

*Les neurosciences lilloises*

*Une ambition collective*

# *Les neurosciences lilloises*

## *Une ambition collective*

- ✓ Perspective historique
- ✓ De DN2M au Lille Neurosciences center
- ✓ Trois dynamiques collectives
  - Distalz
  - Licend
  - Vascog
- ✓ Un environnement méthodologique favorable
  - CIC & Cure
  - Plateforme d'imagerie du vivant



2007



2006



2003

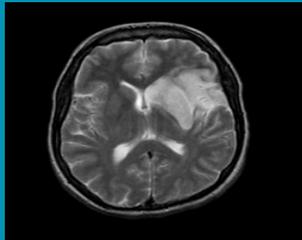
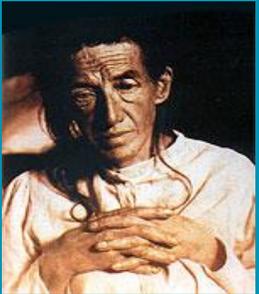


2010

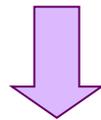




## Maladies neurologiques



## Maladies mentales



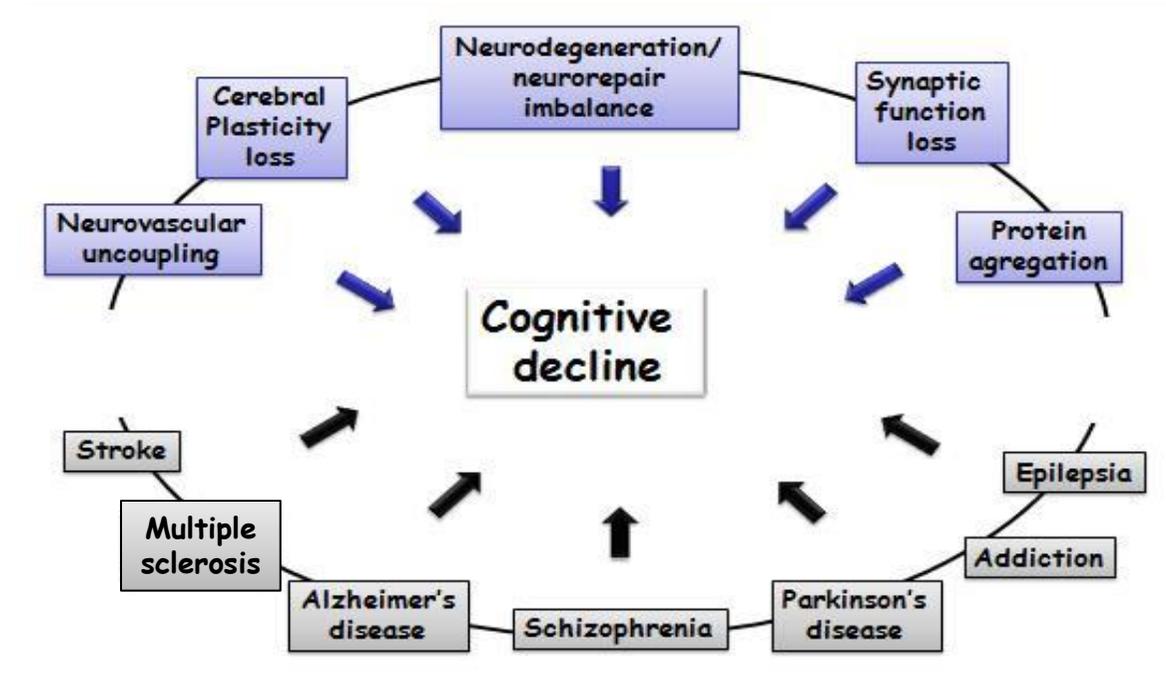
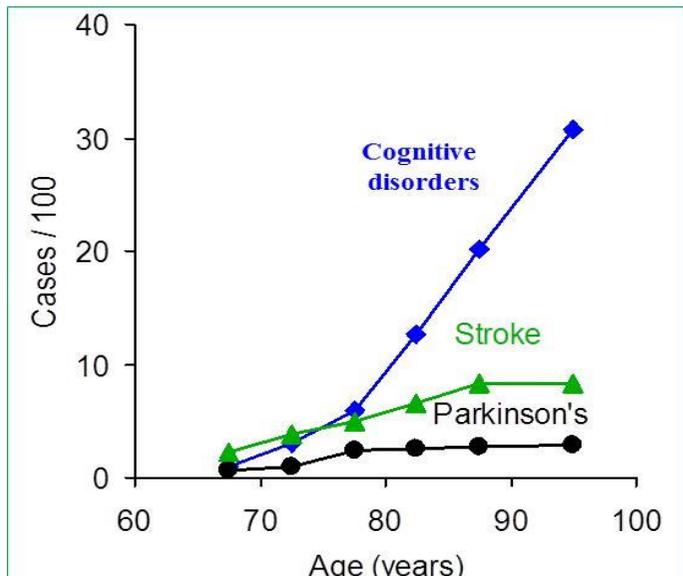
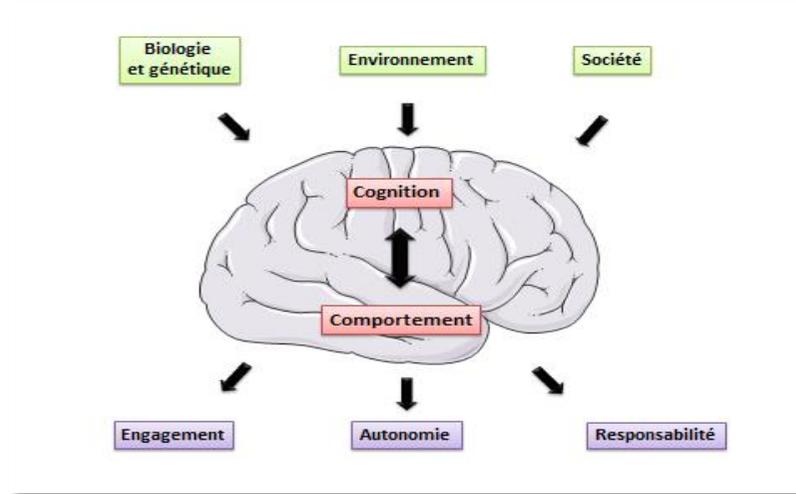
Modifications cognitives et psycho-comportementales

⇒ *Démence*

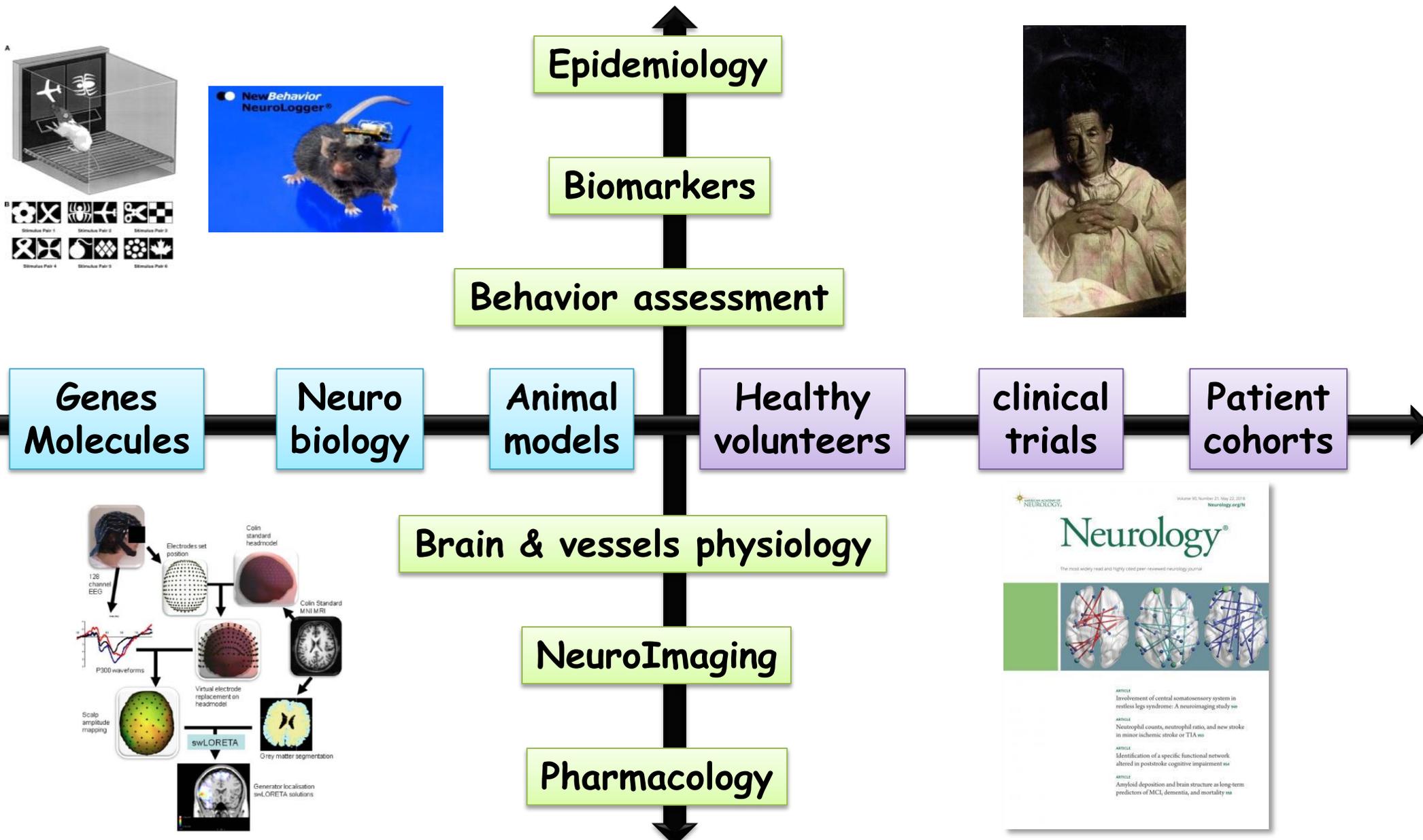


DN2M

# A translational, transnosographic and multimodal approach of neurosciences and cognitive disorders



# A favourable local context through a complete methodological approach





2003

2006

2007



2010



2011

Contrat quinquennal



2014



2015

2016

2018

Lille Neurosciences



Precidiab



# SFR DN2M : Bilan 2013-2017



## Détail par entité

Code	Libellé	Nb. chercheurs	Score	Nb. publications
U1171	U1171 Troubles cognitifs dégéné	49	3374	146
UMR 9193	UMR 9193 Laboratoire Sciences	65	3096	128
UMR-S 1172	UMR-S 1172 Centre de Recher	52	2678	123
U1167	U1167 Facteurs de risque et dét	14	780	34
Hors tutelle Lille 2	Chercheurs Lille 2 affecté à une	8	644	33
QP EA 4559	(Quinquennal Précédent) EA 45	43	568	23

## Mesh Terms

Libellé	Nombre	Major topic
Antineoplastic Agents	46	35
Obesity	45	34
→ Alzheimer Disease	40	33
Esophageal Neoplasms	30	30
→ Stroke	35	28
Crohn Disease	28	27
Diabetes Mellitus, Type 2	28	26
Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols	35	26
→ Parkinson Disease	26	25
Adenocarcinoma	30	25



*Lille Neurosciences*

**U1167**  
*P Amouyel*

**U1171**  
*R Bordet*

**U1172**  
*L Buée*

**U995**  
*P Vermersch*

*Genomic  
Transcriptomic  
Epidemiology  
Bioinformatic  
Models  
Cell biology*

*Neurology  
Psychiatry  
Pharmacology  
Imaging  
Neurophysiology  
Animal  
Cognition  
Behavior*

*Neurobiology  
Animal  
Transcriptomic  
Proteomic  
Cell biology  
Electrophysiology  
Histology  
Drug discovery*

*Immunology  
Animal  
Vision  
Imaging  
Behavior*

**U9193**  
*Y Coello  
P Thomas*

*Psychiatry  
Psychology  
Vision  
Imaging  
Social*

*Public Health*

*Human & social  
sciences*

# *Les neurosciences lilloises*

## *Une ambition collective*

- ✓ Perspective historique
- ✓ De DN2M au Lille Neurosciences center ← 
- ✓ Trois dynamiques collectives
  - Distalz
  - Licend
  - Vascog
- ✓ Un environnement méthodologique favorable
  - CIC & Cure
  - Plateforme d'imagerie du vivant

**U1171  
R Bordet**

*Neurology  
Psychiatry  
Pharmacology  
Imaging  
Neurophysiology  
Animal  
Cognition  
Behavior*

**U1172  
L Buée**

*Neurobiology  
Animal  
Transcriptomic  
Proteomic  
Cell biology  
Electrophysiology  
Histology  
Drug discovery*

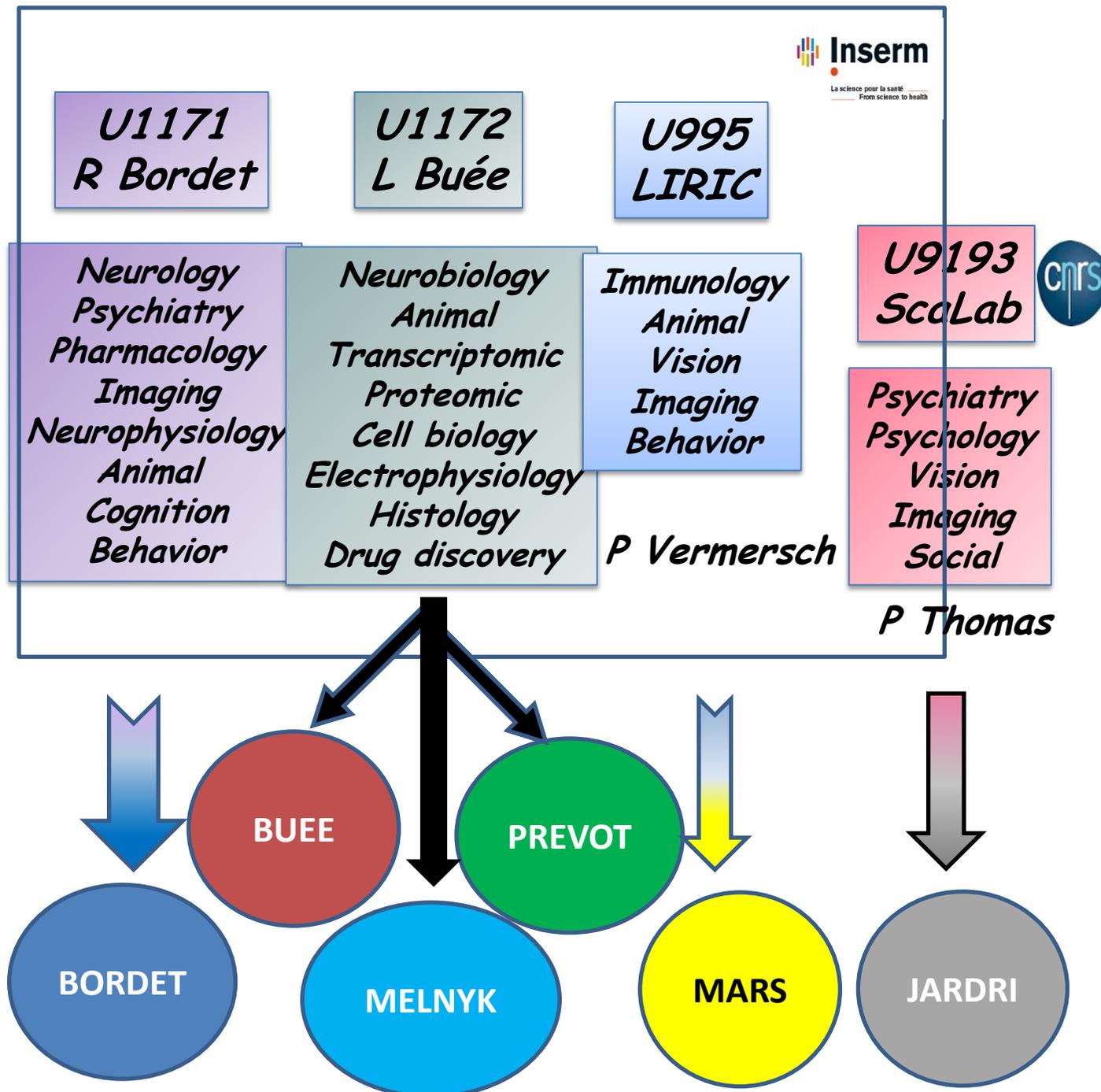
**U995  
LIRIC**

*Immunology  
Animal  
Vision  
Imaging  
Behavior*

**U9193  
ScaLab**



*Psychiatry  
Psychology  
Vision  
Imaging  
Social*

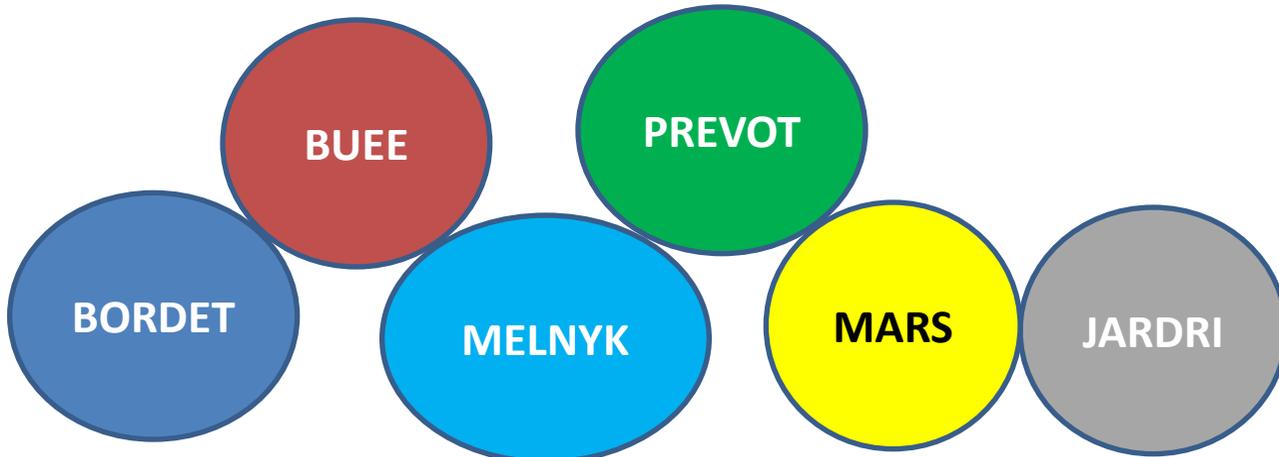


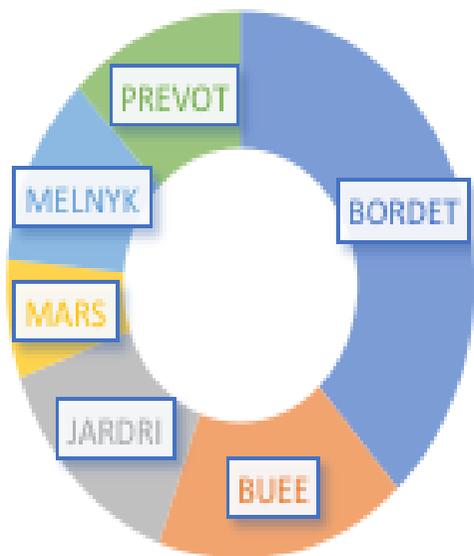
**U995  
LIRIC**

**U9193  
ScaLab**



*Lille Neurosciences*





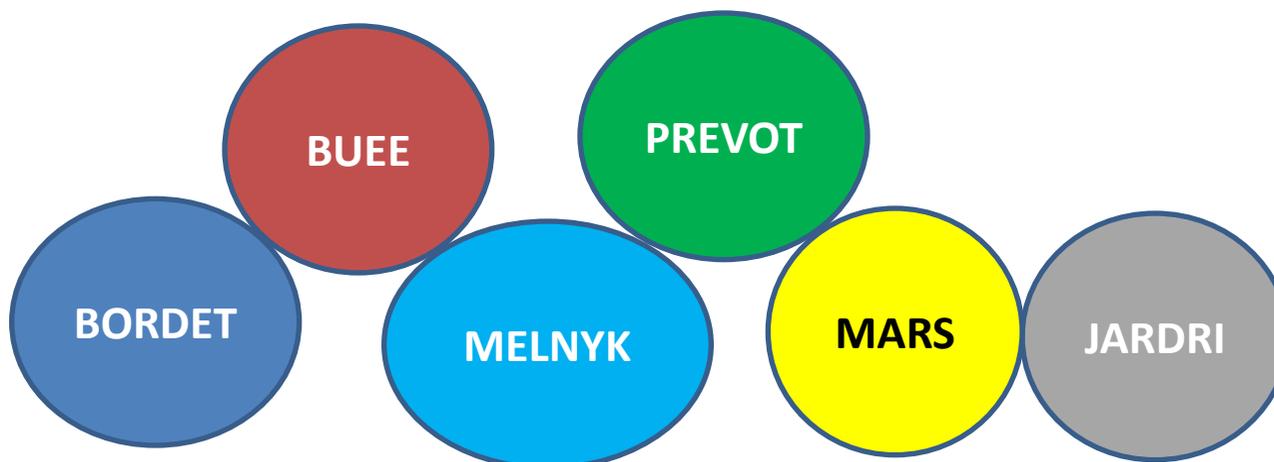
**Mobilité:** 1 CR CNRS (Virginie Mattot) 2018  
 1 DR CNRS (Muriel Boucart) 2018  
 1 CR Inserm (Nacim Betrouni) 2016  
 1 CR Inserm (Lennart Mars) 2015...

**Recrutement:**

1 CR Inserm Maxime Bertoux 2018  
 1 MCF Chaire d'Excellence Inserm Sophie Halliez 2016  
 1 MCF Jean-Marc Taymans 2017...



*Lille Neurosciences*



Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille



# Degenerative and vascular cognitive disorders (Régis BORDET, PU-PH)



Special Section: Vascular Contributions to Alzheimer's Disease  
STROKOG (stroke and cognition consortium): An international consortium to examine the epidemiology, diagnosis, and treatment of neurocognitive disorders in relation to cerebrovascular disease

Permdinder S. Sachdev<sup>1,2,3,4</sup>, Jessica W. Lo<sup>5</sup>, John D. Crawford<sup>6</sup>, Lisa Mellon<sup>7</sup>, Anne Hickey<sup>8</sup>, David Williams<sup>9</sup>, Régis Bordet<sup>1</sup>, Anne-Marie Mendyk<sup>6</sup>, Patrick Gelé<sup>1</sup>, Dominique Deplanque<sup>1</sup>, Hee-Joon Bae<sup>10</sup>, Jae-Sung Lim<sup>11</sup>, Amy Brodtmann<sup>12</sup>, Emilio Werden<sup>13</sup>, Toby Cumming<sup>14</sup>, Sebastian Köhler<sup>15</sup>, Frans R. J. Verhey<sup>16</sup>, Yan-Hong Dong<sup>17,18,19</sup>, Hui Hui Tan<sup>20,21</sup>, Christopher Chen<sup>22</sup>, Xu Xin<sup>23</sup>, Raj N. Kalaria<sup>24</sup>, Louise M. Allan<sup>25</sup>, Rufus O. Akinyemi<sup>26</sup>, Adesola Ogumiyi<sup>27</sup>, Aleksandra Klimkiewicz-Mrowiec<sup>28</sup>, Martin Dichgans<sup>29,30</sup>, Frank A. Wollenweber<sup>31</sup>, Vera Zietemann<sup>32</sup>, Michael Hoffmann<sup>33</sup>, David W. Desmond<sup>34</sup>, Thomas Lindén<sup>35,36</sup>, Christian Blomstrand<sup>37</sup>, Björn Fagerberg<sup>38</sup>, Ingmar Skoog<sup>39</sup>, Olivier Godefroy<sup>40</sup>, Mélanie Barbay<sup>41</sup>, Martine Roussel<sup>42</sup>, Byung-Chul Lee<sup>43</sup>, Kyung-Ho Yu<sup>44</sup>, Joanna Wardlaw<sup>45</sup>, Stephen J. Makin<sup>46</sup>, Fergus N. Doubal<sup>47</sup>, Francesca M. Chappell<sup>48</sup>, Velandai K. Srikanth<sup>49</sup>, Amanda G. Thrift<sup>50</sup>, Geoffrey A. Donnan<sup>51</sup>, Nagaendran Kandiah<sup>52</sup>, Russell J. Chandler<sup>53</sup>, Xuling Lin<sup>54</sup>, Charlotte Cordonnier<sup>55</sup>, Solene Moulin<sup>56</sup>, Costanza Rossi<sup>57</sup>, Behnam Sabayan<sup>58</sup>, David J. Stott<sup>59</sup>, J. Wouter Jukema<sup>60</sup>, Susanna Melkas<sup>61</sup>, Hanna Jokinen<sup>62</sup>, Timo Erkinjuntti<sup>63</sup>, Vincent C. T. Mok<sup>64,65</sup>, Adrian Wong<sup>66,67</sup>, Bonnie Y. K. Lam<sup>68,69</sup>, Didier Leys<sup>70</sup>, Hilde Hénon<sup>71</sup>, Stéphanie Bombois<sup>72</sup>, Darren M. Lipnicki<sup>73</sup>, Nicole A. Kochan<sup>74</sup>



ORIGINAL RESEARCH COMMUNICATION  
Targeting Chelatable Iron as a Therapeutic Modality in Parkinson's Disease

David Devos<sup>1,2\*</sup>, Caroline Moreau<sup>2,3\*</sup>, Jean-Christophe Devojian<sup>3,4</sup>, Jérôme Kluzs<sup>5</sup>, Maud Petrait<sup>3,6</sup>, Charlotte Laïoux<sup>7</sup>, Aurélie Jonniaux<sup>7,8</sup>, Gilles Ryckewaert<sup>7,9</sup>, Guillaume Garçon<sup>7</sup>, Nathalie Rouas<sup>7</sup>, Alain Duhamel<sup>9</sup>, Patrice Jessendy<sup>9</sup>, Kathy Dujardin<sup>10</sup>, Florent Auger<sup>11,12</sup>, Laura Ravas<sup>12,13</sup>, Lucie Hopes<sup>14</sup>, Guillaume Groliez<sup>15</sup>, Wance Firdaus<sup>15</sup>, Bernard Sabonnieri<sup>16</sup>, Isabelle Strub-Williams<sup>16</sup>, Noel Zahrt<sup>17</sup>, Alain Destèbe<sup>18</sup>, Jean-Christophe Corvol<sup>18</sup>, Dominik Pohl<sup>19,20</sup>, Marcel Leist<sup>21,22</sup>, Christian Rose<sup>23</sup>, Luc Delépine<sup>24</sup>, Philippe Marchetti<sup>25</sup>, Z. Ioan Căbăncă<sup>26\*</sup> and Regis Bordet<sup>3</sup>

## Towards a multidisciplinary, transnosographic and translational strategy to explore pathophysiology and pharmacological targets in degenerative and vascular cognitive disorders



### 1. Preclinical and clinical modelisation

- a. Cognitive and behavioural dysfunctions
- b. Pathological processes

### 2. Pathophysiological mechanisms

- a. Molecular & cell mechanisms
- b. Neural & functional basis

### 3. Pharmacological development

- a. Symptomatic approaches
- b. Disease-modifying strategies





# PSY (Renaud JARDRI, PU-PH Delphine PINS, CR1 CNRS)

## AXE 1. HALLUCINATIONS & ILLUSIONS

### Question:

Comment les **hallucinations** émergent-elles à la conscience?

Quels sont les mécanismes de perte de vulnérabilité aux **illusions** dans les pathologies psychiatriques?

Quels sont les liens entre **hallucinations et illusions**?

## AXE 3. SAILLANCE & BIAIS

### Question:

Comment la représentation des **conséquences plausibles d'un stimulus** influencent-elles les interactions avec l'environnement?

Troubles de l'anticipation dans les **addictions** et les syndromes **post-traumatiques**

## AXE 2. FAMILIARITÉ & CONSCIENCE

### Question:

Quel est le retentissement des **troubles de l'accès à l'information implicite et explicite** sur les **pathologies mentales et neurologiques**?

## AXE 4. SENSIBILITÉ À L'ENVIRONNEMENT

### Question:

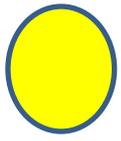
Comment l'étude de la **neuroplasticité** peut aider à mieux comprendre et traiter les troubles psychiatriques?

## AXE 5. INTERACTIONS

### Question. SOCIALES

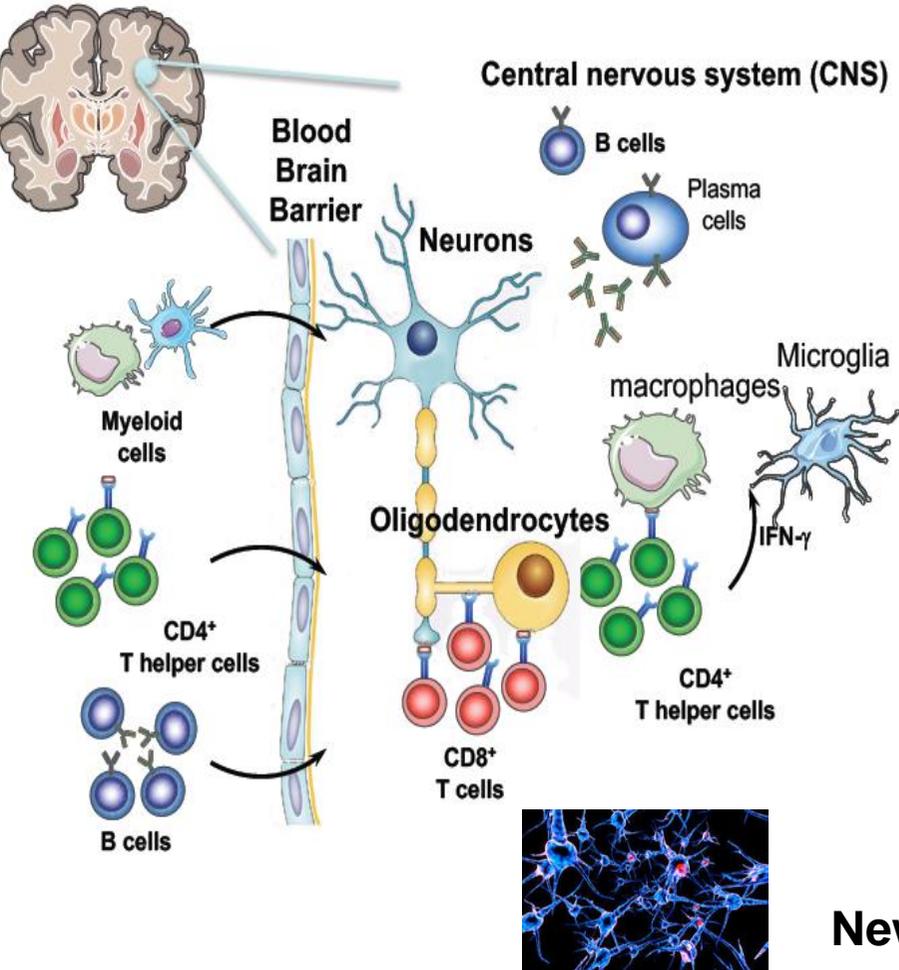
Par quels mécanismes les **interactions sociales** contribuent à l'émergence et au maintien de troubles





# NEMESIS (Lennart MARS, CR1 Inserm)

## Lesion formation in Multiple Sclerosis



1. What are the cell mechanisms in lesion formation and regulation
2. What drives disease chronicity
3. How to ameliorate the clinical management of multiple sclerosis

New emerging team

SANOFI GENZYME 





# Onco- and neurochemistry (Patricia MELNYK, PR)

## CNS diseases

- A<sub>2A</sub> receptor antagonists
- Sigma-1 ligands
- Proteostasis modulators

## Cancer

- Anti-mitotic agents
- Protein-protein interactions modulators (Muc4-ErbB2, YAP-TEAD)

## Chemical synthesis

## Photochemistry /Spectroscopy

- Long term collaboration with Servier : Agomelatin approved in 2008

- AlzProtect started in 2008 

Today : AZP2006 ending clinical phase I (development of the drug "AZP2006" for the treatment of **Progressive Supranuclear Palsy (PSP) in Phase II clinical trials** )

- Collaboration w **SANOFI GENZYME**  : Sigma-1 project with NEMESIS team

- Patents : 7 (+ 2 under writing)

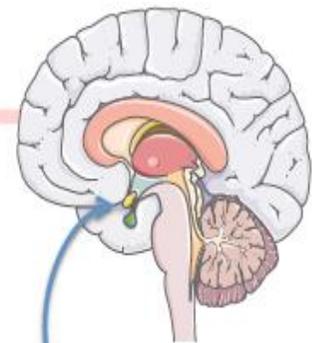
4 with AlzProtect as co-app  
1 license for AlzProtect  
1 licence under study with Genzyme



# Development & plasticity of the postnatal brain (Vincent PREVOT, DR1 Inserm)

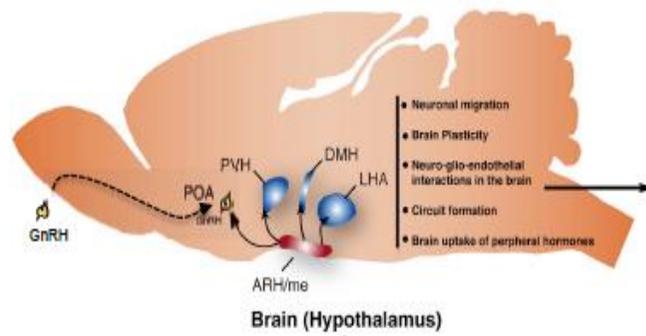


## Specific aims



### Translational research: from animal models to humans

## Contrôle central de l'alimentation et la reproduction



- Infertility
- Obesity
- Type 2 Diabetes
- Neurodegenerative diseases



nature neuroscience

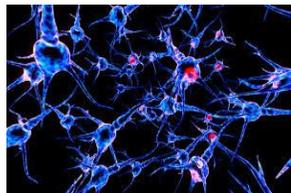
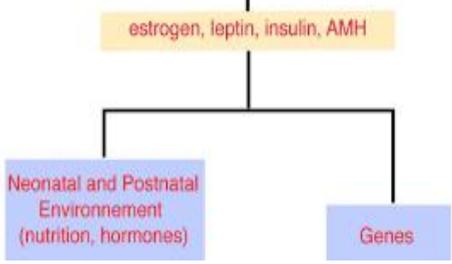
### A microRNA switch regulates the rise in hypothalamic GnRH production before puberty

Andrea Messina<sup>1,2,8</sup>, Fanny Langlet<sup>1-3,9</sup>, Konstantina Chachlaki<sup>1,2,9</sup>, Juan Roa<sup>4-6,9</sup>, Sowmyalakshmi Rasika<sup>7</sup>, Nathalie Jouy<sup>1,2</sup>, Sarah Gallet<sup>1,2</sup>, Francisco Gaytan<sup>4-6</sup>, Jyoti Parkash<sup>1,2,8</sup>, Manuel Tena-Sempere<sup>4-6</sup>, Paolo Giacobini<sup>1,2</sup> & Vincent Prevot<sup>1,2</sup>



### Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood

Brooke Tata<sup>1,2,9</sup>, Nour El Houda Mimouni<sup>1,2,9</sup>, Anne-Laure Barbotin<sup>1,3</sup>, Samuel A. Malone<sup>1,2</sup>, Anne Loyens<sup>1,2</sup>, Pascal Pigny<sup>2,4</sup>, Didier Dewailly<sup>1,2,5</sup>, Sophie Catteau-Jonard<sup>1,2,5</sup>, Inger Sundström-Poromaa<sup>6</sup>, Terhi T. Pitlonen<sup>7</sup>, Federica Dal Bello<sup>8</sup>, Claudio Medana<sup>8</sup>, Vincent Prevot<sup>1,2</sup>, Jerome Clasadonte<sup>1,2,10</sup> and Paolo Giacobini<sup>1,2,10\*</sup>





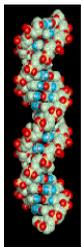
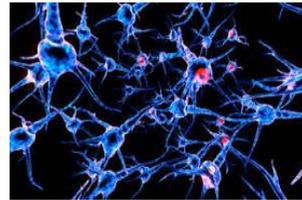
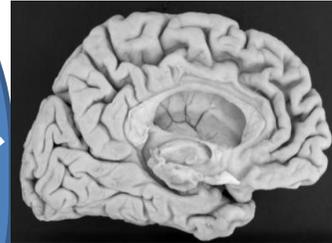
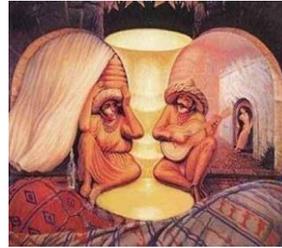
# Alzheimer & Tauopathies (Luc Buée, DR1 CNRS)

Tau pleiotropic protein

- A. Regulation of MAPT, the tau gene
- B. New perspectives on Tau functions
- C. Modulation of tau pathology
- D. Translational research: diagnosis and therapy

Experimental models

Biomarkers Therapeutics



Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille

Alzheimer's & Dementia (2018) 1-11

Alzheimer's  
&  
Dementia

Brief Definitive Report

Featured Article

Plasma amyloid levels within the Alzheimer's process and correlations with central biomarkers

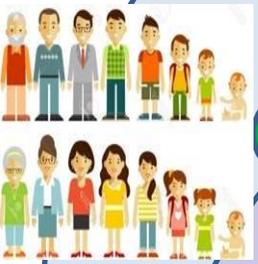
Olivier Hanon<sup>a,b,\*</sup>, Jean-Sébastien Vidal<sup>a,b</sup>, Sylvain Lehmann<sup>c</sup>, Stéphanie Bombois<sup>d,e</sup>, Bernadette Allinquant<sup>f</sup>, Jean-Marc Tréluyer<sup>g</sup>, Patrick Gele<sup>h,i</sup>, Christine Delmaire<sup>d,e</sup>, Frédéric Blanc<sup>j,k</sup>, Jean-François Mangin<sup>l</sup>, Luc Buée<sup>h,i</sup>, Jacques Touchon<sup>m</sup>, Jacques Hugon<sup>n,o</sup>, Bruno Vellas<sup>p</sup>, Evelyne Galbrun<sup>q</sup>, Athanase Benetos<sup>r</sup>, Gilles Berrut<sup>s</sup>, Elèna Paillaud<sup>t</sup>, David Wallon<sup>u,v</sup>, Giovanni Castelnovo<sup>w</sup>, Lisette Volpe-Gillot<sup>x</sup>, Marc Paccalin<sup>y</sup>, Philippe-Henri Robert<sup>z</sup>, Olivier Godefroy<sup>aa</sup>, Thierry Dantoine<sup>bb</sup>, Vincent Camus<sup>cc,dd</sup>, Joël Belmin<sup>ee,ff</sup>, Pierre Vandel<sup>gg,hh</sup>, Jean-Luc Novella<sup>ii,jj</sup>, Emmanuelle Duron<sup>ab</sup>, Anne-Sophie Rigaud<sup>ab</sup>, Suzanna Schraen-Maschke<sup>hi,i</sup>, Audrey Gabelle<sup>mi,l</sup>, on behalf of the BALTAZAR study group



JEM

## Tau deletion promotes brain insulin resistance

Elodie Marciniak,<sup>1,2\*</sup> Antoine Leboucher,<sup>1,2\*</sup> Emilie Caron,<sup>1\*</sup> Tariq Ahmed,<sup>3,8\*</sup> Anne Tailleux,<sup>4\*\*</sup> Julie Dumont,<sup>2,5\*\*</sup> Tarik Issad,<sup>6\*\*</sup> Ellen Gerhardt,<sup>7\*\*</sup> Patrick Pagesy,<sup>6</sup> Margaux Vileno,<sup>1,2</sup> Clément Bournonville,<sup>1,2</sup> Malika Hamdane,<sup>1,2</sup> Kadiombo Bantubungi,<sup>4</sup> Steve Lancel,<sup>4</sup> Dominique Demeyer,<sup>1,2</sup> Sabiha Eddarkaoui,<sup>1,2</sup> Emmanuelle Vallez,<sup>4</sup> Didier Vieau,<sup>1,2</sup> Sandrine Humez,<sup>1,2</sup> Emilie Faivre,<sup>1,2</sup> Benjamin Grenier-Boley,<sup>2,5</sup> Tiago E. Outeiro,<sup>7</sup> Bart Staels,<sup>4</sup> Philippe Amouyel,<sup>2,5</sup> Detlef Balschun,<sup>3</sup> Luc Buée,<sup>1,2\*\*\*</sup> and David Blum<sup>1,2\*\*\*</sup>



Neuroend  
V. Prévot



CI2C



Cog Vas  
R. Bordet



PSY  
R. Jardri



CI2C

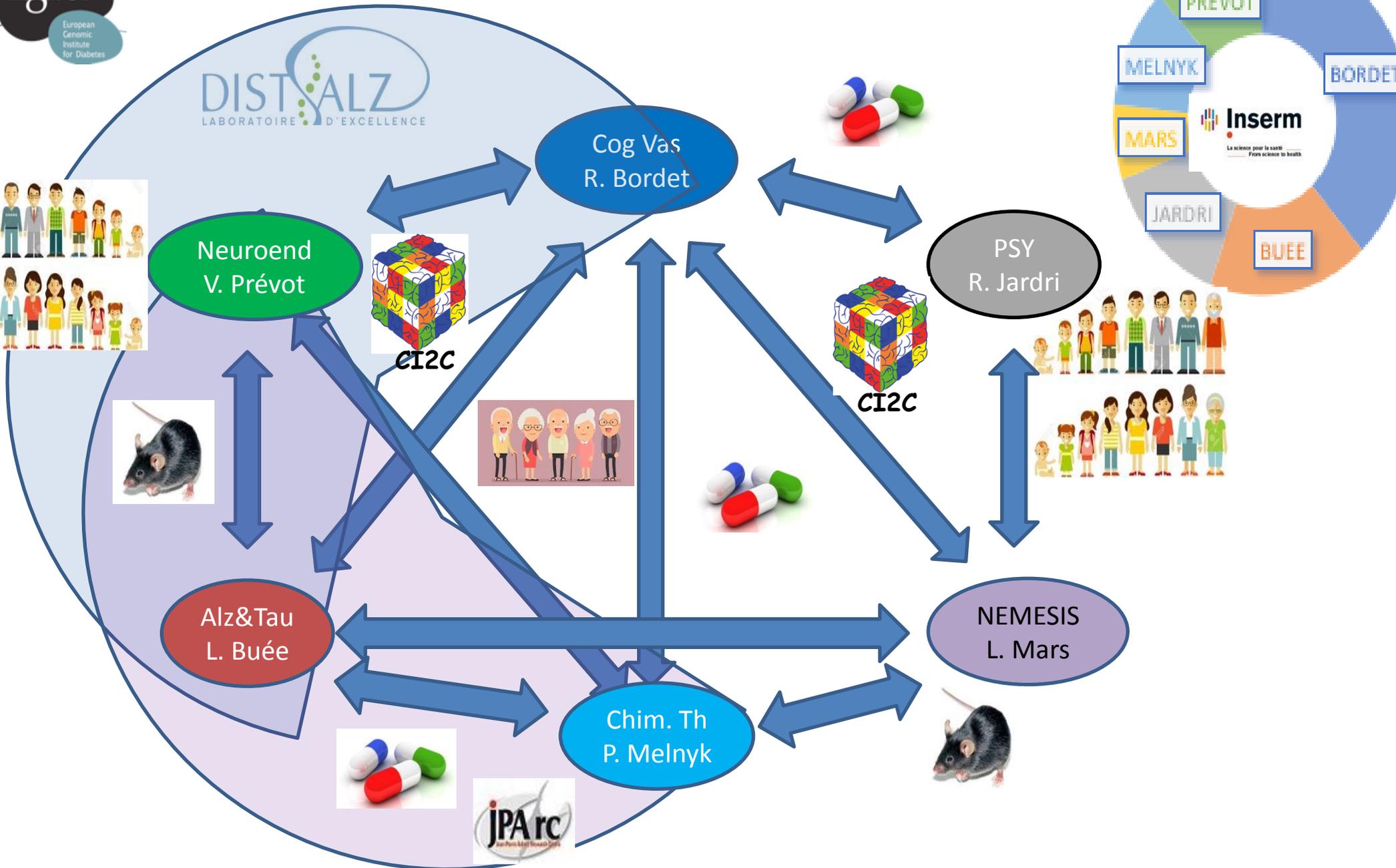


Alz&Tau  
L. Buée



NEMESIS  
L. Mars

Chim. Th  
P. Melnyk



# *Les neurosciences lilloises*

## *Une ambition collective*

- ✓ Perspective historique
- ✓ De DN2M au Lille Neurosciences center
- ✓ Trois dynamiques collectives
  - Distalz 
  - Licend
  - Vascog
- ✓ Un environnement méthodologique favorable
  - CIC & Cure
  - Plateforme d'imagerie du vivant

# Objectives

---



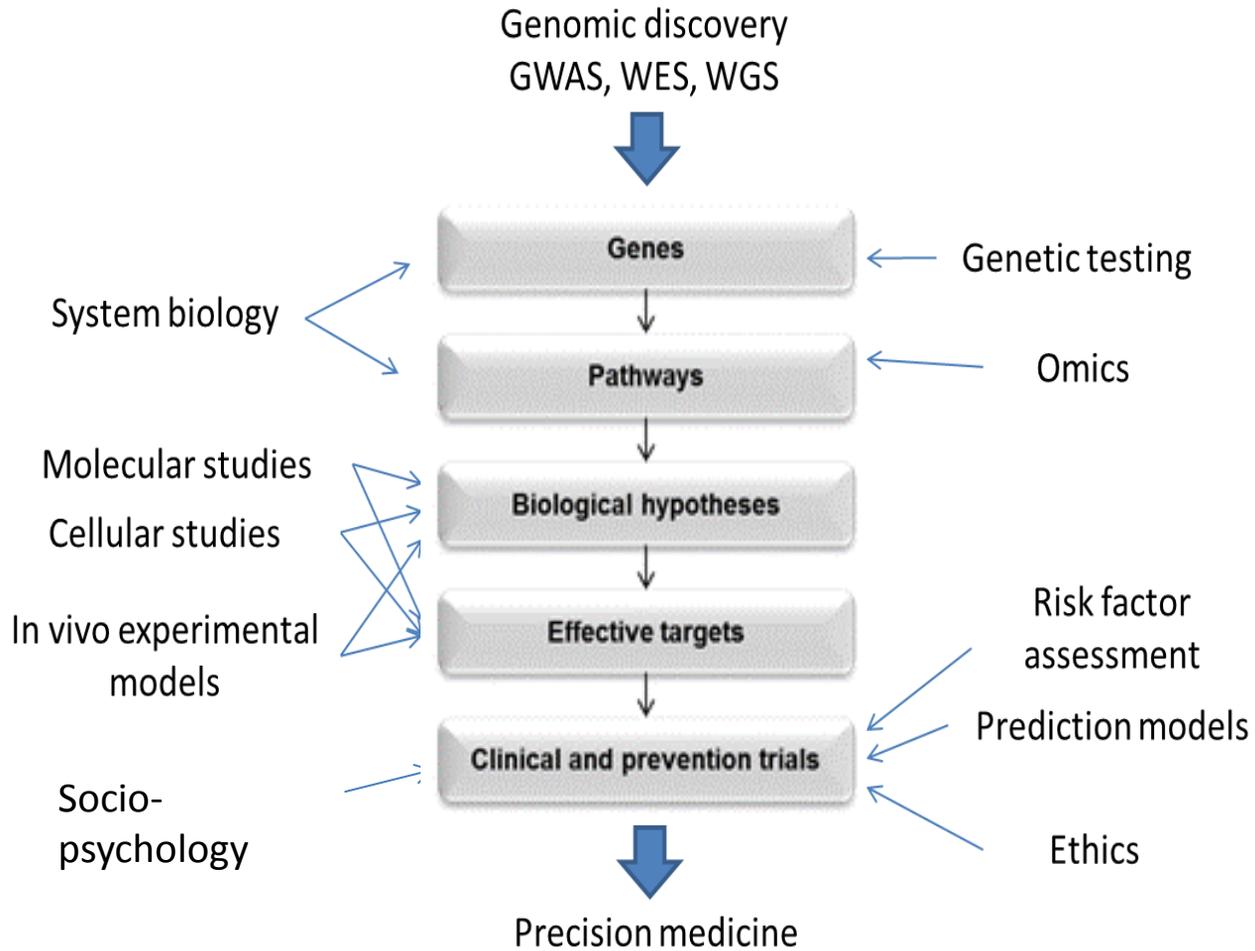
1. **to explore** current and new hypotheses involved in the AD pathophysiological process, including amyloid and Tau-related pathways, especially **in regard to new genetic findings** emerging from genomic research
2. **to derive** from this knowledge new biological clues that will be developed as **potential biomarkers** and **putative drug targets**.
3. Moreover, the **transdisciplinary approach** of DISTALZ will allow to **set up the biological, clinical, social and ethical bases of clinical trials** aimed at recruiting individuals or patients with the highest AD risk, identified thanks to a sophisticated battery of biomarkers, years before any conversion to AD.



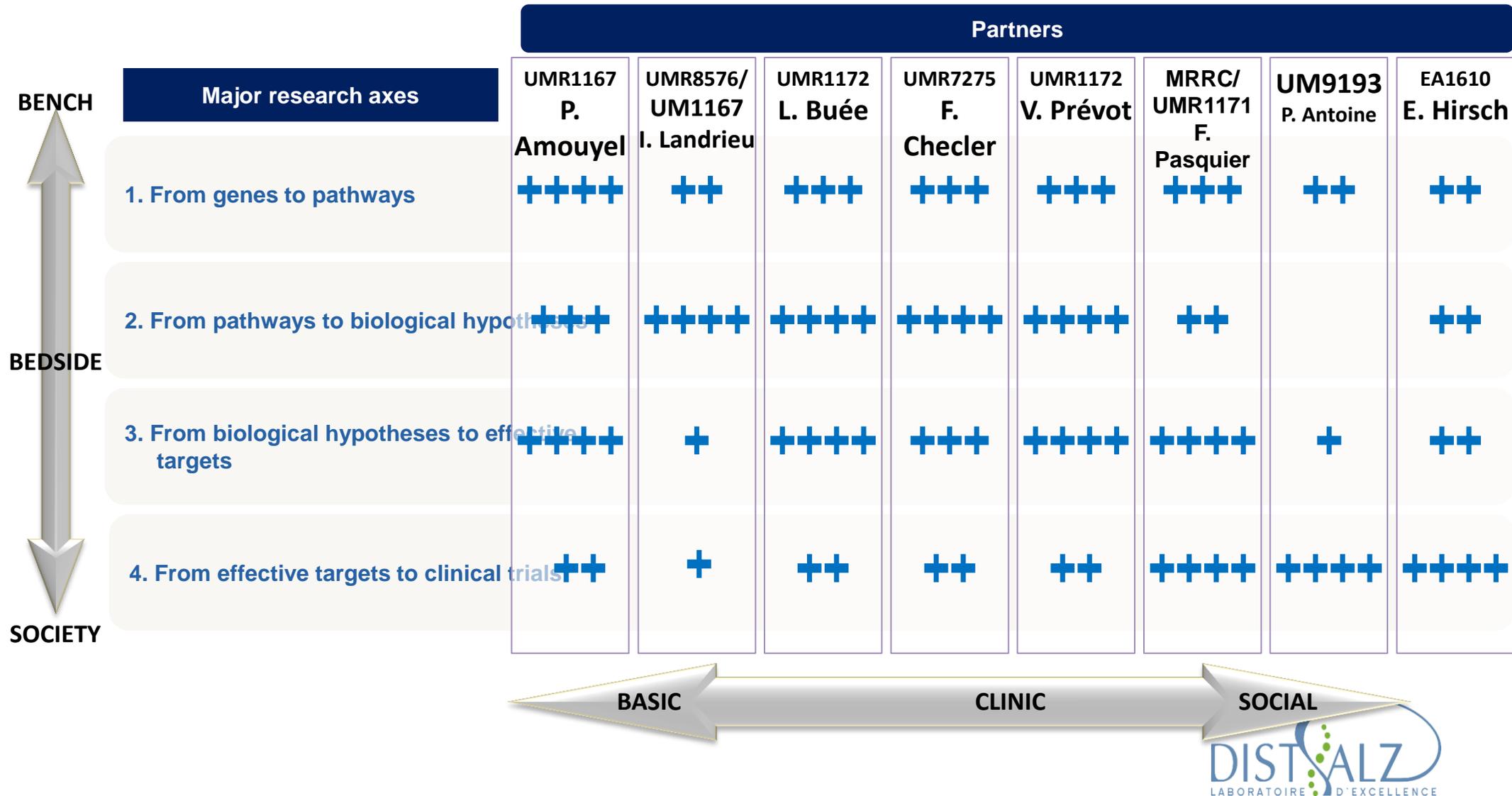
1. Labex 2<sup>nd</sup> wave = February 13th, 2012
2. Budget = from 21.5M€ to 12.0M€
3. Date of delivery of first fundings = July 26th, 2012
4. Kick off meeting = September 25th, 2012
5. Change of coordinating organisation = January 29th, 2013
6. SAB meeting = Nov 14-15th, 2014 ; June 20-22, 2016 ; January 24-26, 2018
7. Change of coordinating organisation = January 1st, 2018, I-site
8. End of the project = December 31st, 2022



# Diversity of approaches



# Cross-disciplinarity

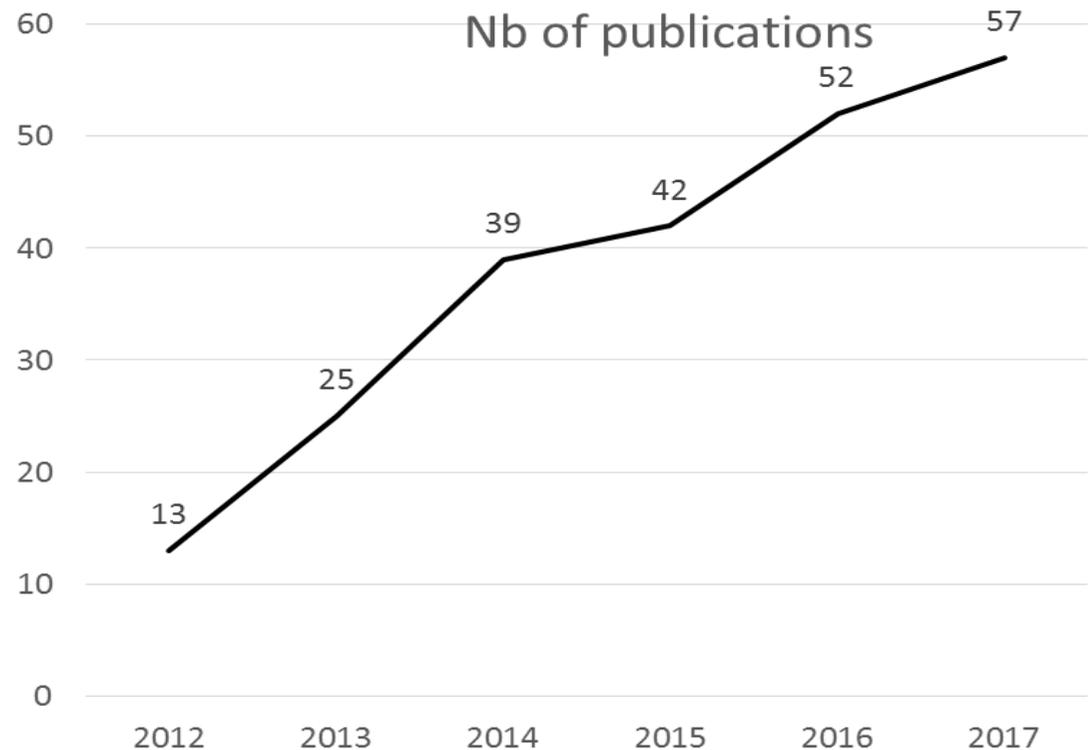


# Scientific impact

---

5 *Distalz* papers in the top 1% (InCites, Thomson-Reuters, Jan 2018), 3 in the top 0.1% and 2\* at the first place of citations

- *NEJM* (2013) 368:117\*
- *Nat Genet* (2013) 45:1452\*
- *Mol Psych* (2015) 20:183
- *Lancet Neurology* (2016) 15:455
- *Mol Psych* (2016) 21:108
- *Nat Genet* (2017) 49:1373



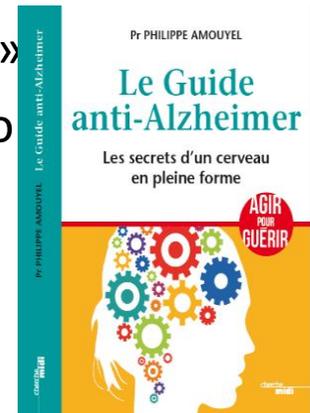
# Impact économique

---

- Interaction avec 2 SME Lilloises (Genoscreen and Alzprotect) sur un programme diagnostique et un programme thérapeutique
- Création d'une start-up en juin 2016 par l'UMR1172, SPQI sous la marque 4BioDx (produits de diagnostic in vitro et pour la recherche)
- Bourse CIFRE PhD avec SANOFI sur un programme de génomique.
- L'UMR 8576 biophysique collabore avec Servier sur la mesure de l'aggrégation de Tau in vitro.
- L'UMR8576 participe au EU Innovative Training Network TASPPI (Targeted small-molecule Stabilisation of Protein-Protein Interactions) qui inclut UCB Biopharma, GSK, AstraZeneca, Taros Chemicals, LDC.
- Le CMRR a été contacté par le EC Flagship « Human Brain Project ». Cette équipe participe également à plusieurs essais cliniques avec Lilly, Ramen, Julius Prodrug, Biogen, Forum Pharmaceutical, Axovant : Mindset, Headway, Piramal, Roche
- L'UMR9491 et le CMRR collaborent avec une équipe de 3D designers conduite par Caroll Duthelage, pour le développement d'un outil d'évaluation et d'entraînement cognitif (<http://www.mycyberroyaume.com>).

# Impact sociétal

- Fondateurs de LICEND et présidence, centre d'excellence pour NDD
- Direction de la Fondation Plan Alzheimer
- Présidence de l'initiative de programmation conjointe sur la recherche sur les maladies neurodégénératives (JPND)
- Développement et soutien d'un réseau de soins dans la région du Nord (Meotis)
- Coordination du Centre national de référence pour la démence précoce
- Site Web <http://distalz.univ-lille2.fr>
- 2 applications smartphone / pad = « Alzheimer infos » et « J 'existe encore »
- Participation des chercheurs et des médecins à l'initiative privée publique ou l'information publique (semaine de la science, cerveau, ouvert ...)
- Earing au Parlement et au HCSP
- Livre grand public : « le guide anti-Alzheimer » (Ed Cherche-Midi)



**FONDATION PLAN ALZHEIMER**  
FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE  
POUR LA RECHERCHE SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER  
& LES MALADIES APPARENTÉES



# Organisations



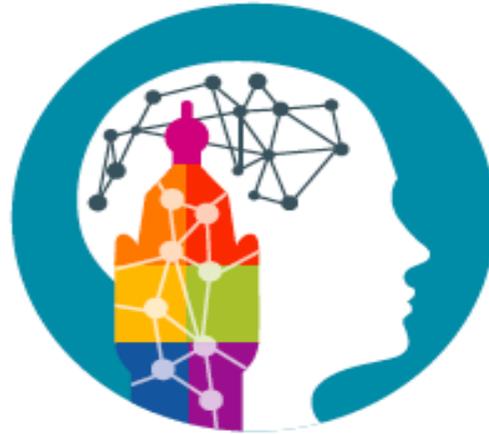
# Sponsors



# *Les neurosciences lilloises*

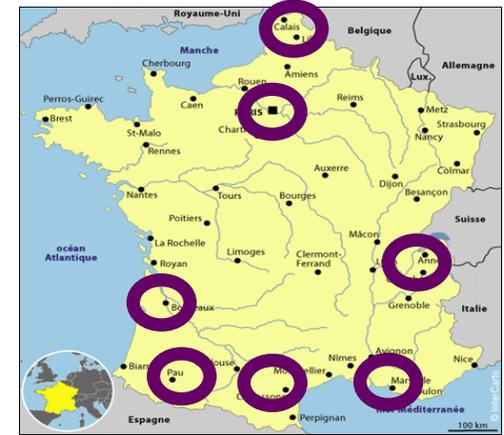
## *Une ambition collective*

- ✓ Perspective historique
- ✓ De DN2M au Lille Neurosciences center
- ✓ Trois dynamiques collectives
  - Distalz
  - Licend 
  - Vascog
- ✓ Un environnement méthodologique favorable
  - CIC & Cure
  - Plateforme d'imagerie du vivant



# LICEND

CENTRE D'EXCELLENCE DES MALADIES  
NEURODÉGÉNÉRATIVES DE LILLE



**Mots clés:** Genomics, Tauopathies, Vascular risk factors, Drug targeting, Psychosocial and healthcare network.

**Ce label permet de répondre à des projets internationaux réservés aux CoEN**  
(Europe + Canada)

Dans le cadre du plan MND : Autres missions →



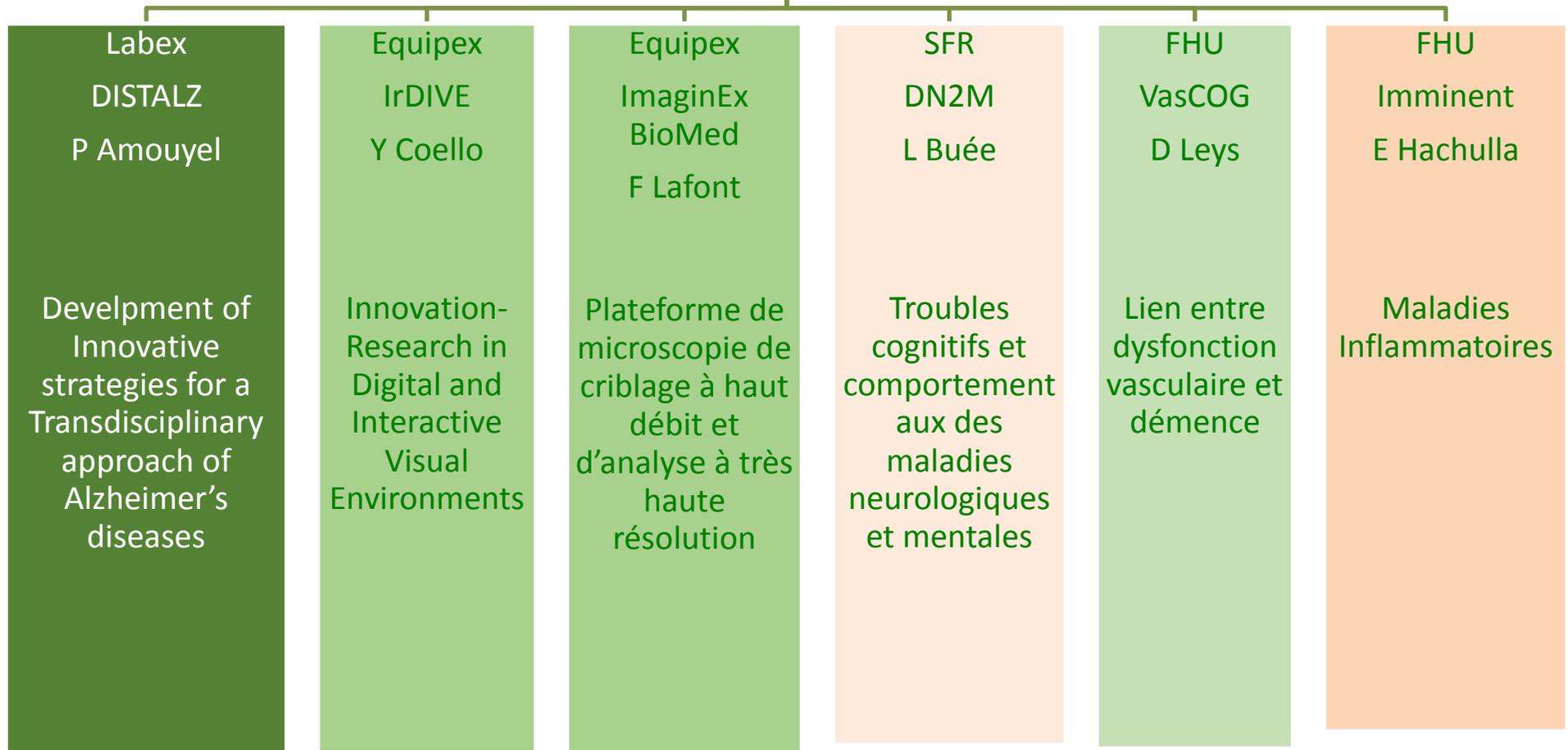
# Mission des centres d'excellence au sein des établissements de santé

- Développer les **interfaces entre recherche clinique et préclinique**
- Développer la recherche sur les **filières de soins et l'économie de la santé**
- Encourager les **échanges avec usagers/associations** en particulier en termes de participation à la recherche dans le cadre des mesures du PMND
- **Animation de la recherche** et ouverture vers des **partenariats industriels à l'échelle régionale**
- **Animation et formation** des personnels médicaux, paramédicaux, des aidants et des malades au sein du périmètre du centre mais **surtout au niveau régional** pour diffuser le savoir acquis dans le centre d'excellence **dans toutes les structures régionales**
- Participation au **CoEN** et réseaux internationaux MND

# Equipes composant LICEND

## Structures Fédératives

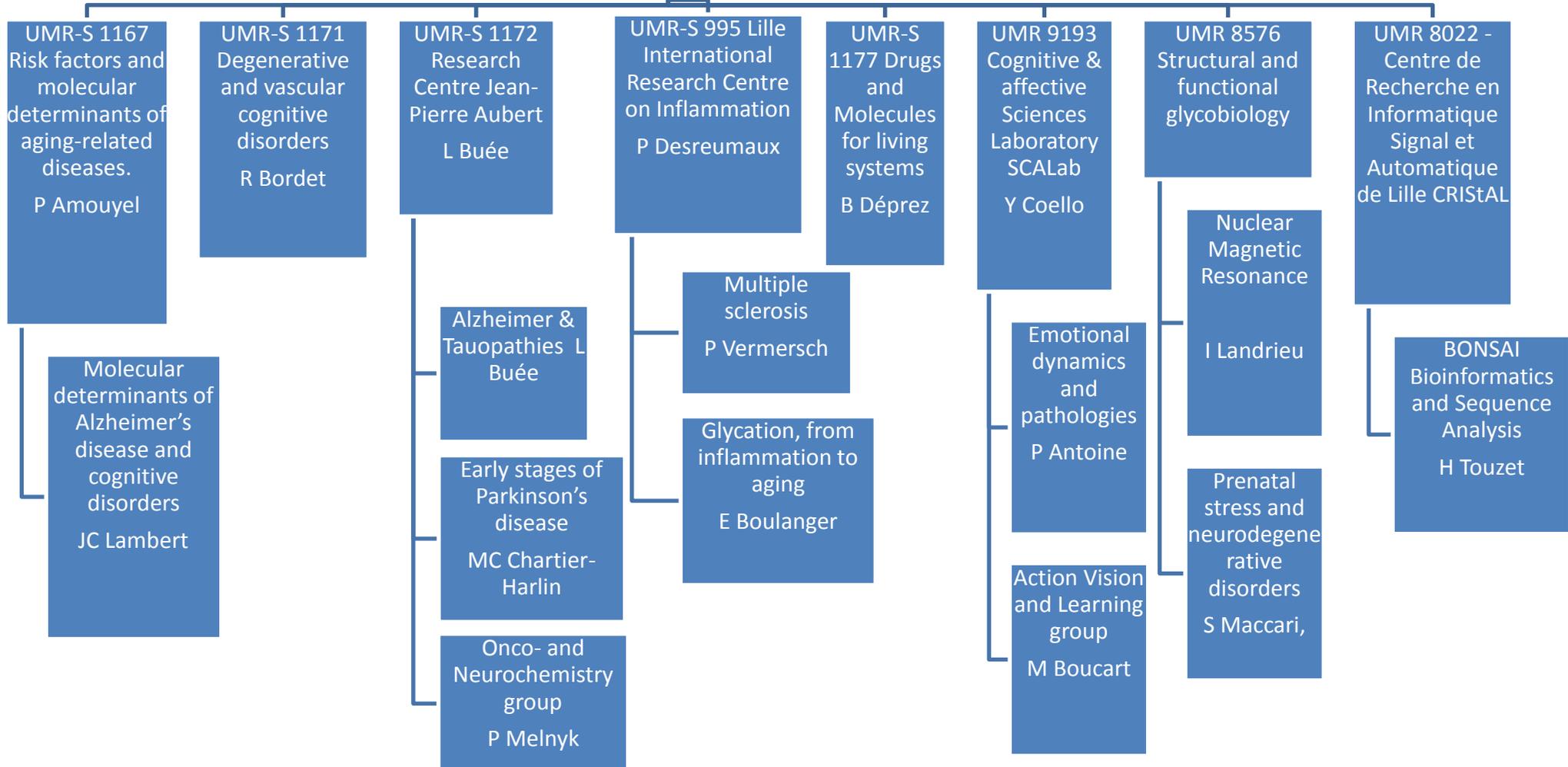
**1 LabEX, 2 EquipeEX  
2 FHU, 1 SFR**



# Equipes composant LICEND

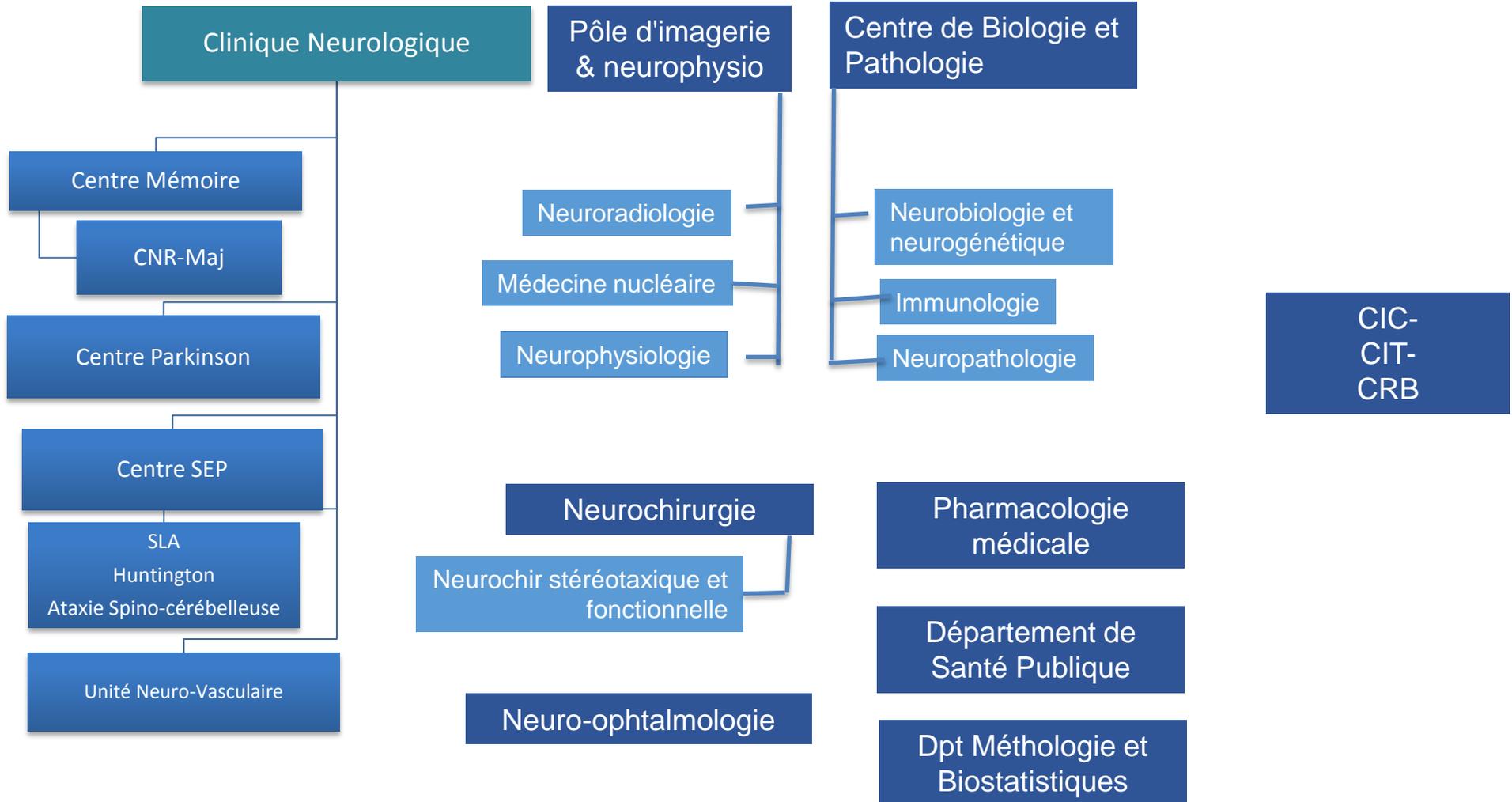
## Unités de Recherche

## 8 UMR



# Equipes composant LICEND

## Structures Hospitalières





# Réponses aux appels à Projets

## AAP COEN 2015

### GWAS in AD: focus on microRNA

PI: Sébastien HEBERT (Ca)

Co PI : **JC Lambert, Luc Buée** (Lille)

## AAP COEN 2017

**PRION-IRON** Is prion like propagation of  $\alpha$ -synuclein aggregation associated with a ferroptotic cell death.

PI: **David DEVOS** (Lille)

Co-PI : A Storch (Allemagne), N Pavese (GB)

**Réunion des COEN oct 2018 (Montpellier)**



# *Les neurosciences lilloises*

## *Une ambition collective*

- ✓ Perspective historique
- ✓ De DN2M au Lille Neurosciences center
- ✓ Trois dynamiques collectives
  - Distalz
  - Licend
  - Vascog 
- ✓ Un environnement méthodologique favorable
  - CIC & Cure
  - Plateforme d'imagerie du vivant



# Projet **F**édératif **H**ospitalo-**U**niversitaire VASCOG

Lille FHU-VasCog  
Lille - Projet Fédératif Hospitalo-Universitaire VasCog

## Rationnel

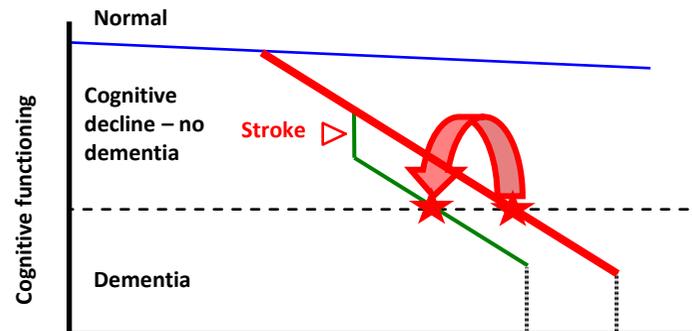
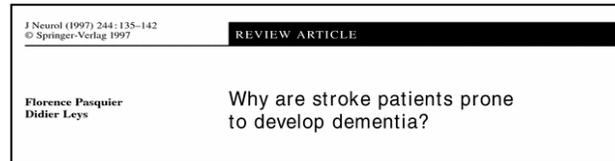
1

Prévalence des troubles cognitifs:  
va doubler en 25 ans

- Causes:
  - Augmentation de l'espérance de vie
  - "Tsunami of healthcare": arrivée des baby boomers (pic 2050)
- Conséquences
  - Retentissement sur toutes les spécialités médicales
  - Dépenses liées à la dépendance
  - Changements sociétaux
  - Santé des soignants

2

Prévention des AVC: pourrait prévenir les troubles cognitifs



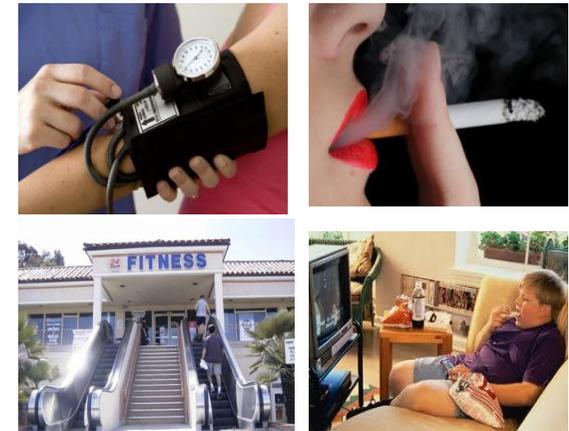
FHU VasCog  
Hypothèse de travail



3

Interaction directe entre facteurs de risque et MA.

Vascular risk factors may increase the risk of AD even in the absence of stroke



ORIGINAL ARTICLE

Detrimental Effects of Diet-Induced Obesity on  $\tau$  Pathology Are Independent of Insulin Resistance in  $\tau$  Transgenic Mice

Antoine Leboncher,<sup>1,2</sup> Cyril Laurent,<sup>1,2</sup> Francisco-José Fernandez-Gomez,<sup>1,2</sup> Sylvie Burnouf,<sup>1,2</sup> Laetitia Troquier,<sup>1,2</sup> Sabila Eddarkoani,<sup>1,2</sup> Dominique Deneyer,<sup>1,2</sup> Raphaëlle Caillierez,<sup>1,2</sup> Nadège Zimmer,<sup>1,2</sup> Emmanuelle Vallez,<sup>1,2,4</sup> Kadiombo Bautubungi,<sup>1,2,4</sup> Christophe Breton,<sup>1,5</sup> Pascal Pigny,<sup>1,2,6</sup> Valérie Buee-Scherrer,<sup>1,2</sup> Bart Staels,<sup>1,2,4</sup> Malika Hamdane,<sup>1,2</sup> Anne Tailleux,<sup>1,2,4</sup> Luc Buee,<sup>1,2,6</sup> and David Blum<sup>1,2,6</sup>

Une prise en charge optimale des facteurs de risque vasculaire devrait diminuer le poids sociétal des troubles cognitifs

# Projet Fédératif Hospitalo-Universitaire VASCOG Recherche

## 1 Diabetes-associated cognitive disorders

- Diabétiques > 50 ans
- Évaluation cognitives globale (MoCA)
- MoCA < 25: consultation au CMRR

Patients rencontrés n= 320

- Refus de passation n= 31
- Impossibilité de passation n = 90 (Barrière de langue, troubles visuo-moteurs, etc.)

Patients évalués n= 199

MOCA ≤ 25 points n = 71 (35.6%)

- **La poursuite du projet permettra** de sensibiliser les médecins afin de les diagnostiquer, et de proposer une prise en charge adaptée aux capacités cognitives, dans le but de réduire le risque d'erreurs thérapeutique.
- **Une filière de soin pourra être créée.**
- **Des études transversales explicatives** sur les liens diabète - cognition pourront découler de ces données préliminaires.

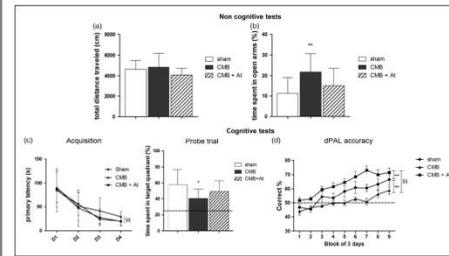
2 appels d'offre pour soutien à la recherche

Prise en charge de la révision du dossier RHU Procodas

## 2 Silent brain lesions-associated cognitive disorders

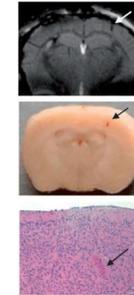
**Role of cortical microbleeds in cognitive impairment: In vivo behavioral and imaging characterization of a novel murine model**

Sandrine Bergeron<sup>1\*</sup>, Yaohua Chen<sup>1\*</sup>, Florent Auger<sup>2</sup>, Julie Deguil<sup>1</sup>, Nicolas Durieux<sup>2</sup>, Emilie Skrobala<sup>3</sup>, Romain Barus<sup>1</sup>, Camille Potey<sup>1</sup>, Charlotte Cordonnier<sup>1</sup>, Florence Pasquier<sup>1</sup>, Laura Ravasi<sup>2</sup>, Régis Bordet<sup>1</sup> and Sophie Gautier<sup>1</sup>



JCBFM

Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism  
0(00) 1-11  
© Author(s) 2018  
Reprints and permissions:  
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/0271678X17752765  
journals.sagepub.com/home/jcbfm  
SAGE



## 3 Stroke-associated cognitive disorders

**Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study**

Salène Moulin, Julien Labreuche, Stéphanie Bombois, Costanza Rossi, Gregoire Boulouis, Hilde Hénon, Alain Duhamel, Didier Leys, Charlotte Cordonnier

**Summary**

**Background** Dementia occurs in at least 10% of patients within 1 year after stroke. However, the risk of dementia after spontaneous intracerebral haemorrhage that accounts for about 15% of all strokes has not been investigated in prospective studies. We aimed to determine the incidence of dementia and risk factors after an intracerebral haemorrhage.

Lancet Neurol 2016  
Published Online  
April 28, 2016  
http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00130-7

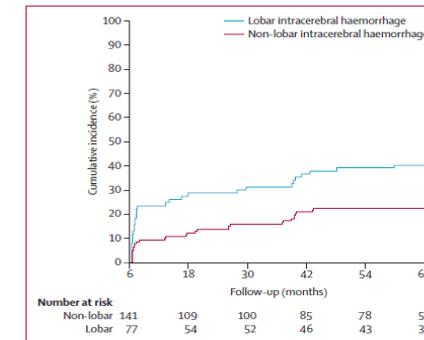


Figure 2: Cumulative rates of new-onset dementia in patients after intracerebral haemorrhage according to lobar location

**Démences post hémorragie lobaire:** très « dégénératives » et peu sensibles à la prévention vasculaire

**Démences post hémorragie profondes:** très « vasculaires » et sensibles à la prévention

**Cohortes :**  
PITCH2,  
Strokdem,  
Balthazar

**RCT**  
CEOPS (PHRiP)  
Re-Start  
IC3H

## Enseignement

### - **Création Attestation Universitaire d'Etudes Complémentaires (AUEC)**

#### **Facteurs de risque vasculaires et impact sur la cognition**

- Responsables pédagogiques : Stéphanie Bombois, Charlotte Cordonnier
  - Gestion : FMC, faculté de médecine, université de Lille
  - Volume d'enseignement : 50 heures
  - Organisation : 4 modules de 10 à 12h (sur deux jours)
  - Public visé : professionnels de santé (médecins, internes, neuropsychologues, orthophonistes, ...) confrontés aux patients présentant des facteurs de risque vasculaires
- **Journées thématiques de la FHU VasCog** en 2016 et 2017 avec 3 à 4 invités étrangers
- **Conférences grand public**

## Soins

- Objectif:
    - Diagnostic précoce des troubles cognitifs chez des patients avec maladies métaboliques et vasculaires
    - Prise en charge optimale de ces pathologies dans le cadre d'une double approche: symptomatique et « disease-modifying”
      - Multidisciplinaire
      - Médecine personnalisée
      - Éducation thérapeutique
      - Equipes médicales et paramédicales formées
    - Services du CHRU impliqués: diabétologie, hypertension, CMRR
  - Pour répondre à cet objectif, nécessité de connaître les besoins pour créer une filière de soin adaptée.
- ➔ Mise en place d'une étude dont le but est de déterminer la fréquence des troubles cognitifs et leur étiologie chez les patients diabétiques pris en charge par un des médecins diabétologues du CHRU de Lille.

# *Les neurosciences lilloises*

## *Une ambition collective*

- ✓ Perspective historique
- ✓ De DN2M au Lille Neurosciences center
- ✓ Trois dynamiques collectives
  - Distalz
  - Licend
  - Vascog
- ✓ Un environnement méthodologique favorable
  - CIC & Cure 
  - Plateforme d'imagerie du vivant

# CIC : Une structure en lien avec tous les acteurs de la recherche sur le campus...

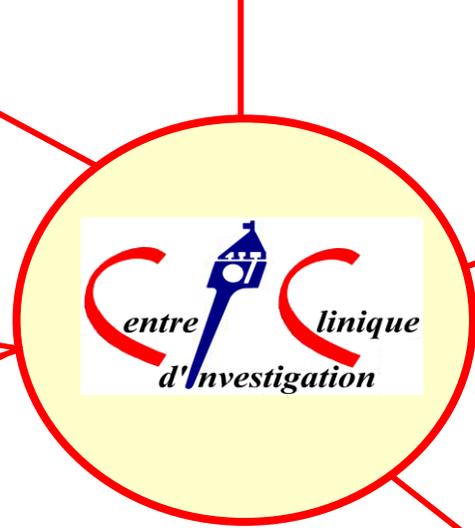
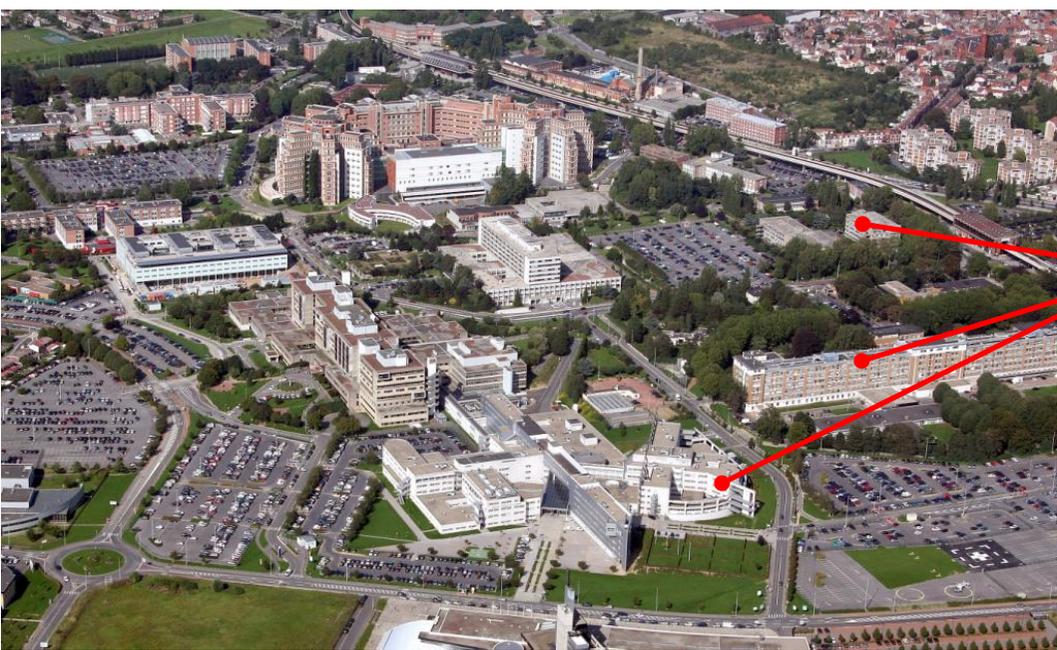
Ensemble des équipes du campus HU  
et quelques équipes hors campus



Plateforme de valorisation clinique

Maison Régionale de la Recherche Clinique

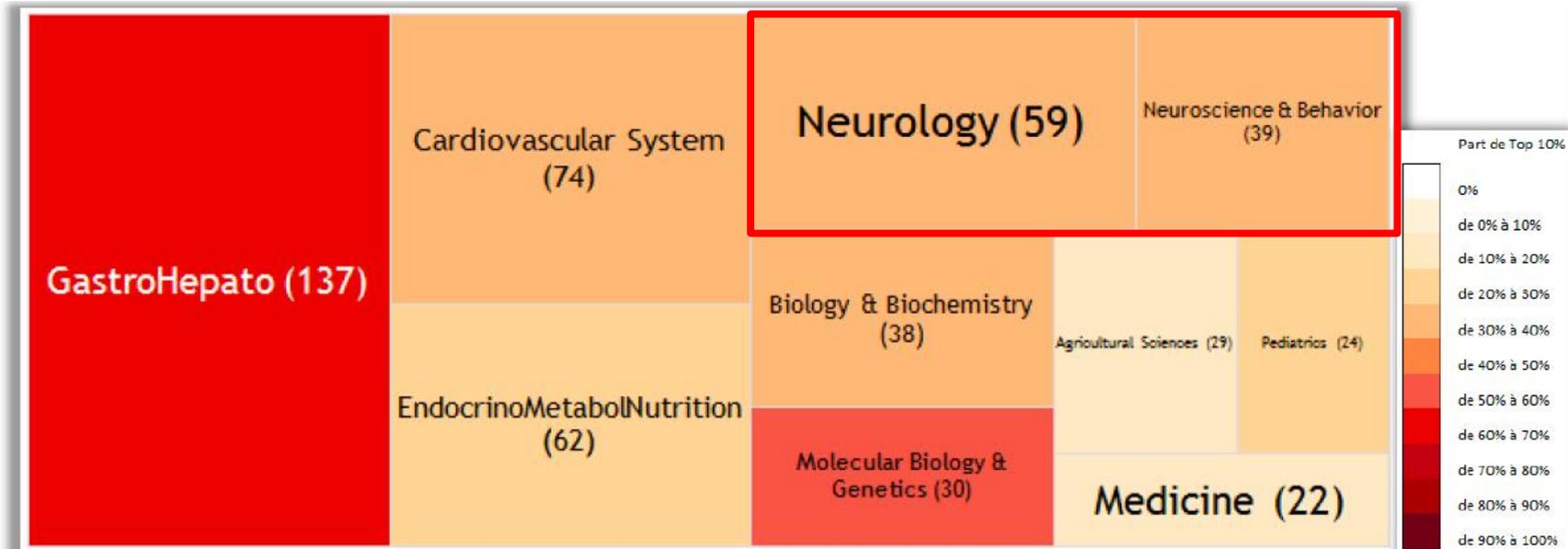
- Direction de la Recherche et de l'Innovation
- ADR Inserm
- Université de Lille ...



# Recherche clinique et Neurosciences

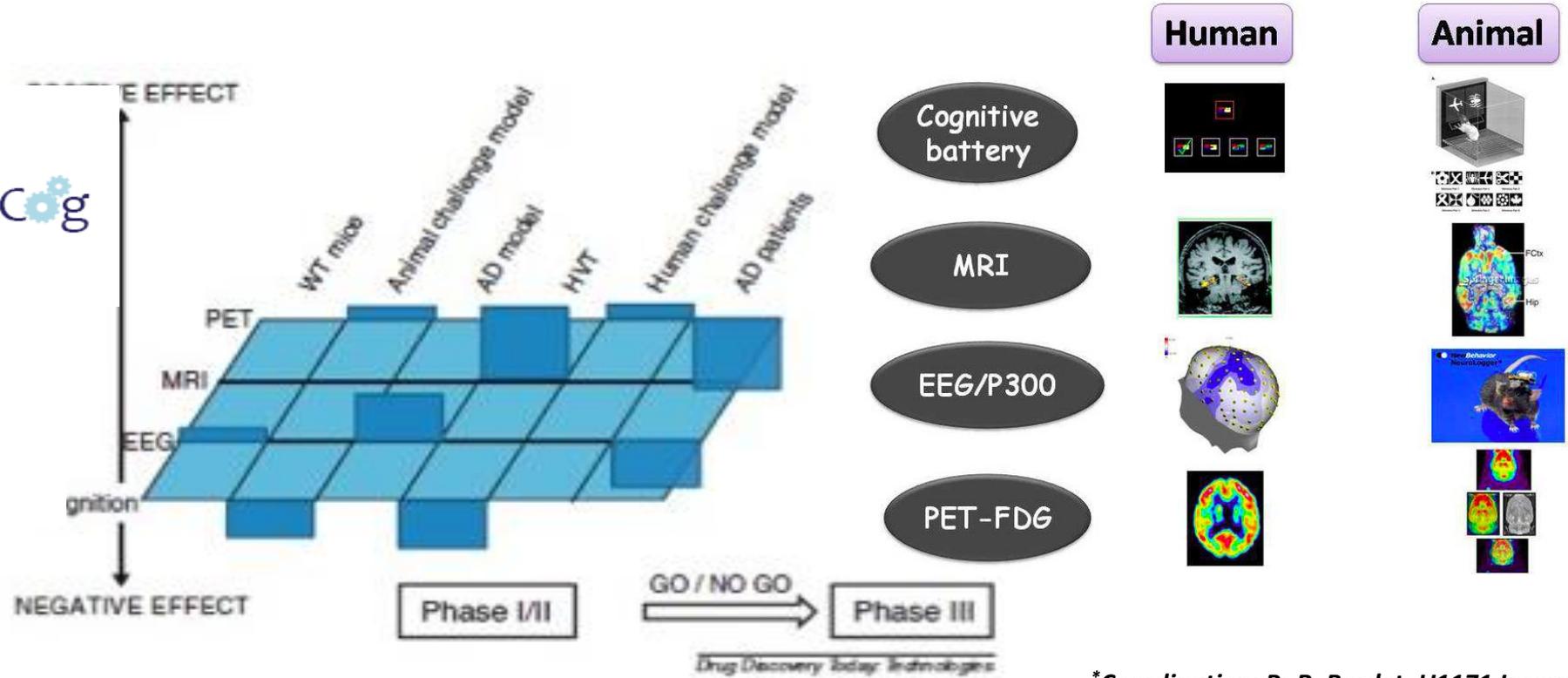
- Activités Recherche clinique Neurosciences au CIC en 2017 :
  - 19 études en Neurosciences sur un total de 64 études en cours (30%) dont 9 études avec volontaires sains (jeunes ou âgés)
  - 140 nouvelles inclusions et plus de 550 visites
- Contribution significative à travers les publications

**15% des publications issues du CIC sur période 2006-2016**



# Activités de recherche translationnelles structurées au travers du projet européen PHARMACOG\* (IMI)

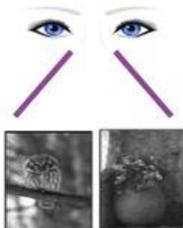
- Développement d'une **plateforme d'évaluation** des fonctions cérébrales chez le volontaire sain et le malade en parallèle d'une plateforme similaire chez l'animal.
- Réalisation de plusieurs études avec induction de troubles cognitifs transitoires chez le **sujet sain** par différentes approches (pharmacologique, privation de sommeil, hypoxie...)
- Démonstration que de **nouveaux biomarqueurs** pourraient permettre de déterminer précocement les effets des médicaments destinés aux pathologies du cerveau



\*Coordination: Pr R. Bordet, U1171 Inserm

# Visual tasks as potent biomarkers of drugs pharmacodynamic profile

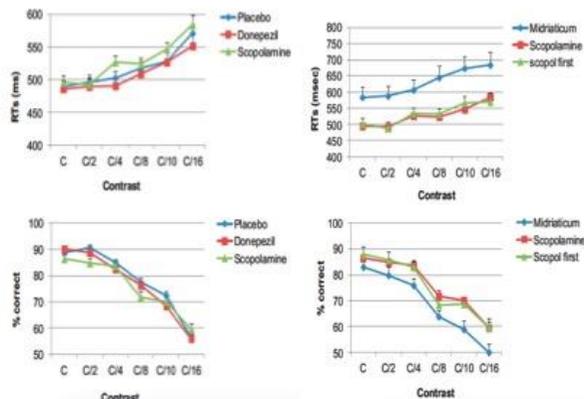
- The Acetyl Choline esterase inhibitor donepezil improves the visual contrast sensitivity in a human model of visual cholinergic deficiency
- The use of natural scene and contrast may help to early discriminate the effect of future symptomatic cognitive treatments.



Animal is Left or Right ?

Table 1  
Difference in performance (accuracy and response times (RTs) between donepezil and scopolamine as a function of contrast.

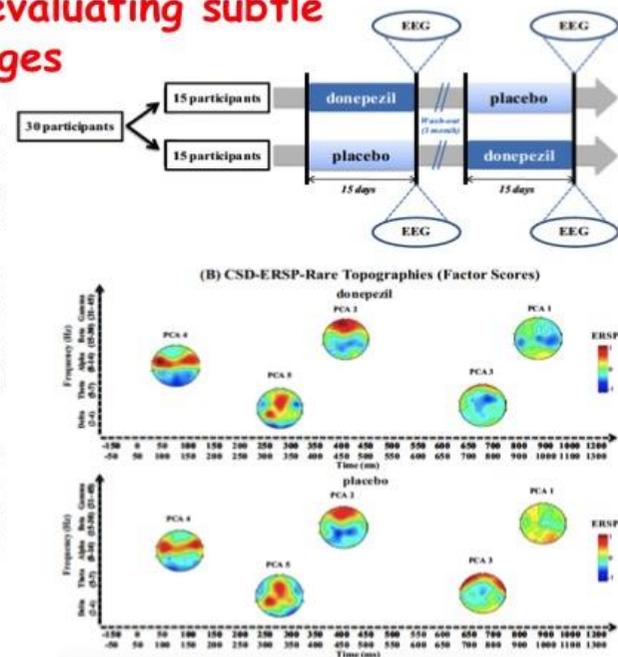
Contrast	Accuracy	RTs
C	3.78% (29) = 2.17, p < 0.38	9 ms (29) = 0.5, p = 0.51
C/2	3.97% (29) = 2.12, p < 0.42	3 ms (29) = 0.17, p = 0.86
C/4	1.12% (29) = 0.48, p = 0.63	36 ms (29) = 1.97, p < 0.58
C/8	4.77% (29) = 1.76, p = 0.08	15 ms (29) = 0.90, p = 0.37
C/10	1.72% (29) = 0.71, p = 0.48	19 ms (29) = 1.03, p = 0.31
C/16	2.8% (29) = 1.29, p = 0.206	32 ms (29) = 1.38, p = 0.176



Boucart et al. *Behav Brain Res* 2015

# EEG as a tool for evaluating subtle brain function changes

- Time-frequency analyses were used to identify dynamic electroencephalographic markers of donepezil's effect in healthy young adults.
- Inter-trial coherence and event-related spectral perturbation analyses can detect subtle changes related to donepezil's effects.
- Electroencephalography may be a valuable tool for predicting the efficacy of drug candidates prior to Phase II/III clinical trials in Alzheimer's disease.



Leroy et al. *Clin Neurophysiol* 2016

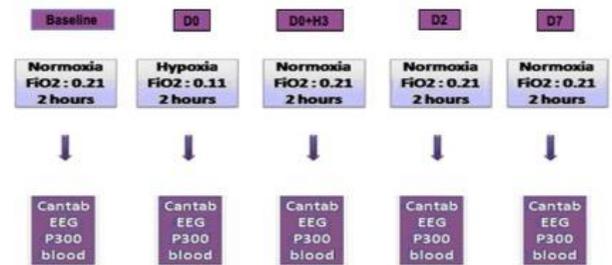


## HYPOXIE

Effect of hypoxia on cognitive assessment and cerebral activity in healthy volunteers

STUDY NUMBER:  
WP1 P003

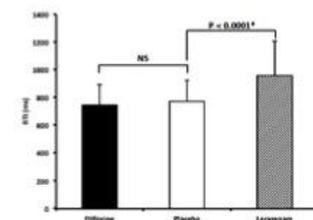
CLINICAL STUDY DIRECTOR  
Pr. Régis BORDET



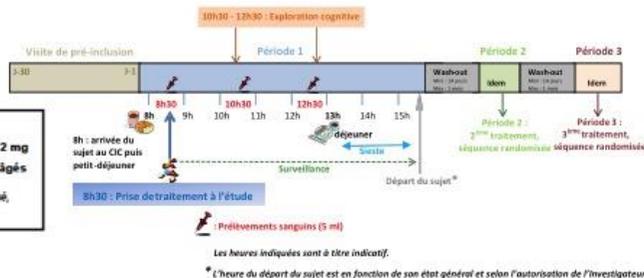
	Lille	Marseille
Clinical Investigation Centre	D. Deplanque E. Jozefowicz R. Borset R. Borset D. Deplanque J. Deguil	F. Rouby C. Audebert M.N. Lefebvre O. Bili J. Mcafeff-Roll
Neuropsychopharmacology team	A. Fonciat F. Pasquier X. Delbeucq M. Pollet	C. Cassat-Perrot
Neuropsychology team	F. Derambure C. Monaca S. Hennion L. Plomhause E. Palmiero P. Bouquillon	L. Lartheaume
Neurophysiology team	X. Leclerc C. Delmaris P. Jissens A. Monnet G. Petyt F. Gell B. Accord G. Mingardi	J.P. Ranjeva S. Confrot-Gourly J. Sein
MRI imaging team		
Biological collection		



Evaluation des effets de l'étilofexine 100 mg et du lorazépam 2 mg sur la vigilance et les fonctions cognitives chez des sujets âgés  
Etude clinique monocentrique, randomisée, en plan expérimental croisé, en double aveugle contre placebo



RT: Reaction Time expressed as mean ± standard deviation (30 subjects); ms: milliseconds; \* Bonferroni correction for multiple comparisons vs placebo with significance level < 0.025; NS: not significant.

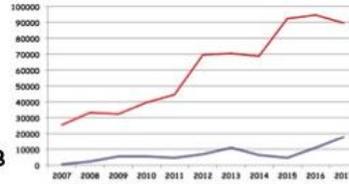


Parameters	Etifexine N=30	Placebo N=30	Lorazepam N=30	Etifexine <sup>1</sup>	Lorazepam <sup>1</sup>
<b>Visual attention test</b>					
RVP Mean latency (milliseconds)	486.8 (9.9)	477.6 (9.6)	562.7 (16.6)	P = 1.0000	P < 0.0001
RVP A (g) The probability of detecting the target sequence	0.9 (0.05)	0.9 (0.05)	0.8 (0.06)	P = 0.5024	P < 0.0001
RVP Probability of correct responses (%)	0.5 (0.2)	0.6 (0.2)	0.4 (0.2)	P = 0.3572	P < 0.0001
RVP Total false alarm (number)	4.0 (3.2)	4.9 (5.6)	7.6 (7.5)	P = 1.0000	P = 0.0272
<b>Stroop test</b>					
Stroop Interference Time (seconds)	122.4 (33.7)	115.1 (21.9)	138.9 (40.0)	P = 0.4574	P = 0.0004
Stroop Total errors (number)	2.9 (3.5)	2.1 (2.4)	7.5 (5.9)	P = 0.6240	P < 0.0001

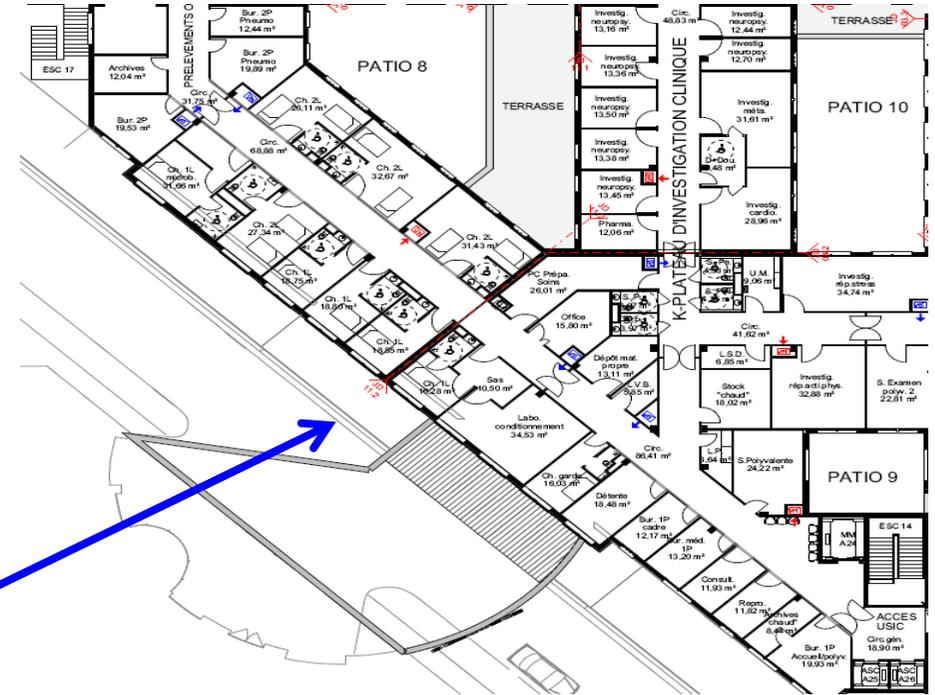
Results are presented as mean (SD, standard deviation); RVP: Rapid Visual Information Processing; %: percentage; p: probability; <sup>1</sup>Bonferroni correction for multiple comparisons vs placebo with P < 0.025.

# Implication importante du CRB

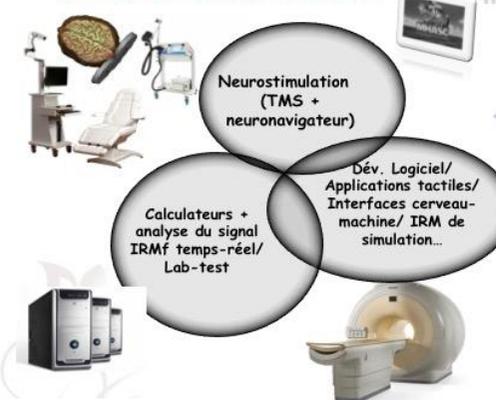
- Un plateau technique en partie partagé
  - Associe biothèque sanitaire et tumorothèque
  - Intégration physique au pôle de Biologie
  - Indépendance fonctionnelle et financière du CRB
- Labels – Certifications
  - Plateforme BIOBANQUES – BBMRI
  - Certification ISO 9001v2008 et NFS 96900
- Personnels
  - 5 techniciens (CHU)
  - 1 ingénieur recherche (Univ.)
- Activités
  - Plus de 200 protocoles
  - Projets nationaux et internationaux
  - Plus de 1,4 millions d'échantillons...



# Nouveau plateau d'investigation clinique

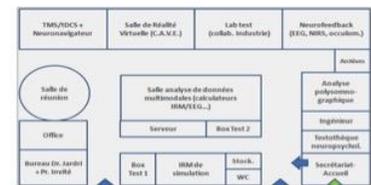


## CURE Centre Universitaire de Recherche et d'Exploration en Psychiatrie

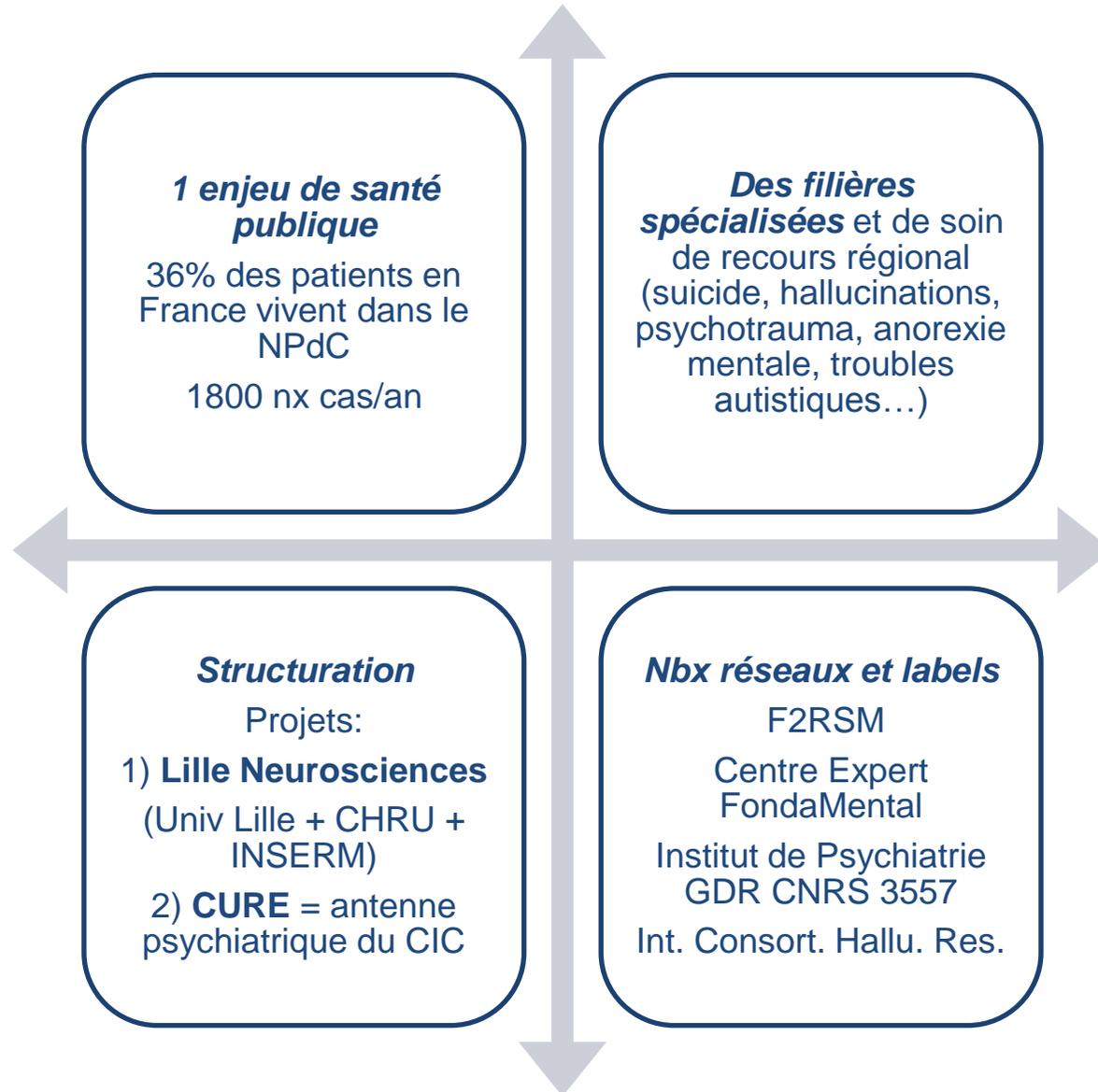


CURE  
PSYCHIATRIE  
CHU LILLE

## Antenne Psychiatrique



# ETAT DES LIEUX : SANTÉ MENTALE & RECHERCHE



# EXPERTISES PROPRES & VALEURS AJOUTÉES

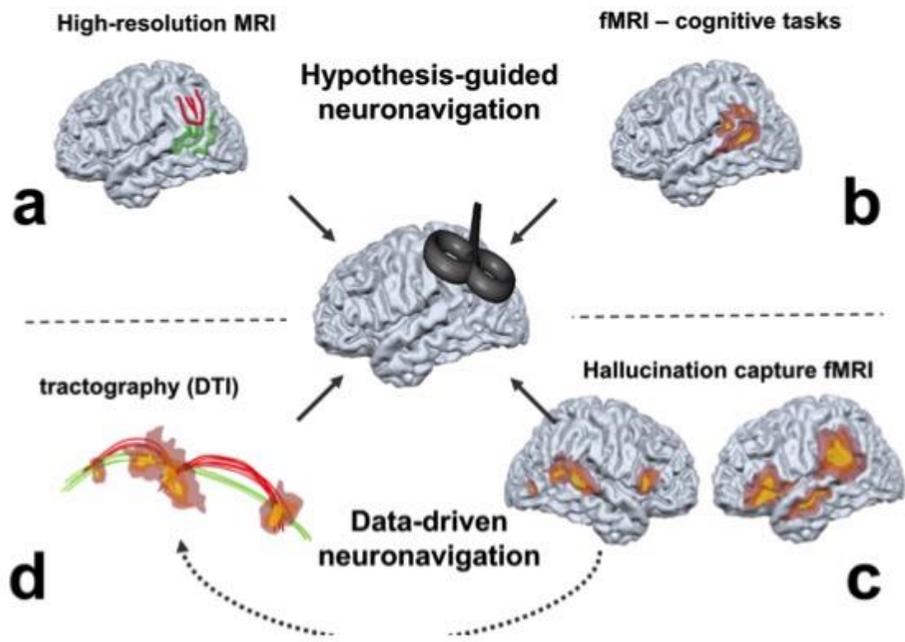


**Stimulation transcrânienne**  
(rTMS, tDCS, neuronavigateur,  
etc.)

**Mesures  
physiologiques**  
(oculométrie,  
neurovégétatif, EEG, etc.)

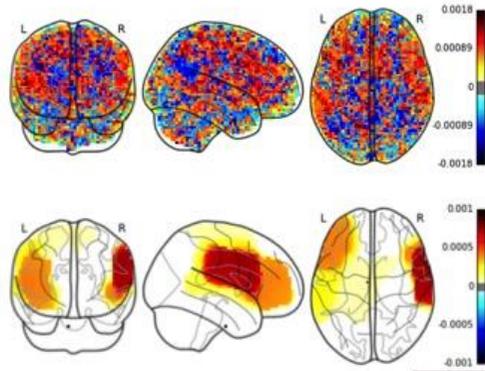
**Data-management &  
Data-analysis**  
(serveurs sécurisés +  
calculateurs + dev.  
Logiciel + traitement du  
signal (EEG & IRMf, etc.)





Jardri et al 2007, 2008, 2009, 2012, Demeulemeester et al, 2012  
1 PHRC-N 2011, 1 ANR-JC 2016

## E-SANTÉ & APPRENTISSAGE MACHINE



De Pierrefeu et al,  
*Human Brain Mapp*, 2018

Demeulemeester et al,  
*Br J Psychiatry*, 2015



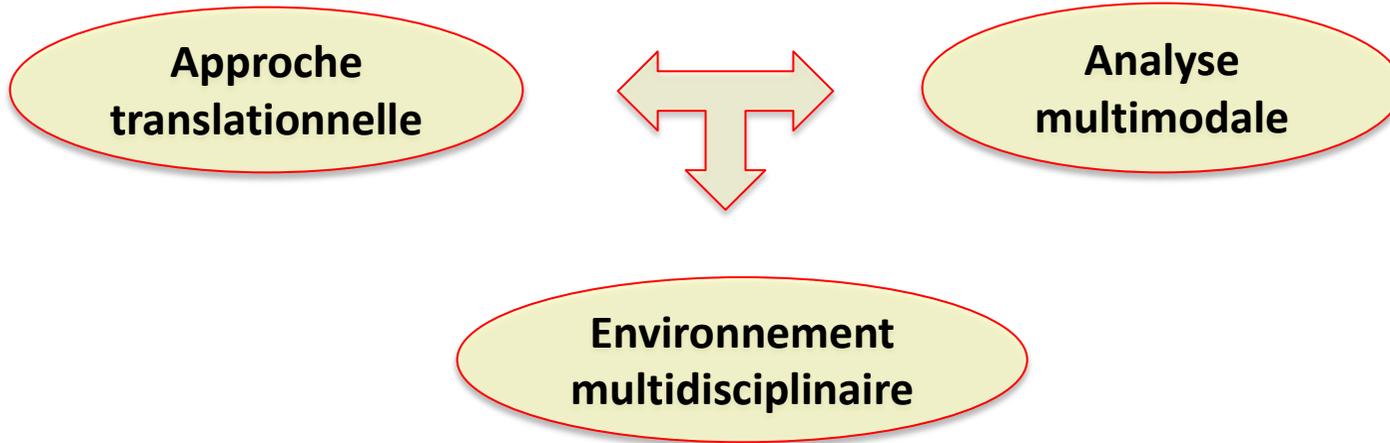
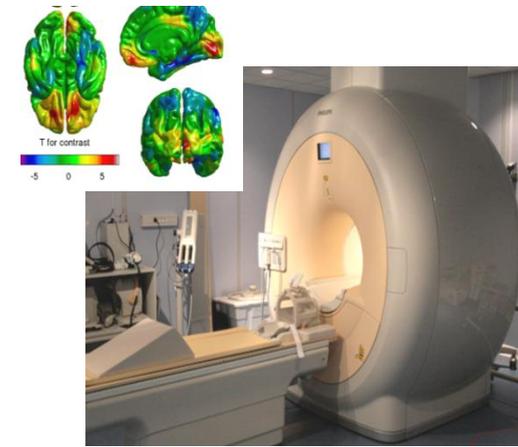
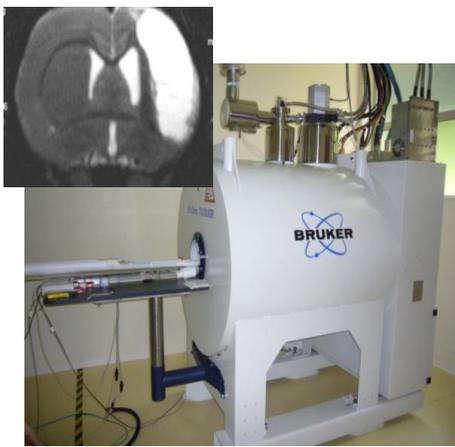
# *Les neurosciences lilloises*

## *Une ambition collective*

- ✓ Perspective historique
- ✓ De DN2M au Lille Neurosciences center
- ✓ Trois dynamiques collectives
  - Distalz
  - Licend
  - Vascog
- ✓ Un environnement méthodologique favorable
  - CIC & Cure
  - Plateforme d'imagerie du vivant 



[www.ci2c.fr](http://www.ci2c.fr)

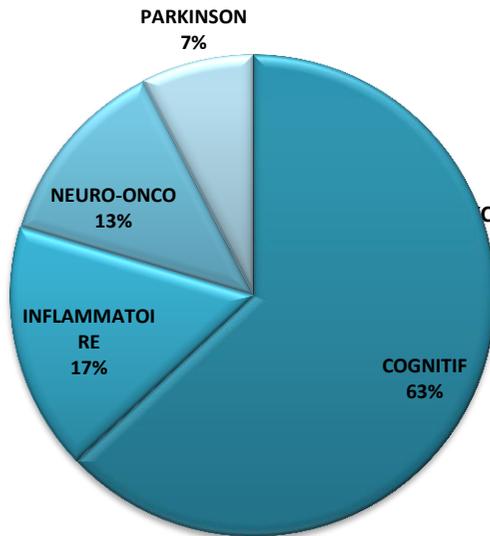


**Plateforme de haute technologie centrée sur l'étude des mécanismes impliqués dans la genèse des troubles cognitifs au cours des maladies neurologiques et mentales**

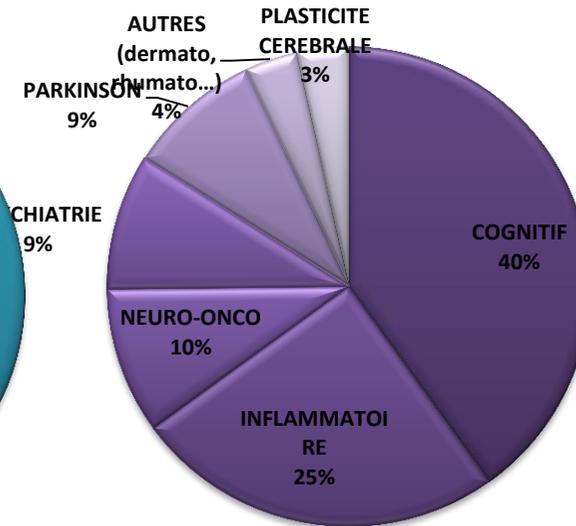


# Activité 2017

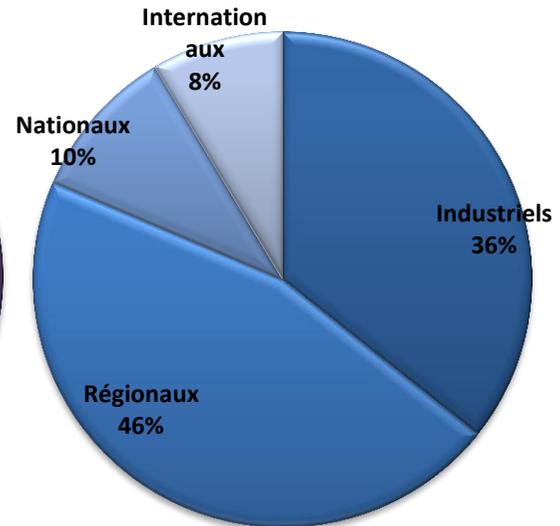
Spécialités	Nombre de projets 2017	Académiques			
		Industriels	Régionaux	Nationaux	Internationaux
COGNITIF	29	8	15	4	2
PARKINSON	5	0	4	0	1
INFLAMMATOIRE	17	8	7	2	0
PSYCHIATRIE	5	5	0	0	0
NEURO-ONCO	10	3	3	1	3
PLASTICITE CERVEBRALE	2	0	2	0	0
AUTRES (dermato, rhumato...)	2	1	1	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>	<b>25</b>	<b>32</b>	<b>7</b>	<b>6</b>



Plateau pré-clinique  
Répartition par spécialité



Plateau clinique  
Répartition par spécialité



Ouverture de la plateforme



# Valorisation (2011-2017)

## *Master 2 Recherche*

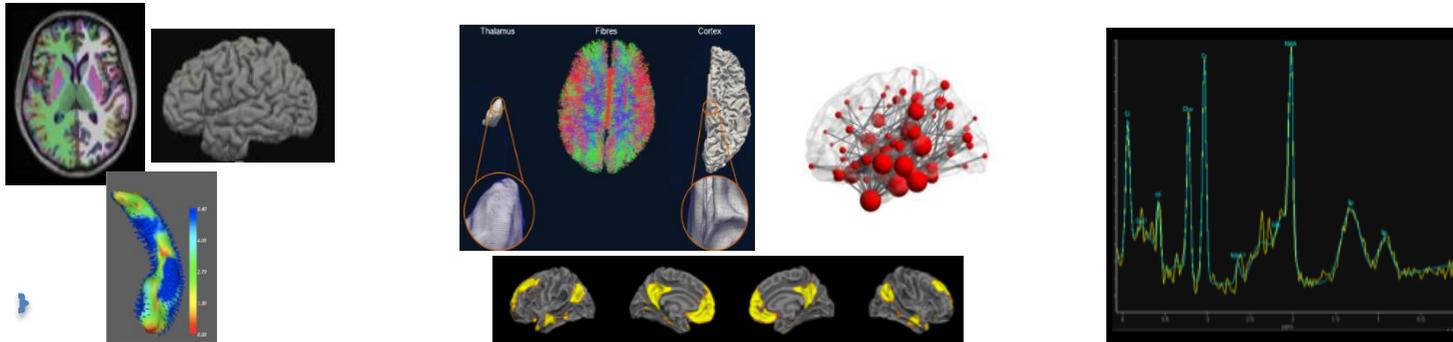
21 étudiants

- 8 Neurologues
- 1 Chirurgien
- 4 Radiologues
- 1 Médecin nucléaire
- 4 Psychiatres
- 2 Ingénieurs
- 1 Psychologue

## *Thèses de Sciences*

18 doctorants

- 4 Radiologues
- 3 Neurologues
- 3 Ingénieurs
- 3 Psychologues
- 3 Psychiatres
- 1 Chirurgien
- 1 Médecin Physique



Plus de 150 publications dans des revues internationales dont 35 % dans des revues de classe A  
Plus de 200 présentations à des conférences internationales



# Partenariats avec des organismes de recherche lillois

## **Inserm U1171**

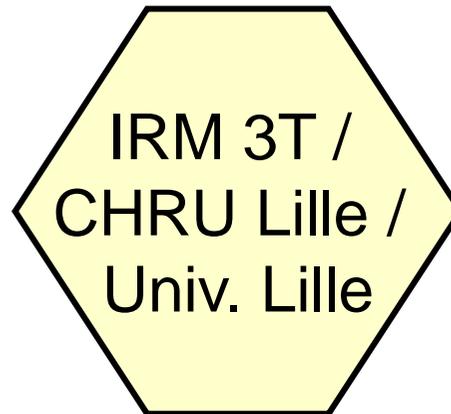
« Troubles cognitifs  
dégénératifs et  
vasculaires »  
R. Bordet

## **Inserm UMR-S 1172**

« Alzheimer et Tauopathies »  
L. Buée

## **CNRS UMR 9193**

SCA-Lab :  
« Sciences  
cognitives & sciences  
affectives »  
P. Thomas



## **Inserm UMR-S 1172**

« Développement du  
cerveau et plasticité du  
cerveau  
neuroendocrine »  
V. Prévot

## **Inserm UMR-S 1172**

« Etapes précoces dans  
la maladie de  
Parkinson »  
MC. Chartier

## **Inserm U995**

« Inflammation : Mécanismes  
de régulation et interactions  
avec la nutrition et les  
candidoses »  
Equipe 3 : P. Vermersch / L.  
Mars

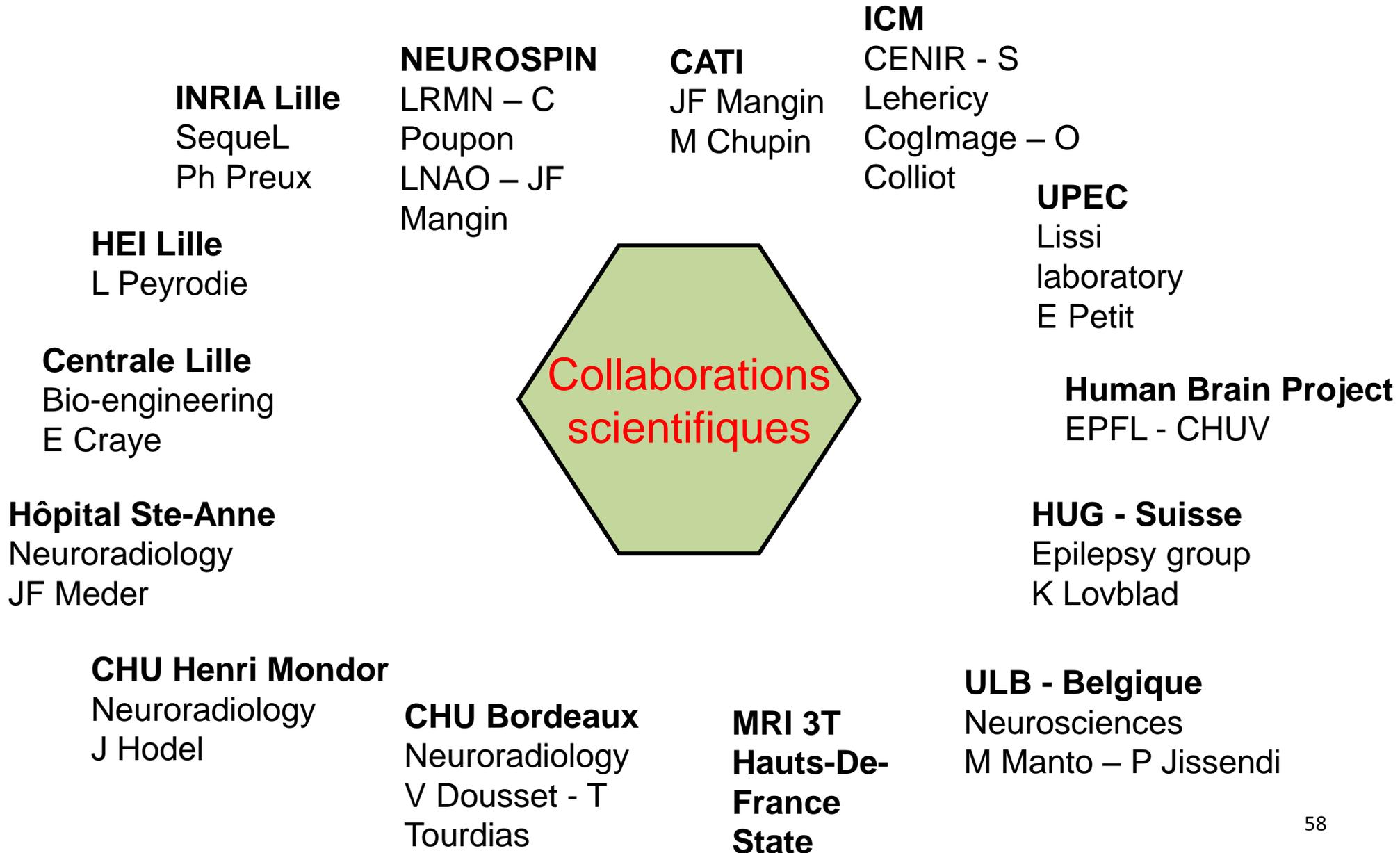
## **Inserm UMR-S 1172**

« Onco et neurochimie »  
P. Melnyk

➡ **Projet « Lille Neurosciences »**



# Partenariats scientifiques





# In-vivo Clinical Imaging core facility – 7T ; “ICI-7T”

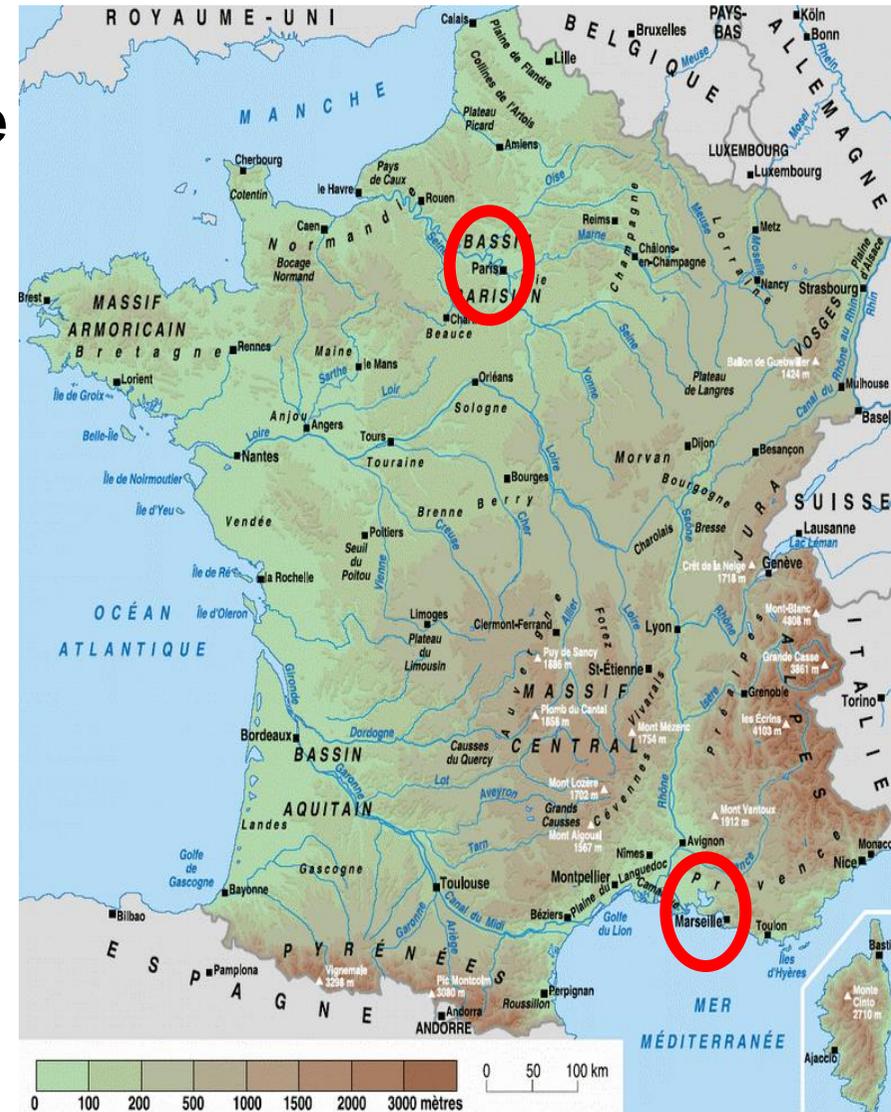
2 IRM 7T en France et 70 dans le monde

- Paris ; avant 2008 ; Siemens

- Marseille ; 2015 ; Siemens

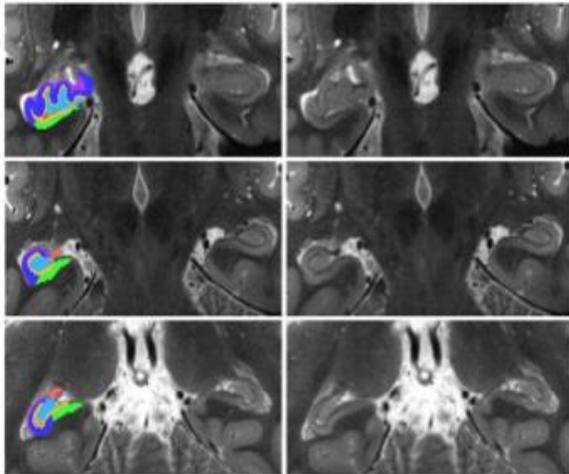
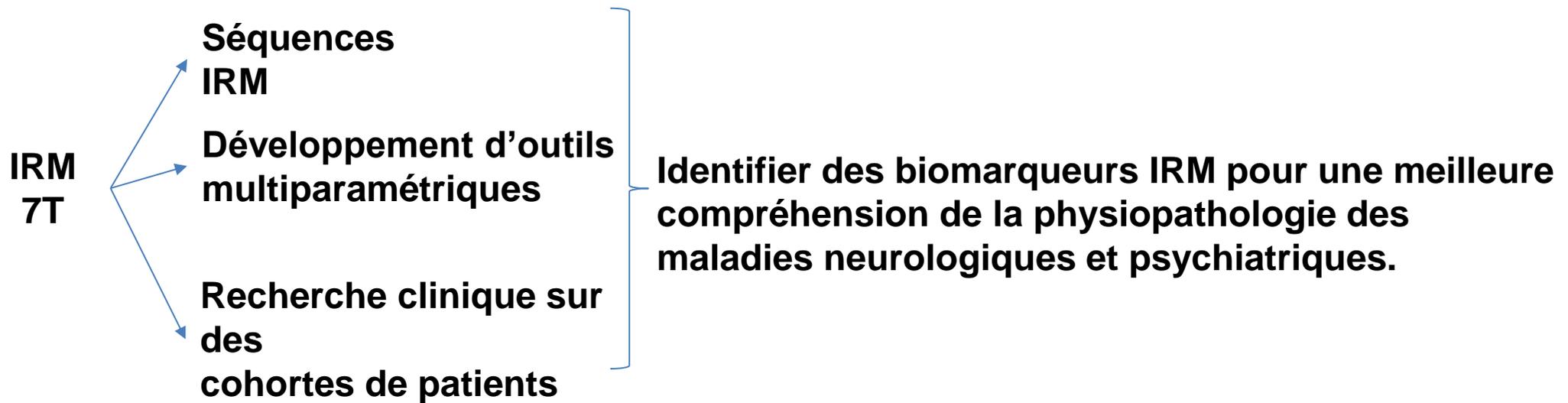
Acquisition d'une IRM 7T pour  
la région des Hauts de France.

Localisation : CHRU de Lille

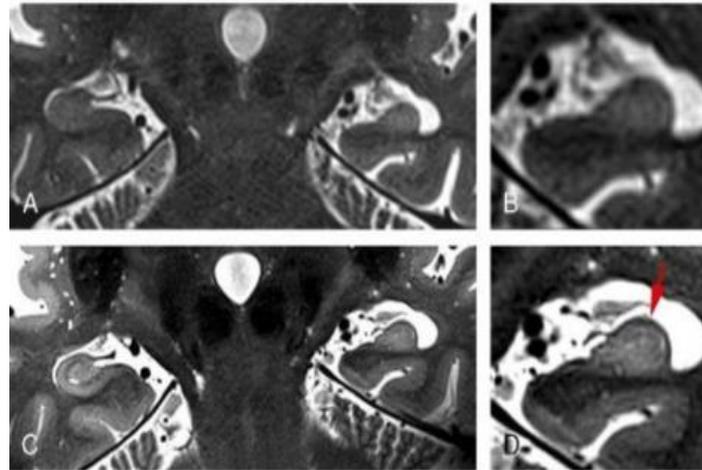




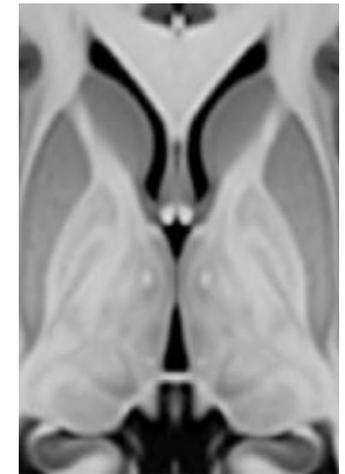
# In-vivo Clinical Imaging core facility – 7T ; “ICI-7T”



Quantification en IRM 7T des sous-champs de l'hippocampe atrophiés dans la maladie d'Alzheimer



Sclérose hippocampique  
Haut: IRM 3T ; Bas: IRM 7T

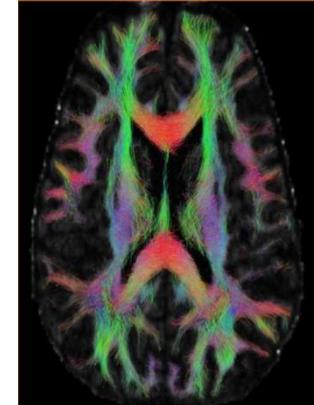
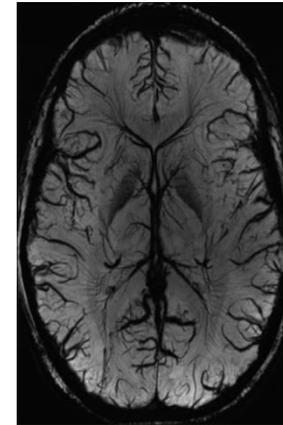
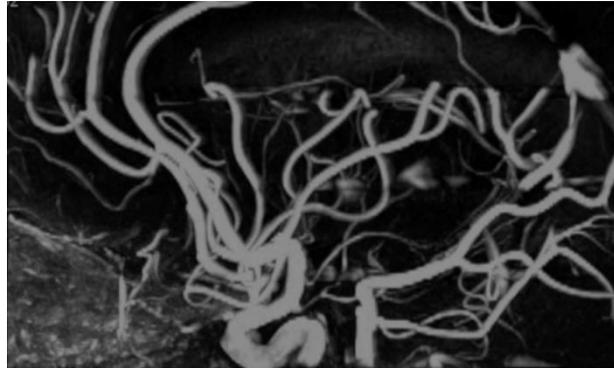


Noyaux gris centraux à 7T



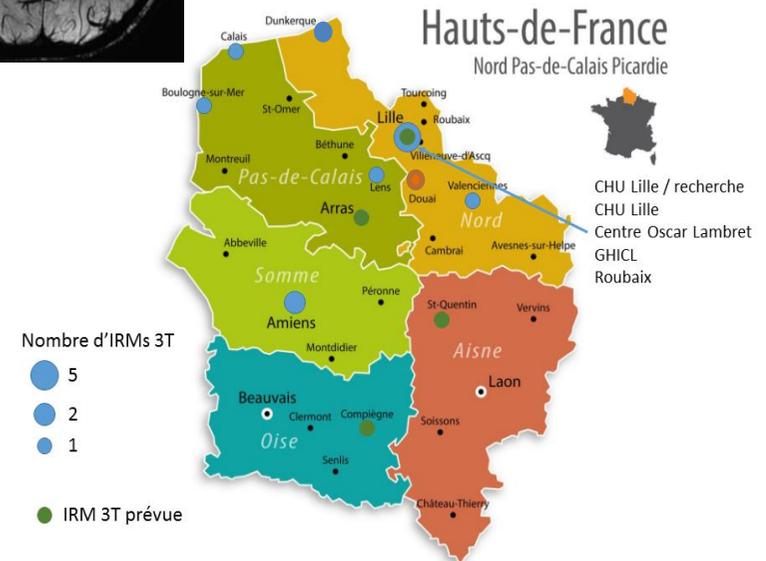
# In-vivo Clinical Imaging core facility – 7T ; “ICI-7T”

*Identifier des biomarqueurs IRM pour une meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies neurologiques et psychiatriques.*



**Validation des biomarqueurs en IRM 7T sur des grandes cohortes en routine clinique en utilisant les 16 IRM 3T**

**Intelligence Artificielle**



# *Les neurosciences lilloises*

## *Une ambition collective*

- ✓ Une organisation plus lisible et visible
- ✓ Une contribution à la construction d'un nouveau paysage H&U
- ✓ Un environnement favorable pour les plus jeunes
- ✓ Des dynamiques collectives au service de la pluridisciplinarité
- ✓ Un vecteur pour la formation
- ✓ Des enjeux médicaux, scientifiques et institutionnels
  - Finaliser l'intégration de la recherche et du soin
  - Rester à la pointe en matière d'imagerie
  - Inscription architecturale de la structuration