

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE



La lumière invisible...

***...au service de la médecine
et de la santé***



Philippe Hantraye

UMR CEA CNRS UPSud 9199

Service MIRCen

Fontenay-aux-Roses

philippe.hantraye@cea.fr

Plan exposé

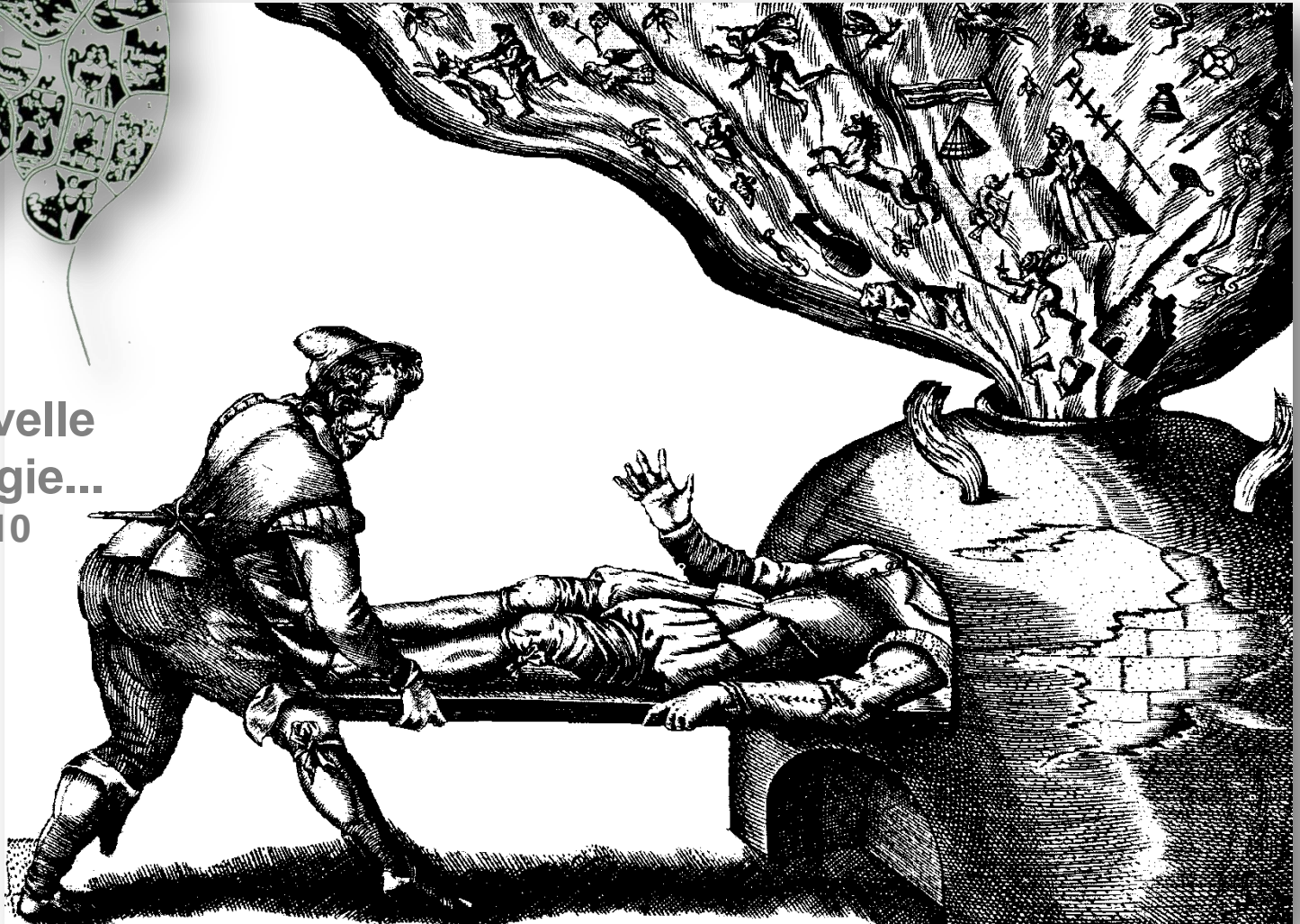
- introduction à l'imagerie cérébrale
- application à la thérapie génique du cerveau (Parkinson)
- application à la thérapie cellulaire du cerveau (Huntington)

L'imagerie cérébrale...

... où une nouvelle façon d'appréhender
les fonctions cérébrales ?



Une nouvelle
phrénologie...
Gall 1810



Tomographe à émission de positons

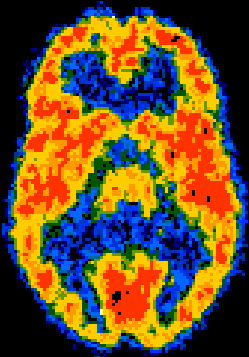


Principales Méthodes d'Imagerie Cérébrale



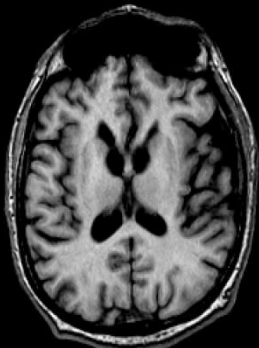
Scanner X
CT scan
(Hounsfield, 1973)

Imagerie Anatomique



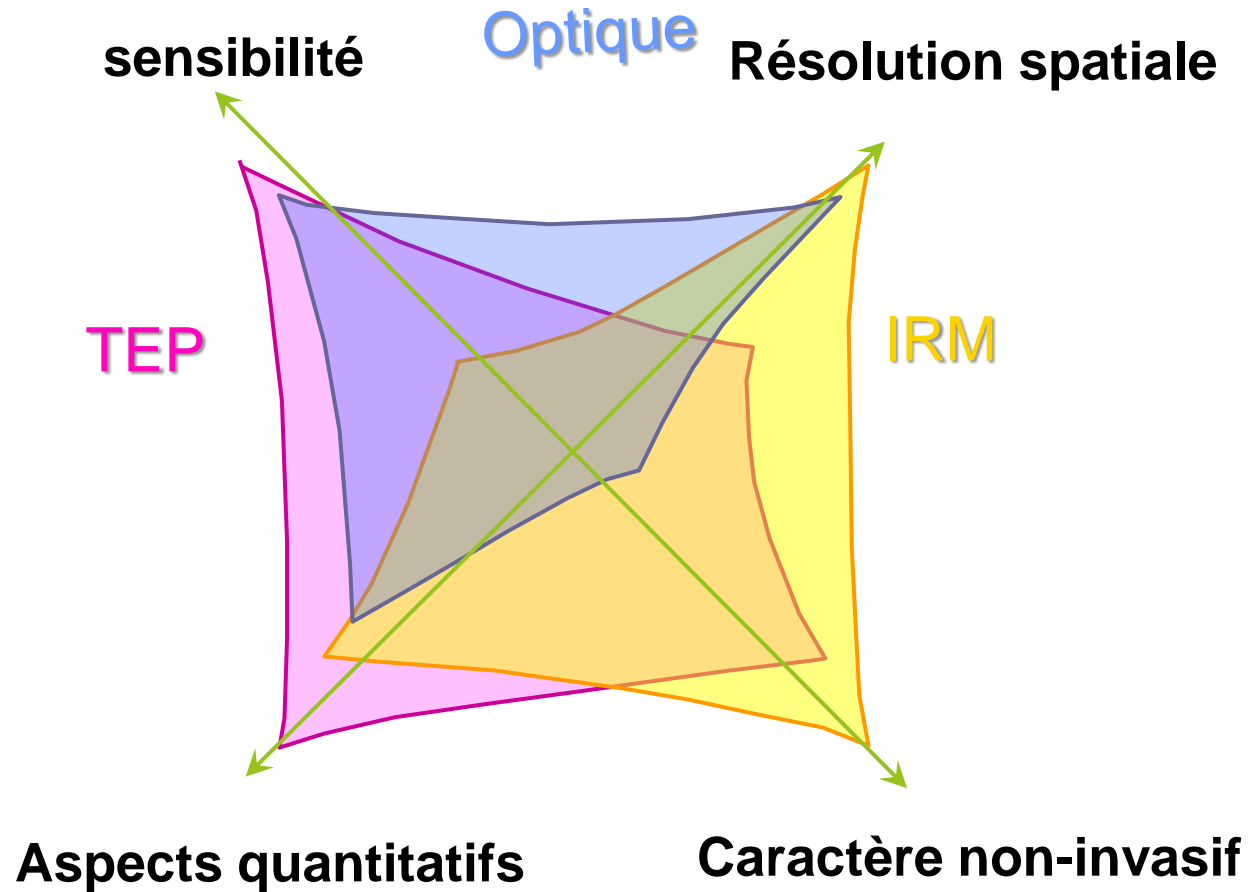
Tomographie
par émission
de positons
TEP
(Brownell, 1977)

Imagerie Fonctionnelle

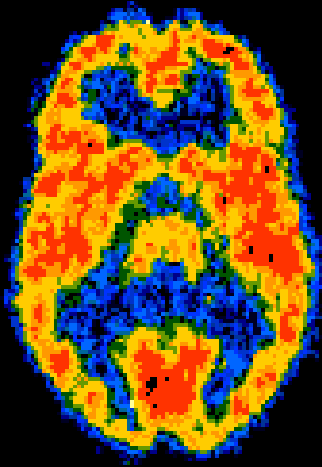


Imagerie par
résonance
magnétique
IRM-IRMf
(Damadian, 1977
Mansfield 1977)

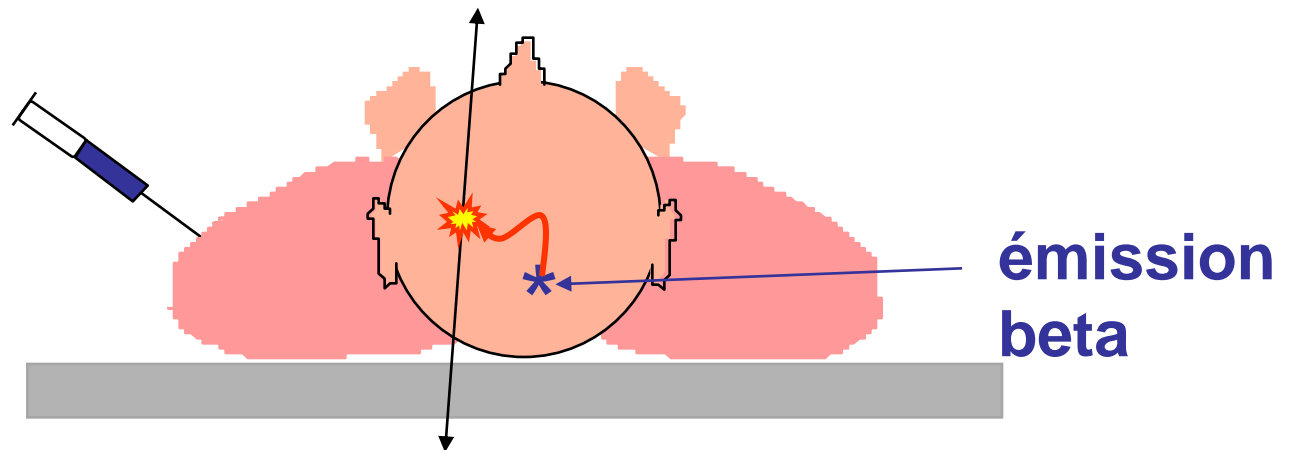
Imagerie Anatomique
et Fonctionnelle



Imagerie TEP : 3 étapes clés



- Selection d'une molécule (« traceur ») spécifique d'une cible biochimique d'intérêt (médicament, enzyme, protéine, neurotransmetteur, acide gras, etc...)
- Marquage de cette molécule par un atome radioactif émetteur de positons (traceur → radiotraceur)
- Injection au sujet et détection de la radioactivité par voie externe (image tomographique)

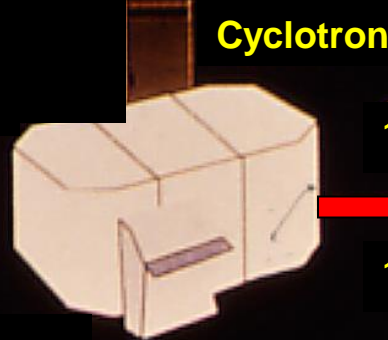


Tomographie par émission de Positons

Organisation générale



Production Isotope
[^{11}C or ^{18}F]



Cyclotron

^{18}F

^{11}C

Synthèse Radiochimique

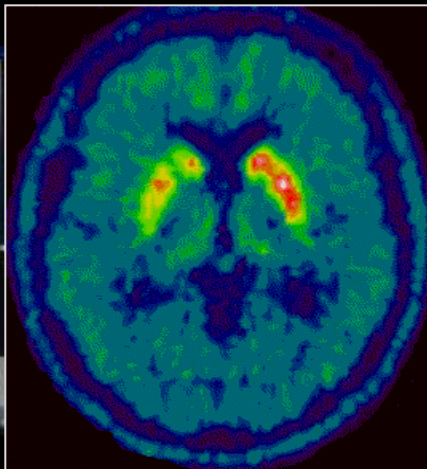


Précurseur

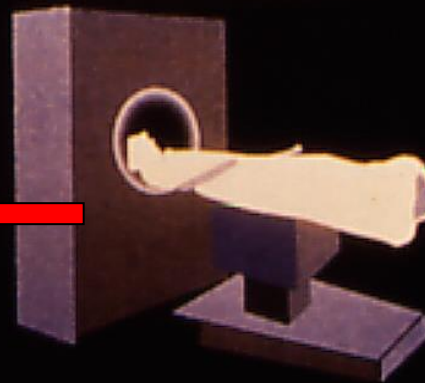


Radiotraceur

Images
Tomographiques

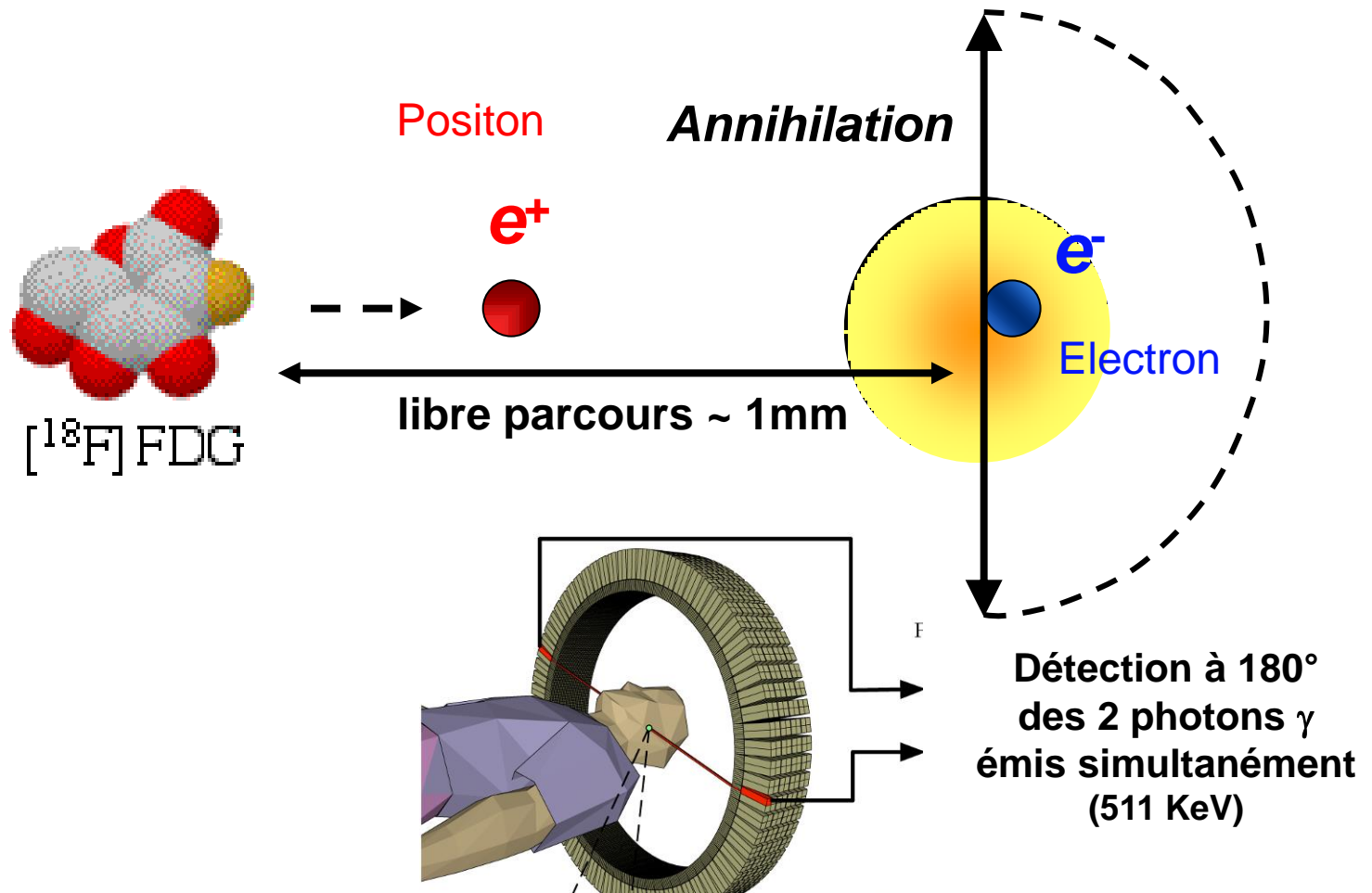


Tomographe

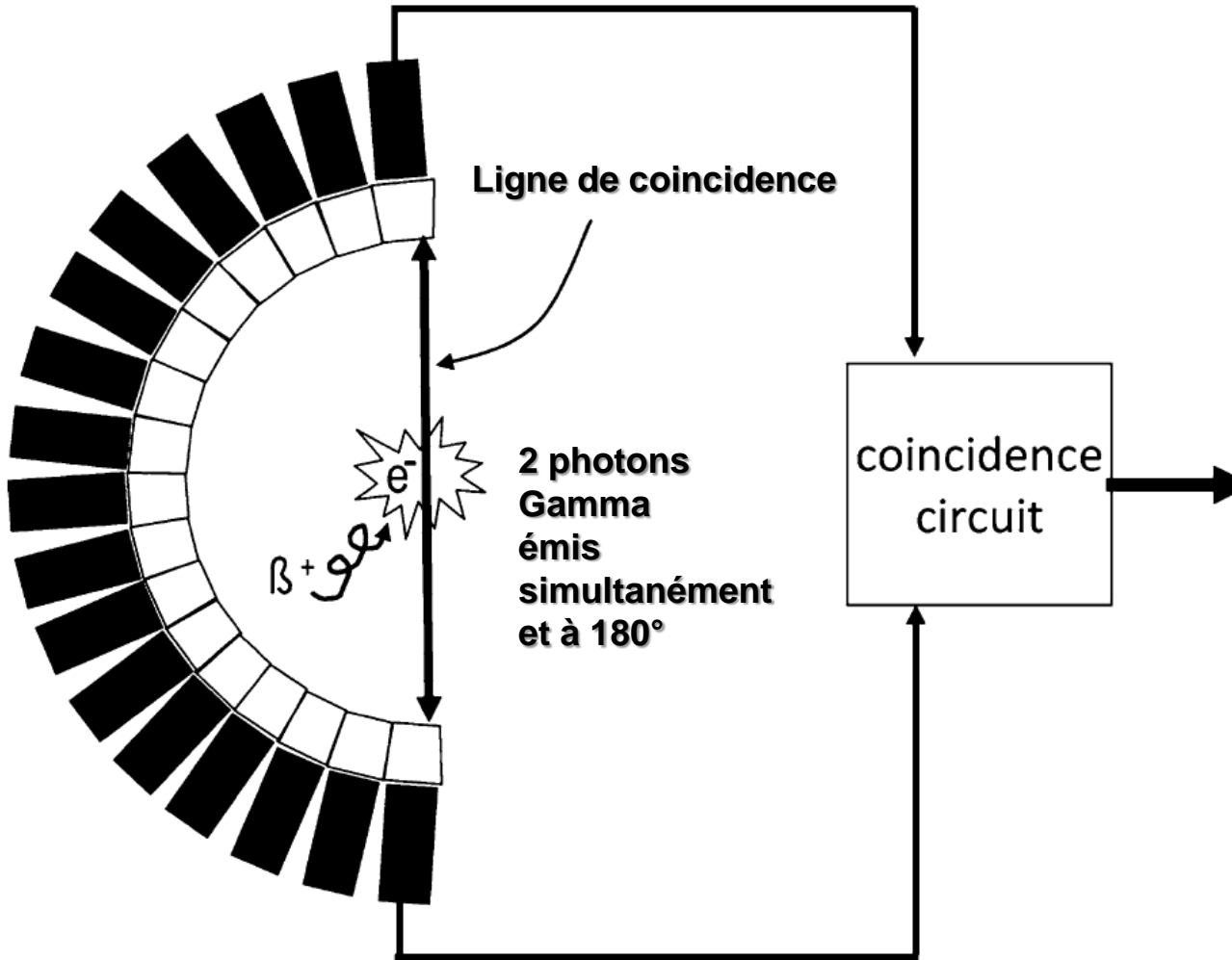


Tomographie par émission de positons

Principe de détection des événements radioactifs



Reconstruction des images

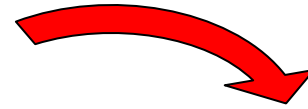
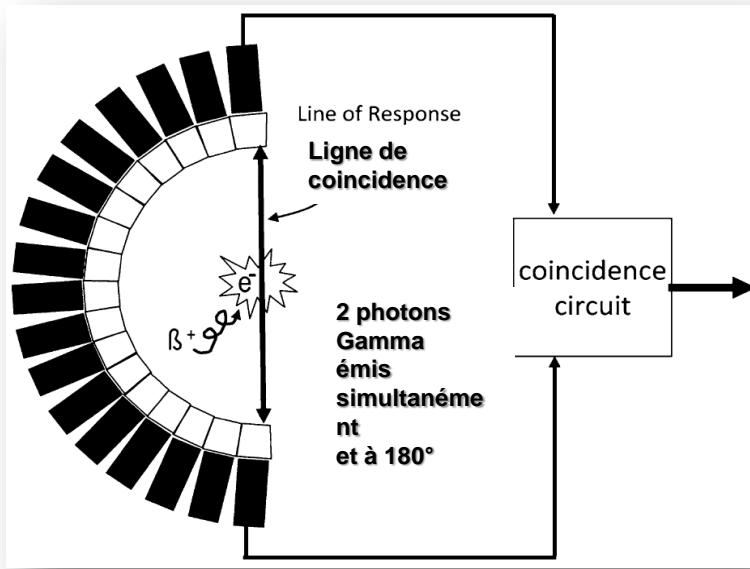


1 évènement est enregistré :

- quand 2 photons γ sont reçus
- par 2 détecteurs placés en coincidence électronique
- dans une fenêtre temporelle de 10 nsec



Reconstruction des images



Acquisition multi-vue des événements radioactifs

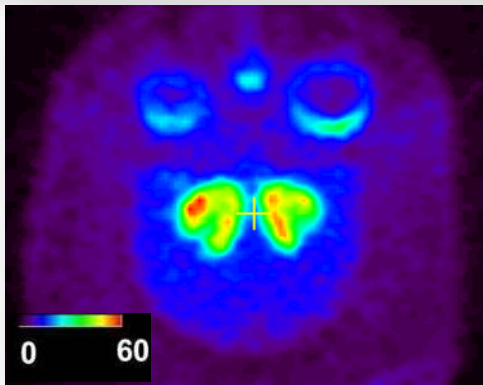
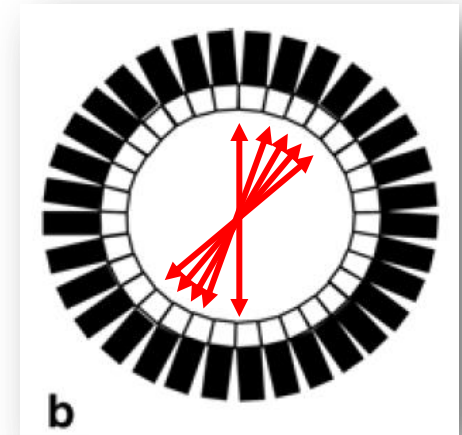
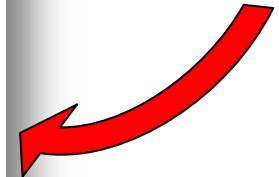
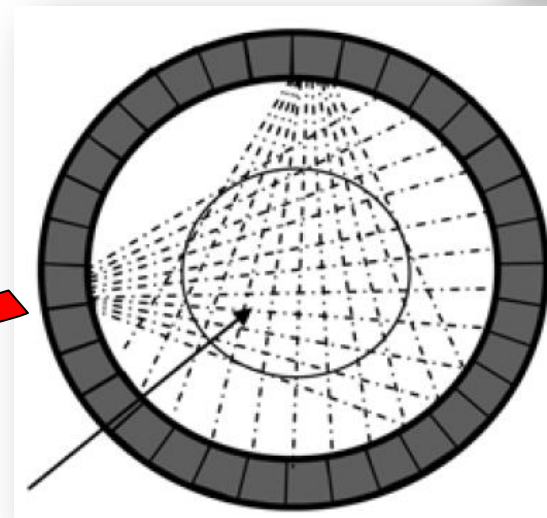


image tomographique

=

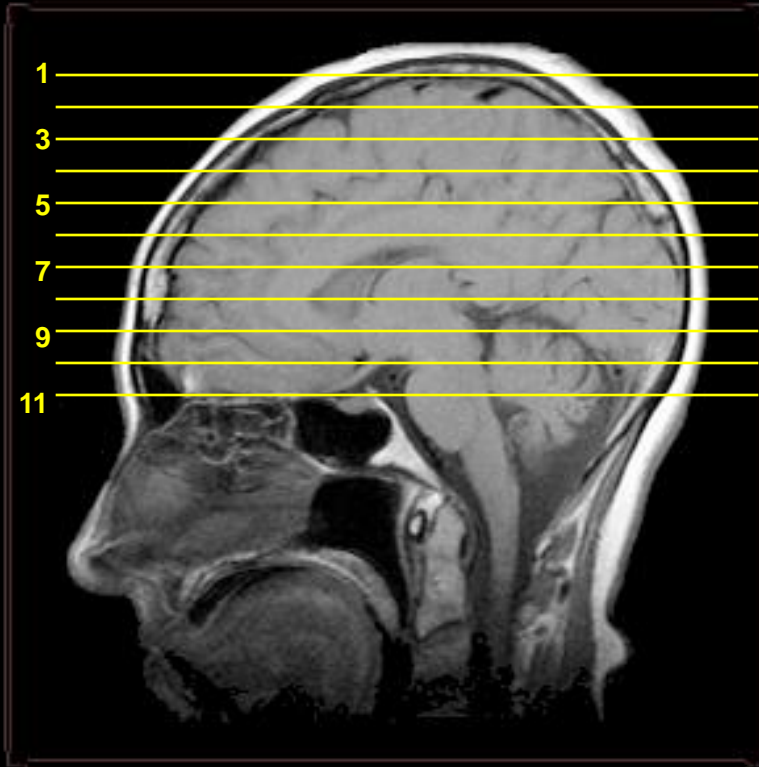
Carte des événements radioactifs enregistrés sur toutes les lignes de coïncidences codés en fausses couleurs



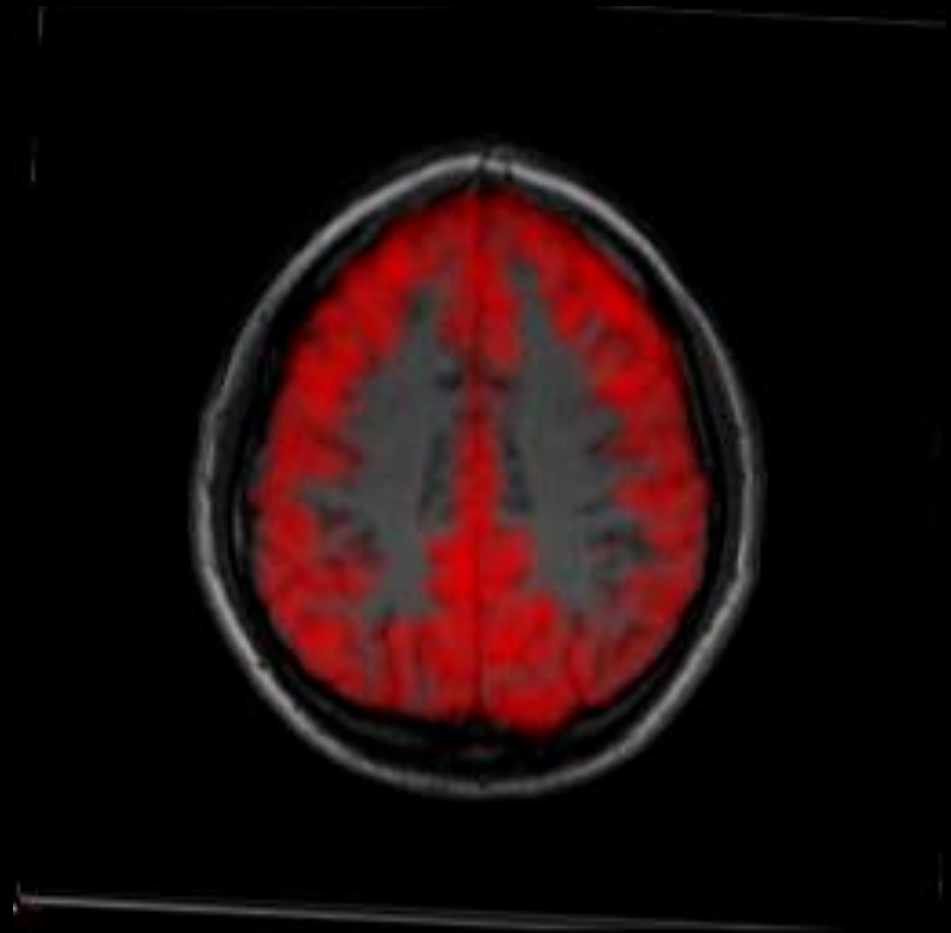
Localisation en 2D des événements radioactifs au sein de la coupe

Imagerie 3-dimensionnelle

Avec possibilité de mise en registre
des images anatomiques (IRM) et fonctionnelles (TEP)



**MR Imaging : Anatomie
(gris)**



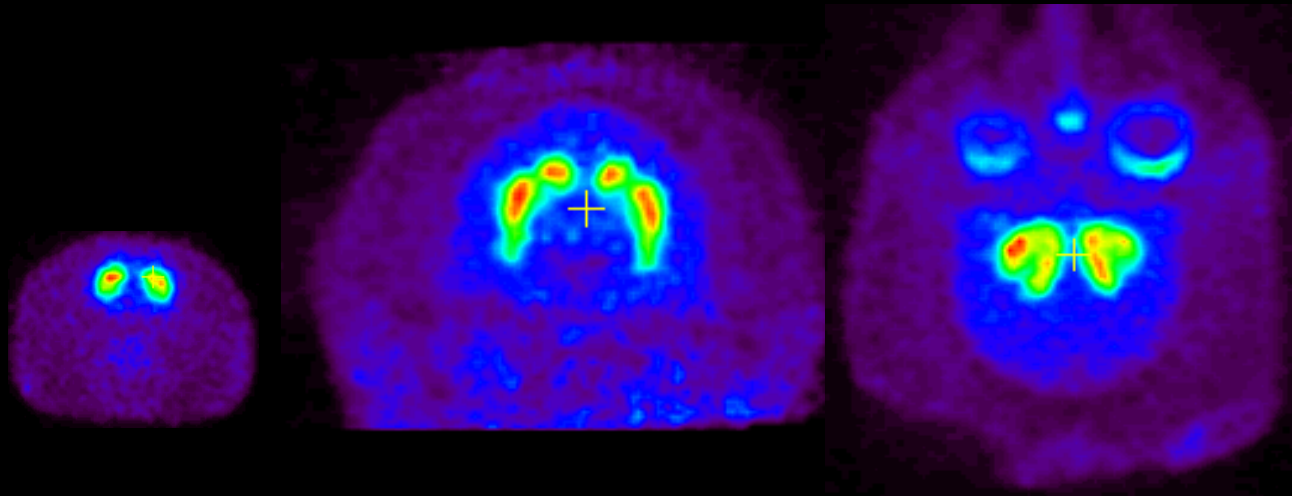
**18F-FDG TEP : Consommation de glucose
(rouge)**

Images tomographiques

¹¹C-raclopride antagoniste dopaminergique D2/D3

NEUROFOCUS (SIEMENS)

Resolution : 1.5 mm
Sensibilité : 3.5%



rat

cynomolgus

HRRT (SIEMENS)

Resolution : 2.5-3.5 mm
Sensibilité : 4.5-6%



homme

Radiotraceurs

Dopamine D1

[¹¹C]-SCH 23390

[¹¹C]-NNC 112

Dopamine D2

[¹¹C]-Raclopride

[¹¹C]-FLB 457

[¹¹C]-NMSP

[¹⁸F]-fallypride

[¹⁸F]fluoroethylspiperone

[⁷⁶Br]-FLB 457

[¹²³I]-epidepride

[¹²³I]-IBZM

[¹²³I]-ILIS

Dopamine transporteur (DAT)

[¹¹C]-PE2I

[¹¹C]-b-CIT-FE

[¹¹C]-b-CFT

[¹¹C]-altropane

[¹¹C]-cocaine

[¹¹C]-methyl-phenidate

[¹⁸F]-b-CFT

[¹⁸F]-b-CIT-FP

[⁷⁶Br]-FE-CBT

[¹²³I]-b-CIT

[¹²³I]-b-CIT-FP

[¹²³I]-b-CIT-FE

[¹²³I]-PE2I

[¹²³I]-altropane

[^{99m}Tc]-Technepine

[^{99m}Tc]-TRODAT

Sérotonine 5-HT_{1A}

[¹¹C]-WAY-100635

[¹¹C]-DWAY

[¹¹C]-NAD-299

[¹⁸F]-FCWAY

[¹⁸F]-p-MPPF

Sérotonine 5-HT_{2A}

[¹¹C]-MDL 10097

[¹¹C]-NMSP

[¹⁸F]-altanserin

[¹⁸F]-setoperone

[¹²³I]-5-I-R91150

Sérotonine transporteur

[¹¹C]-MADAM

[¹¹C]-DASB

[¹¹C]-McN5652

[¹¹C]-nor-b-CIT

[¹¹C]-RTI-357

[¹²³I]-ADAM

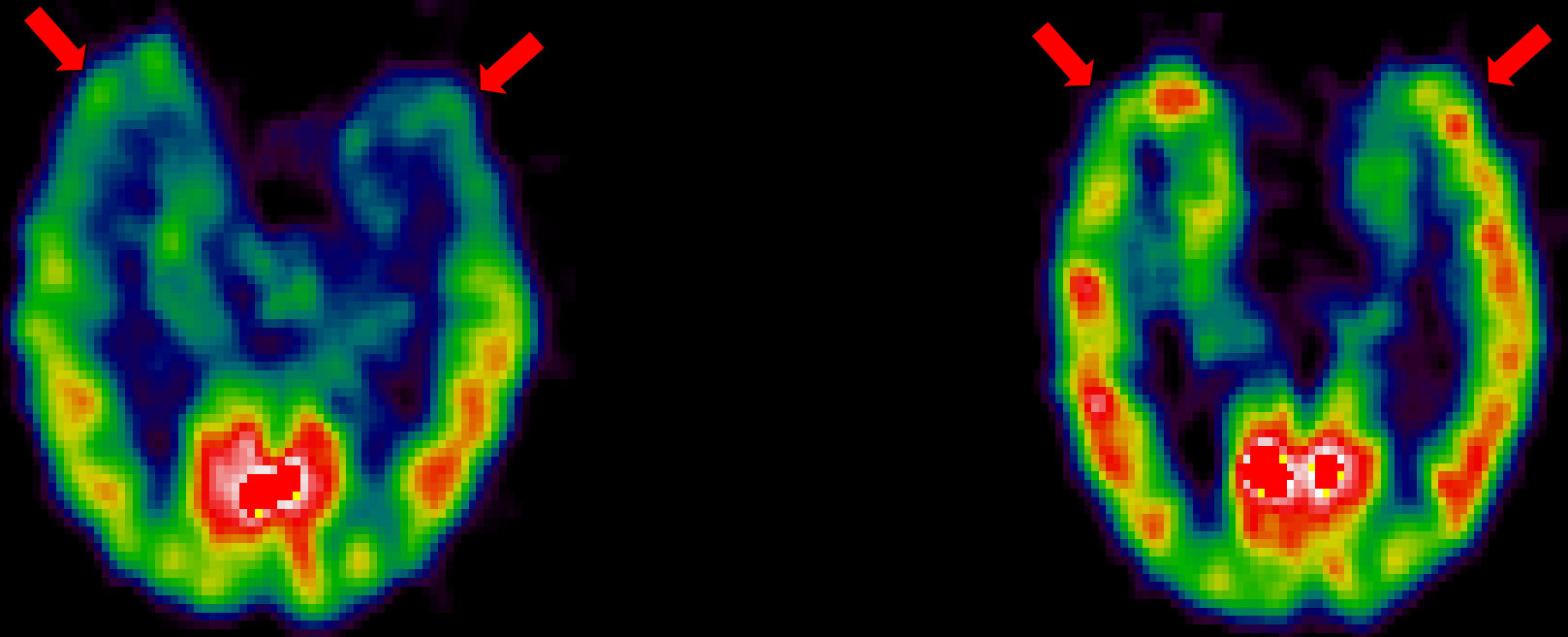
[¹²³I]-b-CIT

[¹²³I]-ZIENT

Adapté de :

Brain Radioligands - State of the art and new trends
Halldin et al. *QJ Nucl Med* 2001, 45:124-138

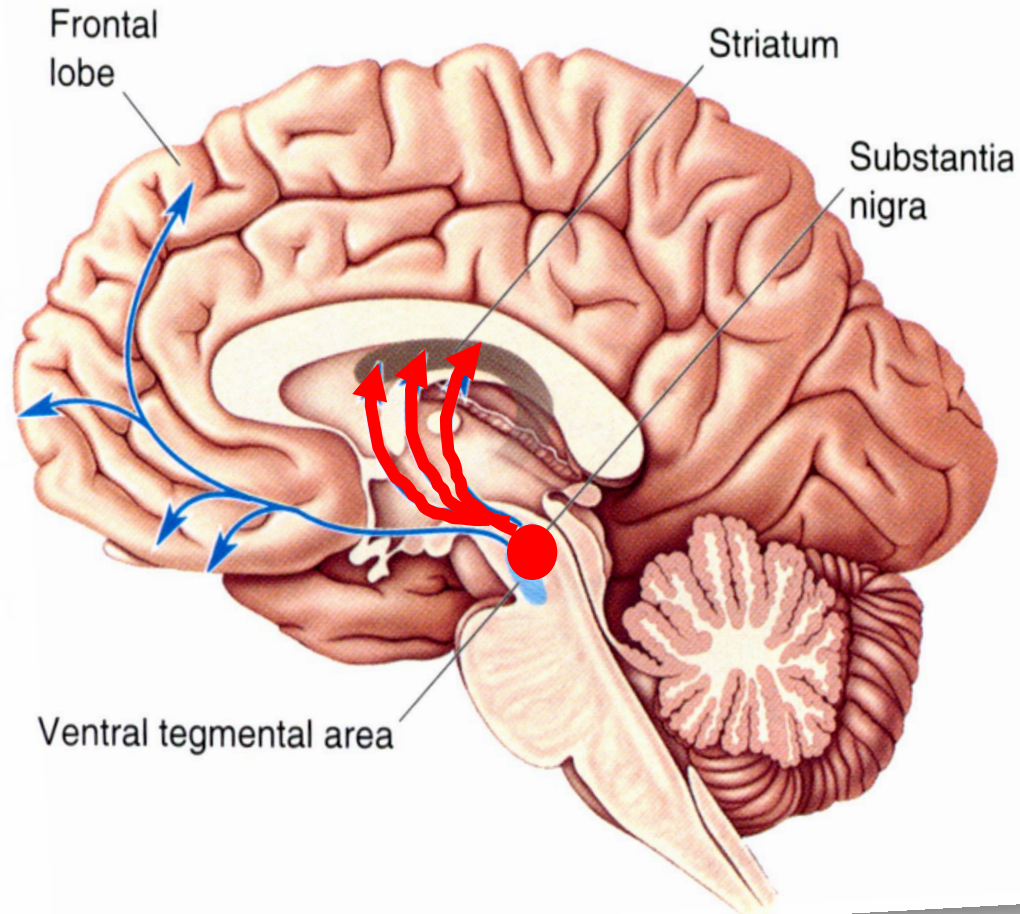
Epilepsie partielle



C'est l'utilisation combinée de 2 radiotraceurs différents qui permet de mettre en évidence chez ce patient épileptique une atteinte fonctionnelle du cortex pariétal non associée à une perte neuronale

Parkinson's disease

Dopamine system



• une perte

ance noire

- (
- (

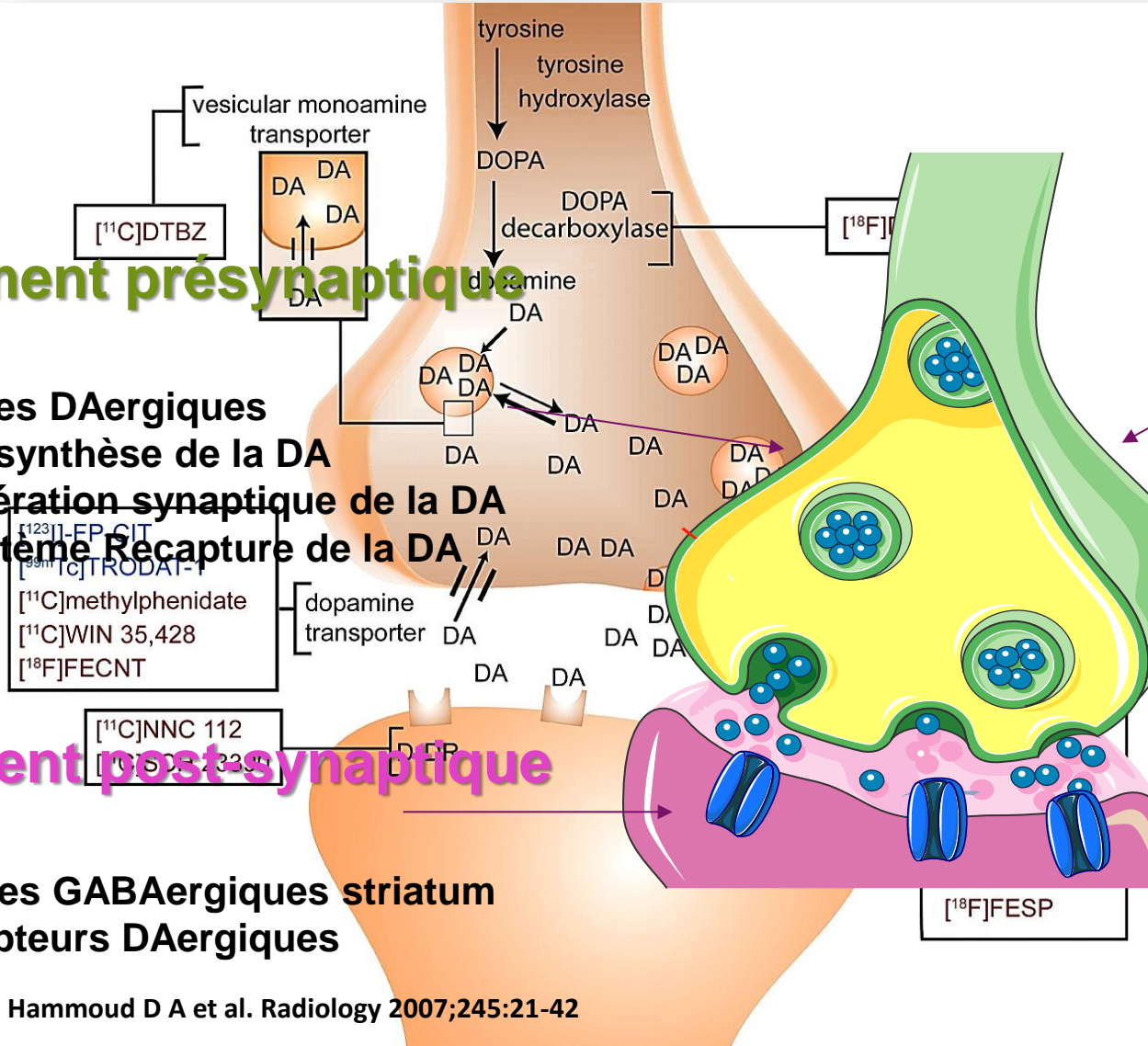
m

Marqueurs TEP disponibles

Exemple de la synapse dopaminergique

Element présynaptique

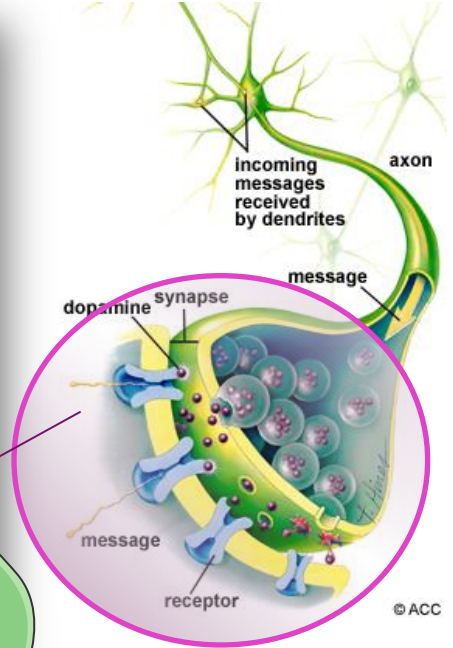
- fibres DAergiques
- Biosynthèse de la DA
- Libération synaptique de la DA
- Système Recapture de la DA



Element post synaptique

- cellules GABAergiques striatum
- Récepteurs DAergiques

Substance noire

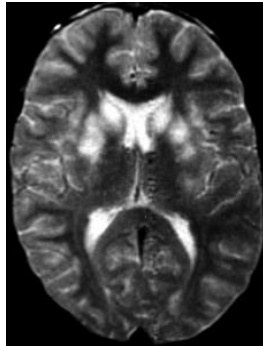


Striatum

Les images sont trompeuses

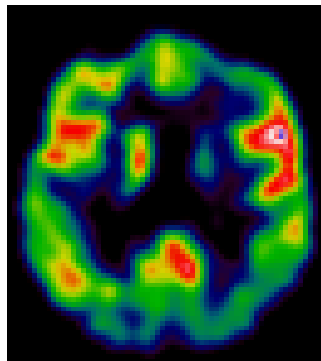
Encore faut-il savoir les interpréter

Anatomie



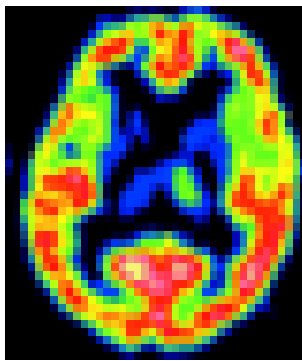
IRM

Glucose
métabolisme



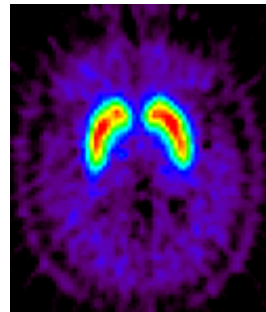
[¹⁸F]-FDG

GABA-A
récepteurs

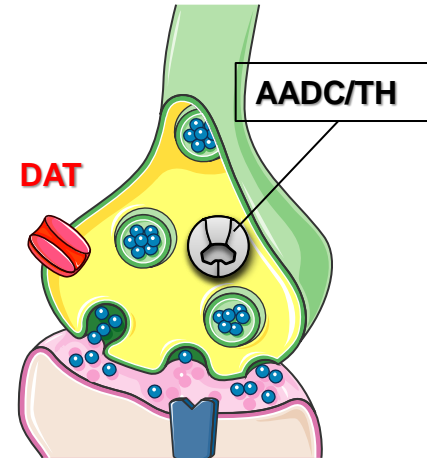


[¹¹C]-Flumazenil

Dopamine
Transporteurs

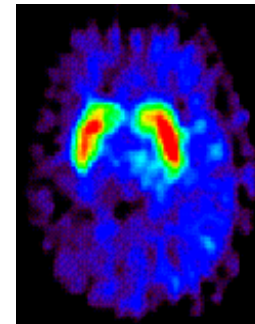


[¹¹C]PE2I



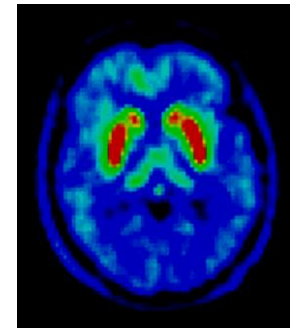
DA-R

Dopamine D2
Récepteurs



[¹¹C]-Raclopride

Dopamine
métabolisme



[¹⁸F]-L-DOPA

^{18}F -FMT : synthèse de la dopamine in vivo normal vs syndrome parkinsonien

Vt (Logan)

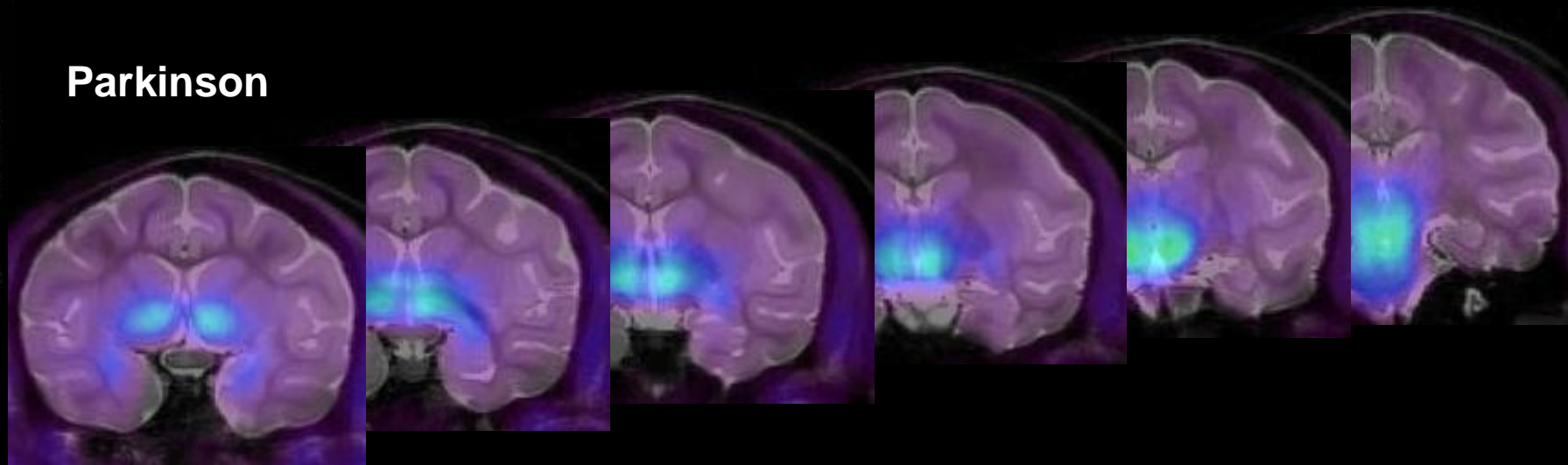
Normal



Pre-Commissural

Parkinson

60 ml/ccm
0



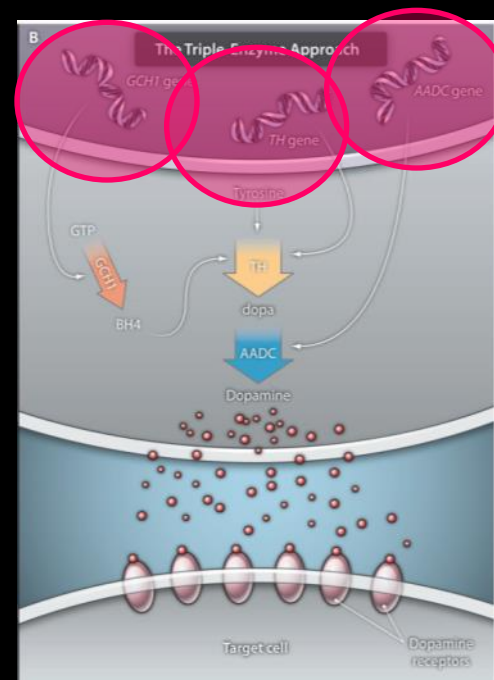
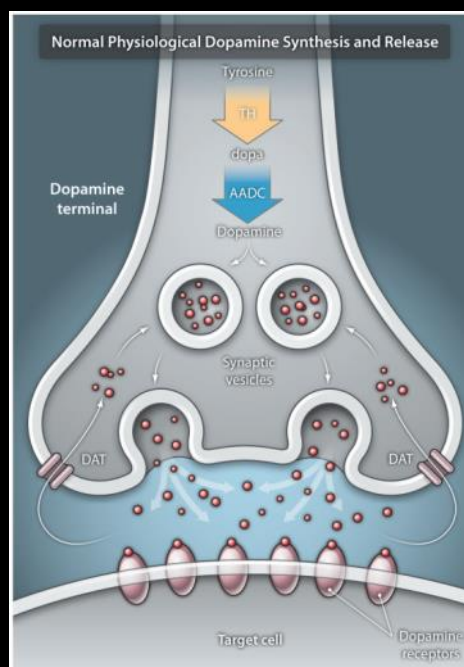
RESEARCH ARTICLE

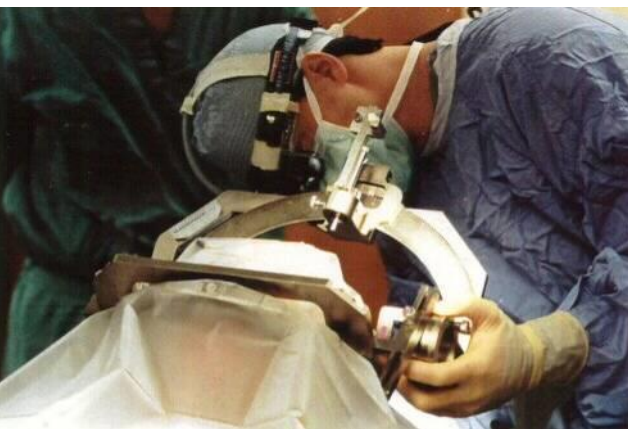
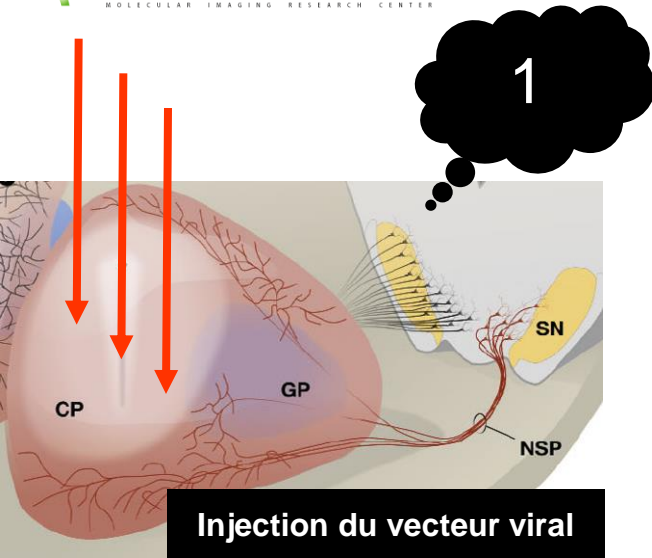
GENE THERAPY

Dopamine Gene Therapy for Parkinson's Disease in a Nonhuman Primate Without Associated Dyskinesia

Béchir Jarraya,^{1,2,3,4*} Sabrina Boulet,^{1,2†} G. Scott Ralph,^{5†} Caroline Jan,^{1,2} Gilles Bonvento,^{1,2} Mimoun Azzouz,⁶ James E. Miskin,⁵ Masahiro Shin,^{1,2} Thierry Delzescaux,^{1,2} Xavier Drouot,^{3,7} Anne-Sophie Hérard,^{1,2} Denise M. Day,⁵ Emmanuel Brouillet,^{1,2} Susan M. Kingsman,⁵ Philippe Hantraye,^{1,2} Kyriacos A. Mitrophanous,^{5*} Nicholas D. Mazarakis,⁸ Stéphane Palfi^{1,2,3,4*}

(Published 14 October 2009; Volume 1 Issue 2 2ra4)

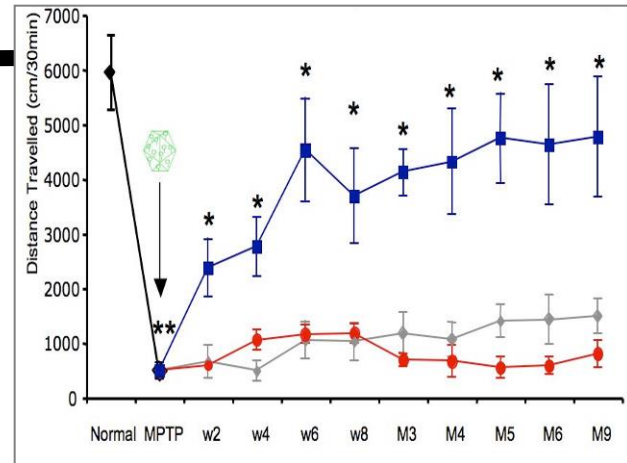




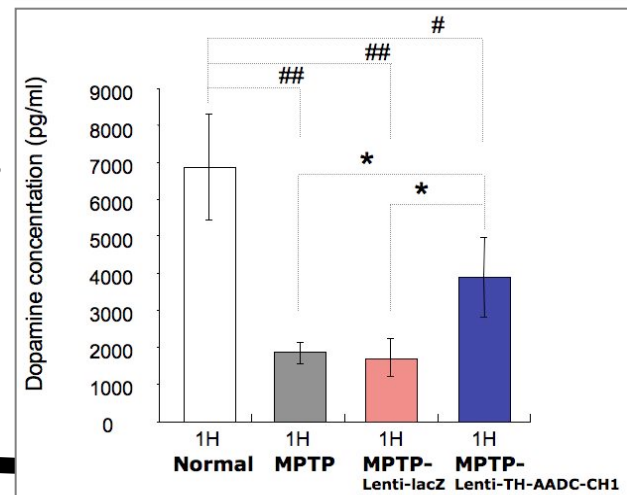
**Essai clinique
Hôpital Henri Mondor**



comportement



microdialyse



**PROSAVIN® induit
une récupération motrice &
restaure les niveaux de dopamine
chez l'animal parkinsonien**

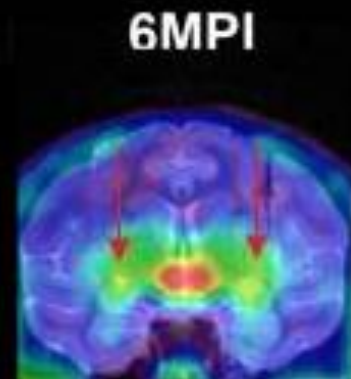
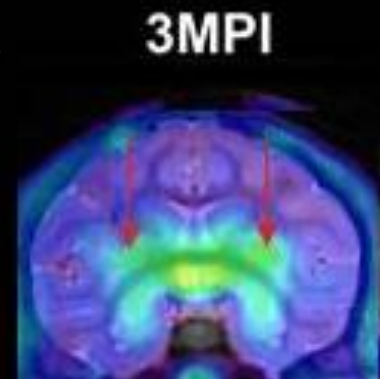
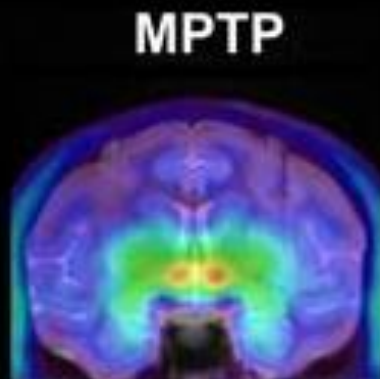


Imagerie TEP ^{18}F -FMT

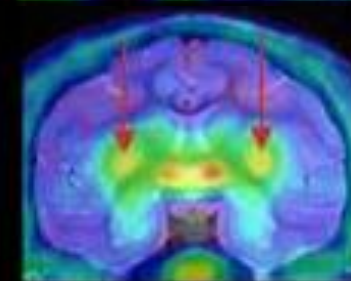
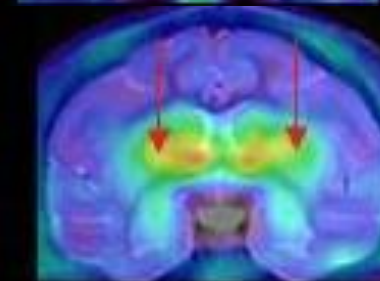
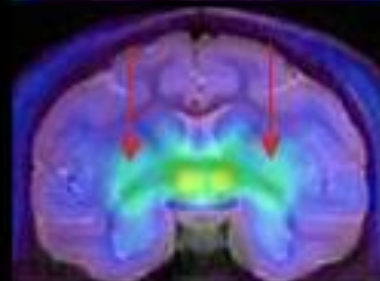
modification après injection du vecteur viral



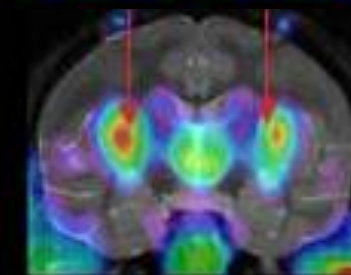
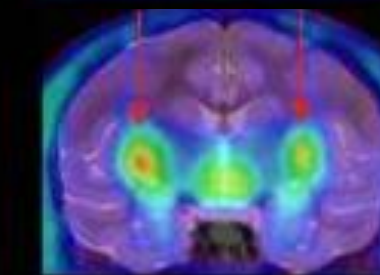
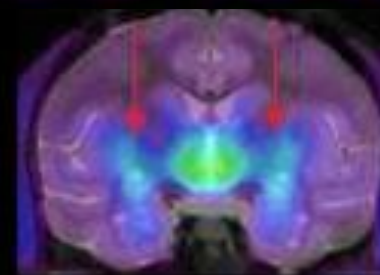
0-Vector



Prosavin



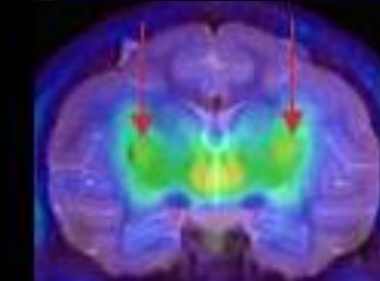
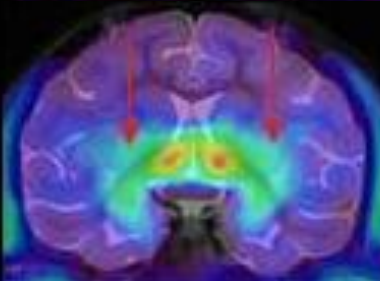
OXBLD



Ki [min⁻¹]



OXBFD

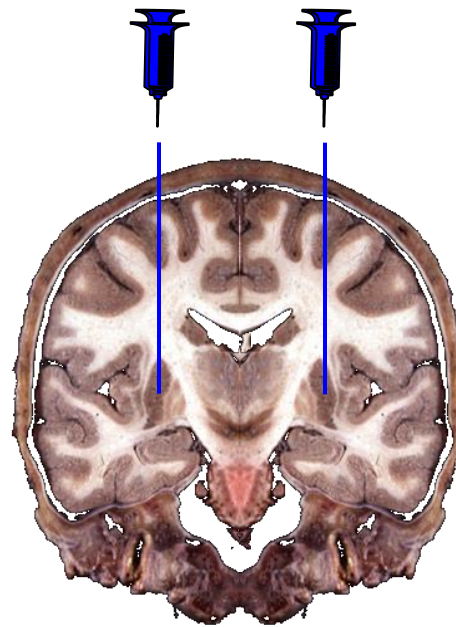


Injections stéréotaxiques dans le striatum

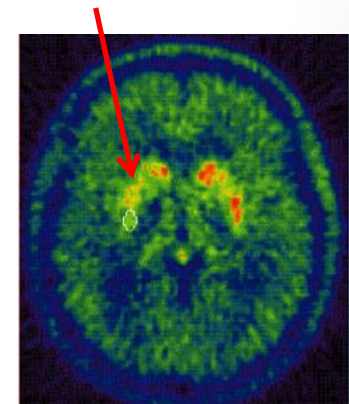
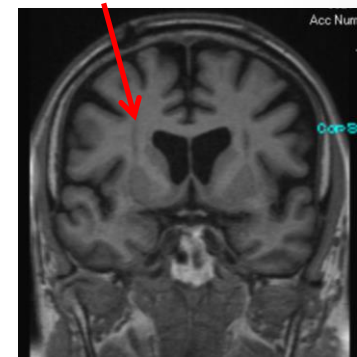


Système de Neuronavigation

Injections dans le striatum

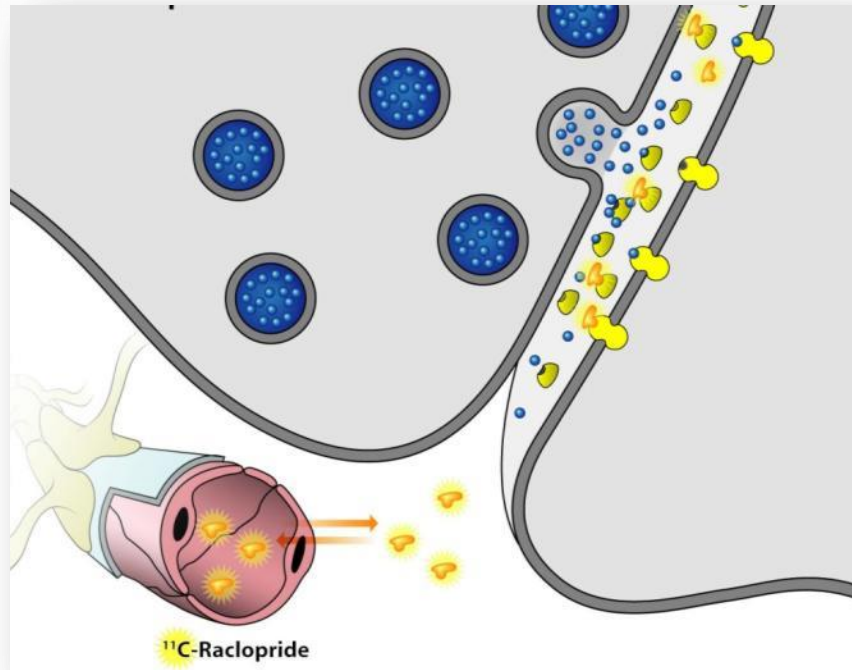


IRMT1 ws



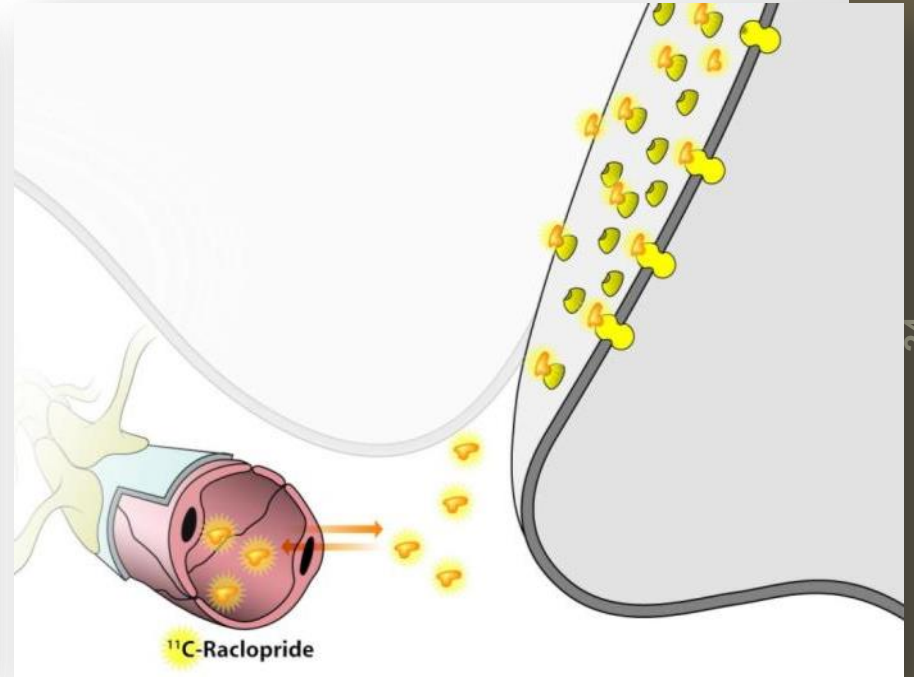
TEP ^{18}F -Dopa

Comment « imager » la dopamine endogène



En condition Normale

Le traceur TEP et la dopamine endogène libérée sont en équilibre



Chez le parkinsonien

la dopamine endogène est diminuée
Le traceur se fixe davantage

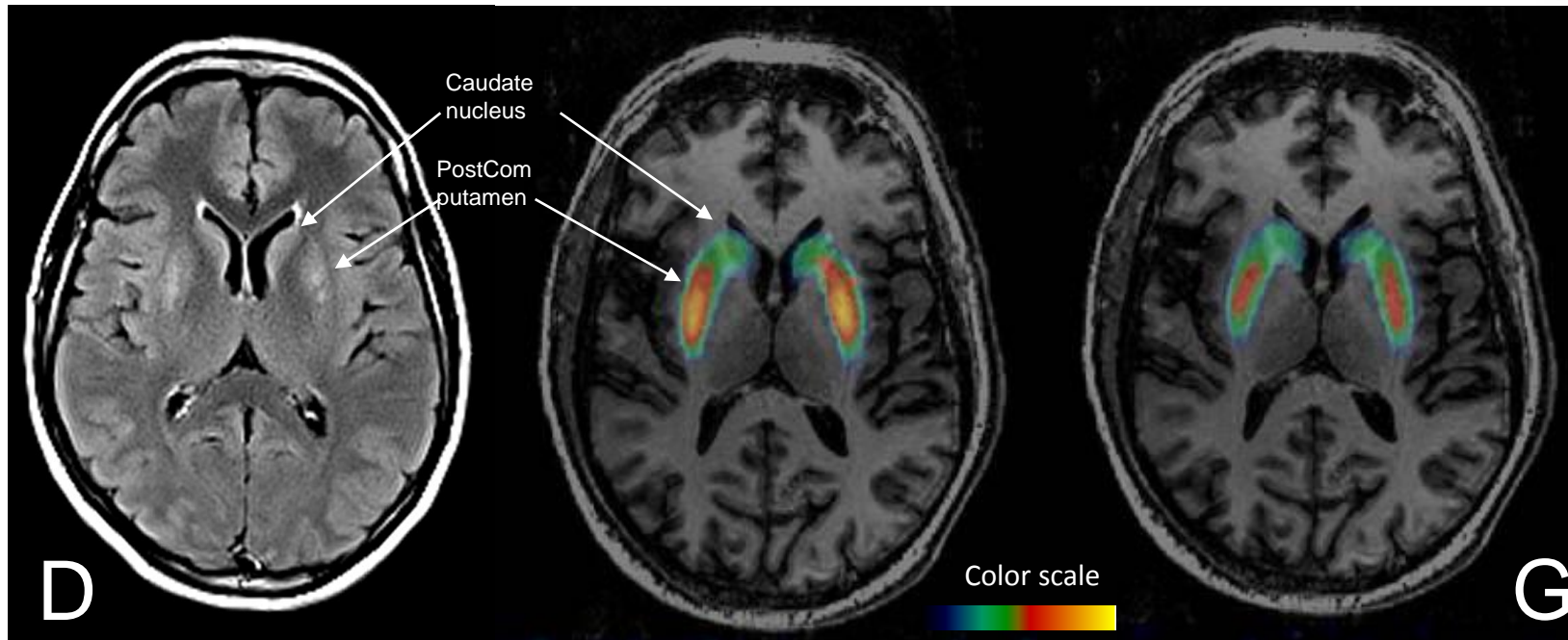
Sécrétion de Dopamine dans le striatum

TEP: ^{11}C -Raclopride

IRM: Flair 2D séquences

Avant

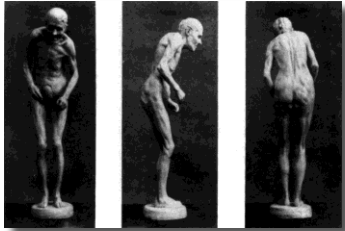
6 mois



I2BM/SHFJ/MIRCEN

Palfi et al., The Lancet 2014

Effet dose: bénéfique moteur



UPDRS III off-score

103

48

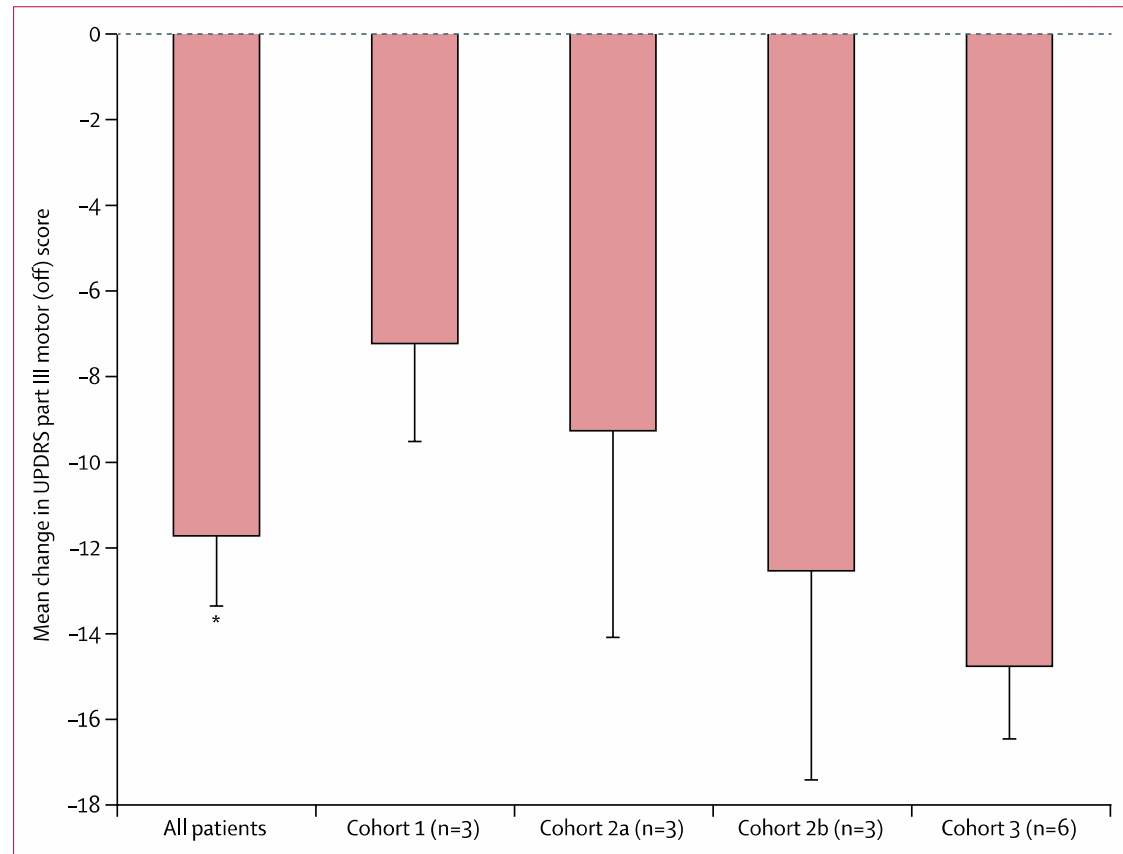
38

27

Sévère

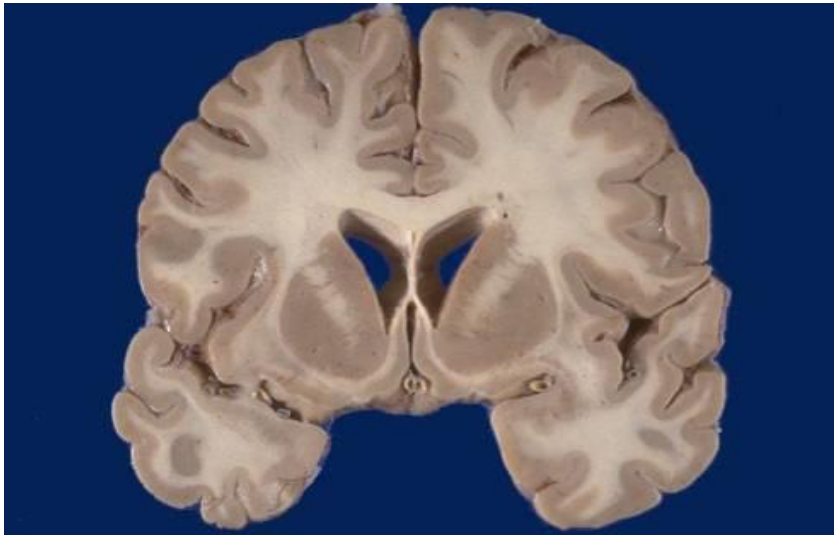
0

Normal

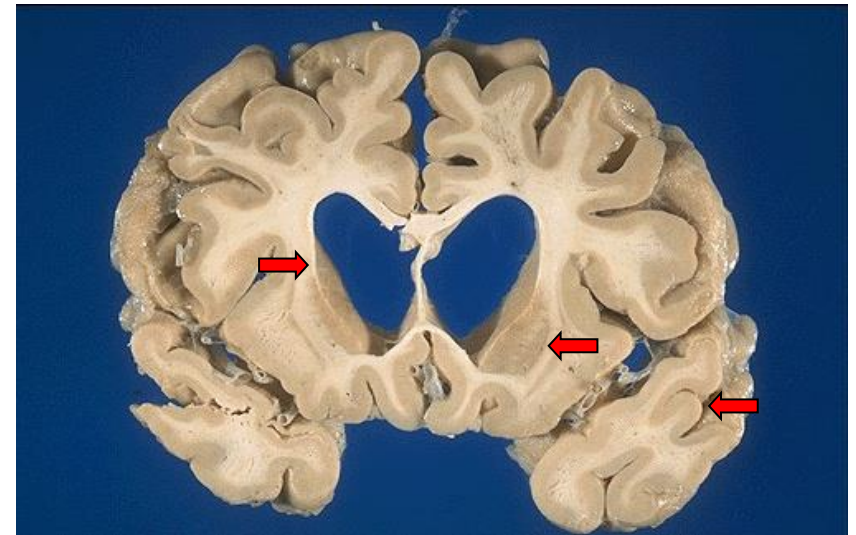


Thérapie Cellulaire de la Maladie de Huntington

Sujet sain



Huntington



lésions

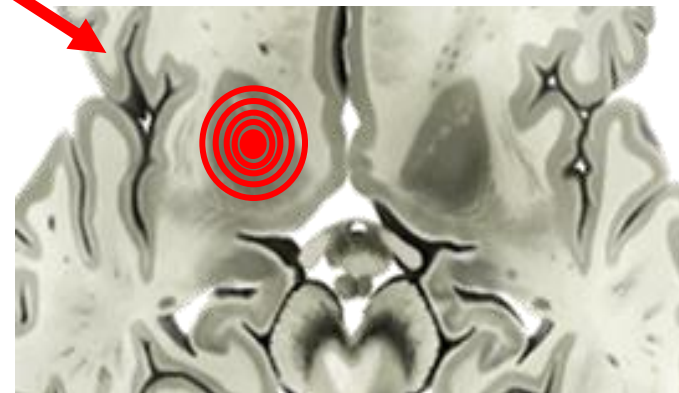
- striatum
- pallidum
- cerebral cortex

THÉRAPIES CELLULAIRES : PRINCIPALES STRATEGIES

Substitution, Neuroprotection, Local drug delivery

- embryonic cells,
- trophic factor producing cells,
- genetically-modified cells
- encapsulated cells
- stem cells, iPS

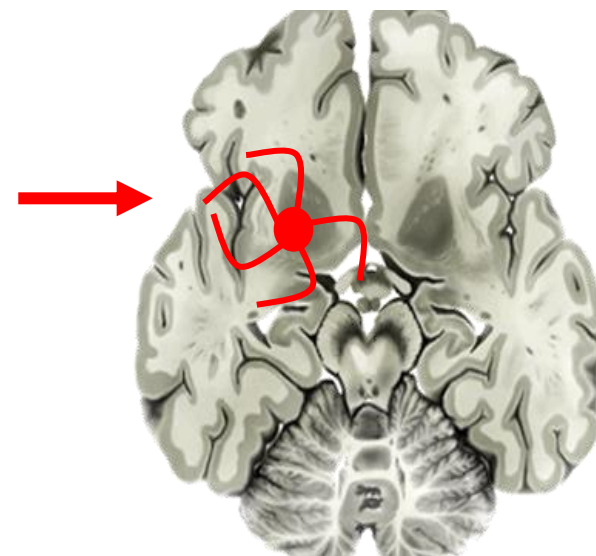
Implant



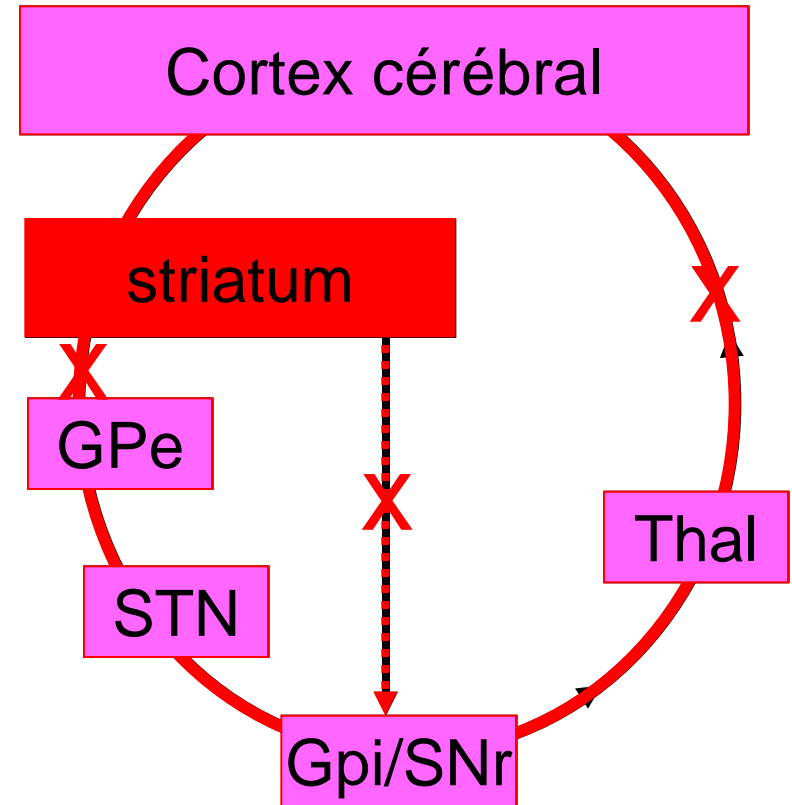
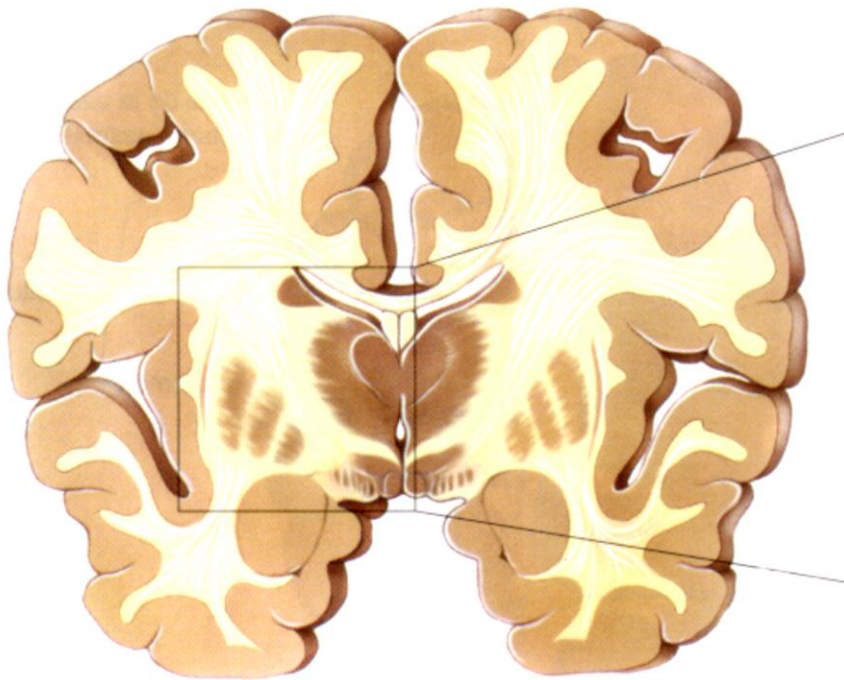
Circuit reconstruction

- embryonic grafts
- stem cells, iPS

graft

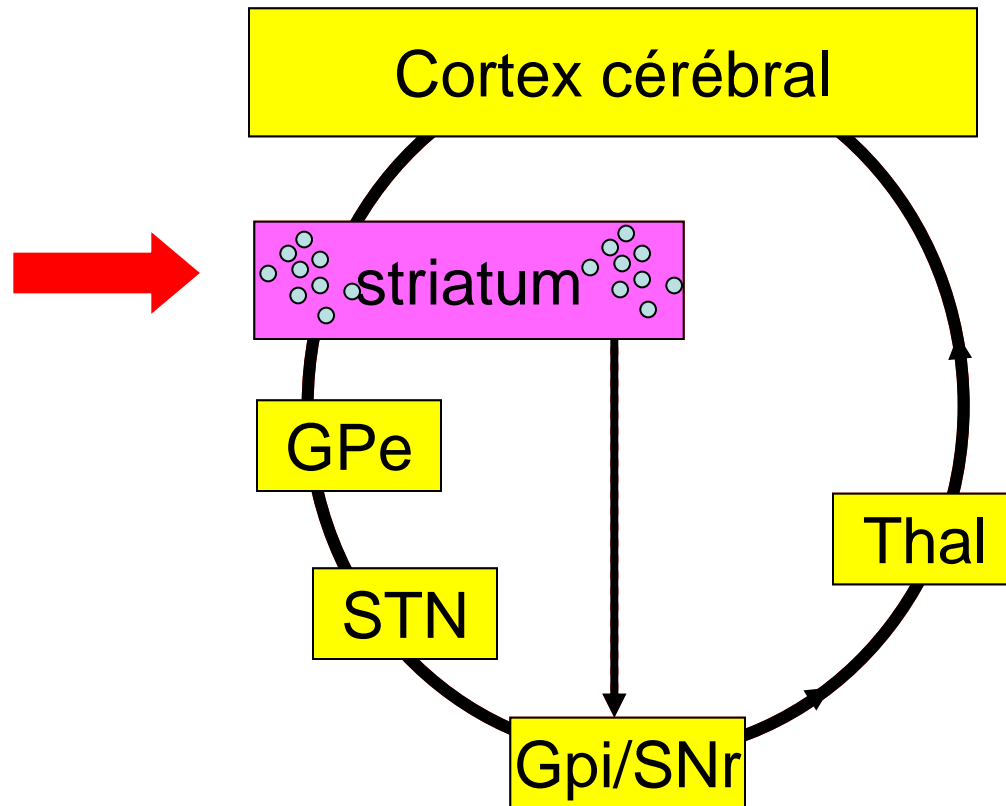


Thérapie Cellulaire de la maladie de Huntington : Reconstituer un circuit neuronal défaillant



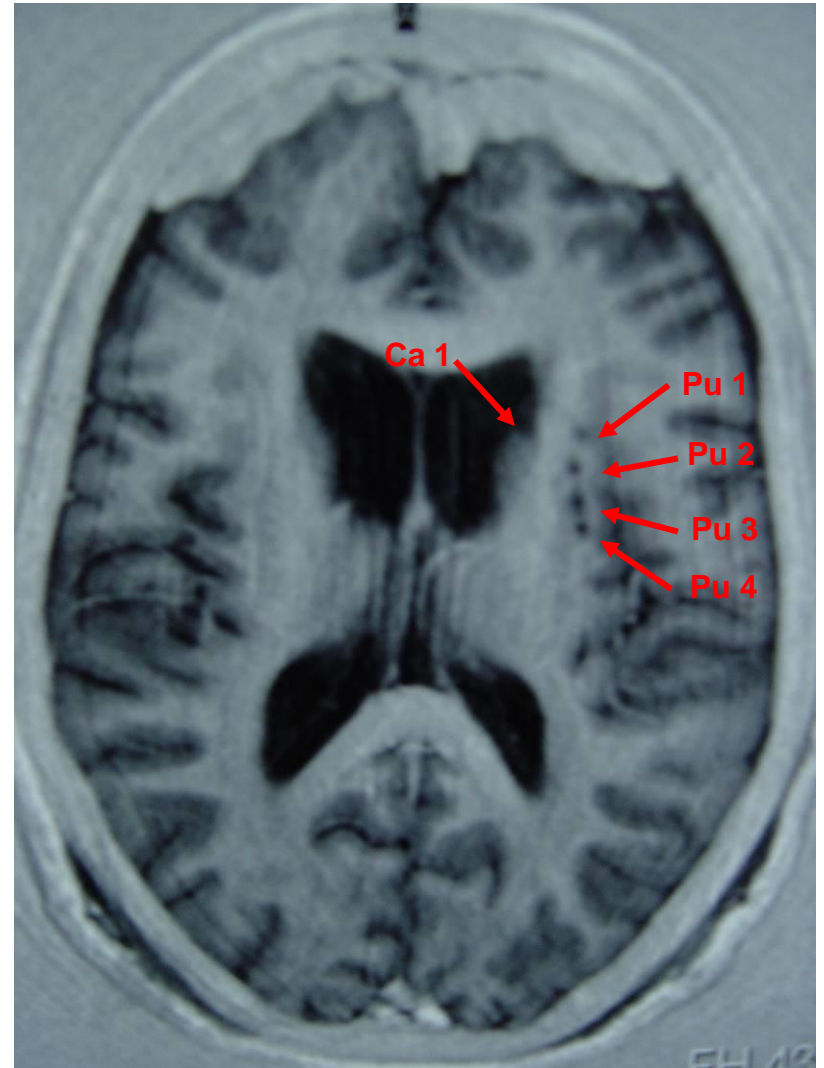
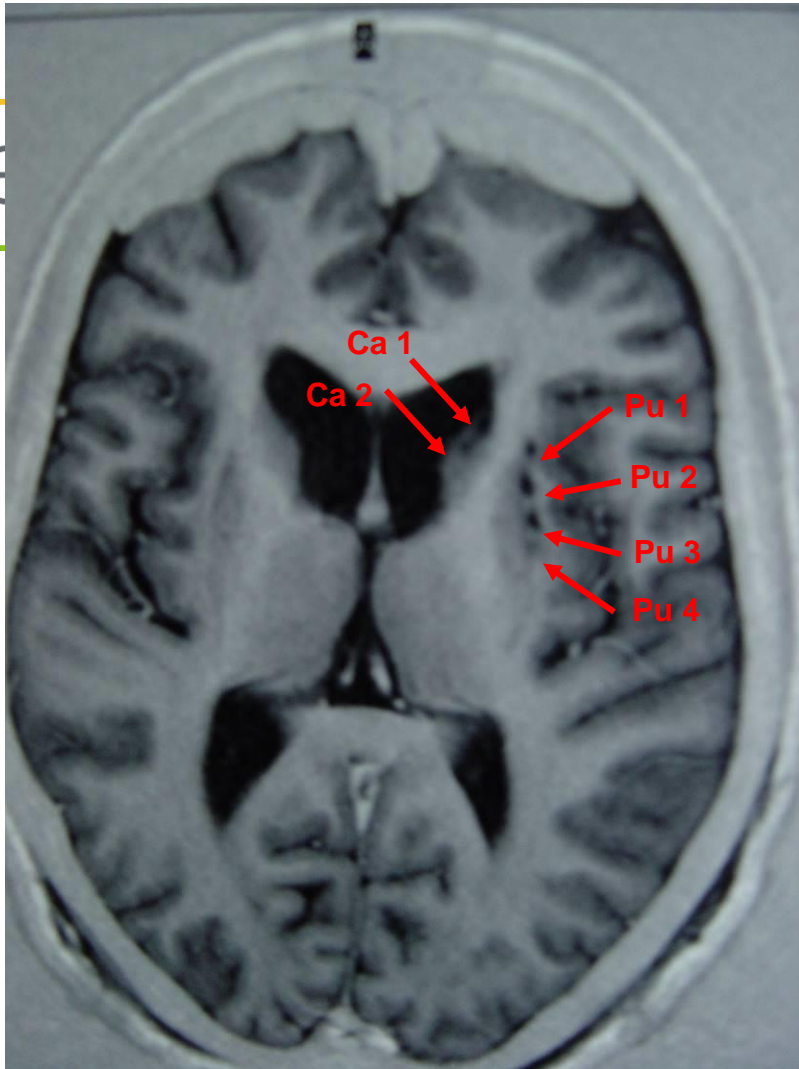
Maladie de Huntington

Peut-on réparer un circuit neuronal endommagé?



Maladie de Huntington + greffe

MRI of fetal neural grafts in HD (2days post-implantation)

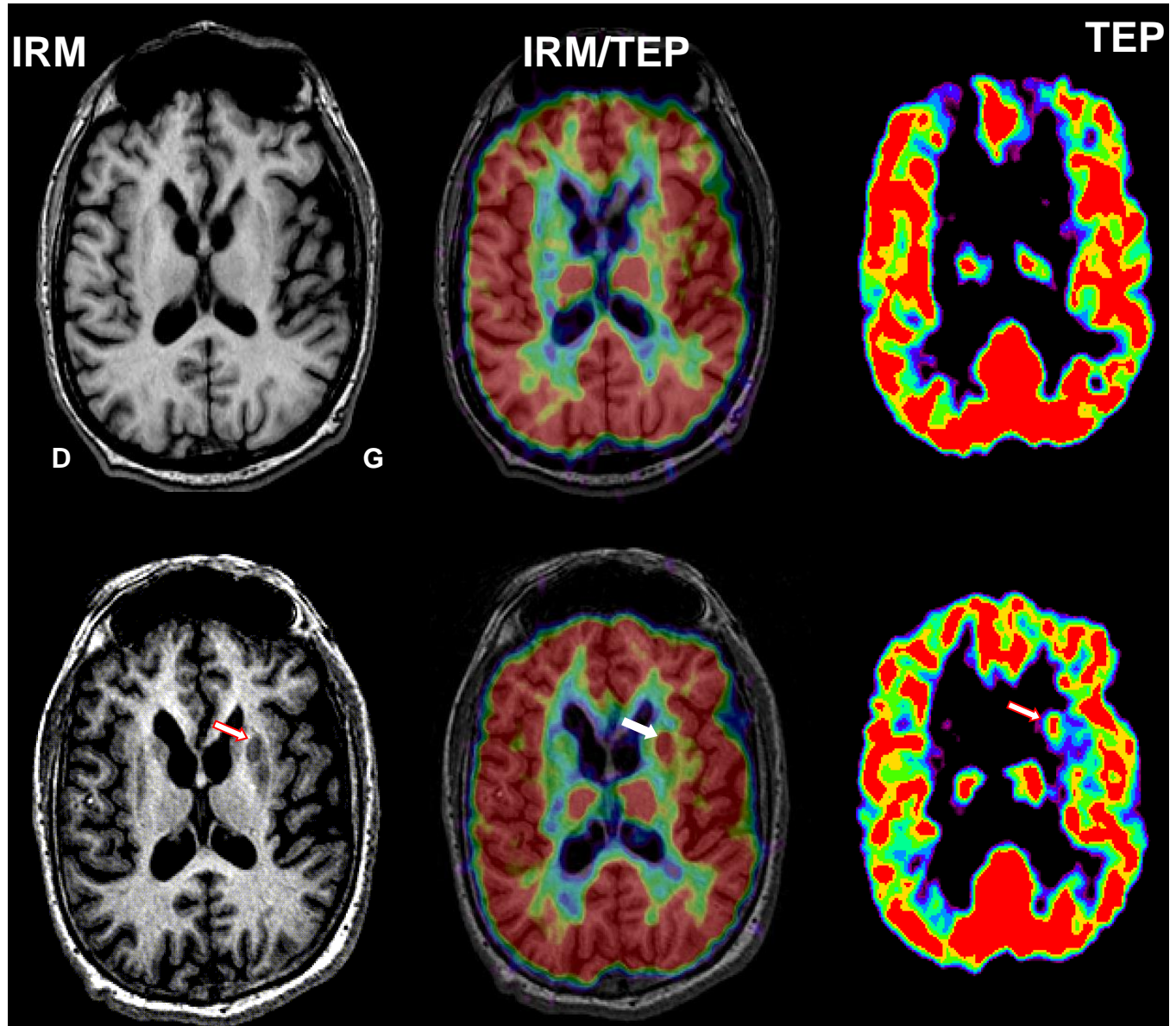


Marc Levivier et al., HI Erasme Bruxelles 2003

Thérapie cellulaire : maladie de Huntington



Avant



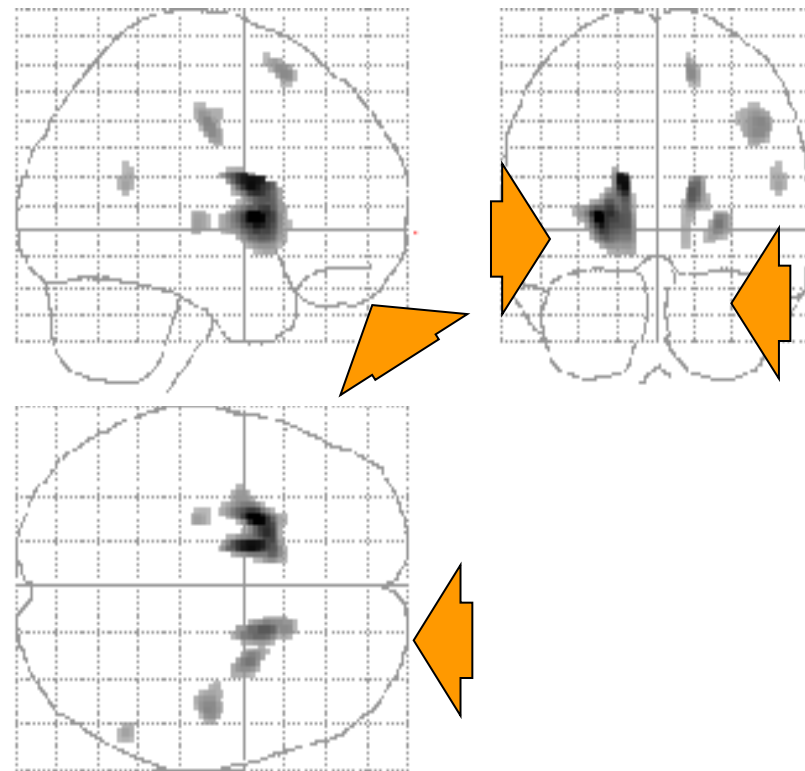
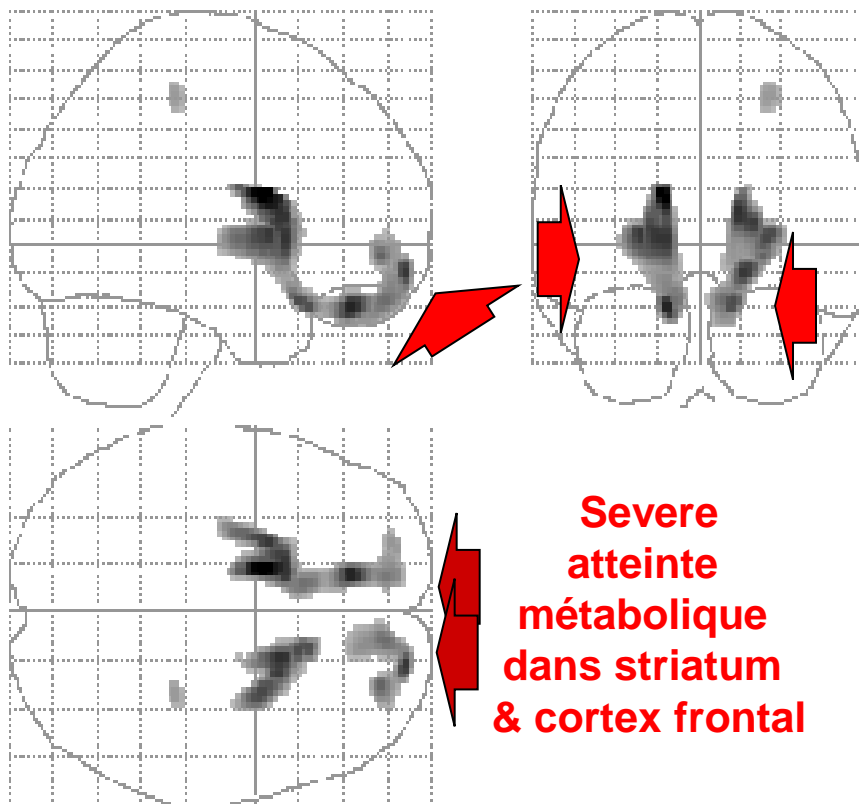
1 an
après

min  max

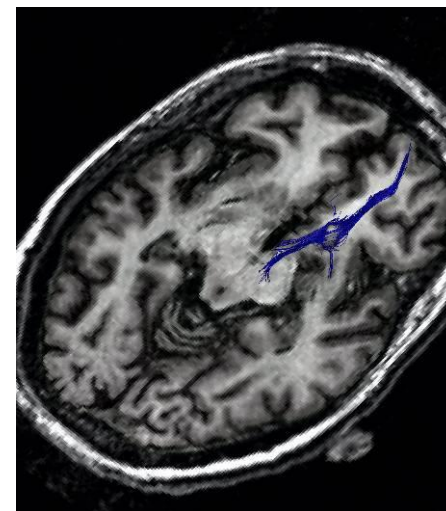
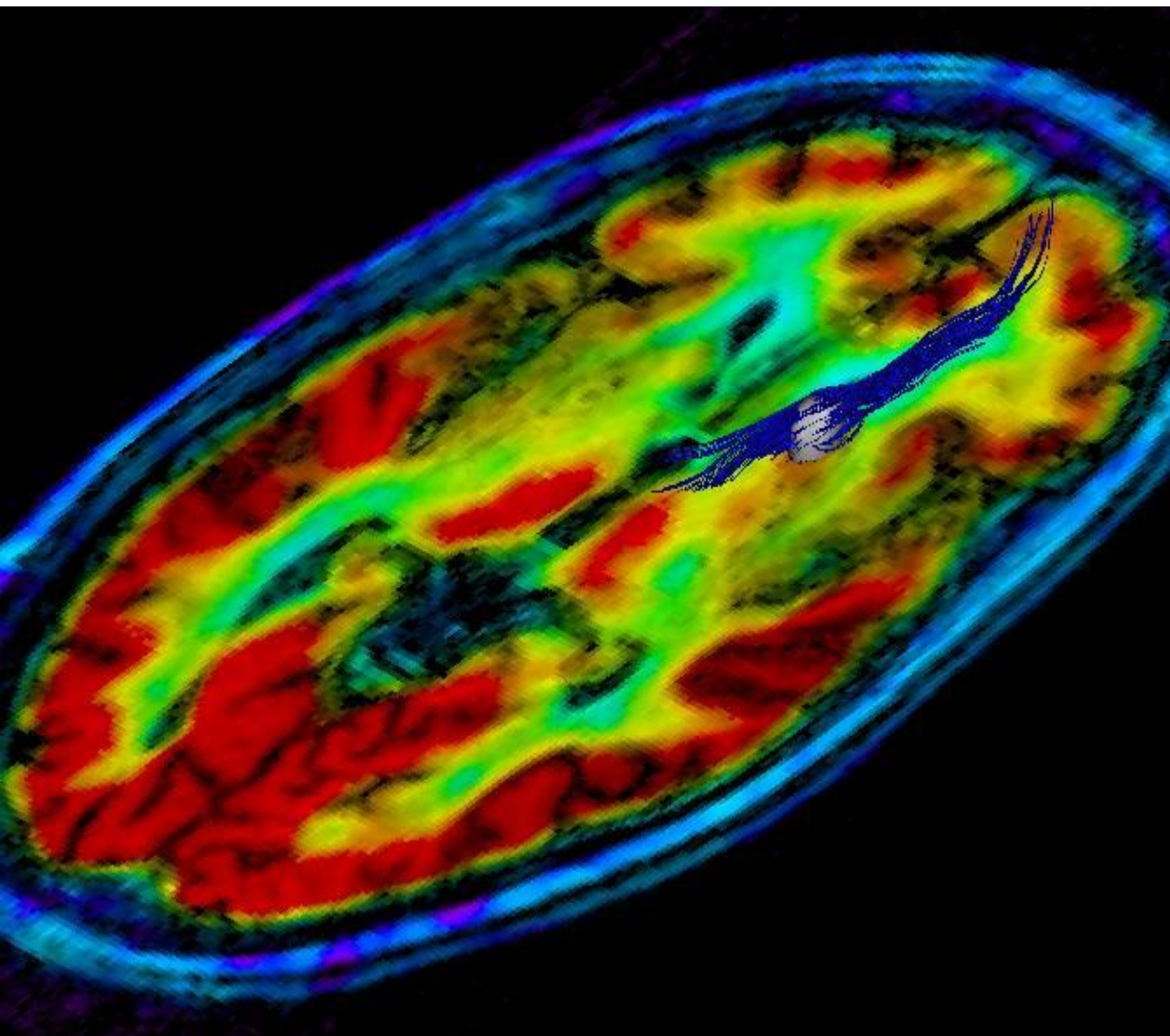
La thérapie cellulaire dans le striatum normalises aussi le déficit cortical

Avant greffe

2 ans après



Etude des connexions (afférences – efférences) du greffon par imagerie multimodale



IRM de diffusion
(détection fibres axonales)

