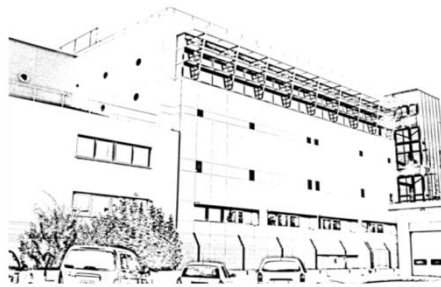




NeuroSpin



MIRCent



SHFJ



## E-Lettre de l'<sup>i</sup>2BM Institut d'Imagerie Biomédicale Numéro 3 – Mars / Avril 2016



### VOTRE AVIS NOUS INTÉRESSE

Dans un souci d'améliorer la newsletter et le site internet, nous menons une enquête auprès de vous. Nous vous remercions de prendre un court moment pour répondre à ce questionnaire. Cela ne prendra que 5 minutes.

[Accès au questionnaire](#)



## ÉDITORIAL

Les deux mois écoulés ont été marqués par des avancées dans les trois grands domaines qui constituent le socle de l'Institut, l'élucidation du fonctionnement des organes, la mise au point de nouvelles thérapeutiques et la méthodologie.

Dans le champ des neurosciences cognitives, Ghislaine Dehaene-Lambertz et Stanislas Dehaene ont été distingués par le Conseil Européen de la Recherche. Ils ont reçu chacun de manière indépendante la prestigieuse « Advanced Grant » du conseil européen de la recherche attribuée aux chercheurs seniors européens. Ils figurent parmi les 277 chercheurs retenus cette année et qui ont reçus 647 Millions d'euros au total. Le projet de Ghislaine Dehaene-Lambertz vise à modéliser les mécanismes cérébraux sous-tendant les apprentissages du nourrisson en faisant le lien entre la maturation anatomique du cerveau et plusieurs mesures fonctionnelles.



Jean-Marc Grognet

Stanislas Dehaene explorera les représentations cérébrales chez l'humain, un trait caractéristique de l'Homme.

Toujours en neurosciences, les résultats publiés balaient un large panorama allant des asymétries cérébrales droite-gauche de régions impliquées dans le langage, asymétries de connectivité fonctionnelle et asymétries d'épaisseur corticale, à la mise en évidence d'un réseau cérébral dédié aux mathématiques simples et complexes chez les mathématiciens comme chez les non-mathématiciens et préexistant à l'apprentissage des mathématiques. Dans un autre champ disciplinaire à l'interface entre les neurosciences et la thérapeutique, les chercheurs et cliniciens ont mis en évidence le rôle protecteur des neurones joué par l'activation des cellules gliales dans la phase précoce de la maladie d'Alzheimer. Une nouvelle perspective de traitement de la maladie d'Alzheimer ! Ces résultats ainsi que ceux de l'étude comparée du cerveau de mathématiciens et de non-mathématiciens ont été relayé à la presse par un communiqué.

Les publications méthodologiques sur l'analyse des données illustrent la valeur ajoutée de l'analyse de données pour la recherche appliquée. Tout d'abord, un article met en évidence la puissance de l'histologie 3D à haut débit pour caractériser des modèles expérimentaux, examiner les effets d'une nouvelle thérapie et valider de nouvelles techniques d'imagerie in vivo (IRM). Deux autres publications issues du CATI (Centre d'Acquisition et de Traitement des Images) montrent l'importance de la standardisation des acquisitions d'imagerie et témoignent de l'expertise capitalisée par les équipes sur la méthodologie d'analyse des études multicentriques.

Sur un tout autre sujet, les manifestations organisées par l'Institut depuis 3 ans lors de la Semaine du Cerveau connaissent chaque année un succès grandissant auprès du public. Je remercie très chaleureusement les orateurs pour leurs conférences de grande qualité et tous ceux qui se sont mobilisé pour les visites de NeuroSpin.

Enfin, je tiens à vous rappeler que la Journée des Doctorants se tiendra le 21 Juin prochain au SHFJ. La formation des doctorants est une de nos missions, une mission clé pour l'avenir. Venez nombreux discuter et échanger sur nos thématiques !



## Maladie d'Alzheimer : une étude montre un rôle protecteur précoce du système immunitaire



© PF.Grosjean/CEA

Pour la première fois chez l'homme, une étude<sup>1</sup> d'imagerie montre un rôle précoce et protecteur des cellules immunitaires du cerveau, dites « cellules microgliales », dans la maladie d'Alzheimer. Les équipes du Centre hospitalier Sainte-Anne, du CEA, du centre de recherche Saint-Antoine, de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (Inserm/CNRS/UPMC) et des chercheurs de Roche ont décelé un bénéfice des mécanismes inflammatoires aux stades précoces, voire précliniques, chez un groupe de 96 sujets. Cette découverte ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques pour ralentir, voire empêcher, la progression de la maladie d'Alzheimer. Ces travaux, issus de l'étude IMABio3, promue par l'AP-HP, font l'objet d'une publication le 15 mars dans la revue *Brain*.

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par l'accumulation anormale dans le cerveau des protéines tau et amyloïdes, constituant les plaques amyloïdes. L'apparition de ces plaques entraîne une activation des cellules immunitaires et inflammatoires du cerveau, dont les principaux acteurs sont les cellules microgliales. Cependant le rôle exact de ces cellules fait encore débat : l'inflammation permet-elle de protéger le cerveau contre la maladie ou aggrave-t-elle l'évolution de la maladie ?

Pour répondre à cette question, les équipes de recherche ont analysé, auprès de 96 sujets, l'activité microgliale grâce à l'utilisation d'un traceur de nouvelle génération en Tomographie par Emission de Positron (TEP) au Service Hospitalier Frédéric Joliot (Orsay, 91). En parallèle, les plaques amyloïdes ont été quantifiées par imagerie cérébrale chez ces mêmes patients.

Les résultats montrent, non seulement, que l'activation des cellules microgliales est associée à la présence des plaques amyloïdes, mais également qu'elle est d'autant plus importante que la maladie est à un stade précoce. Afin de mesurer son impact sur l'évolution des symptômes, les patients ont été suivis pendant deux ans. Ceux dont l'activité microgliale était initialement élevée sont restés globalement stables cliniquement, alors que les patients qui présentaient une faible activité microgliale initiale ont évolué défavorablement vers un déclin de l'autonomie. Ceci suggère un rôle protecteur de la réaction inflammatoire microgliale sur l'évolution de la maladie.

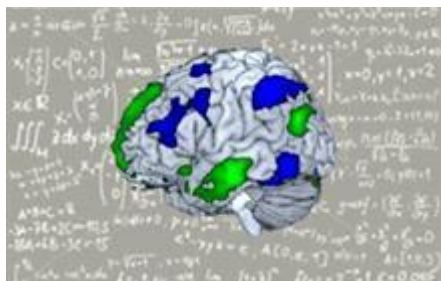
De plus, ce mécanisme semble apparaître au stade préclinique, puisque l'activation des cellules microgliales a été observée chez les sujets asymptomatiques à risque de maladie d'Alzheimer (c'est-à-dire dont la présence de plaques amyloïdes a été observée mais sans effet sur la santé). Cependant, à un certain stade, lorsque la maladie évolue, l'inflammation pourrait « s'emballer » devenant alors délétère.

Cette étude, la première de cette ampleur jamais réalisée chez l'homme avec cette technique innovante d'imagerie cérébrale, montre le rôle bénéfique et protecteur du système immunitaire au cours des stades précoces de la maladie d'Alzheimer. Elle souligne l'importance de diagnostiquer la maladie au plus tôt et ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques pour ralentir, voire empêcher son évolution.

<sup>1</sup>Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, Leroy C, Labit M, Comley RA, de Souza LC, Corne H, Dauphinot L, Bertoux M, Dubois B, Gervais P, Colliot O, Potier MC, Bottlaender M, Sarazin M; Clinical IMABio3 team. [Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging](#). *Brain*. 2016 Apr;139(Pt 4):1252-64. doi: 10.1093/brain/aww017. Epub 2016 Mar 15.



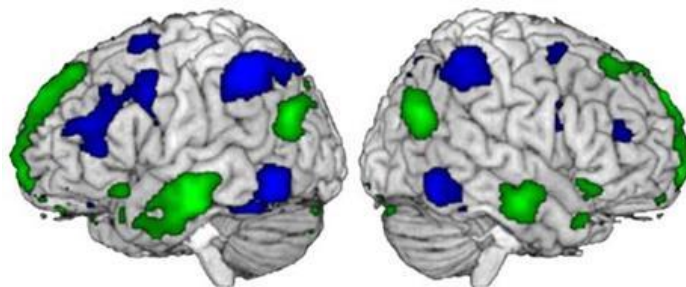
## Un réseau d'aires cérébrales impliqué dans les mathématiques



© M.Amalric/CEA

Deux chercheurs de l'unité mixte CEA / Inserm / Université Paris-Sud et du Collège de France au centre de recherche en neuro-imagerie, NeuroSpin, viennent de révéler que le cerveau possède un réseau d'aires cérébrales impliqué dans les mathématiques de haut niveau comme dans les opérations arithmétiques les plus simples. Ce réseau s'active à la seule vue de nombres chez une population de haut niveau universitaire, experte ou non en mathématiques. Ces résultats, publiés dans les *PNAS*, ont été obtenus en IRM fonctionnelle chez des universitaires spécialistes de mathématiques ou d'autres disciplines.

Peut-il y avoir une pensée sans langage ? L'imagerie cérébrale permet aujourd'hui de poser cette question en laboratoire. Dans le but de déterminer quelles aires cérébrales sont impliquées dans la réflexion mathématique de haut niveau, des neuroscientifiques (NeuroSpin, CEA/Inserm/Université Paris Sud Saclay, Collège de France) ont étudié le cerveau d'une quinzaine de mathématiciens professionnels par IRM fonctionnelle (IRMf). Les images d'IRMf ont été acquises alors qu'ils réfléchissaient pendant 4 secondes à des affirmations mathématiques et non-mathématiques de haut niveau, afin de les juger vraies, fausses ou absurdes. Lorsque leur réflexion portait sur des objets mathématiques, un réseau dorsal pariétal et frontal du cerveau était activé, réseau qui ne présentait aucun recouvrement avec les aires du langage. A l'inverse, lorsqu'on leur demandait de réfléchir à un problème d'histoire ou de géographie, le réseau qui s'activait était complètement différent des régions mathématiques et impliquait certaines aires du langage.



### **Comparaison des régions du cerveau activées par une activité mathématique et par une activité langagière chez les mathématiciens et les non-mathématiciens.**

*Une activité mathématique active les régions du cerveau représentées en bleu chez les mathématiciens tandis qu'une activité langagière active les régions représentées en vert sur cette figure chez des mathématiciens et des non mathématiciens. Ces régions ne se recouvrent pas.*

© M.Amalric/CEA

Le réseau d'aires cérébrales mis au jour dans cette étude n'est pas seulement impliqué dans les mathématiques de très haut niveau, mais également dans le traitement du nombre et du calcul mental. Les chercheurs ont d'ailleurs pu observer que ce réseau s'activait également en réponse à la simple vue de nombres ou de formules mathématiques chez les mathématiciens professionnels comme chez les non-mathématiciens (des chercheurs de même niveau universitaire, mais sans formation scientifique) qui avaient participé à cette expérience.

Des études récentes suggèrent de plus que ce réseau est déjà impliqué dans l'identification du nombre chez les jeunes enfants non encore scolarisés, et qu'il est très ancien dans l'évolution car il est présent lorsque des singes macaques reconnaissent des objets concrets. Cela suppose que ce réseau d'aires cérébrales préexiste à l'apprentissage des mathématiques à l'école, et qu'il se développe ensuite avec

l'éducation que l'on reçoit. En effet, les chercheurs ont constaté que l'activation des régions de ce réseau était amplifiée chez les mathématiciens par rapport aux non-mathématiciens. Cette observation coïncide avec la théorie du recyclage neuronal, développée par Stanislas Dehaene, et qui stipule que les activités culturelles de haut niveau, telles que les mathématiques, recyclent des fondations cérébrales très anciennes dans l'évolution, telles que le sens du nombre, de l'espace ou du temps.

Il existe ainsi un réseau mathématique dans le cerveau, qui n'est pas celui du langage. Ce résultat concorde avec d'autres observations, par exemple le fait que certains enfants ou adultes, qui disposent d'un vocabulaire numérique très pauvre, soient capables de réaliser des opérations arithmétiques avancées, ou encore que certains patients aphasiques puissent encore faire du calcul et de l'algèbre.

Dans le débat séculaire de la pensée sans langage, les mathématiques ont un statut particulier. Pour certains, tel Noam Chomsky, l'activité mathématique a émergé chez l'Homme comme conséquence de ses capacités pour le langage. La plupart des mathématiciens et physiciens pensent au contraire que la réflexion mathématique est indépendante du langage, tel Albert Einstein qui affirmait : «les mots et le langage écrits ou parlés ne semblent jouer aucun rôle dans mon mécanisme de pensée. Les briques de base de ma pensée sont au contraire des signes ou des images, plus ou moins clairs, que je peux reproduire et recombinaison à volonté».

<sup>1</sup> [Origins of the brain networks for advanced mathematics in expert mathematicians](#) PNAS 2016 ; published ahead of print April 11, 2016, doi:10.1073/pnas.1603205113



## FAITS MARQUANTS

### SCIENTIFIQUES



#### Deux études récentes approfondissent la latéralisation cérébrale et ses corrélats fonctionnels

Deux publications récentes du Groupe d'Imagerie Fonctionnelle (GIN) de Bordeaux, publiées en mars dernier dans *Neuropsychologia*, ont permis d'approfondir les connaissances dans la latéralisation des hémisphères cérébraux.

[Lire l'article](#)



#### La 3D au service de l'histologie

Le groupe de T. Delzescaux et de M. Dhenain (MIRcen), avec les laboratoires Sanofi et Ipsen, a publié en février dernier, une méthodologie d'analyse de l'histologie 3D à haut débit et son application dans le cadre d'essais thérapeutiques pour la maladie d'Alzheimer. [Lire l'article](#)

### INSTITUTIONNELS



#### Deux ERC "Advanced Grants" décernés à Ghislaine Dehaene-Lambertz et Stanislas Dehaene

Ghislaine Dehaene-Lambertz et Stanislas Dehaene, tous deux directeurs de recherche au sein de l'Unité de Neurosciences cognitive (Inserm/CEA/Université Paris-Sud/Collège de France), sont respectivement lauréats de deux prestigieux financements « ERC Advanced Grants ». [Lire l'article](#)



## Bilan de la Semaine du Cerveau édition 2016

Cette année encore, NeuroSpin été heureux d'accueillir la Semaine du Cerveau, du 15 au 18 mars 2016. Conférences, visites, spectacle... le public a participé en grand nombre à diverses manifestations autour d'un sujet en commun : le cerveau ! [Lire l'article](#)



## BRÈVES

### NOUVELLE COLLABORATION

#### Un médicament pour la maladie de Wilson

Dans le cadre du programme transversal technologie pour la santé, le **LDM TEP** et le Laboratoire de Chimie et Biologie des Métaux (UMR CEA CNRS 5249 – Grenoble) collabore à l'évaluation d'un médicament pour la maladie de Wilson. Cette pathologie se caractérise par une accumulation accrue et toxique de cuivre dans l'organisme. Afin de pouvoir évaluer le pouvoir de chélation de ce médicament pour le cuivre, des animaux mimant la maladie seront injectés avec du  $^{64}\text{CuCl}_2$  ( $t_{1/2}$  12.7 h, 17%  $\beta^+$ ) avant et après traitement et suivis par microTEP/CT.

### NOUVEAU PROJET

#### Canceropôle Nord-Ouest

Le projet « Evaluation de la sulfasalazine marquée au carbone-11 comme marqueur pour la TEP des transporteurs Xc- de la Cystine, précurseur du Glutathion, responsable de la radiorésistance des gliomes » porté par le **LDM TEP** a été retenu. L'effet radio-sensibilisant de la sulfasalazine (SSZ) a été démontré récemment chez des rats porteurs de glioblastomes après irradiation (Sleire 2015), avec une survie passant de 45 à 72 jours. Afin de démontrer l'intérêt pronostique et d'orientation thérapeutique de cette piste de traitement adjuvant dans la radiothérapie des gliomes, la SSZ sera radiomarquée au carbone-11 comme outil de visualisation *in vivo* des transporteurs Xc- de la Cystine par TEP. L'imagerie TEP de ces transporteurs devrait permettre d'établir un pronostic de l'efficacité de la radiothérapie.

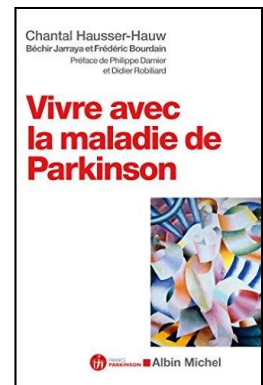
### LECTURES

#### « Vivre avec la maladie de Parkinson »

A l'occasion de la journée mondiale de la maladie de Parkinson qui s'est tenue le 07 avril dernier, **Béchir Jarraya**

(Unicog, NeuroSpin) a co-écrit un livre aux côtés de Chantal Hausser-Hauw et Frédéric Bourdain, docteurs à l'Hôpital Foch. Ce livre s'adresse aux patients parkinsoniens, leurs familles, mais aussi un plus grand public avec des rappels médicaux et scientifiques. On y décrit chaque symptôme, d'abord d'un point de vue du patient puis vient l'explication du neurologue sur les manifestations de la maladie ainsi que les traitements liés, traitements en constante évolution et de plus en plus efficaces.

*Vivre avec la maladie de Parkinson*, Albin Michel, 19.00€



### LOGICIEL

#### LIFEx

Ce nouveau logiciel, développé et évalué dans le cadre du **LidEX PIM**, financé par Paris Saclay, en collaboration avec Gustave Roussy et l'Institut Curie, a été mis dans le domaine public début février : [www.lifexsoft.org](http://www.lifexsoft.org). Ce logiciel est destiné à caractériser l'hétérogénéité intra tumorale à partir d'images TEP, IRM et scanner. Il est fréquemment actualisé afin de prendre en compte les retours d'utilisateurs et d'élargir ses fonctionnalités. Pour plus de renseignements, contacter **Irène Buvat** (IMIV, SHFJ).





Le **Centre pour l'Acquisition et de Traitement des Images** – CATI – créé en 2010 et financé par la Fondation Plan Alzheimer jusqu'en 2015, a pour mission d'assister les laboratoires et les services d'imagerie dans l'acquisition et l'analyse des données dans les études de neuro-imagerie des grandes cohortes de sujets, dont la cohorte MEMENTO<sup>1</sup>. Ce centre s'appuie sur les expertises complémentaires de cinq unités / laboratoires de recherche, 3 basés à NeuroSpin et 4 autres, le CENIR, l'IM2A et le LIB, localisés au sein du groupe hospitalier de la Pitié Salpêtrière<sup>2</sup>.



Deux articles parus en avril 2016 détaillent les méthodes et les développements réalisés par le CATI pour la gestion et l'analyse des données de neuro-imagerie.

L'article, paru en ligne le 12 avril 2016 dans la revue *Neuroinformatics*<sup>3</sup>, décrit la solution mise en place pour gérer le *flux de données* de la plateforme. Cette solution permet de relier les différentes unités de recherche du CATI assurant la continuité opérationnelle. Il détaille également les multiples contrôles de qualité des données afin de garantir une exploitation ultérieure. Les données sont centralisées sur un dépôt sécurisé pour être ensuite acheminées vers les sites de traitement. Ce dépôt est automatiquement indexé, ce qui permet, d'une part, aux experts ainsi qu'à des partenaires extérieurs d'interroger la base de données, d'autre part, au système de procéder en interne à des contrôles continus. Les outils pour le cheminement et le traitement des données ainsi que le contrôle qualité, depuis l'acquisition initiale des images jusqu'à la livraison finale des marqueurs d'imagerie aux promoteurs d'études sont semi-automatiques et intégrés.

L'article paru le 5 avril 2016 dans la revue *EJNMM Physics*<sup>4</sup> détaille la méthodologie d'optimisation des acquisitions de Tomographie par Emission de positons mise en place dans 22 centres en France au préalable à l'acquisition des images de TEP cérébrale chez les sujets inclus dans l'étude MEMENTO. Celle-ci s'appuie sur une optimisation des paramètres d'acquisition et de reconstruction des images sur des objets en plexiglas appelés fantômes. Les auteurs montrent que cette optimisation préserve la résolution spatiale et la qualité des images des images, à l'inverse des techniques courantes des études multicentriques qui nivellent vers le bas la résolution spatiale des images.

En 2015, le CATI a livré sa plateforme de traitement de gestion et d'analyse d'images et au fil des années, assuré au total la gestion et l'analyse d'images d'une trentaine de projets-études dont plusieurs essais thérapeutiques. Une startup est née de ce projet, Qynapse (<http://www.qynapse.com/>).

<sup>1</sup> MEMENTO est une étude longitudinale qui vise à comprendre l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer, une maladie dégénérative associant la présence en quantité anormale de plaques amyloïdes au sein du cerveau et d'une protéine de configuration anormale dans les neurones. Cette étude repose sur le recrutement de 2300 sujets présentant une plainte cognitive et qui seront suivies pendant 5 ans. L'étude MEMENTO comporte un volet de neuro-imagerie qui associe l'IRM anatomique, l'IRM de diffusion et l'IRM fonctionnelle de repos ainsi que l'étude du métabolisme régional du glucose et de la distribution des plaques amyloïdes en Tomographie par Emission de Positons.

<sup>2</sup> <http://cati-neuroimaging.com/>

<sup>3</sup> G. Operto, M. Chupin, B. Batrancourt, M.O Habert, O. Colliot, H. Benali, C. Poupon, C. Champseix, C. Delmaire, S. Marie, D. Rivière, M. Péligrini-Issac, V. Perlberg, R. Trebossen, M. Bottlaender, V. Frouin, A. Grigis, D. Papadopoulos Orfanos, H. Dary, L. Fillon, C. Azouani, A. Bouyahia, C. Fischer, L. Edward, M. Bouin, U. Thoprakarn, J. Li, L. Makkaoui, S. Poret, C. Dufouil, V. Bouteloup, G. Chételat, B. Dubois, S. Lehericy, J.F. Mangin, Y. Cointepas and the CATI Consortium, *CATI: A Large Distributed Infrastructure for the Neuroimaging of Cohorts*, *Neuroinformatics*, 2016 [doi:10.1007/s12021-016-9295-8](https://doi.org/10.1007/s12021-016-9295-8)

<sup>4</sup> MO Habert, S Marie, H Bertin, M Reynal, JB Martini, M Diallo, A Kas, the CATI Nuclear Medicine network and R Trébossen. Optimization of brain PET imaging for a multicentre trial: the French CATI experience. *EJNMM Physics*. *EJNMMI Phys*. 2016 Dec;3(1):6. doi: 10.1186/s40658-016-0141-8. Epub 2016 Apr 5.



## Variabilité anatomique importante du gyrus de Heschl quantifiée chez 430 individus

Le gyrus de Heschl est une structure cérébrale d'intérêt dans le cadre de la cognition auditive, ce pli cérébral héberge le cortex auditif primaire qui est la première étape de traitement des sons au niveau cérébral. Fait remarquable, ce gyrus se caractérise par une très grande variabilité anatomique entre les individus, mais également entre les deux hémisphères d'un même individu.

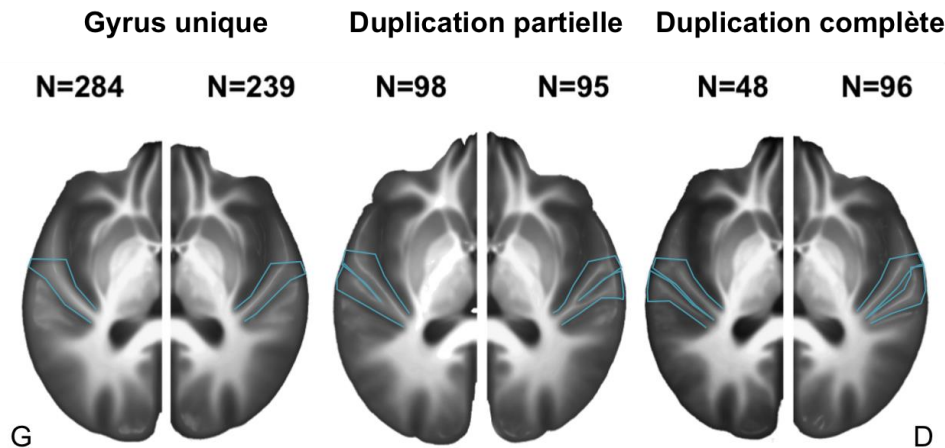


Figure 1. Images moyennes calculées séparément dans chaque hémisphère après sélection des participants en fonction de leur configuration anatomique hémisphérique du gyrus de Heschl (entouré en bleu) des 430 participants de l'étude.

A partir des données d'une étude précédente faite chez 430 participants sains, l'équipe de **Nathalie Tzourio-Mazoyer** (GIN), a montré<sup>1</sup> à la fois des différences locales d'épaisseur corticale et de surface corticale en relation avec la présence de duplication du gyrus de Heschl. Certaines sont directement liées à des changements morphologiques mais il existe également des variations à distance qui pourraient être en relation avec des différences d'organisation anatomique et/ou fonctionnelle.

L'observation de variations d'épaisseur corticale dans des aires impliquées dans le traitement acoustique temporel et spectral, sont importantes pour la recherche dans le domaine de la perception du langage et de la musique, et de leur développement. Ces variations pourraient être en relation à la fois avec de meilleures performances mais aussi avec des pathologies comme la dyslexie. Ainsi une augmentation d'épaisseur corticale pourrait représenter un avantage cognitif ou non selon que le développement cortical est normal ou pathologique.

<sup>1</sup>D. Marie D, S. Maingault, F. Crivello, B. Mazoyer, N. Tzourio-Mazoyer N **Surface-based morphometry of cortical thickness and surface area associated with heschl's gyri duplications in 430 healthy volunteers.** *Frontiers in Human Neuroscience*, 2016, 10:69.  
doi:10.3389/fnhum.2016.00069



# AGENDA



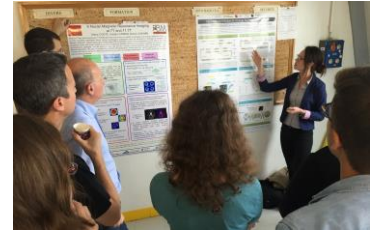
**3 et 4 mai 2016**

Séminaire sur l'imagerie de l'infectieux à l'Institut Pasteur.



**7 juin 2016 à 11h**

Séminaire scientifique en salle verte au SHFJ par Luisa Barré et Narinée Hovhannisyanyan (LDM/TEP) sur l'imagerie TEP des lymphomes par le  $^{18}\text{F}$ -Fludarabine.



**21 juin 2016 de 8h30 à 17h**

Journée annuelle des Thésards I<sup>2</sup>BM organisée au SHFJ.

## Institut d'Imagerie Biomédicale

CEA Saclay - Service Hospitalier Frédéric Joliot  
4, place du Général Leclerc  
91 401 Orsay Cedex  
[aurelia.meunier@cea.fr](mailto:aurelia.meunier@cea.fr) | [regine.trebossen@cea.fr](mailto:regine.trebossen@cea.fr)

