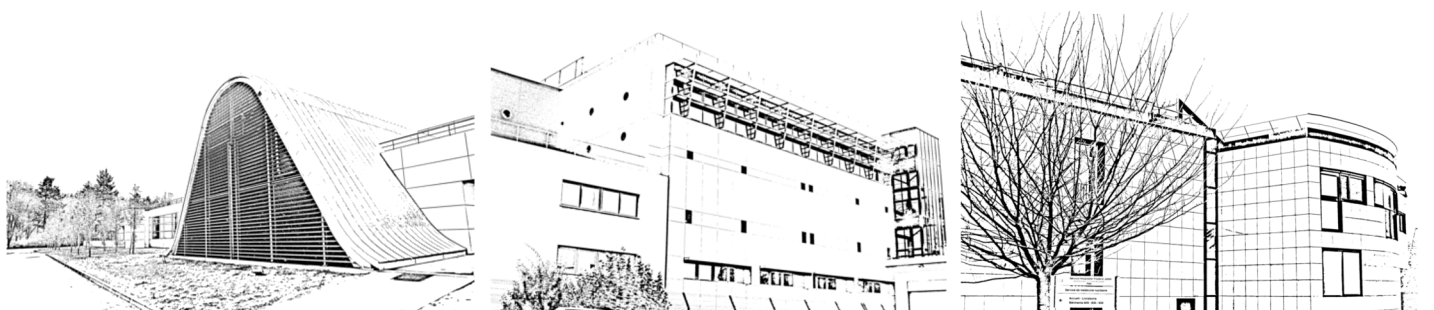




NEWSLETTER

de l'INSTITUT D'IMAGERIE BIOMÉDICALE

NUMÉRO 1
MARS - AVRIL 2014

+ SOMMAIRE

2 + ENTRETIEN *Le projet PIM*
+ LES INFRASTRUCTURES

3 + ARTICLE
Suivi d'un traitement de glioblastome par imagerie TEP à l'aide d'un nouveau traceur : une étude préclinique

+ ZOOM *Un nouveau traceur TEP*

4 + L'IMAGE DU LABO
+ AGENDA



+ EDITORIAL

Voici le premier numéro de la lettre de l'Institut d'imagerie Biomédicale. Cette lettre bimestrielle est conçue pour vous informer des faits marquants et du calendrier des événements de l'Institut.

Anne Flury-Herard
Directrice de l'I²BM

+ COMPRENDRE

L'INTERACTION MÉDICAMENTEUSE

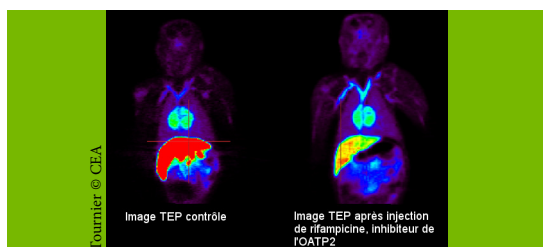


Image TEP de la distribution du glyburide marqué au ^{11}C

Le transporteur OATP2B1 joue un rôle dans la captation des molécules pharmacologiques et celui-ci peut-être étudié en TEP au glyburide marqué au ^{11}C . Une promesse pour comprendre l'interaction entre les médicaments. Tournier et al, AAPS Journal, 2013

2014 est une année charnière à bien des égards. Les premiers projets retenus dans le cadre des investissements d'avenir arrivent à l'heure du bilan ; certains comme Brainomics arriveront à leur terme, d'autres comme FLI et NeurAtris sont à la fin de leur première période (18 mois). L'évaluation des résultats de ces infrastructures sera déterminante pour la poursuite des investissements. Par ailleurs, les unités mixtes de recherche de l'I²BM font partie de la vague E d'évaluation par l'AERES et les recommandations des comités scientifiques sont particulièrement attendues tant en terme de positionnement scientifique que d'intégration dans l'Université Paris-Saclay. Les réflexions engagées depuis plus de 2 ans maintenant avec nos collègues de l'Université Paris-Sud, du CNRS, de l'INSERM se concrétisent autour de la construction d'axes forts : physique pour la médecine, recherche translationnelle et neurosciences.

Cette newsletter est un vecteur de partage et d'échanges de notre actualité des nombreux projets dans lesquels nous sommes tous impliqués.

Bonne lecture



LE PROJET PIM

avec Irène Buvat



Pouvez-vous nous présenter le projet PIM ?

Le projet PIM, Physique et Ingénierie pour la Médecine, a pour objectif de mieux coordonner les activités de physique pour des applications biomédicales menées sur le campus de Paris-Saclay et de faire de la physique médicale une discipline forte de l'Université Paris-Sud. Pour initier cette démarche de fédération, un sous-projet focalisé sur l'imagerie TEP/IRM a été conçu : de nombreux laboratoires du campus vont avoir un grand rôle à jouer dans le développement de cette nouvelle bi-modalité. Le projet PIM a été récemment sélectionné lors de l'appel d'offre recherche de l'IDEX Paris-Saclay 2014.

Irène Buvat est directeur de recherche au CNRS, et spécialiste de la modélisation en imagerie TEP. Elle a rejoint le SHFJ en 2014 pour porter le projet PIM et le projet d'unité IMIV (Imagerie Moléculaire In Vivo).

Quels sont les partenaires de PIM ?

Cinq laboratoires sont spécialisés en physique : l'IR4M (Imagerie par résonance magnétique médicale et multi-modalités – CNRS/Université Paris-Sud), l'Institut Mines-Telecom et trois laboratoires du CEA (NeuroSpin, le LIST - Systèmes numériques intelligents, et le Service Hospitalier Frédéric Joliot). Ils sont associés à quatre partenaires médicaux : L'Institut Gustave Roussy, L'Institut Curie (Centre de proton thérapie d'Orsay - CPO), l'U1000 (imagerie et psychiatrie – Inserm/Université Paris-Sud/CEA) et l'U1129 (Épilepsies de l'enfant et plasticité cérébrale – Inserm/Université Paris Descartes/CEA). Les partenaires du projet s'intéressent principalement aux applications du TEP/IRM dans l'étude du système nerveux central et en oncologie.

C'est donc une véritable innovation ?

C'est une combinaison de modalités d'imagerie qui ouvre des perspectives totalement originales et extrêmement prometteuses ! Grâce à cet équipement, on peut désormais détecter et quantifier des dysfonctionnements moléculaires en TEP simultanément à l'acquisition d'informations fonctionnelles en IRM, tout en ayant également accès à des informations anatomiques haute résolution et fortement contrastées ! Deux systèmes vont être installés très prochainement en France (Lyon et Orsay) et actuellement, on compte une quarantaine de systèmes de ce type dans le monde. Si on ne sait pas encore tirer le meilleur parti de cette bi-modalité, on espère, via des approches combinant la physique, le traitement de l'information, la biologie et la médecine découvrir de nouveaux biomarqueurs exclusifs de l'approche TEP/IRM pour le diagnostic et le suivi thérapeutique dans un contexte de médecine personnalisée.

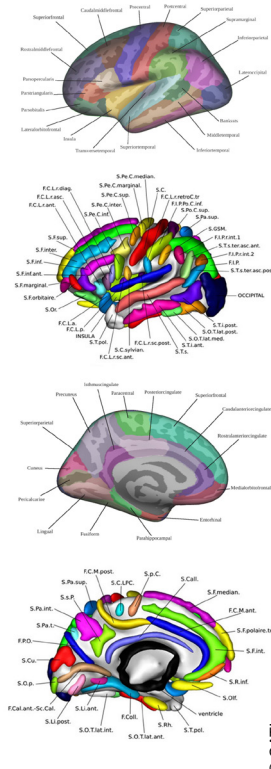
+ LES INFRASTRUCTURES

• FLI & NEURATRIS

FLI et NeurATRIS sont deux Infrastructures Nationales en Biologie Santé créées en 2012 dans le cadre des Investissements d'Avenir et coordonnées par l'I2BM. Ces deux infrastructures arrivent au terme de la première période de fonctionnement. L'atteinte des objectifs fixés pour cette période est clef pour la suite des programmes. Le suivi annuel précède de peu la fin de la première période, l'occasion d'un bilan. FLI, France Life Imaging dont l'objectif principal est de coordonner et harmoniser au plan national la recherche en imagerie clinique et préclinique, s'est doté d'un accord de consortium. NeurATRIS, Infrastructure de Recherche translationnelle pour les Biothérapies en Neurosciences, a pour objectif d'accélérer le développement d'essais clinique fondés sur les biothérapies pour le traitement des maladies neurologiques et neuro-dégénératives.

• CATI

Dans le cadre du plan Alzheimer, le Centre d'Acquisition et de Traitement des Images CATI (cati-neuroimaging.com) est une structure qui associe des chercheurs en neuroimagerie à l'échelle nationale. Ce centre a été fondé pour soutenir les projets de recherche multicentriques en neuroimagerie. Le projet principal est la cohorte Memento, qui vise à réunir 2300 sujets présentant une plainte cognitive et à suivre au cours des années les indicateurs de la maladie pour déterminer un ou des indicateurs précoces d'entrée dans la maladie et des profils d'évolution sur la base d'examen clinique. Les données collectées sont des tests biologiques, neurophysiologiques, de suivis en IRM anatomique, de diffusion, fonctionnel au repos ou en TEP pour l'étude du métabolisme régional du glucose et des marqueurs de plaques amyloïdes. Fin 2013, le CATI a livré des mesures quantitatives extraites des données d'imagerie IRM et TEP des 1000 premiers patients recrutés.



+ ARTICLE

SUIVI D'UN TRAITEMENT DE GLIOBLASTOME PAR IMAGERIE TEP À L'AIDE D'UN NOUVEAU TRACEUR : UNE ÉTUDE PRÉCLINIQUE

Dans un article publié en décembre 2013 dans *The Journal of Nuclear Medicine*, une équipe du SHFJ a montré l'utilité de la Tomographie par Emission de Positrons au [¹⁸F]DPA-714 pour la détection du glioblastome et l'évaluation de l'action thérapeutique de l'Erufosine en présence de la protéine TSPO.

LE GLIOBLASTOME est la tumeur primitive la plus agressive et la plus fréquente du système nerveux central et l'espérance de vie actuelle des patients est très faible. Les thérapies ciblées constituent l'un des rares espoirs de nouveau traitement pour ce type de cancer. La TSPO (protéine de translocation) est une protéine de la membrane mitochondriale impliquée dans la prolifération cellulaire et l'apoptose*. Cette protéine s'exprime faiblement dans le système nerveux central sain, mais elle est surexprimée lors d'une neuroinflammation ou dans certaines tumeurs dont les glioblastomes. L'imagerie et la quantification de l'expression de la TSPO dans le cerveau se fait préférentiellement par TEP. Des études ont validé récemment un nouveau radioligand TEP ciblant de manière quantitative l'expression de la TSPO dans de nombreux modèles animaux in vivo : le [¹⁸F]DPA-714.

L'action de l'Erufosine (Erufosine) est directement liée à la présence de TSPO. Cette molécule est un alkylphosphocholine, dérivé de l'Erufosine (ErPC). Ayant une plus grande solubilité dans l'eau que son parent et la capacité de passer la barrière hématoencéphalique, l'Erufosine exerce comme ErPC une activité antitumorale dans plusieurs types de tumeurs à l'échelle micromolaire. Elle est capable d'induire l'apoptose dans les lignées cellulaires de glioblastomes résistantes à d'autres chimiothérapies.

+ IMAGE

Effet in vivo de l'Erufosine : diminution de la fixation tumorale du [¹⁸F]DPA-714

(à gauche : la tumeur traitée, à droite : la tumeur témoin)

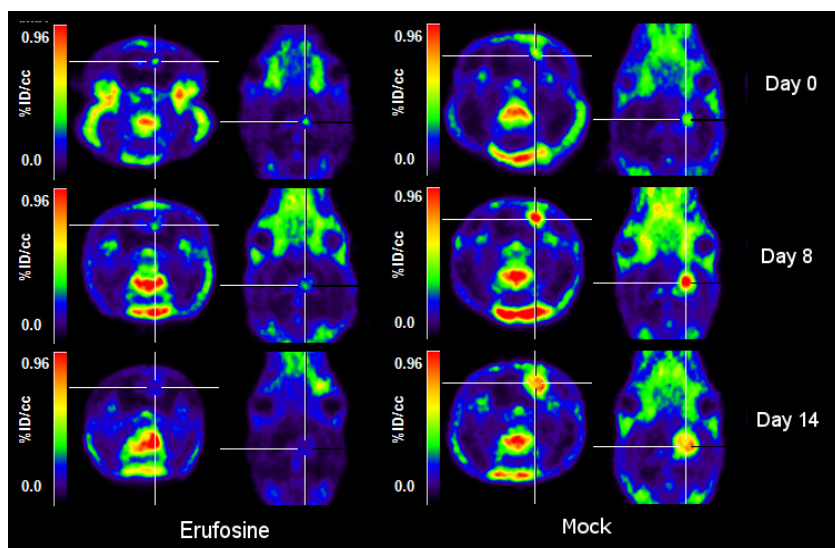
Une étude prometteuse

In vitro, le traitement par Erufosine a montré la capacité de cette molécule à induire une diminution de la prolifération cellulaire ainsi qu'une augmentation de l'apoptose dans les cellules traitées. C'est sur la base de ces résultats prometteurs que les auteurs ont exploré in vivo l'action thérapeutique de l'Erufosine dans un modèle de glioblastome chez le rat. L'imagerie TEP a montré une diminution de la fixation tumorale du [¹⁸F]DPA-714 au cours du traitement reflétant une réduction de l'expression de la TSPO. Celle-ci est corrélée aux résultats de l'analyse histologique et immunohistochimique montrant la disparition de la TSPO en réponse au traitement par Erufosine chez les rats traités.

Les résultats de cette étude sont ainsi prometteurs car ils montrent l'effet apoptotique et donc thérapeutique de l'Erufosine sur le glioblastome de rat in vitro et in vivo, et la faisabilité de l'imagerie TEP par [¹⁸F]DPA-714 pour évaluer l'efficacité du traitement par Erufosine.

Awde et al, the translocator protein radioligand [¹⁸F]-DPA-714 monitors antitumor effect of Erufosine in a rat 9L Intracranial glioma model, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2013.

* Apoptose : voie de mort cellulaire



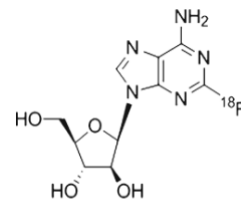
A. Winkler © CEA

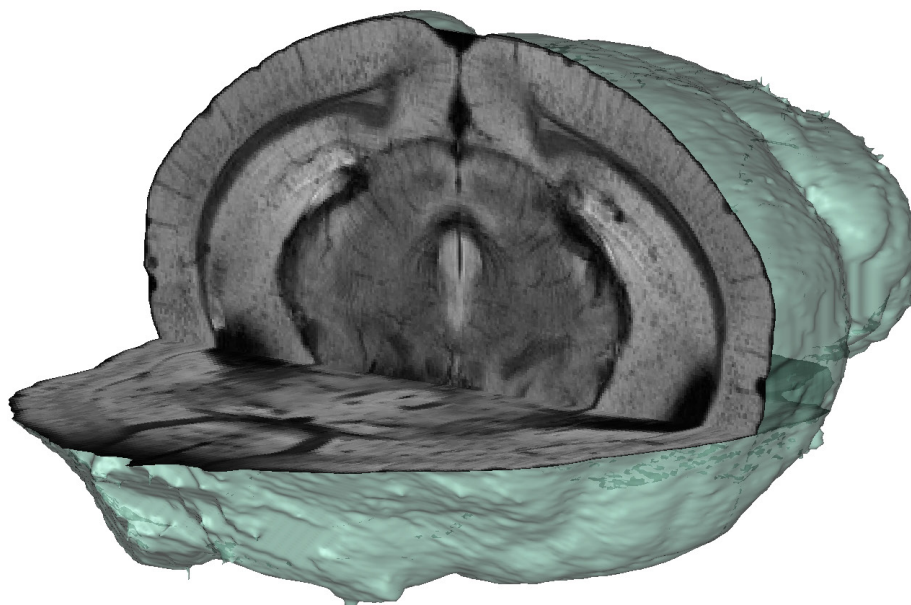
+ ZOOM

LA FLUDARABINE : UN NOUVEAU TRACEUR TEP

Une étude pré-clinique réalisée par une équipe de l'I²BM et publiée dans *Molecular Imaging and Biology* en Juillet 2013, a montré que le radiotraceur 2-[¹⁸F]Fludarabine peut être utilisé en Tomographie par Emission de Positons, TEP, pour l'imagerie des lymphomes. Cet agent est utile pour le diagnostic et le suivi des traitements chez les patients. Sa spécificité pour la détection des cellules tumorales semble meilleure que celle du déoxyglucose couplée à la TEP. Les études cliniques de phase 2 démarreront prochainement. Une perspective prometteuse pour les patients !

L. Barré © CEA





M.Dhenain /Matthias Vandesquille© CEA

+ IMAGE

Reconstruction 3D d'images anatomiques acquises chez un modèle animal de maladie d'Alzheimer chez la souris sur l'IRM à 11.7T de MIRCen.

• Le 22 janvier, **DENIS LE BIHAN** a reçu le prix de médecine Louis-Jeantet 2014.

• Le 10 mars, **STANISLAS DEHAENE** a reçu The Brain Price 2014 de la fondation européenne Grete Lundbeck. Ce prix récompense les scientifiques qui se distinguent par une contribution remarquable en neuroscience en Europe.

MARC DHENAIN, chercheur à MIRCen à Fontenay-aux-Roses vient d'être élu membre correspondant à l'Académie Vétérinaire de France. Cette Académie étudie tous les sujets relatifs aux différents domaines où s'exercent les compétences du vétérinaire, contribue à la diffusion des progrès des sciences et au perfectionnement des techniques, conseille les pouvoirs publics et développe les relations techniques et scientifiques entre les vétérinaires et les autres acteurs des sciences de la vie et de la santé.

+ AGENDA

SEMAINE DU CERVEAU
DU 10-15 MARS



MARS

11 13h à 14h à NeuroSpin
Philippe Vernier « Animaux Modèles et Modèles Animaux: Comment comparer le cerveau de l'homme et des autres animaux? »

12 • 11h30 à 12h30 à NeuroSpin
Dr Denis Le Bihan « Qu'apporte l'imagerie par résonance magnétique à très haut champ pour l'exploration du cerveau ? »
• 20h à l'INSTN (Conférence Cyclope)
Lucie Hertz-Pannier « Accident Cérébral du bébé : les itinéraires bis du développement »

13 11h30 à 12h30 à NeuroSpin
Dr Francine Chassoux « Epilepsie : apport de l'imagerie »

14 13h à 14h à NeuroSpin
Philippe Hantraye « Thérapie génique dans la maladie de Parkinson »

16 15h au Palais de la découverte
Denis Le Bihan « Le cerveau de Cristal »

AVRIL

5 15h à la médiathèque de Fontenay-aux-roses
Lucie Hertz-Pannier « Le cerveau des ados »

LABSHOW du 7 au 11 avril à NeuroSpin (*sur inscription*)

SOUTENANCES DE THÈSES/HDR :

• ZILBER Nicolas - 10 mars à 14h - NeuroSpin

• KÖSEM Anne - 27 mars à 14h30 - NeuroSpin

.....
• Institut d'Imagerie BioMédicale I²BM.
• CEA-Service Hospitalier Frédéric Joliot
• 4 place du général Leclerc
• 91401 Orsay cedex
• Inscription par email : regine.trebossen@cea.fr
.....
• Ont contribué à ce numéro :
• C.Abou, L.Barré, E.Brouillet, I.Buvat, J-R Deverre,
• C.Doublé, M.Dhenain, A.Flury-Herard, J-F.Mangin,
• A.Peterschmitt, R.Trebossen, A.Winkeler.
• Photographies des bâtiments : Stroppa©CEA ; Grojean©CEA
.....