





## SOMMAIRE

### Une nouvelle approche thérapeutique de la maladie de Parkinson

- ❖ *Une nouvelle approche thérapeutique de la maladie de Parkinson*
- ❖ *Traitements actuels de la maladie de Parkinson*
- ❖ *Stimulation du cortex moteur dans le traitement de la forme évoluée de la maladie de Parkinson*
- ❖ *ImaGene : Plateforme d'imagerie pré-clinique*
- ❖ *L'imagerie biomédicale au CEA*



## INTERVENANTS

- ❖ ***Stéphane Palfi : Praticien Hospitalo-Universitaire - Neurobiologiste***
  
- ❖ ***Philippe Hantraye : Directeur de l'Unité d'Imagerie Isotopique du Service Hospitalier Frédéric Joliot du CEA***



## Une nouvelle approche thérapeutique de la maladie de Parkinson

Une équipe associant des chercheurs et cliniciens du Service Hospitalier Frédéric Joliot<sup>1</sup> du CEA et de l'Université Paris XII, publie le 2 décembre prochain dans la revue Neuron, les résultats d'une nouvelle approche thérapeutique de la maladie de Parkinson.

Mis au point et validé sur modèle animal, ce nouveau traitement, basé sur une stimulation peu invasive permet de faire évoluer les traitements actuels facilitant la prise en charge d'un plus grand nombre de patients.

Ces résultats laissent par ailleurs envisager d'autres applications pour le traitement d'autres affections neurologiques.

Ces études s'inscrivent dans le projet de création de la plate-forme technologique ImaGene qui rassemblera un ensemble de compétences et savoir-faire afin de concevoir, tester et optimiser les stratégies thérapeutiques innovantes pour le traitement des maladies neurodégénératives, mais aussi les affections hépatiques, cardiaques et le Sida.

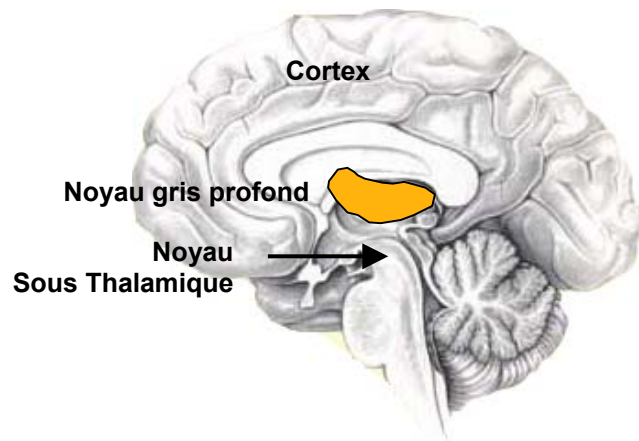
Acteur majeur dans l'imagerie médicale, le CEA développe des outils pour l'étude et la compréhension du fonctionnement normal et pathologique des organes (affections cérébrovasculaires, épilepsie, affections psychiatriques, maladies neurodégénératives, diverses pathologies myocardiques, cancérologie). Avec notamment la collaboration de la faculté de médecine de Paris XII et l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, les nombreux travaux expérimentaux ou cliniques, sont mis au service de la recherche et du développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement des pathologies neurodégénératives telles que les maladies de Parkinson, d'Alzheimer ou de Huntington.

<sup>1</sup> Unité mixte CEA – CNRS

## Traitements actuels de la maladie de Parkinson

### Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est l'affection neurologique dégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Avec environ 100 000 patients en France, la maladie de Parkinson est un véritable problème de santé publique. Initialement, elle est caractérisée par l'apparition de symptômes moteurs, tels qu'un tremblement, une rigidité des membres et une diminution des déplacements. La lésion fondamentale est la dégénérescence des neurones dopaminergiques produisant la dopamine, un neurotransmetteur intervenant dans le contrôle des mouvements du corps.



### Le traitement

Le traitement consiste en l'administration orale de médicaments mimant l'action de la dopamine, manquant dans le cerveau de ces malades. Si le traitement dopaminergique permet d'obtenir une bonne amélioration de l'activité motrice dans les stades initiaux de la maladie, des effets indésirables incluant des fluctuations de l'effet du traitement et des mouvements anormaux involontaires (appelés dyskinésies) surviennent dans les formes évoluées.

Le développement, en 1995, de techniques neurochirurgicales d'implantation d'électrodes de stimulation cérébrale profonde a permis de traiter, avec de bons résultats, ces formes évoluées de la maladie de Parkinson. Cependant, l'implantation profonde d'une électrode de stimulation cérébrale (dans le noyau sous-thalamique) est une intervention longue et complexe à mettre en œuvre car elle nécessite la participation d'une équipe multidisciplinaire très spécialisée (neurologues, neuroradiologues, neurochirurgiens, électrophysiologistes et neuropsychologues). Seule une dizaine de centres en France est équipée pour réaliser une telle intervention. Elle impose, de plus, une sélection extrêmement prudente des patients. En conséquence, cette technique ne peut être proposée à l'heure actuelle qu'à une faible et insuffisante proportion de malades (environ 400/an) par rapport à l'ensemble des patients susceptibles de tirer bénéfice d'une telle chirurgie, estimé à environ 4000 en France. Le développement d'approches thérapeutiques chirurgicales plus simples, peu invasives, peu agressives et pouvant être accessibles à un plus grand nombre de patients, est nécessaire.

## Stimulation du cortex moteur dans le traitement de la forme évoluée de la maladie de Parkinson

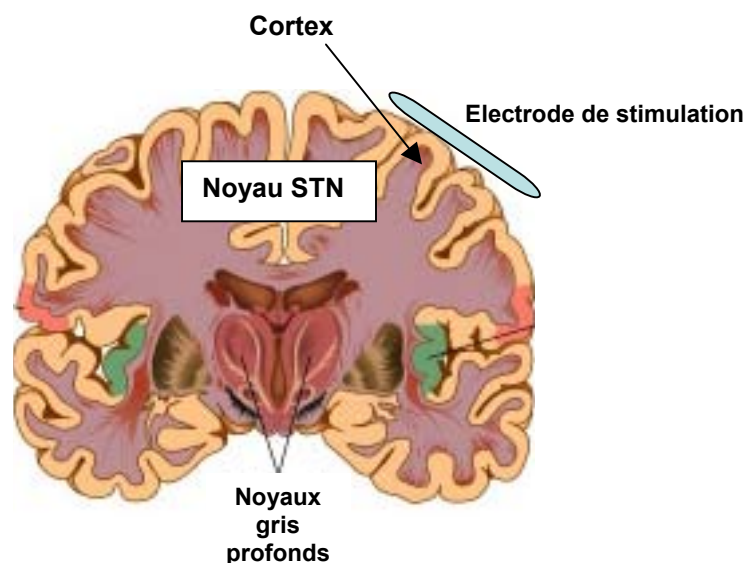
**Une équipe de chercheurs et de cliniciens du Service Hospitalier Frédéric Joliot<sup>1</sup> au CEA et de l'Université Paris XII, a montré que la stimulation électrique du cortex moteur pouvait corriger les troubles moteurs des formes évoluées de la maladie de Parkinson. Cette étude fait l'objet d'une publication qui doit paraître demain dans Neuron.**

Alors qu'il était admis que seuls les noyaux gris étaient responsables de l'apparition des signes cliniques moteurs observés dans la maladie de Parkinson, des recherches expérimentales et cliniques ont montré, en 2001, que le cortex moteur contribuait également à la genèse de ces signes cliniques.

Ainsi, une équipe de chercheurs et de cliniciens du Service Hospitalier Frédéric Joliot<sup>1</sup> du CEA et de l'Université Paris XII, a envisagé l'utilisation d'une stimulation électrique du cortex par l'intermédiaire d'une électrode placée directement au contact du cortex moteur, en surface du cerveau. Avant de proposer une éventuelle application clinique chez l'homme, cette équipe a étudié l'innocuité, l'efficacité et les mécanismes d'action de la stimulation corticale implantée dans un modèle primate de la forme sévère de la maladie de Parkinson. Le matériel de stimulation nécessaire à cette étude a été fourni par la société Medtronic Inc ®.

Dans cette étude expérimentale, les effets fonctionnels de la stimulation du cortex furent analysés au moyen d'une combinaison d'approches comportementales, d'imagerie cérébrale (TEP ou tomographie par émission de positrons, IRM ou imagerie par résonance magnétique) et enfin d'électrophysiologie (techniques spécifiques d'enregistrement unicellulaire de l'activité neuronale).

<sup>1</sup> Unité mixte CEA - CNRS



Des résultats encourageants ont été obtenus :

- ❖ **la stimulation du cortex moteur primaire améliore significativement les symptômes de la maladie de Parkinson ;**
- ❖ **l'activité métabolique** des zones du cortex impliquées dans l'élaboration des mouvements (en particulier l'aire motrice supplémentaire) augmente durant la stimulation du cortex moteur primaire ;
- ❖ **l'activité neuronale des noyaux gris profonds**, affectée par la maladie, **se normalise ;**
- ❖ enfin, **aucun effet secondaire** n'a été constaté durant cette étude expérimentale.

## Applications cliniques

Les résultats de cette étude expérimentale pré-clinique sont encourageants. Ils permettent d'envisager la mise en œuvre d'un traitement, peu invasif, par stimulation du cortex, une structure située en surface du cerveau. Elle pourrait, par conséquent, être accessible à un plus grand nombre de patients atteints de la forme évoluée de la maladie de Parkinson.

Ces résultats constituent donc les bases fondamentales **d'une application clinique chez l'homme à court terme pour la maladie de Parkinson.**

D'ores et déjà, une étude clinique pilote, inscrite dans le cadre de la loi Huriet<sup>2</sup> est prévue, dans les mois à venir, dans le service de neurochirurgie de l'hôpital Henri-Mondor (Créteil). Cette étude clinique pilote permettra d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la stimulation chronique du cortex moteur primaire chez des patients atteints d'une forme évoluée de maladie de Parkinson apparue en dépit d'un traitement oral dopaminergique.

Par ailleurs, il faut signaler que cette étude expérimentale permet d'envisager de nouvelles perspectives pour le traitement de symptômes observés dans d'autres maladies neurologiques en modulant l'activité de structures cérébrales profondes par l'intermédiaire d'une stimulation cérébrale de surface.

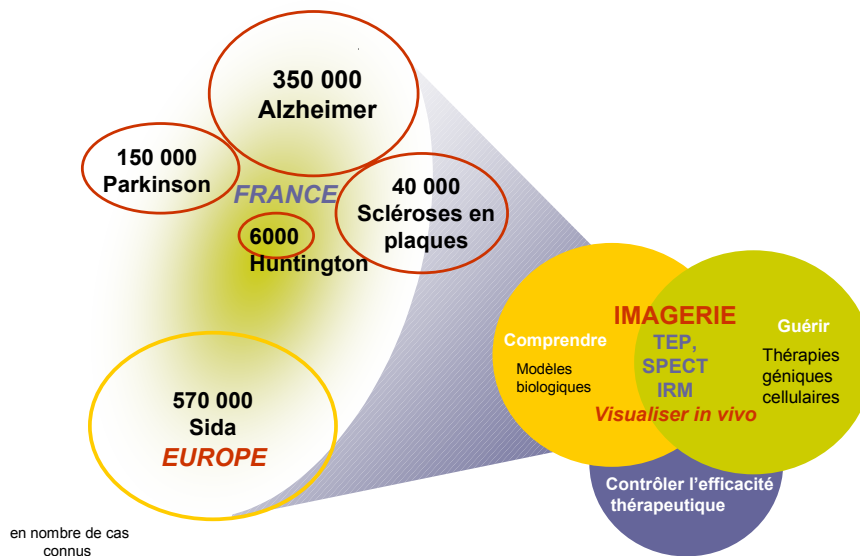
<sup>2</sup> La loi Huriet définit les dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

## Plate-forme d'imagerie pré-clinique

Une fraction croissante de la population des pays développés est touchée chaque année par des affections hépatiques, cardiaques, neurologiques ou psychiatriques. En France, plus d'une personne sur 500 après 50 ans est directement concernée par une maladie dégénérative affectant le système nerveux central (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, sclérose en plaques). En Europe, plus de 2 millions de personnes nouvelles par an sont affectées par une maladie neurodégénérative. Dans les pays développés, l'infarctus du myocarde est la première cause de mortalité de l'adulte de plus de 40 ans. Le foie, organe pivot de la plupart des voies métaboliques est aussi à l'origine de nombreuses pathologies, gravement invalidantes voire létales. Le risque d'apparition de ces maladies s'accroît avec l'âge ; l'espérance de vie dans les pays industrialisés augmentant rapidement, le nombre des patients s'accroît donc en proportion.

Outre la souffrance que ces pathologies infligent aux patients, la sévérité des atteintes neurologiques et la lourdeur de la prise en charge qui en découle, représentent un coût considérable pour la société. Malgré ce constat pessimiste, les avancées récentes notamment dans le domaine de la thérapie cellulaire et de la thérapie génique laissent envisager une possibilité de nouvelles approches thérapeutiques.

C'est dans ce contexte que le CEA, en partenariat avec l'Inserm, a initié la réalisation d'une **plate-forme pré-clinique ImaGene** afin d'une part, d'améliorer notre compréhension des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent ces maladies et, d'autre part, de **concevoir, tester et valider des stratégies thérapeutiques innovantes** (cellulaire, génique et chirurgicale) pour le traitement des maladies neurodégénératives, infectieuses (Sida), hépatiques et cardiaques : thérapie cellulaire, thérapie génique et chirurgie.



Unique en Europe, cette plate-forme pré-clinique ImaGene, opérationnelle en 2006, rassemblera en un site unique, Fontenay-aux-Roses, les différentes techniques et savoir-faire actuels en biologie moléculaire, biologie cellulaire, électrophysiologie et sciences du comportement autour de technologies d'imagerie très performantes (Imagerie par résonance magnétique, IRM ; Imagerie par tomographie à émission de positons, TEP ; spectroscopie par résonance magnétique nucléaire, SRM).

Cet ensemble de moyens et de compétences permettra de renforcer les collaborations entre chercheurs et cliniciens indispensables au développement d'approches thérapeutiques novatrices en prise directe avec la réalité clinique.

## Les nouvelles thérapies en cours de développement pré-clinique et clinique

- **Les thérapies cellulaires** substituent aux cellules manquantes des cellules homologues capables de les remplacer anatomiquement et fonctionnellement (stratégie substitutive : greffes neuronales, cellules souches, autogreffes de cellules musculaires au sein du myocarde lésé, greffes d'hépatocytes fœtaux,...).
- **Les thérapies géniques** renforcent quant à elles les fonctions déficientes ou les défenses naturelles des cellules nerveuses, favorisant ainsi soit la survie des neurones menacés, soit le rétablissement de fonctions altérées. Dans le cas des maladies métaboliques hépatiques, le gène déficient est apporté dans les cellules hépatiques concernées, les hépatocytes.
- Pour ce qui est des maladies neurodégénératives, la **stimulation intracérébrale** vise à « corriger » les troubles fonctionnels par action sur les boucles nerveuses encore en place, en les stimulant de manière contrôlée afin de rétablir leur bon fonctionnement.

**L'imagerie fonctionnelle** en permettant l'obtention d'informations *in vivo* et *in situ* sur le fonctionnement de tous les organismes vivants, et ce, de manière non traumatique, constitue un outil de choix pour suivre, comprendre, prévenir ou encore pour évaluer l'efficacité des thérapies mises en œuvre contre ces maladies.

La TEP offre la possibilité de suivre *in vivo* le devenir de n'importe quelle entité moléculaire préalablement marquée avec un radio-isotope émetteur de positons.  
L'IRM permet d'observer des organes profonds avec une sensibilité d'autant plus grande que le champ magnétique est intense.  
La spectroscopie RMN complète ce panel de technologies en fournissant une méthode non invasive d'étude biochimique et métabolique du système nerveux central. Elle permet la quantification précise de plusieurs centaines de molécules chez le sujet vivant.

### Le plateau-technologique *ImaGene* en chiffres

- 5500 m<sup>2</sup> de laboratoires conventionnels, des installations de haute sécurité biologique (Laboratoires et animaleries de niveaux 3) et des salles de comportement ainsi qu'un plateau d'imagerie de 600 m<sup>2</sup> (imagerie par résonance magnétique, tomographie à émission de positons, spectroscopie RMN). Ce plateau d'imagerie permettra de réaliser le suivi des expérimentations effectuées notamment dans le domaine de la thérapie cellulaire et génique *in vivo* et de développer des méthodes d'imagerie nouvelles.
- Plus d'une centaine de médecins, physiciens, neurobiologistes, virologistes et spécialistes en imagerie.
- Des collaborations nationales (Hopital de la Pitié-Salpêtrière, Hopital Henri Mondor, Hopital Antoine Béchère, Collège de France), européennes (Ecole Polytechnique fédérale et Institut de physiologie de Lausanne, Université Dundee en Ecosse ; Instituto Superiore de Sanita à Rome ; Université de Lund en Suède, Université de Cardiff au Pays de Galles) et internationales (MIT, Rush Presbyterian Hospital à Chicago, Cornell University à New York, Burnham Institute à La Jolla,...).
- De nombreux partenariats industriels, brevets, transferts vers l'industrie.
- Un pôle privilégié pour l'accueil et la formation d'étudiants.

**IMAGENE**, lieu privilégié où seront réunis médecins, chercheurs, étudiants, collaborateurs de passages, industriels, PME autour de moyens techniques exceptionnels, contribuera à faire de Fontenay-aux-Roses et de la région Ile-de-France **un pôle d'excellence européen** où seront développés centre de recherche, grands instruments, outils de biotechnologies ainsi qu'un important tissu industriel, scientifique et technique au service de la santé.



## L'imagerie biomédicale au CEA

L'imagerie biomédicale est apparue au CEA, avec la volonté de promouvoir et de développer les applications du nucléaire aux domaines de la biologie et de la santé.

C'est une méthode unique, non invasive, qui permet de visualiser des processus biologiques au sein même des organismes vivants. Essentielle à la compréhension des mécanismes physiologiques intervenant dans la survenue des pathologies, elle permet de mieux les diagnostiquer, les pronostiquer et les soigner. L'imagerie constitue donc un outil d'investigation de choix à l'interface entre la médecine et la biologie.

Initiée avec la radiographie par rayons X, l'imagerie médicale a bénéficié de la découverte de la radioactivité artificielle et des méthodes de détection associées, pour se développer. Par la suite, la découverte de la Résonance Magnétique Nucléaire, puis des aimants supraconducteurs, ont permis des avancées technologiques significatives dans le domaine de l'imagerie par résonance magnétique.

### Les recherches menées au CEA

Les recherches conduites dans le domaine de l'imagerie au CEA portent sur le développement **de nouveaux outils et de nouvelles méthodes**, donnant accès à des informations essentielles pour **l'étude fonctionnelle des organes**. Elles s'appuient sur des compétences particulières en radiochimie, traitement du signal, traitement et reconstruction d'images, analyses statistiques, modélisations mathématiques, aimants supraconducteurs et cryogénie associée ou encore micro-technologies.

Les recherches menées par **l'imagerie fonctionnelle du cerveau en sciences cognitives**, contribuent à une cartographie des fonctions cérébrales de plus en plus précise. On comprend aujourd'hui les processus mentaux mis en jeu dans le langage, la mémoire, le calcul, la préparation à l'action, l'apprentissage de la lecture voire même la conscience mais aussi le développement du cerveau.

Outre le fait que l'imagerie biomédicale renseigne sur le fonctionnement cérébral normal, elle permet aussi de mieux saisir les anomalies de développement et les dysfonctionnements.

Les méthodologies d'imagerie offrent des outils sans commune mesure pour l'étude et la compréhension des **maladies cérébrovasculaires**, de **l'épilepsie**, des **affections psychiatriques** (autisme, schizophrénie, dépression,...) ou encore des **maladies neurodégénératives**, telles que les maladies de Parkinson, d'Alzheimer ou de Huntington.

Dans le domaine de la cardiologie, les recherches s'attachent à la **compréhension des mécanismes des diverses pathologies myocardiques** qui permettront d'identifier des facteurs pronostiques. L'activité clinique en médecine nucléaire aborde, en outre, l'oncologie, la cardiologie et la pneumologie.

Les moyens d'investigation développés sont mis au service de la recherche et du **développement de nouvelles stratégies thérapeutiques** pour les différentes pathologies étudiées.

Le CEA est ainsi à l'origine de résultats prometteurs concernant le traitement de la maladie de Huntington par la réalisation de **greffes neuronales**. Egalement, en collaboration avec d'autres équipes, la possibilité d'un traitement de la maladie de Parkinson par thérapie génique a pu être montrée. Enfin, le CEA a collaboré à la réalisation d'une thérapie de l'insuffisance cardiaque par autogreffe de cellules musculaires pour la première fois chez l'homme.

Une autre avancée méthodologique importante a pu être apportée par le développement d'une **imagerie génique** offrant la possibilité de visualiser *in vivo* le cheminement des brins d'ADN par tomographie à émission de positons. À l'échelle moléculaire, le développement **d'une imagerie de l'expression des gènes** permettra de traduire *in vivo* en information fonctionnelle les données du génome.

L'imagerie offre, par ailleurs, la possibilité d'un suivi quantifié de l'efficacité thérapeutique en cours de traitement. Ce qui, appliqué à la **cancérologie**, permet d'accroître l'efficacité clinique et de diminuer le coût global de la maladie.

Outre ces développements, le CEA évalue, en partenariat avec **l'industrie pharmaceutique**, l'efficacité et la sécurité des médicaments (toxicité, capacité à diffuser vers les tissus, à franchir les membranes plus ou moins étanches et à agir sur les cibles prédéterminées).

## Moyens technologiques

Pour répondre aux demandes croissantes et prévisibles des chercheurs, cliniciens et de l'industrie pharmaceutique, le CEA met en œuvre les moyens technologiques indispensables aux recherches actuelles et à leur développement. Il réunit compétences et savoirs-faire autour de plateaux techniques performants afin de concevoir, de tester et d'optimiser les stratégies thérapeutiques de l'avenir, mais aussi, afin de permettre des développements technologiques de pointe qui donneront accès à des informations biologiques essentielles.

**Le Service hospitalier Frédéric Joliot du CEA (SHFJ)<sup>1</sup>**, créé il y a près de 50 ans à Orsay, est aujourd'hui encore **la seule unité de recherche en Europe à regrouper la plupart des méthodes d'exploration fonctionnelle et atraumatique chez l'homme** (tomographie par émission de simple photons, tomographie par émission de positons, imagerie et spectroscopie par résonance magnétique nucléaire,...), tout en possédant à la fois des laboratoires de recherche fondamentale et une unité clinique en médecine nucléaire.

En complément de ce service hospitalier, le CEA installe à Fontenay-aux-Roses, en partenariat avec l'Inserm, **une plate-forme pré-clinique d'imagerie pour la thérapie génique et cellulaire, ImaGene**, dédiée notamment aux traitements des maladies neurodégénératives ainsi qu'**un centre d'imagerie par résonance magnétique nucléaire en champ intense, NeuroSpin**, à Saint-Aubin (Essonne). Ce centre a pour objectif de repousser les limites actuelles de l'imagerie dans l'exploration du cerveau de façon à obtenir une résolution plus fine, plus rapide et plus représentative de certains paramètres biologiques. Ce projet ambitieux implique la construction d'un aimant à très haut champ magnétique unique au monde. Il constituera un « grand instrument en biologie » offrant à la communauté scientifique la combinaison nécessaire d'instruments, de matériels et d'expertises, pour leur permettre de comprendre le fonctionnement du cerveau.

## Pôle de compétitivité

L'ensemble de ces projets et thématiques est abordé de manière coordonnée avec les **autres organismes de recherche** (CNRS, Inserm), les **universités** et les **CHU** (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris) au travers d'un réseau de chercheurs, médecins, techniciens, cliniciens assurant ainsi **un continuum entre recherche fondamentale et recherche clinique vers la valorisation industrielle**.

Au niveau européen, le CEA coordonne le réseau d'excellence portant sur l'imagerie moléculaire réunissant 58 partenaires de 13 pays européens. Ce regroupement unique au monde de moyens et de compétences en région parisienne participe à la constitution d'un **pôle de compétitivité santé en région Ile-de-France** dans le domaine de l'imagerie.

<sup>1</sup> Unité mixte CEA - CNRS