

Rapport d'activité scientifique 2009

Fondation NEURODIS

Rédacteur :
François Mauguère
Directeur de la Fondation

I) INTRODUCTION

Le 24 Novembre 2009 l'activité scientifique de Neurodis fut expertisée par le Conseil Scientifique International (CSI) de la Fondation. Le rapport rédigé par le CSI a été transmis aux membres du Conseil d'Administration.

Nous aborderons successivement :

- L'état d'avancement des projets ayant donné lieu à un recrutement en 2009
- Les procédures d'appel d'offres lancées en 2009
- Les recrutements et projets financés en 2009

II) ÉTAT D'AVANCEMENT DES PROJETS 2009

Nous reprenons ici les rapports présentés devant le CSI en Novembre 2009 et réactualisés en avril 2010.

1) Chaire d'Excellence en Neuroimagerie.

Le Dr **Alexander Hammers** titulaire de la Chaire s'est installé à Lyon le 1^{er} Juillet 2009. Il fut rejoint le 1^{er} Septembre 2009 par le Dr **Rolf Heckemann** recruté par Neurodis en tant que chercheur associé à la chaire. L'état d'avancement de ses recherches et ses publications depuis son recrutement par Neurodis sont détaillés dans la page « Chaire d'Excellence en Neuroimagerie » :

<http://www.fondation-neurodis.org/La-Chaire-d-Excellence-en-Neur.80.0.html>

2) Jeune équipe 'Physiopathologie de la dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson.

Sébastien Carnicella, responsable de la Jeune Équipe, s'est installé à l'Institut des Neurosciences de Grenoble (GIN) le 1^{er} Octobre 2009 dans l'équipe du GIN dirigée par Marc Savasta. La biographie de Sébastien est détaillée dans la page de « la Jeune Equipe Parkinson » :

<http://www.fondation-neurodis.org/La-Jeune-Equipe-Parkinson.150.0.html>

L'objectif du projet est d'étudier les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent les comportements dits hypo- ou hyper- dopaminergiques, suite à l'altération du système dopaminergique tels qu'observés dans la maladie de Parkinson. Il vise à explorer de façon précise les réseaux neuronaux impliqués dans ces troubles et à poursuivre les avancées induites par la neurostimulation.

Sébastien Carnicella est un chercheur spécialisé dans les troubles de l'addiction. Il vient renforcer l'équipe dirigée par Marc Savasta au GIN. Grâce à des modèles animaux (rats et primates), son objectif est d'identifier les circuits neuronaux précis impliqués dans l'apparition des troubles neuropsychiatriques liés à un dysfonctionnement dopaminergique. Outre de nouvelles solutions pour le traitement de la maladie de Parkinson, ses recherches pourront permettre des avancées dans notre connaissance des mécanismes neuronaux qui sous-tendent d'autres maladies neuropsychiatriques comme les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ou les troubles du comportement alimentaire.

3) Chercheurs Post-Doctorants

Trois chercheurs post-doctorants ont été recrutés à la suite de l'appel d'offres 2008, dont vous retrouverez les biographies dans la page « Recruter des Jeunes Chercheurs » :

<http://www.fondation-neurodis.org/Recruter-des-Jeunes-Chercheurs.70.0.html>

- **Anne Wierinckx** a été recrutée le 1^{er} Décembre 2008 à l'UMR Inserm 842, dirigée par le Pr. Jérôme Honnorat à Lyon, puis comme Maître de Conférences à l'Université Lyon 1 le 1^{er} Septembre 2009. Au cours de ses neuf mois de chercheur post-doctorant Neurodis, comme depuis son recrutement universitaire elle a poursuivi sa recherche sur le rôle des progéniteurs myéloïdes dans les processus neuro-inflammatoires chroniques et sur l'identification de nouveaux marqueurs du pronostic des gliomes de bas grade.
- **Mélina Bégou** a été recrutée le 1^{er} Janvier 2009 dans l'équipe : 'Interactions des cellules gliales au cours du développement normal et pathologique du système nerveux central' au sein du GIE 'Génétique Reproduction et Développement' (GReD), dans l'équipe du Pr Odile Boesplug-Tanguy à Clermont-Ferrand. Son projet expérimental porte sur la possibilité de traiter les leucodystrophies liées à l'X par inactivation du gène PLP.
- **Elisabetta Monfardini**, a été recrutée le 2 Juin 2009 à l'Inserm U864 à Lyon dans l'équipe 'Espace et action multisensoriels' d'Alessandro Farné et Martine Meunier. Elle étudie en IRMf chez le singe les mécanismes cérébraux des phénomènes de compétition sensorielle uni- et pluri-modalitaire de façon à identifier leur rôle dans les syndromes de négligence observés après lésion cérébrale, en particulier vasculaire chez l'Homme.

III) PROCÉDURES D'APPEL D'OFFRES 2009

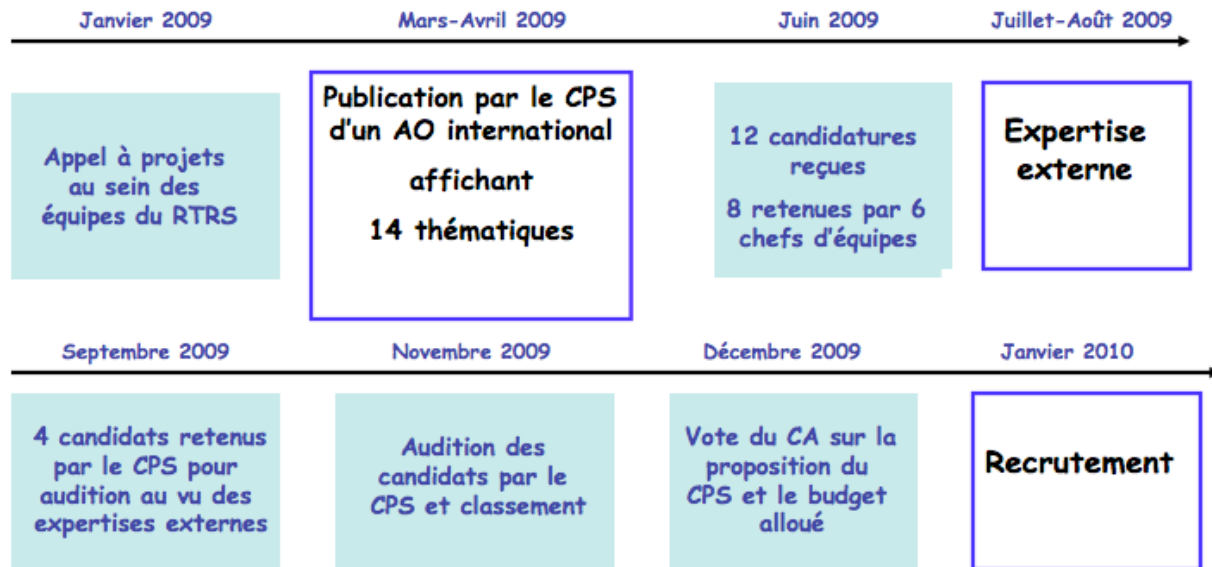
Les procédures adoptées pour le recrutement sur appel d'offres international des jeunes équipes et chercheurs Post-Doctorants sont résumées sur les diagrammes ci-dessous.

1) AO : Jeune équipe et jeune chercheur.

Contrairement à la procédure utilisée pour l'appel d'offres 2008 pour lequel le Comité de Pilotage Scientifique (CPS) avait fléchi la thématique 'Parkinson' sur le site de Grenoble un appel à projets fut lancé auprès de l'ensemble des équipes Neurodis et les thématiques proposées furent toutes affichées dans l'AO 2009. Les candidats étaient invités à discuter directement de leur projet avec les responsables d'équipes ayant fait une offre d'accueil d'une

jeune équipe. Les projets retenus par les directeurs d'équipe d'accueil ont été ensuite soumis à une expertise externe internationale. Cette modification de la procédure fut adoptée par le CPS afin d'ouvrir plus largement l'AO à des candidatures spontanées sur les thématiques cibles de la Fondation.

AO Jeune Equipe / Jeune Chercheur 2009, process



14 thématiques et équipes d'accueil proposées dans l'appel d'offres :

- Alzheimer disease and other dementias.** Neuroimaging for diagnosis & evaluation - Inserm U 821 (Lyon)
- Alzheimer disease & other dementias.** Pathophysiology - CRI GIN (Grenoble)
- Autism and Cognitive deficiency.** Impaired processing of Sensory information - CNRS-LyonI University UMR 5230 (Lyon) and CNRS-LyonI University UMR 5020 (Lyon)
- Biology of neural stem cells** - Inserm U846 (Lyon)
- Epilepsy.** Mechanisms and control of epileptogenesis and epileptic generators - CRI GIN (Grenoble)
- Fronto-striatal networks in primates.** Physiology of Normal & impaired Functions - Inserm U846 (Lyon)
- Functional Neuroimaging (TEP & MRI) in primates** - CNRS-LyonI University UMR 5229 (Lyon)
- Insomnia:** Experimental models & treatments - Inserm U628 (Lyon)
- NMR imaging:** new methods and applications in stroke & Alzheimer - CRI GIN (Grenoble)
- Motor Disability, Rehabilitation** - Inserm U864 (Lyon)
- Pain:** Mechanisms and innovative therapies in central Pain - Inserm U879 (Lyon)
- Pain:** Central monoamines systems in neuropathic pain - Inserm U766 (CI-Fd) and Inserm U929 (CI-Fd)
- Peripheral nerve repair:** Axon-Schwann cell interaction - Inserm U842 (Lyon-St-Etienne)
- Psychosis:** Experimental models, molecular biology, plasticity & pharmacology - CRI GIN (Grenoble)

12 candidatures ont été reçues qui concernaient six des thématiques proposées :

Alzheimer disease and other dementias.

Neuroimaging for diagnosis & evaluation - Inserm U 821 (Lyon)

Alzheimer disease & other dementias.

Pathophysiology - CRI GIN (Grenoble)

Biology of neural stem cells

Inserm U846 (Lyon)

Fronto-striatal networks in primates.

Physiology of Normal & impaired Functions - Inserm U846 (Lyon)

Insomnia:

Experimental models & treatments - Inserm U628 (Lyon)

Peripheral nerve repair:

Axon-Schwann cell interaction - Inserm U842 (Lyon-St-Etienne)

Le CPS a sélectionné quatre candidats au vu des avis d'experts extérieurs qui furent invités à présenter leur projet devant le CPS en séance plénière. Au terme de cette audition deux candidats furent retenus, dont les projets sont présentés plus bas.

2) AO : Chercheurs post-doctorants

La procédure utilisée pour l'AO 'Chercheurs Post-Doctorant' fut identique à celle suivie en 2008. Dans cette procédure l'expertise externe intervient avant la publication de l'AO. Au vu des avis d'experts le CPS a retenu les trois projets qui ont été proposés dans l'AO pour le recrutement de Chercheurs Post-doctorants.

AO Post-doctorant 2009, process



Les trois projets ouverts à recrutement furent les suivants :

UMR 5229 CNRS-UCBL, Lyon, Dir: Angela Sirigu

Bases neurales de la douleur sociale: Étude iEEG (co-financement Fondation APICIL)

4 candidats retenus, Italie (2), Roumanie, Argentine - Audition Octobre 2009

Inserm U 846, Lyon, Dir: Howard Cooper

Restauration de la vision chez le primate par transfection virale de la mélanopsine humaine : conversion des cellules ganglionnaires en capteurs photiques

3 candidats retenus, Canada, Maroc, Chine - Auditions Novembre 2009

Inserm U 846, Lyon, Dir: E. Procyk

Neurophysiologie des troubles non-moteurs induits par la dégénérescence lente dopaminergique et évaluation d'une thérapie cellulaire

2 candidats retenus, Royaume-Uni, France - Auditions Novembre 2009

Synthèse : La Fondation Neurodis a procédé au recrutement de 11 chercheurs sur ses deux premières années de fonctionnement. Comme indiqué sur les diagrammes ci-dessus les procédures d'AO international comportant une expertise externe durent une année entre l'appel à projets auprès des équipes de recherche affiliées à Neurodis et le recrutement effectif des candidats retenus. Ce délai semble difficilement compressible. Le tableau ci-dessous qui résume l'activité de recrutement de Neurodis depuis sa création montre que les appels d'offres Neurodis suscitent un intérêt croissant tant auprès des équipes rattachées à la Fondation que de la part des chercheurs candidats à un recrutement. La lisibilité de la Fondation reste cependant à consolider.

- Appels d'offre ouverts : **5** (3 en 2008, 2 en 2009)
- Chercheurs recrutés sur les AO 2008-2009 : **11**
- Projets soumis par les équipes : **46**
- Candidatures totales reçues : **78**
- Nationalités représentées : **22**
- Projets expertisés : **45**
- Experts extérieurs sollicités : **36**
- Délai de recrutement :

- Chaire : 15 mois; JE 2008 : 18 mois / JE 2009 : 12 mois
- Post-Doc 2008 : 10 mois / Post-Doc 2009 : 12 mois

Algerie	1	Iran	3
Allemagne	2	Italie	4
Angleterre	3	Japon	2
Argentine	2	Liban	1
Belgique	1	Maroc	3
Bulgarie	1	Mexique	1
Canada	2	Pologne	1
Chine	1	Roumanie	1
Espagne	2	Russie	6
France	19	Tunisie	2
Inde	19	Ukraine	1

IV) RECRUTEMENTS ET PROJETS FINANCÉS EN 2009

1) Équipe 'Alzheimer Disease' (GIN Grenoble)*

Le projet présenté par **Alain Buisson** a été retenu. Le candidat, de nationalité française, est âgé de 46 ans, il est Professeur des Universités et a créé en 2006 au Centre Cyceron de Caen une équipe travaillant sur l'étude de la pathologie synaptique en tant que dysfonctionnement neuronal précoce dans la maladie d'Alzheimer. L'obtention d'un contrat Jeune équipe Neurodis accompagne son installation à Grenoble.

L'approche proposée par Alain Buisson pour aborder les mécanismes de la maladie d'Alzheimer est originale. En effet si l'accumulation intracérébrale du peptide Abéta et de la protéine Tau est reconnue comme le marqueur histopathologique de la maladie, c'est bien la perte synaptique qui conditionne le déclin cognitif. L'objectif central du projet est d'identifier les modifications de l'actine du cytosquelette responsables des modifications synaptiques observées dans la maladie d'Alzheimer sous l'effet de l'accumulation du peptide Abéta et de la protéine Tau. Le travail sera effectué sur des modèles animaux reproduisant l'accumulation peptidique et protéique observée dans la maladie. Le projet devrait conduire à tester l'hypothèse que les molécules pharmacologiques bloquant la polymérisation de l'actine ou agissant sur d'autres étapes de régulation du cytosquelette pourraient aussi bloquer la dégénérescence des synapses excitatrices responsable du déficit cognitif.

** Alain Buisson ayant été recruté comme PU à l'université Grenoble I Neurodis n'a pas la charge de financer son salaire mais seulement les postes techniques et le fonctionnement de l'équipe. Il fut donc possible d'affecter le financement inutilisé au recrutement d'un jeune chercheur.*

2) Contrat (Jeune Chercheur) : Analyse des mécanismes neuronaux de la prise de décision et de son adaptation. (Institut Cellules Souches et Cerveau, U846 Inserm, Lyon, Direction : Dr Emmanuel Procyk)

Les mécanismes cognitifs associés aux réussites et aux échecs de la prise de décision passées mettent en jeu le cortex frontal et ses interactions avec le striatum. Ce processus de prise de décision adaptée fait actuellement l'objet d'importants enjeux dans le domaine de la recherche fondamentale. Appliquée à la recherche clinique, une meilleure connaissance de ces interactions fournira des informations essentielles dans l'élaboration de nouveaux traitements et dans le diagnostic des pathologies qui impliquent ces processus, qu'il s'agisse de l'addiction, de la dépression, des troubles obsessionnels compulsifs (TOC), ou de la maladie de Parkinson. La connaissance de la physiologie des réseaux fronto-striataux est ainsi en mesure de nous apporter des réponses concernant les pathologies affectant le processus de prise de décision adaptée. L'étude comparative de ces réseaux en situation saine, puis pathologique, peut notamment nous aider à découvrir de nouveaux marqueurs spécifiques à ces maladies et ouvrir ainsi la voie à de futures applications diagnostiques et thérapeutiques. C'est dans cette perspective que s'inscrit le projet de neurobiologie des décisions adaptées, soutenu par la Fondation Neurodis, qui propose grâce à l'étude des réseaux fronto-striataux par une approche utilisant l'IRM, appliquée parallèlement à l'homme et au primate, d'établir une cartographie fonctionnelle de ces réseaux.

Céline Amiez de nationalité française, âgée de 35 ans, Chercheur Associé au Montreal Neurological Institute (McGill University) où elle travaille depuis Janvier 2003 dans l'équipe du Dr Michael Petrides, a été recrutée par Neurodis pour s'intégrer à l'équipe travaillant sur le comportement des primates à l'Institut Cellules Souches et Cerveau dirigée par le Dr Henry Kennedy. Le projet consiste à étudier par l'électrophysiologie et l'IRM fonctionnelle la physiologie des circuits fronto-stiataux chez le primate et leur implication dans la prise de décision et la programmation de l'action. L'inactivation réversible de ces circuits et l'analyse des dysfonctionnements qui en résultent sont des étapes indispensables pour comprendre les troubles comportementaux associés et pour établir des modèles expérimentaux adaptés à l'étude de effets de la dégénérescence des cellules dopaminergiques qui caractérise la maladie de Parkinson.

Vous trouverez la biographie de Céline Amiez dans la page « Recruter des Jeunes Chercheurs » : <http://www.fondation-neurodis.org/Recruter-des-Jeunes-Chercheurs.70.0.html>

3) Contrats Chercheurs Post-Doctorants.

Trois candidats ont été retenus pour un recrutement en début d'année 2010 sur les thématiques suivantes :

Vous trouverez les biographies de nos trois nouveaux postdoctorants dans la page « Recruter des Jeunes Chercheurs » :

<http://www.fondation-neurodis.org/Recruter-des-Jeunes-Chercheurs.70.0.html>

- ***Bases neuronales de la douleur sociale : Étude par enregistrement EEG intracérébral*** (Centre de Neurosciences Cognitives UMR 5229 CNRS-UCB Lyon1, Direction : Dr Angela Sirigu)

La douleur sociale se définit comme une expérience émotionnelle de détresse qui est produite par la perception d'une distance psychologique anormale et/ou inattendue entre l'individu et un proche ou un groupe auquel il est habituellement intégré. Des études en IRMf chez l'Homme ont montré que certaines aires corticales activées lors de cette expérience émotionnelle sont les mêmes que celles activées par la douleur physique, en particulier l'insula et le gyrus cingulaire. La collaboration entre l'équipe d'Angela Sirigu et l'Unité de Stéréo-Électro-Encéphalographie (SEEG) de l'Hôpital Neurologique, où l'activité cérébrale des patients candidats à une chirurgie de l'Épilepsie est enregistrée au moyen d'électrodes intracérébrales, permet d'approcher la séquence temporelle des activations cérébrales associées à l'expérience de la douleur sociale du fait d'une résolution temporelle de l'ordre d'une milliseconde. Cette collaboration a déjà permis de montrer qu'une activité oscillatoire particulière se produit lors de la provocation d'une douleur sociale dans l'insula, le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal. La douleur sociale est produite au cours d'un jeu virtuel auquel le sujet participe et dont il est soudain exclu de façon inexplicable. Le projet vise à élucider si ce type d'activité est également observé lorsque le visage du partenaire de jeu identifié comme responsable de l'exclusion est présenté au sujet. De plus le projet vise à savoir si un conditionnement positif lié à la situation d'exclusion et qui rend celle-ci plus supportable modifie l'activation cérébrale. Ce projet est co-financé par Neurodis et la Fondation APICIL.

La candidate retenue sur ce projet est le Dr Lucia Carriero, de nationalité italienne, chercheur post-doctorant sur un contrat 'Marie Curie Experienced Researcher' au Max Planck Institute of Psychiatry de Munich.

- ***Restauration de la vision chez le primate par transfection virale de la mélanopsine humaine : Conversion des cellules ganglionnaires en capteurs photiques.*** (Institut Cellules Souches et Cerveau, U846 Inserm, Lyon, Direction : Dr Howard Cooper)

La perte des photorécepteurs rétiniens provoquée par les pathologies rétinienne dégénératives (rétinite pigmentaire, dégénérescences congénitales, DMLA, rétinopathie diabétique, etc.) prive le cerveau de l'information visuelle et conduit à une malvoyance ou une cécité irréversible. Nous proposons d'utiliser une approche de thérapie génique visant à transformer des cellules neuronales de la rétine normalement dépourvues de photosensibilité, en photorécepteurs sensibles à la lumière. La mélanopsine, découverte dans la rétine il y a moins de 10 ans, est un photopigment plus proche des photorécepteurs de la mouche et du calamar que des cônes et des bâtonnets de la rétine humaine. Quand ce photopigment est introduit dans une cellule quelconque (un fibroblaste, un oocyte de Xénope ou une cellule souche) la cellule devient sensible à la lumière et fonctionne comme un photo-détecteur autonome. Par le biais de vecteurs adéno-viraux (AAV), nous allons incorporer la mélanopsine dans les cellules ganglionnaires intactes d'une rétine privée de cônes et de bâtonnets afin de leur permettre de synthétiser la mélanopsine et de devenir sensible à la lumière. Ce type de vecteur viral est approuvé pour la thérapie génique chez l'Homme et de nombreux essais cliniques sont actuellement en cours pour traiter certaines maladies rétinienne. Si nos objectifs sont atteints, l'éventualité d'une thérapie par une simple injection pour restaurer la vision défaillante chez des patients atteints de pathologies rétinienne dégénératives n'est pas inconcevable.

Le candidat retenu sur ce projet est le Dr Guy Gingras, de nationalité canadienne, Chercheur post-doctorant au Département de Neurologie de l'Université de Pennsylvanie.

- ***Neurophysiologie des troubles non-moteurs induits par la dégénérescence lente dopaminergique et évaluation d'une thérapie cellulaire.*** (Institut Cellules Souches et Cerveau, U846 Inserm, Lyon, Direction : Dr Emmanuel Procyk)

Deuxième maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, connue pour les troubles moteurs qu'elle entraîne chez les personnes atteintes, est une maladie dite « progressive ». Durant les premières années de son évolution, le cerveau parvient à compenser la destruction des neurones dopaminergiques. Ce n'est que lorsque le nombre de neurones dégénérés franchit le seuil de 70% que les premiers troubles moteurs apparaissent. Par conséquent, l'apparition des premiers symptômes moteurs signifie un état de développement très avancé de la maladie.

Des symptômes dits « précoces » ont été mis en évidence par la recherche. C'est le cas des symptômes cognitifs non-moteurs liés aux dysfonctionnements des boucles fronto-striatales du cerveau. Indétectables par les techniques actuelles, ces symptômes, s'ils pouvaient être mis en évidence, seraient en mesure d'aider au diagnostic de la maladie dès son stade précoce. Leur connaissance permettrait également d'envisager de nouvelles voies thérapeutiques.

Pour suivre l'apparition de ces symptômes précoces, l'équipe d'Emmanuel Procyk a développé une méthode de recherche innovante. Elle consiste à enregistrer les évolutions de l'activité cérébrale chez des singes entraînés et soumis à des faibles doses de MPTP.

L'utilisation de faibles doses de cette neurotoxine permet de recréer les phases précoces de la maladie de Parkinson ; puis, de mettre en évidence par enregistrements, les « marqueurs » neurophysiologiques caractéristiques des symptômes précoces de la maladie et analyser leur évolution en phase précoce. A titre d'exemple, un schéma oscillatoire répété et isolable sur un relevé EEG peut être considéré comme un « marqueur ». Une fois identifiés, ces marqueurs permettent de suivre l'évolution de la maladie, avant même que n'apparaissent les premiers symptômes moteurs. Ils permettront également de mieux appréhender les nouvelles méthodes thérapeutiques, telles que la thérapie cellulaire réalisée par une greffe intracérébrale de cellules souches modifiées pour synthétiser la Dopamine.

Le candidat retenu sur ce projet est le Dr Charles Wilson, de nationalité britannique, Chercheur Post-Doctorant au University College Oxford dans l'équipe dirigée par le Pr. D Gaffan.

V) CONCLUSIONS

L'année 2009 a permis à la Fondation Neurodis d'entrer dans sa phase de plein régime avec 10 chercheurs en poste dès le début de 2010. Les recrutements 2009 ont été effectués sur des appels d'offre plus ouverts que ceux publiés en 2008 ce qui a augmenté leur attractivité. Malgré cette ouverture les objectifs scientifiques prioritaires définis dans le contrat d'objectifs de la Fondation ont été respectés avec, en plus des thématiques affichées dans le projet initial de la Fondation, deux initiatives l'une portant sur la maladie d'Alzheimer et l'autre sur les pathologies rétiniennes dégénératives ; la première répond aux priorités de santé publique et la seconde aux objectifs de recherche translationnelle sur le handicap neurosensoriel propres à la Fondation. Dans son rapport le Conseil Scientifique International a préconisé à la fois un pilotage scientifique plus resserré, considérant comme pléthorique un Comité de Pilotage Scientifique de 21 membres, et une ouverture encore plus large des appels d'offres à des projets originaux n'entrant pas nécessairement dans les thèmes de recherche actuels des équipes rattachées au réseau Neurodis. La prise en compte de ces préconisations supposerait que la Fondation dispose d'une autonomie beaucoup plus importante et de moyens de fonctionnement pérennes que le niveau de financement actuel ne permet pas d'envisager à court terme.