développement d'un test permettant de détecter l'agent responsable de cette maladie représente un enjeu majeur de santé publique car une nouvelle vague de cas pourrait survenir dans les années à venir.
Des travaux menés par une équipe de recherche de l'Etablissement français du sang, en collaboration avec le Réseau national de surveillance des MCJ et le Centre national de référence des prions (Inserm, l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière – ICM), l'INRA et le National CJD Research and Surveillance Unit du Royaume-Uni ont mis au point un test biologique capable de détecter dans le sang le prion responsable de la forme variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ).
En plus d'une sensibilité de 100% et d'une spécificité diagnostique de 100%, ce test montre pour la 1ere fois que l'agent prion responsable de la vMCJ peut être détecté dans le sang avant l'apparition des symptômes de la maladie. Le diagnostic pré-symptomatique d'une maladie neurodégénérative à l'aide d'une méthode d'amplification d'une protéine anormale est donc possible sur un simple prélèvement de sang.

« Ce test va permettre de mieux distinguer la forme variante vMCJ des autres formes de la maladie, d'évaluer l'efficacité des méthodes d'élimination et d'inactivation des prions, et d'étudier la répartition de l'agent infectieux dans les différentes fractions du sang. A plus long terme, lorsque l'automatisation du test sera possible, il pourrait permettre de mesurer la présence de l'agent infectieux dans la population générale. » STÉPHANE HAIK (INSERM)

Detection of prions in the plasma of presymptomatic and symptomatic patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. Bougard D, Brandel JP, Bélondrade M, Béringue V, Segarra C, Fleury H, Laplanche JL, Mayran C, Nicot S, Green A, Welaratne A, Narbey D, Fournier-Wirth C, Knight R, Will R, Tiberghien P, Haïk S, Coste J. Sci Transl Med. 2016 Dec 21;8(370):370ra182.

ÉPILEPSIE FOCALE

UN NOUVEAU TRAITEMENT CONTRE LES CRISES

L'épilepsie est une des maladies neurologiques les plus fréquentes, se caractérisant par des crises récurrentes qui peuvent altérer la transmission des informations par les neurones. Elle touche environ 430 000 personnes en France et plus de 50 millions dans le monde. Plusieurs traitements sont disponibles mais, à l'heure actuelle aucun n'est curatif. L'efficacité et les effets indésirables d'un antiépileptique peuvent varier d'une personne à une autre.
Le choix du médicament initial pour traiter une épilepsie nouvellement diagnostiquée chez l'adulte est essentiel et dépend de multiples paramètres : type(s) de crises et syndrome épileptique, genre, grossesse potentielle, comorbidité, comédications... Dans un essai clinique de phase 3, mené chez 888 patients, Michel Baulac et ses collaborateurs, ont démontré l'efficacité du lacosamide comme traitement de première intention chez les patients adultes épileptiques nouvellement diagnostiqués. De plus, ce médicament induit peu d'effets secondaires et son risque d'interaction médicamenteuse est faible.

« De nombreux facteurs restreignent le nombre de médicaments adaptés à un patient particulier, c'est pourquoi l'avènement de nouvelles options de traitement en monothérapie, un seul médicament, est souhaité par la communauté médicale. Ces résultats suggèrent que le lacosamide est un bon candidat pour le traitement de l'épilepsie chez les patients adultes nouvellement diagnostiqués. » MICHEL BAULAC (APHP)

Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Baulac M, Rosenow F, Toledo M, Terada K, Li T, De Backer M, Werhahn KJ, Brock M. Lancet Neurol. 2017 Jan;16(1):43-54.

PARKINSON

DES JEUX VIDÉOS POUR RÉEDUQUER LES PATIENTS

Rééduquer des patients atteints de la maladie de Parkinson se plaignant principalement de troubles de la marche et de l'équilibre grâce à un jeu vidéo ? C'est le pari gagné par le LabCom Brain e-Novation, codirigé par Pierre Foulon de Groupe Genious et le Dr Marie-Laure Welter de l'ICM et incubé au sein de l'ICM. Dans ce jeu vidéo thérapeutique interactif, le patient incarne un petit animal qui doit récolter des pièces mises sur son chemin, tout en évitant les obstacles ! Pour cela, il doit réaliser des mouvements qui concernent l'ensemble du corps et la motricité axiale en particulier, avec des mouvements latéraux, des mouvements du tronc…

L'objectif de ce jeu est de renforcer les capacités d'équilibre et de locomotion des patients. C'est un complément du traitement quotidien médicamenteux et de la prise en charge de rééducation habituelle. Il s'agit d'un traitement symptomatique.
Les résultats préliminaires d'une étude pilote menée sur 10 patients montrent l'amélioration de l'état des malades et une réduction significative, de l'ordre de 40 %, du freezing de la marche (impossibilité d'avancer) et de la peur de tomber, après 18 séances de jeu.
Un projet franco-hollandais vise désormais à étudier les effets de cette rééducation sur 50 patients, chez eux. Un accès en ligne via la plateforme www.curapy.com permettra au thérapeute d'échanger avec les patients, de suivre leur évolution et d'adapter le jeu en fonction des résultats du patient.

« Notre espoir est de pouvoir diffuser cet outil thérapeutique de rééducation à l'ensemble des patients parkinsoniens, avec la possibilité de réaliser ce traitement par soi-même, à domicile, à la demande, en complément bien sûr des autres traitements habituels. » MARIE LAURE WELTER (APHP), NEUROLOGUE ET COORDINATRICE DU LABCOM BRAIN-E-NOVATION

Dijana Nuic, et al., Rééducation par les serious games des troubles de la marche et de l'équilibre chez les patients avec maladie de Parkinson : une étude pilote, Science Direct, Volume 46, Issues 4–5, November 2016, Pages 271–272

UN PROTOTYPE DU LIVING LAB

POUR PLUS D'INTIMITÉ À L'HÔPITAL

Se changer, recevoir sa famille, avoir des moments tout seul est impossible quand la chambre d'hôpital est partagée. Comment améliorer la vie des patients lors d'hospitalisations longue durée en préservant leur intimité ?

Pour répondre à cette question cruciale, le Living Lab de l'ICM, une plateforme participative, où chercheurs, ingénieurs, médecins, personnel soignant et malades se retrouvent pour générer des idées et les mettre en application, s'est réuni. 40 idées ont vu le jour et l'une d'elle a été retenue et mise en œuvre en collaboration avec une école de design, le personnel soignant et les patients.
Il s'agit d'une cloison mobile esthétique réunissant la table de chevet et la gaine de lit technique (lumière, oxygène, vide…) permettant d'isoler les patients et de préserver leur intimité. Cet objet est en bois et reprend des codes de l'hôtellerie.

Le prototype, réalisé avec des partenaires extérieurs a été présenté et validé par toutes les personnes à l'origine du projet. Un fabriquant de mobilier hospitalier est prêt à le commercialiser.

« Grâce à cette cloison mobile, la vie des patients lors d'une hospitalisation longue durée sera réellement améliorée. L'objectif du Living Lab est de trouver la solution idéale pour le bien-être du patient avec les principaux acteurs de la chaîne de soin. Cette idée a été matérialisée et validée d'un point de vue technologique, clinique et économique. » ALEXIS STEINER, MANAGER DU LIVING LAB

CRÉDITS PHOTOS : JP PARIENTE - INSERM - INSERM/U837 - INSERM/DELAPIERRE PATRICK - INSERM/BRODIN, PRISCILLE - MATHIEU GENON -INSERM/UPMC/CNRS/THIEBAUT DE SCHOTTEN, MICHEL - INSERM/HANNOUN, SALEM - INSERM/MATHO, KATIE/LOB, ECOLE POLYTECHNIQUE - EQUIPE BRAHIM NAIT OUMESMAR, ANNE BARON - INSERM/CLAYSEN, SYLVIE - INSERM/EUGENE, EMMANUEL - JEAN MICHEL WILMOTTE - CHARLES FELIX CALVO_EQ THOMAS - RÉALISATION : POÉSIE INDUSTRIELLES. DIRECTION ARTISTIQUE : SANDRINE DENIAU. IMPRESSION : BB CRÉATION

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

cnrs

Inserm

UPMC
SORBONNE UNIVERSITÉS

ICM
Institut du Cerveau et de la Moelle épinière

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