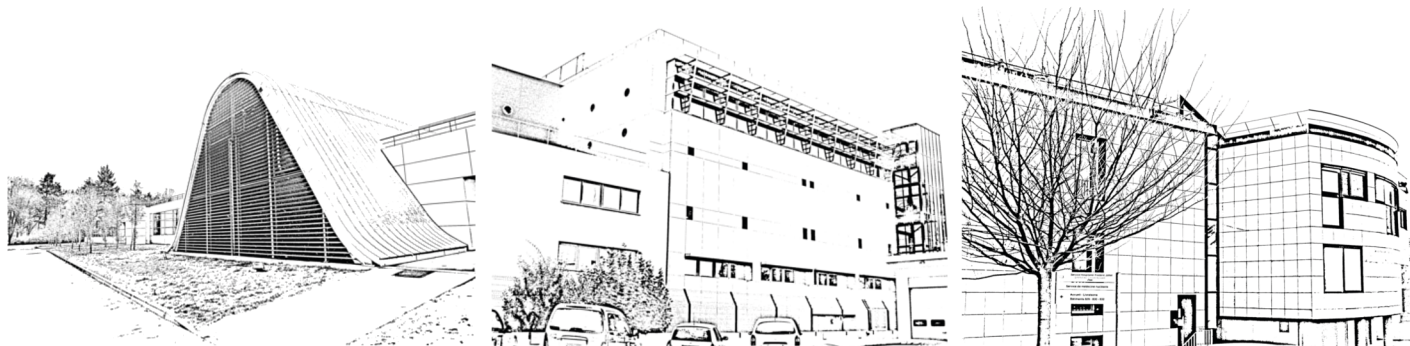




NEWSLETTER DE L' INSTITUT D'IMAGERIE BIOMÉDICALE

NUMÉRO 4
SEPTEMBRE-NOVEMBRE
2014

+ SOMMAIRE

- 2 + ENTRETIEN AVEC LYNN UHRIG *Effets des anesthésiques sur l'oxygénation cérébrale*
+ INFRASTRUCTURES
+ ZOOM
- 3 + ARTICLE
Rôle clef des interactions astrocytes - neurones
+ ZOOM
- 4 + IMAGE
+ AGENDA

+ EDITORIAL



ANNE FLURY-HERARD
Directrice de l'I2BM

Les recherches méthodologiques et précliniques sont à l'honneur de ce numéro 4 de la lettre de l'I2BM soulignant l'intérêt de la recherche translationnelle pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques, l'identification de cibles thérapeutiques et de biomarqueurs de suivi in vivo. Ce sont d'abord des résultats publiés dans la revue PLOS 1 sur les effets différentiels des anesthésiques sur l'oxygénation cérébrale. Aujourd'hui encore l'action des anesthésiques sur le cerveau n'est pas totalement élucidée, pas plus que les mécanismes à l'origine d'accidents d'anesthésie ou d'effets secondaires indésirables. Cette étude chez le petit animal montre l'action de médicaments utilisés pour l'anesthésie clinique sur l'oxygénation de différentes structures du cerveau, le cortex, noyaux sous-corticaux et matière blanche. Seule l'imagerie a permis d'accéder, en temps réel à ces informations. Ce travail éclaire l'apport de l'IRM en champ magnétique intense, ici 17,2T.

La recherche translationnelle, au cœur des activités de MIR-Cen confirme le rôle clef des interactions entre astrocytes et neurones dans la dégénérescence cellulaire de la maladie de Huntington ; ce nouveau résultat s'appuie sur des techniques originales, notamment d'imagerie 3D à haute résolution in vivo, et s'intègre dans la stratégie de validation de biomarqueurs de diagnostic.

Je profite de cette tribune, pour féliciter les chercheurs pour le nombre de projets de recherche collaboratifs déposés depuis le début de l'année; ce travail de fond vise à promouvoir des projets aux objectifs ambitieux et réalistes et dans un contexte de plus en plus compétitif, le taux de succès à l'ANR traduit bien cette mobilisation.

Gageons que les projets en cours et à venir, les infrastructures FLI et NeurATRIS, et l'élaboration du projet scientifique de Paris Saclay contribuent à renforcer les collaborations et réseaux scientifiques et constituent un environnement favorable pour répondre aux premiers appels à projets européens.





+ ENTRETIEN

EFFETS DIFFÉRENTIELS DES ANESTHÉSQUES SUR L'OXYGÉNATION CÉRÉBRALE

avec Lynn Uhrig

Vous publiez dans la revue PLOS 1 une étude qui montre les effets différentiels des agents anesthésiques sur l'oxygénation sanguine cérébrale corticale et sous corticale grâce à l'imagerie IRM à très haut champ magnétique (17,2T).

Dans quel contexte cette étude a-t-elle été réalisée ?

Une étude précédente réalisée à NeuroSpin en IRM à 17,2T a montré que l'IRM à très haut champ magnétique permet de détecter les effets subtils des agents anesthésiques sur l'oxygénation cérébrale constituant ainsi la preuve de concept de notre étude. Cette fois-ci, nous sommes allés plus loin en étudiant non seulement le cortex mais également les noyaux profonds du cerveau (thalamus, striatum) dont l'implication est très importante dans les mécanismes de l'anesthésie. De plus, nous avons étendu l'étude à des agents anesthésiques fréquemment utilisés en clinique quotidienne dans une démarche translationnelle.

Quels sont les effets des agents anesthésiques quotidiennement utilisés ?

Nous avons mis en évidence que les anesthésiques volatils (sevoflurane, isoflurane) induisent

une oxygénation cérébrale plus élevée que les anesthésiques intraveineux (propofol, midazolam, medetomidine, kétamine-xylazine). L'oxygénation sanguine cérébrale est homogène à travers les différentes structures cérébrales (cortex, thalamus, striatum) pour le sevoflurane et la medetomidine. Pour le propofol, le midazolam et la kétamine, on observe des différences au niveau de l'oxygénation sanguine entre les structures corticales et sous-corticales. Ainsi l'oxygénation est plus élevée dans le cortex que dans les structures sous-corticales pour la kétamine et l'inverse s'observe pour le propofol et le midazolam.

Qu'apporte l'IRM à très haut champ magnétique ?

L'IRM à ultra-haut champ préclinique est un outil très puissant pour détecter des variations de l'oxygénation sanguine cérébrale induite par l'anesthésie et permet une nouvelle classification des anesthésiques basée sur leurs effets différentiels sur le niveau d'oxygénation sanguine cérébrale. La technique utilisée dans cette étude (le ratio d'oxygénation T2*, basé sur une séquence d'IRM T2*), montre non seulement le potentiel des dispositifs d'IRM à ultra-haut champ magnétique, en fournissant des images plus précises de la physiologie cérébrale, mais laisse aussi envisager d'autres applications possibles, comme par exemple l'étude de l'oxygénation cérébrale des maladies neuro-vasculaires ou des maladies neurodégénératives.



Lynn Uhrig a soutenu sa thèse intitulée «A study of the brain mechanisms of loss of consciousness during general anesthesia using non-human primate neuroimaging» et réalisée de Stanislas Dehaene le 25 juin 2014

+ LES INFRASTRUCTURES

• France Life Imaging

L'évaluation de la première phase des infrastructures nationales en biologie santé FLI et NeurATRIS ont eu lieu durant l'été ; A l'issue de ces journées de travail, l'ANR et le CGI ont donné leur accord pour le financement et mise en œuvre de la deuxième phase

+ ZOOM

L'Administrateur Général du CEA, Bernard Bigot, accompagné des Directeurs de DRHRS, Didier Bordet, du centre de Saclay, Jacques Vayron et des Sciences du Vivant, Gilles Bloch, a visité le Service Hospitalier Frédéric Joliot le 3 septembre 2014. Il a félicité le service pour l'activité médicale et les programmes de recherches qui s'inscrivent dans des priorités scientifiques et sociétales. La visite s'est terminée par un entretien avec les membres du Conseil d'unité du service

+ ARTICLE

DEFICITS ENERGETIQUES DANS LA MALADIE DE HUNTINGTON: ROLE CLEF DES INTERACTIONS ENTRE LES NEURONES ET LES ASTROCYTES

Des chercheurs de MIRGen, en collaboration avec des équipes françaises, américaines et chiliennes*, montrent que les cellules astrocytaires contribuent aussi aux déficits métaboliques responsables de la maladie de Huntington.

La maladie de Huntington (MH) est une atteinte neurodégénérative héréditaire dominante caractérisée par des troubles moteurs (chorée) et des déficits cognitifs. Elle résulte d'une mutation du gène codant pour la huntingtine (Htt). En France, elle touche environ 8000 personnes. Elle se déclare chez des sujets adultes (30-40 ans) et entraîne la mort des patients 10-15 ans après l'apparition des premiers symptômes. Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement efficace permettant de ralentir la maladie.

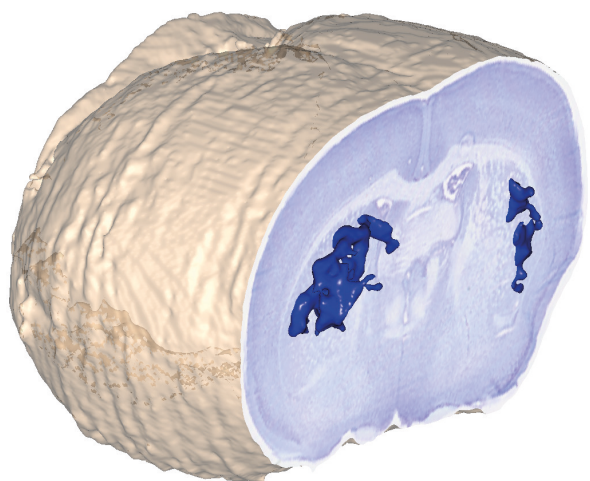
Elle se caractérise par des altérations du métabolisme énergétique cérébral qui surviennent avant même l'apparition des premiers symptômes et servent ainsi de biomarqueur pour suivre l'évolution de la pathologie par imagerie TEP.

Les recherches réalisées sous la direction de Gilles Bonvento ont permis de caractériser les mécanismes cellulaires à l'origine de ces altérations mé-

taboliques.

En utilisant des techniques d'imagerie 3D à haute résolution in vivo, les auteurs ont montré que les souris BACHD, un modèle de souris transgénique développant les symptômes de la MH de façon très progressive, présentent des altérations métaboliques localisées au même endroit que celles observées chez les patients pré-symptomatiques. Des études in vitro ont ensuite montré que l'expression de la huntingtine mutée par les neurones n'est pas suffisante pour produire ces altérations métaboliques. Il faut aussi que des astrocytes du voisinage expriment la huntingtine mutée pour induire ces déficits dans les neurones voisins, par un mécanisme lié au stress oxydatif.

Ces données soulignent que le bon fonctionnement des astrocytes est également compromis dans la maladie de Huntington. Elles ouvrent un nouveau champ d'intervention thérapeutique intégrant les interactions neurones-glie.



Les souris BACHD, modèle de la maladie de Huntington, présentent des altérations du métabolisme énergétique dans des régions cérébrales identiques de celles observées chez les patients striatum (en bleu sur la figure).

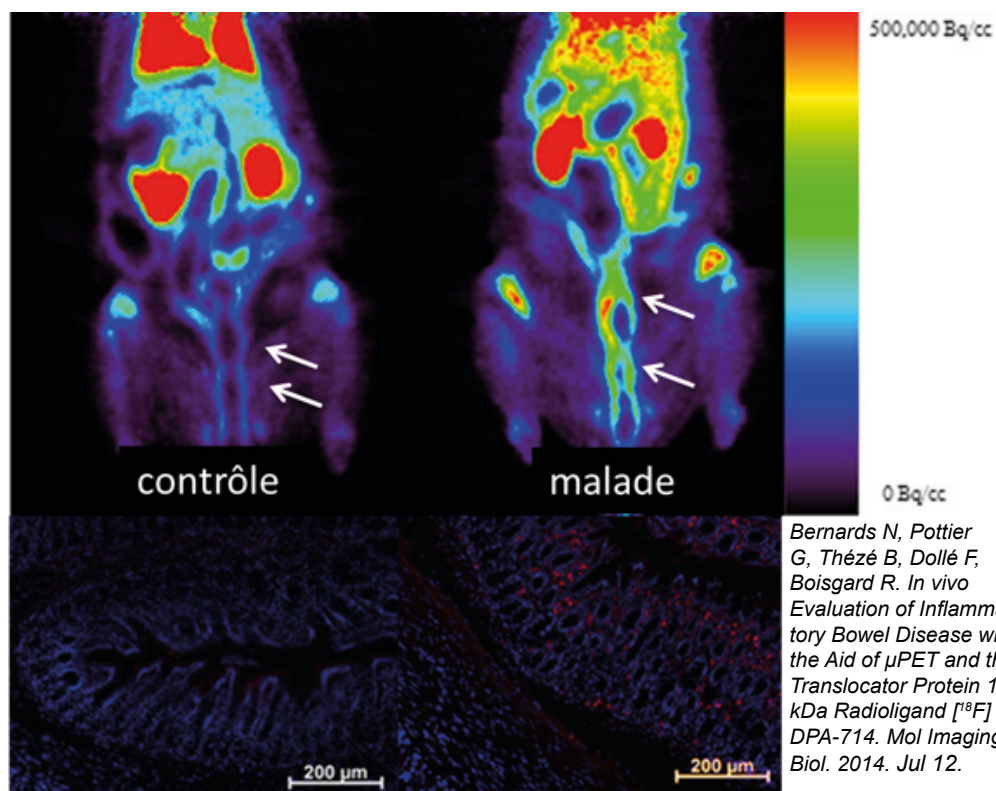
* Brain and Mind Research Institute, Weill Cornell Medical College, Cornell University, New York, USA
Centro de Estudios Científicos, Valdivia, Chile
Université Pierre et Marie Curie (UPMC) - CNRS UMR 7102, Paris

"Impaired brain energy metabolism in the BACHD mouse model of Huntington's disease: critical role of astrocyte-neuron interactions", L. Boussicault, AS. Hérard, N. Calingasan, F. Petit, C. Malgorn, N. Merienne, C. Jan, MC. Gaillard, R. Lurchundi, LF. Barros, C. Escartin, T. Delzescaux, J. Mariani, P. Hantraye, MF. Beal, E. Brouillet, C. Véga and G. Bonvento, J Cereb Blood Flow Metab Sept 34(9):1500-10, 2014.

+ ZOOM

• 16% des projets portés par l'I2BM ou impliquant ses chercheurs ont été sélectionnés par l'ANR lors de l'appel à projet 2014 : un succès dans le paysage national !

44 projets de recherche coordonnés par des chercheurs de l'institut ou impliquant des chercheurs de l'institut ont été déposés cette année à l'ANR suite à l'appel à projets unique lancés en début d'année. Ces projets se sont répartis selon les quatre défis sociétaux suivant: « défi de tous les savoirs », « Santé et Bien-être », « Société de l'information et de la communication », « Sociétés innovantes, intégrantes et adaptatives ». A l'issue de la première étape de sélection, 18 ont été retenus et soumis à la seconde étape de sélection qui a abouti à la sélection de 7 projets.



Bernards N, Pottier G, Thézé B, Dollé F, Boisgard R. In vivo Evaluation of Inflammatory Bowel Disease with the Aid of μ PET and the Translocator Protein 18 kDa Radioligand [18 F] DPA-714. *Mol Imaging Biol.* 2014. Jul 12.

SHF/JCEA

+ IMAGE

Imagerie TEP dans un modèle préclinique de Maladie Inflammatoire Chronique intestinale (MICI) à l'aide du [18 F]DPA-714. Ce radiotracer a la faculté de se fixer in vivo sur les cellules riches en TSPO, protéine exprimée entre autre par les macrophages activés lors d'une réaction inflammatoire. Les images de la rangée supérieure comparent la fixation colique [18 F]DPA-714 (flèche) observée par imagerie TEP chez un animal sain (à gauche) et chez un animal malade (à droite) montrant une fixation plus élevée chez l'animal malade. Cette fixation plus élevée est corrélée à la présence de cellules surexprimant la protéine TSPO ainsi que le montrent les images de microscopie chez l'animal sain (à droite) et chez l'animal malade (à gauche).

+ AGENDA

SOUTENANCES DE THÈSES ET HDR

SEPTEMBRE

16 Alexis Amadon : «la transmission parallèle pour l'IRM du cerveau humain à très haut champ»

26 Aurélien Massire : «Non-selective Refocusing Pulse Design in Parallel Transmission for Magnetic Resonance Imaging of the Human Brain at Ultra High Field»

OCTOBRE

1^{er} Nicholas Bernards : «PET MOLECULAR IMAGING OF PERIPHERAL AND CENTRAL INFLAMMATORY PROCESSES TARGETING THE TSPO 18kDa»

ÉVÉNEMENTS / SEMINAIRES

NOVEMBRE

Sortie du numéro 62 de la revue «clefs CEA» consacrée au Cerveau

27 Point presse à l'occasion de la sortie du numéro à MIRGen

DÉCEMBRE

4-5 «EMERGING IMAGING TECHNOLOGIES IN NEUROSCIENCE: FROM MICROSCOPIC TO MACROSCOPIC SCALES» LES 4 ET 5 DÉCEMBRE 2014 À GIF ET À SACLAY (NEUROPIN). PLUS D'INFO SUR [HTTP://NEWS2014.SCIENCESCONF.ORG/](http://news2014.sciencesconf.org/)

- 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 : R Boisgard, G Bonvenuto, L Uhrig, B Jarraya, Flüry-Herard A., Peterschmitt A., Trebossen R.



LÉGENDE (PAGE 1) EXPOSITION SUR LE CERVEAU À LA CITÉ DES SCIENCES ET DE L'INDUSTRIE

Le 16 septembre, l'exposition permanente sur le Cerveau a été inaugurée à la cité des sciences et de l'industrie. Réalisée sous la coordination scientifique de Stanislas Dehaene, elle initie le visiteur aux étonnantes capacités du cerveau de façon interactive et très ludique. La première partie de l'exposition montre le cerveau à tous les âges de la vie, ce qui distingue un cerveau d'un autre, ceci grâce à l'appui des chercheurs de NeuroSpin qui ont travaillé sur les impressions 3D d'images IRM de cerveau. On y apprend aussi comment l'imagerie permet d'explorer cet organe et son fonctionnement de façon non invasive. On localise les grandes régions fonctionnelles du cerveau. Une autre des contributions de chercheurs de NeuroSpin ! Les deux autres parties de l'exposition font découvrir au visiteur les performances insoupçonnées du cerveau grâce à des expériences. Une exposition très réussie !