



NEWSLETTER DE L' INSTITUT D'IMAGERIE BIOMÉDICALE

NUMÉRO 3
JUILLET - AOÛT 2014

+ SOMMAIRE

2 + ENTRETIEN AVEC LOUISA BARRÉ

La Fludarabine

+ INFRASTRUCTURES

3 + ARTICLE

Découvrir l'activation neuronale à l'échelle cellulaire

+ ZOOM

4 + IMAGE

+ AGENDA

+ EDITORIAL



ANNE FLURY-HERARD
Directrice de l'I2BM

Pour cette newsletter de l'été, priorité aux résultats scientifiques représentatifs de la spécificité de l'Institut. Tout d'abord focus sur un nouveau traceur, la fludarabine-F18, dont la spécificité en fait un candidat de choix pour le diagnostic et le suivi de pathologies lymphoïdes : le long parcours de la sélection de la molécule à la recherche clinique est le fruit d'une collaboration caennaise avec le soutien du programme transverse Techno de Santé. Reste l'étape cruciale en cours, la validation clinique.. A suivre donc. Autre résultat emblématique, la visualisation de l'activation d'un neurone par un stimulus alimentaire ! Ce résultat, obtenu sur les « gros neurones » d'un gastéropode, l'*Aplysia C.* illustre l'intérêt des très hauts champs (ici 17,2T) pour comprendre, à l'échelle cellulaire la dynamique d'activation des réseaux neuronaux.

La vie scientifique de l'I2BM, c'est également pour ce mois de juin la traditionnelle journée des thèses au SHFJ pour tous les doctorants et encadrants révélant cette année aussi, un très bon cru de futurs chercheurs. La veille, une réunion d'échange sur les infrastructures FLI et NeurATRIS avait réuni plus de soixante-dix participants. Le but, répondre à une demande d'information sur ces deux infrastructures, financées par les investissements d'avenir et pilotées par l'I2BM. FLI, vise à coordonner et harmoniser la recherche en imagerie biomédicale à l'échelon national et à contribuer à l'infrastructure européenne EuroBioimaging, NeurATRIS, dont la réunion annuelle a lieu début juillet en présence du SAB, de l'ANR et du CGI, développe des recherches translationnelles sur les biothérapies pour les maladies neurodégénératives. Elle est le seul nœud dans ce domaine, de l'infrastructure européenne EATRIS. De par leur dimension européenne et l'harmonisation qu'elles visent, elles confèrent un label « FLI » et « NeurATRIS » pour mettre en place des consortiums et répondre ainsi aux appels d'offre européens en cours de publication.

Au-delà des projets en cours, européens, IDEX Saclay, investissements d'avenir,...nous sommes dans une période de réflexion sur les enjeux et stratégies de recherche prioritaires des deux prochaines décennies. L'imagerie biomédicale y a toute sa place, qu'il s'agisse d'éducation, de médecine personnalisée, de « silver » économie ou de big data. S'inscrire par des projets ambitieux avec nos partenaires dans cette nouvelle dynamique est un des objectifs des prochains mois. En attendant, très bon été à toutes et tous



Bâtiment NEUROSCIENCES Légende en page 4





+ ENTRETIEN

LA FLUDARABINE

avec Louisa Barré

Le premier patient atteint de leucémie lymphoïde chronique a été inclus dans l'étude de phase 1 d'un essai de recherche clinique visant à démontrer l'apport de l'examen TEP à la fludarabine marquée au fluor 18 pour l'évaluation des traitements et de l'extension de la maladie lorsque la TEP au [18F] FDG est non informatif.

Comment est né ce projet de synthèse et d'évaluation de la Fludarabine marqué au [18F] comme agent d'imagerie TEP pour l'exploration des maladies lymphoïdes malignes (lymphomes et leucémie lymphoïde chronique) ?

Il est né de ma rencontre avec le professeur Michel Leporrier, chef du service d'hématologie du CHU de Caen. Les cliniciens ont besoin d'une imagerie informative sur l'extension et le comportement évolutif de ces maladies, et l'impact des traitements mis en œuvre. De fait, l'examen d'imagerie TEP au [18F]FDG manque parfois de sensibilité et de spécificité dans ces cas. L'idée était de transformer la fludarabine, médicament fluoré doté d'une forte spécificité lymphoïde et de ce fait très actif dans ces maladies, en agent d'imagerie TEP.

Parlez-nous des premiers résultats de la phase 1 ?

Pour cette phase, nous évaluerons l'apport de l'examen TEP à la [18F]Fludarabine sur deux groupes de 5 patients : le premier où le FDG fournit en principe des images de bonne qualité, le second où les images sont généralement de mauvaise qualité. La première injection s'est très bien passée : les résultats

sont encourageants pour la suite de l'étude et l'on attend avec impatience les résultats des autres injections. Nous avons bon espoir de voir ce nouveau radiopharmaceutique concourir à l'évaluation de la maladie et du suivi thérapeutique.

Nous avons de bons espoirs pour le bilan d'extension de la maladie et le suivi thérapeutique.

En quoi ce projet est-il exemplaire ?

La finalité d'un tel projet est de répondre au besoin du clinicien. Il s'agit donc de mettre en œuvre à toutes les étapes du développement, les moyens pour aboutir à un agent d'imagerie utilisable en clinique. La méthode de marquage doit être robuste, reproductible et fournir un rendement de marquage de la molécule élevé. La molécule est complexe, l'étape de recherche en radiochimie a été déterminante pour la suite de l'aventure. Quelques années après et un brevet en poche, l'étude préclinique a commencé. Dans une première étape, on a vérifié la biodistribution du radiopharmaceutique chez l'animal sain, en particulier son accumulation dans la rate. Ensuite le choix du modèle animal a été essentiel, nous avons choisi un modèle animal de lymphome folliculaire, une forme de lymphome indolent qui peut évoluer vers une forme agressive comme la leucémie lymphoïde chronique.

Quels sont les prochains défis ?

Evaluer l'incorporation du radiotraceur sous traitement. Une étude préclinique vient de se terminer et les résultats, en cours de publication, ne montrent aucun impact !

Louisa Barré est chef du laboratoire de méthodologie pour la TEP du centre Cycéron de Caen

+ LES INFRASTRUCTURES

• NEURATRIS

Le conseil scientifique de NeurATRIS se réunira le 3 et 4 juillet 2014, l'occasion de faire le point sur les avancées de l'infrastructure et de valider les orientations stratégiques. Cette première réunion annuelle du comité exécutif se déroulera hors site pour multiplier les échanges formels et informels.

Le site internet sera en ligne à l'automne et permettra d'afficher l'offre de NeurATRIS. Des groupes de travail ont été mis en place pour affiner les offres de services, l'évaluation des coûts des procédés

associés au développement d'outils pour les collaborations (imagerie, vecteurs viraux, modèles animaux) et la communication.

NeurATRIS a financé l'achat de l'IRM 11.7T installé depuis l'automne dernier à MIRCen et finance également l'installation d'un cyclotron à usage biomédical à Fontenay-aux-Roses. Pour cette future installation, le comité de projet a planifié les appels d'offre pour la réalisation des travaux et rédigé les cahiers des charges.

• Une réunion d'échange sur les infrastructures FLI et NeurATRIS a eu lieu à l'I²BM le 23 juin dans l'amphithéâtre de NeuroSpin. Organisée pour informer sur les objectifs de ces infrastructures et leur apport pour les laboratoires et les structures, cette réunion a rassemblé une soixantaine de personnes. Ce type de réunion sera renouvelé pour susciter l'implication des chercheurs dans les différents projets des infrastructures.

DÉCOUVRIR L'ACTIVATION NEURONALE À L'ÉCHELLE CELLULAIRE

Il est désormais possible d'obtenir des images d'activation neuronale par IRM fonctionnelle (IRMf) à l'échelle de la cellule. Ces résultats, obtenus sur l'aplysie par une équipe de NeuroSpin et de l'Institut des neurosciences cognitives et intégratives d'Aquitaine (CNRS/Université de Bordeaux), ont été publiés dans PNAS* fin mai.

L'aplysie (*Aplysia Californica*) est un mollusque gastéropode marin appelé couramment 'lièvre de mer'. Il est étudié par les chercheurs en neurosciences pour son système nerveux, composé d'un nombre restreint de neurones (environ 20 000).

Une équipe de NeuroSpin et de l'Institut de neurosciences cognitives et intégrative d'Aquitaine (CNRS/Université de Bordeaux) ont récemment obtenu des images de neurones constituant le réseau buccal de l'animal à l'aide d'un scanner IRM à très haut champ magnétique (17,2T).

Du manganèse injecté à faible dose a permis de révéler les réseaux neuronaux sollicités par différents stimuli alimentaires : utilisé comme traceur, cet élément chimique s'accumule dans les neurones lorsqu'ils sont activés.

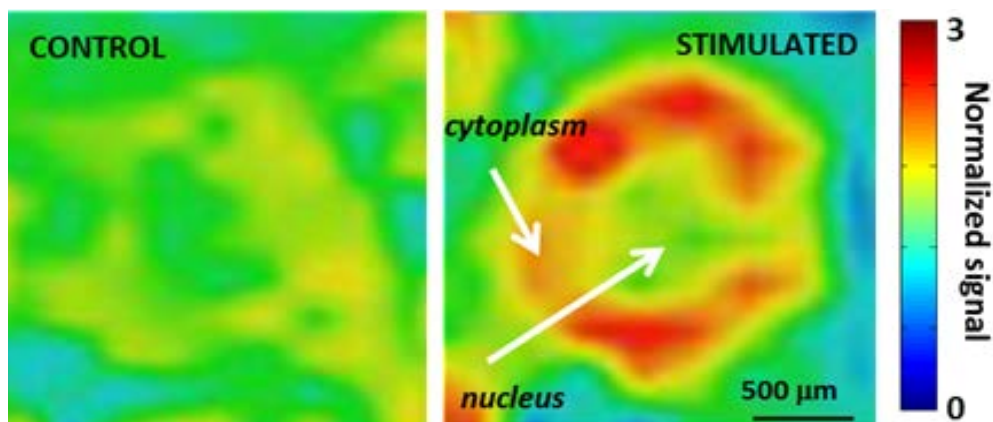
La présence d'un aliment dans l'environnement de l'aplysie et sa consommation produisent des réponses neuronales différentes : l'IRMf microscopique, après injection de manganèse à dose

traceuse, permet alors d'étudier le comportement fonctionnel des neurones de manière individuelle, et d'explorer l'organisation fonctionnelle et la plasticité du réseau neuronal lorsque l'animal adopte un comportement bien précis.

Appliquée à l'étude du système nerveux complet de l'aplysie, cette méthode permettra de visualiser les traces d'ordre mémoriel laissées par les stimulations sensorielles.

L'objectif prochain est d'appliquer cette méthode à l'étude du système nerveux des vertébrés et des mammifères avec une résolution spatiale importante, et ce, grâce aux progrès en cours sur les technologies d'imagerie.

"Functional magnetic resonance microscopy at single-cell resolution in Aplysia californica", G. Radecki, R. Nargeot, I. Jelescu, D. LeBihan and L. Ciobanu, PNAS, May 27, 2014.



* Imagerie par résonance magnétique d'un neurone B3 du ganglion buccal d'aplysie montrant le captage du manganèse induit par la stimulation. Résolution spatiale 25 microns

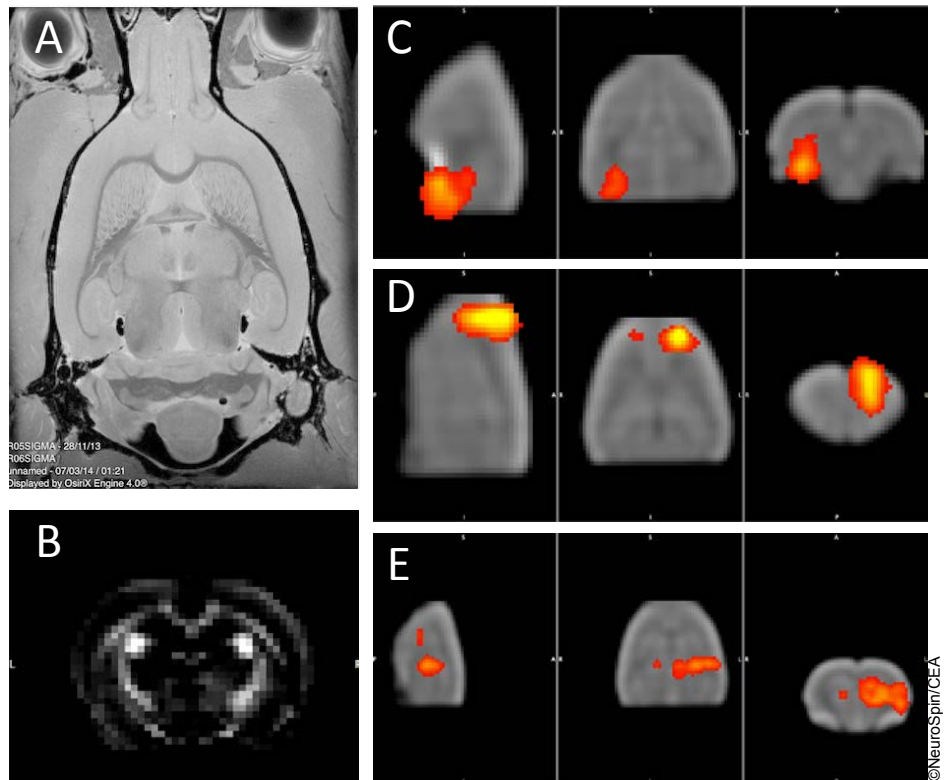
+ ZOOM

• Distribution hémisphérique du nombre de gyri du gyrus de Heschl

Le gyrus de Heschl (GH) est une structure cérébrale située à la surface du lobe temporal. Elle contient les neurones de l'aire auditive primaire, et le traitement des sons y est latéralisé. Le nombre de gyri (un ou deux) varie en fonction des hémisphères et des individus. Deux études* réalisées au sein de l'UMR 5296 (CNRS CEA U. Bordeaux) ont montré que la distribution hémisphérique du nombre de gyri du gyrus de Heschl est associée à des variations de ses asymétries anatomiques et fonctionnelles.

Marie D, Jobard G, Crivello F, Percey G, Petit L, Mellet E, Joliot M, Zago L, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N (2013) Descriptive anatomy of Heschl's gyri in 430 healthy volunteers, including 198 left-handers. *Brain Struct Funct*.

Tzourio-Mazoyer N, Marie D, Zago L, Jobard G, Percey G, Leroux G, Mellet E, Joliot M, Crivello F, Petit L, Mazoyer B (2014) Heschl's gyrification pattern is related to speech-listening hemispheric lateralization: fMRI investigation in 281 healthy volunteers. *Brain Struct Funct*.



+ IMAGE

Réponse adaptative et mal-adaptative au stress : caractérisation longitudinale en imagerie cérébrale et corrélats moléculaires dans un modèle rat de stress chronique (SIGMA) réalisé dans le cadre d'une collaboration entre NeuroSpin, le centre de Psychiatrie et Neurosciences (UMR 894, INSERM, Université Paris Descartes) et l'Institut de recherche en Sciences de la Vie et de la Santé (ICVS, Université de Brage , Portugal)

• JOURNEE INTERNE DSV « Ethique et Expérimentation animale »

Plus d'une centaine de personnes ont participé à la réunion organisée le 12 juin 2014 par la DSV sur « Ethique et expérimentation animale ». Elle a permis de faire connaître différents points de vue sur ce thème débattu et travailler sur les critères d'analyse intégrant l'éthique dans les projets scientifiques et la communication. une réunion saluée par les chercheurs et les ingénieurs de l'I²BM.

+ AGENDA

SOUTENANCES DE THÈSES

JUILLET

07 Catherine Wacongne : « *Neuronal modeling of conscious and unconscious processing of regularities* »

23 Alice Leblois

• 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 : Barré L., Boumezbeur F., Flury-Herard A., Peterschmitt A., Trebossen R., Tzourio-Mazoyer N.

* LÉGENDE (PAGE 1) LE BÂTIMENT NEUROSCIENCES

Le contrat de maîtrise d'œuvre pour le bâtiment NeuroSciences a été signé le 16 juin 2014.

Le lauréat du concours est le groupement Dietmar Feichtinger Architectes (architectes mandataires), Celnikier & Grabli Architectes (architectes cotraitants) et Ingerop Conseil & Ingénierie (BET). Quatre pôles de recherche seront donc répartis sur les trois niveaux supérieurs du bâtiment et les animaleries se partageront entre le rez-de-chaussée et le sous-sol. Un espace d'accueil, de conférence et de formation se situera au rez-de-chaussée et trois patios apporteront lumière et convivialité à l'ensemble du bâtiment.