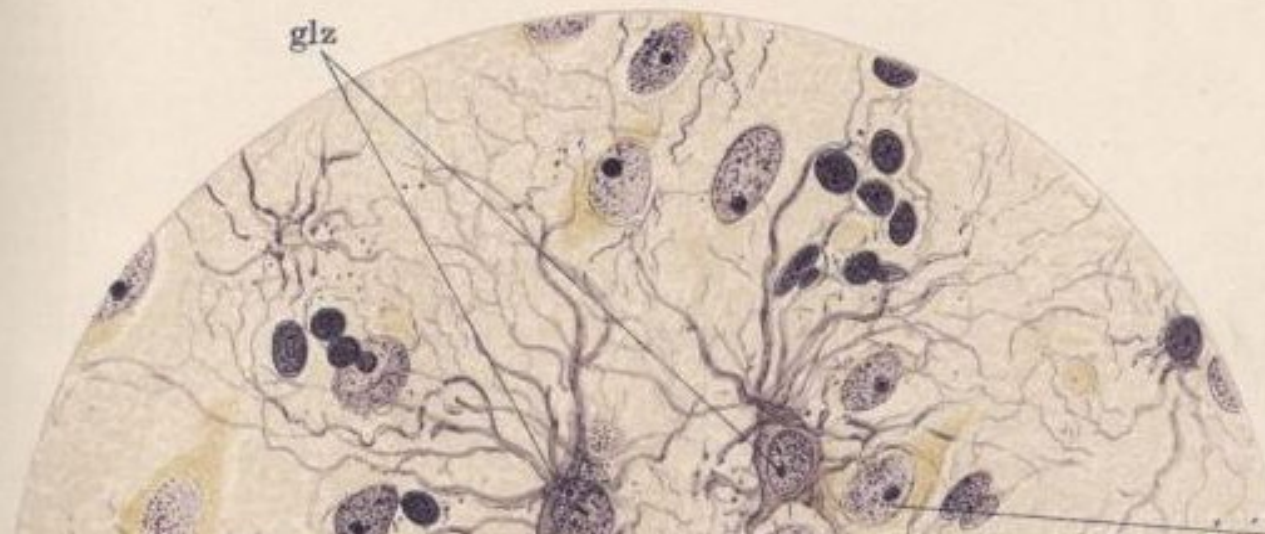


MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Fig. 1.



APPROCHES MÉDICALES ET TECHNOLOGIQUES AU CEA

Dégénérescences neuro-fibrillaires et plaques amyloïdes. © Alois Alzheimer, neuropathologiste et découvreur de la maladie qui porte son nom. 1911

Mars 2021



SOMMAIRE



6

LE CEA, ACTEUR ENGAGÉ DANS LA LUTTE CONTRE LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Le CEA s'est engagé depuis plus de cinquante ans dans des recherches sur le cerveau, au travers de différents instituts. L'implication du CEA dans ce vaste domaine provient initialement de l'utilisation de radioisotopes artificiels pour explorer le cerveau en fonctionnement. Plus tard, dans les années 1990, les recherches liées aux agents infectieux et à l'imagerie médicale du cerveau au CEA se développent, ainsi que l'étude des mécanismes physiopathologiques des maladies neurodégénératives : Alzheimer, Parkinson, Huntington, etc.

9

3 DÉFIS À RELEVER POUR COMPRENDRE, DIAGNOSTIQUER ET TRAITER LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Les chercheurs du CEA développent des outils technologiques de pointe, traitent les données associées à ces nouvelles technologies et mettent au point de nouvelles stratégies thérapeutiques précliniques et cliniques innovantes avec pour objectif de mieux comprendre, diagnostiquer et traiter ces maladies neurodégénératives.



04 PRÉAMBULE

06 LE CEA, ACTEUR ENGAGÉ DANS LA LUTTE CONTRE LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

09 3 DÉFIS À RELEVER POUR COMPRENDRE, DIAGNOSTIQUER ET TRAITER LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

- 10 Défi n°1 : Développer des outils technologiques pour mieux connaître et diagnostiquer ces maladies
- 12 Défi n°2 : Gérer et analyser de très grandes quantités de données
- 14 Défi n°3 : construire de nouvelles approches médicales pour mieux diagnostiquer et traiter les maladies neurodégénératives

19 ANNEXES

PRÉAMBULE

Siège de nos émotions, de nos réflexions, de notre mémoire, notre cerveau nous permet de percevoir et de découvrir le monde qui nous entoure. C'est un organe essentiel, appartenant au système nerveux central qui assure la régulation de toutes les fonctions vitales. Situé dans la boîte crânienne, il est le siège des fonctions supérieures (fonctions cognitives, sens, réponses nerveuses) et végétatives.

L'exploration du cerveau et des composants qui le structurent à toutes les échelles de son fonctionnement, constitue un triple défi. Le premier est instrumental et méthodologique ; le deuxième, expérimental ; le troisième, médical.

Les apports des équipes du CEA dans le développement de l'instrumentation en imagerie cérébrale, des approches expérimentales et théoriques, des biomarqueurs ou des interventions exploratoires et thérapeutiques leur confèrent une place éminente dans le domaine des maladies neurologiques et plus spécifiquement dans les maladies neurodégénératives.



Laboratoire dédié aux études de biochimie et histologie à MIRCen. © P. Stroppa/CEA

LE CEA, ACTEUR ENGAGÉ DANS LA LUTTE CONTRE LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Le CEA s'est engagé depuis plus de cinquante ans dans des recherches sur le cerveau, au travers de différents instituts. Cette implication dans ce vaste domaine provient initialement de l'utilisation de radioisotopes artificiels pour explorer le cerveau en fonctionnement. Plus tard, dans les années 1990, les recherches liées aux agents infectieux et à l'imagerie médicale du cerveau au CEA se développent, ainsi que l'étude des mécanismes physiopathologiques des maladies neurodégénératives : Alzheimer, Parkinson, Huntington, etc.

DIFFÉRENTES ENTITÉS DU CEA IMPLIQUÉES DANS LA RECHERCHE SUR LE CERVEAU

MIRCen - Molecular Imaging Research Center, dirigé par Philippe Hantraye, est une infrastructure de recherche dédiée au développement de stratégies thérapeutiques innovantes (thérapie génique, thérapie cellulaire, médicamenteuse, etc...) et à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique de biothérapies dans le domaine des maladies neurodégénératives. Implantée sur le site de Fontenay-aux-Roses du CEA-Paris-Saclay, cette infrastructure héberge une unité mixte de recherche CEA/CNRS/Inserm/Université Paris-Saclay. MIRCen entretient de longue date une collaboration étroite et fructueuse avec différents hôpitaux franciliens dont l'hôpital Henri Mondor à Créteil et l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Cette collaboration s'appuie sur les moyens d'imagerie du Service Hospitalier Frédéric Joliot.



Laboratoire dédié aux études de biochimie et histologie à MIRCen. © P. Stroppa/CEA

Le **Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ)**, dirigé par Vincent Lebon, est un centre d'imagerie moléculaire et fonctionnelle installé sur le site hospitalier d'Orsay et rattaché à l'institut des sciences du vivant Frédéric Joliot. Il assure une mission de service public et une mission de recherche et développement en imagerie biomédicale et innovation diagnostique et thérapeutique. Ces recherches s'appuient largement sur l'imagerie moléculaire (Tomographie par Emission de Positron TEP) qui permet de détecter la distribution dans l'organisme de molécules radiopharmaceutiques fabriquées par le SHFJ. Ces molécules sont conçues à la demande pour visualiser des processus physiopathologiques spécifiques des différentes maladies neurodégénératives. Ceci permet d'explorer les mécanismes sous-jacents aux maladies mais également d'évaluer de nouvelles thérapies. A cet effet une dizaine d'essais cliniques sont actuellement en cours au SHFJ.



SHFJ - © PF.Grosjean / CEA

Le **Service d'Etude des Prions et des Infections Atypiques (SEPIA)**, dirigé par Jean-Philippe Deslys, est une infrastructure de recherche également implantée sur le site de Fontenay-aux-Roses du CEA-Paris-Saclay. Le SEPIA a pour mission de développer et d'évaluer des stratégies de recherche en réponse aux problèmes de santé publique liés aux prions et aux pathogènes apparentés ou atypiques. Des mécanismes de type prion sont désormais considérés comme sous-tendant les principales maladies neurodégénératives humaines au premier rang desquelles la maladie d'Alzheimer.

NeuroSpin, dirigé par Stanislas Dehaene, est un centre de recherche dédié à l'exploration du cerveau, rattaché à l'Institut des sciences du vivant Frédéric Joliot. Les travaux qui y sont menés s'inscrivent dans plusieurs axes : techniques d'imagerie biomédicale et de traitement d'image, sciences cognitives et innovation diagnostique et thérapeutique. A NeuroSpin, physiciens, mathématiciens et neuroscientifiques s'allient pour développer en synergie les outils et les modèles qui permettront de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau normal et pathologique, avant ou après traitement.



NeuroSpin sous la neige. Vue sur les arches abritant les IRM - © PF.Grosjean / CEA

PARIS-SACLAY

GRENOBLE

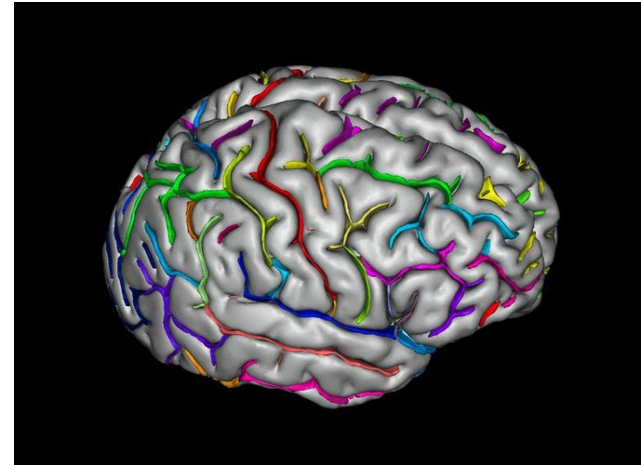
Clinattec co-fondé en 2012 par le Professeur Alim-Louis Benabid et Jean Therme, le centre de recherche biomédicale Edmond J. Safra a pour vocation d'imaginer, mettre au point et livrer aux médecins de nouveaux dispositifs technologiques de diagnostic et de traitement contre les maladies neurodégénératives, les cancers et le handicap moteur. Il implique 70 collaborateurs, roboticiens, mathématiciens, physiciens, électroniciens, informaticiens, biologistes, neurologues, chirurgiens et personnels de soins, issus d'organismes publics (CEA, CHU Grenoble Alpes).



Clinattec - © CEA

Le CEA est également partie prenante de deux infrastructures de recherche :

Le **Centre d'Acquisition et de Traitement d'Images pour la maladie d'Alzheimer (CATI)** est né d'un groupe de laboratoires franciliens aux expertises complémentaires, dont les équipes de Neurospin (Institut Frédéric Joliot) désireux de mettre en réseau leurs imageurs IRM et TEP. En 2010, après des années de collaborations fructueuses, ce consortium a reçu une subvention de 9 millions d'euros du plan national Alzheimer pour créer la plateforme de service CATI. En permettant de multiplier les études multicentriques aujourd'hui indispensables à la recherche clinique, CATI peut être considéré comme un grand instrument dédié à l'imagerie des cohortes.



© CATI

NeurATRIS est une infrastructure de recherche destinée à accélérer la transformation des découvertes issues de la recherche fondamentale en innovations médicales pour le traitement des maladies du système nerveux. Elle regroupe les plus grandes équipes françaises d'experts de la région Île-de-France, soient cinq hôpitaux et instituts de recherche publics dont l'expertise et les compétences, en neuro-imagerie, pharmacologie et biothérapies sont complémentaires et reconnues internationalement, dont MIRCen à l'Institut de Biologie François Jacob, Neurospin et le SHFJ à l'Institut des Sciences du Vivant Frédéric Joliot.



Mise en évidence des principaux faisceaux de fibres du cerveau à partir de l'IRM de diffusion. Résultats obtenus à Neurospin. © V. El Kouby / M. Perrin / C. Poupon / J.

3 DÉFIS À RELEVER POUR COMPRENDRE, DIAGNOSTIQUER ET TRAITER LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Au sein de ces différentes structures de recherche, les chercheurs du CEA développent des outils technologiques de pointe, traitent les données associées à ces nouvelles technologies et mettent au point de nouvelles stratégies thérapeutiques précliniques et cliniques innovantes avec pour objectif de mieux comprendre, diagnostiquer et traiter ces maladies neurodégénératives.

DÉFI N°1 : DÉVELOPPER DES OUTILS TECHNOLOGIQUES POUR MIEUX CONNAÎTRE ET DIAGNOSTIQUER CES MALADIES

Ces dernières années, de nouvelles méthodes ont été développées pour donner à l'étude du cerveau et du système nerveux des moyens à la hauteur des enjeux précités. La capacité du CEA à mettre en œuvre de grands projets interdisciplinaires mêlant neurosciences, physique nucléaire, optique, chimie, mais aussi médecine, a déjà permis des développements et avancées déterminants pour visualiser, analyser et modifier l'activité du système nerveux. Ces techniques, tout autant que l'exploitation des données qu'elles produiront, nécessitent encore des efforts de recherche importants afin d'améliorer la compréhension des maladies neurologiques, psychiatriques et neurodégénératives.

L'IRM à très haut champ (7 Teslas et plus) et le marquage isotopique et biochimique spécifique à certaines pathologies neurodégénératives, de même que le séquençage et l'analyse génomiques, associées à de nouvelles techniques d'analyses chimiques, ouvrent ainsi des perspectives en matière d'amélioration du diagnostic et permettent d'envisager une médecine plus précise et personnalisée, et une prise en charge plus précoce.

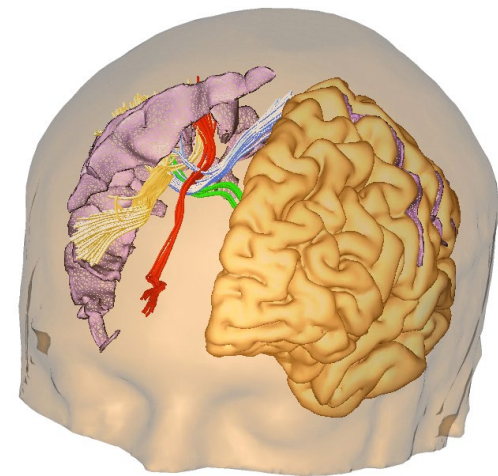


Image d'IRM de diffusion. © J.F. Mangin / V. El Kouby / M. Perrin / Y.C.

Dernières avancées

Cartographie du vieillissement normal du cerveau : résultats inédits de la cohorte SENIOR

L'étude SENIOR, pilotée par plusieurs équipes de NeuroSpin, consiste à suivre, depuis mars 2012, une cohorte de 100 personnes âgées de 50 à 70 ans par une imagerie IRM annuelle sur une période de 10 ans, afin d'établir une cartographie des biomarqueurs d'imagerie du vieillissement cérébral normal. Une première publication dans la revue *Alzheimer's Research & Therapy* décrit le protocole expérimental suivi et présente les premiers résultats prometteurs de l'étude, à savoir, que le déclin neuronal normal, mesuré en imagerie par la diminution du volume du cerveau, l'épaisseur du cortex et l'augmentation des lésions de la substance blanche, peut être prédit par un index de la performance des tests neuropsychologiques associé à l'âge, le sexe et la présence de facteurs de risque tels que l'hypertension, le diabète ou le tabac. Ces résultats restent à confirmer et seront complétés par les visites de suivis en cours de réalisation.



Face avant de l'aimant du projet Iseult © Francis Rhodes / CEA

Record mondial de champ magnétique pour un aimant d'IRM du corps humain

L'aimant du projet Iseult, en installation à Neurospin (CEA Paris-Saclay), a atteint son champ nominal de 11,7 Teslas (T) le 18 juillet 2019. Il s'agit d'un record mondial pour un aimant IRM humain corps entier, qui a couronné des années de R&D, à la pointe de l'innovation dans le domaine des aimants supraconducteur. Au cours des prochains mois, les équipements nécessaires pour réaliser les images cérébrales seront installés autour de l'aimant ainsi que dans son tunnel central, pour en faire un scanner IRM humain capable de sonder le cerveau à des précisions jamais atteintes, au bénéfice de la recherche fondamentale, des sciences cognitives et du diagnostic des maladies neurodégénératives. Les premiers tests de l'IRM du projet Iseult devraient être réalisés sur des objets pour obtenir les premières images à la fin de l'année 2021.



Injecteur automatique d'échantillon dans le spectromètre de masse ESI TOF © D. Morel / CEA

Alzheimer ou démence à corps de Lewy ? La réponse avec la spectrométrie de masse

La démence à corps de Lewy est la seconde démence neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. C'est une maladie complexe, difficile à reconnaître et à diagnostiquer, qui partage certains symptômes avec les maladies d'Alzheimer et à la maladie de Parkinson. Une équipe du CEA-Joliot a développé en 2019 une méthode par spectrométrie de masse pour quantifier les protéines spécifiques de la démence à corps de Lewy et de la maladie d'Alzheimer. L'intérêt de cette approche pour le diagnostic différentiel des deux maladies doit être confirmé sur de plus grandes cohortes cliniques.

Système hybride TEP/IRM clinique

Des chercheurs du SHFJ ont pu mettre en évidence pour la première fois chez l'Homme la distribution cérébrale du glyburide, un candidat médicament aux propriétés neuroprotectrices. Dans le cadre d'une étude clinique, ils ont réalisé des examens TEP-IRM permettant de mesurer de manière non-invasive les concentrations de l'analogue radiomarqué de la molécule (¹¹C-glyburide) dans le cerveau.



Réalisation d'un examen d'imagerie TEP/IRM au Service Hospitalier Frédéric Joliot © L. Godart/CEA

DÉFI N°2 : GÉRER ET ANALYSER DE TRÈS GRANDES QUANTITÉS DE DONNÉES

Les données expérimentales et analytiques produites par ces outils technologiques constituent un matériau extrêmement riche pour générer de nouvelles hypothèses scientifiques et médicales, mais aussi pour guider les approches théoriques du fonctionnement cérébral et conduire à une meilleure compréhension des maladies neurodégénératives. Leur quantité est toutefois gigantesque ; les stocker et les analyser constitue le deuxième grand défi des neurosciences auquel doivent répondre les mathématiciens et les informaticiens, notamment grâce au Très grand centre de calcul (TGCC) du CEA à Bruyères-le-Châtel, qui abrite le supercalculateur Joliot-Curie.



Série d'algorithmes © Pixabay

Pour relever le défi de la gestion et du traitement de données, les scientifiques développent de multiples approches visant à extraire des informations pertinentes du nombre de données mises à disposition mais largement sous-exploitées. Grâce à l'intelligence artificielle, des algorithmes apprennent aux ordinateurs à repérer des tendances ou des corrélations dans un très grand nombre de données d'imagerie mais aussi de mesures biologiques, pour créer de nouvelles connaissances, à partir des résultats accumulés. Ces méthodes permettent de proposer aux médecins des prédictions très fines sur le diagnostic, l'évolution ou le pronostic d'une maladie neurodégénérative ou d'un traitement. Trois applications complémentaires peuvent s'envisager dans l'aide au diagnostic et à la mise au point de thérapies efficaces des maladies neurodégénératives :

- l'imagerie et la génétique, couplées avec l'intelligence artificielle, doivent permettre de déceler les premiers signes d'une maladie avant que les symptômes cliniques n'apparaissent et ainsi d'identifier précocement des personnes à risque de développer une démence, par exemple la maladie d'Alzheimer. Pour disposer d'une base d'apprentissage adéquate, il faut soit : recruter un grand nombre de sujets sans symptôme, comme les 100 000 participants à la cohorte britannique UKbiobank, soit recruter des sujets à risque, comme les 2 300 participants de la cohorte française Memento prise en charge par la plateforme CATI.
- une deuxième application est d'augmenter la sensibilité des mesures, pour les réaliser plus vite et avec moins de patients. Dans ce cas, la quantité de données d'imagerie doit permettre de prédire l'évolution des patients, afin d'enrichir les essais cliniques en recrutant seulement ceux dont l'état a de fortes probabilités de se dégrader rapidement.
- une troisième application du « big data » appliqué à l'imagerie et à la génétique est la stratification des patients en sous-groupes homogènes dans le cas de syndromes complexes comme la maladie d'Alzheimer, afin de décrypter et de mieux comprendre les différents aspects de la maladie.

- Une quatrième application consiste à utiliser la puissance de l'intelligence artificielle pour reconstruire des images d'une qualité similaire à celles obtenues à partir de jeux de données complets en n'acquérant seulement qu'une faible fraction des données. En plus de permettre une reconstruction d'image plus rapide, ces algorithmes vont permettre de réduire le temps d'examen et d'accroître le nombre d'individus pris en charge à l'hôpital.

Dernières avancées



Positionnement du patient sur l'IRM 7T © PF.Grosjean / CEA

Un réseau de neurones pour réduire le temps d'examen tout en conservant la qualité d'images

En développant un algorithme très performant pour réaliser des images d'une qualité similaire en un temps d'examen plus restreint, trois chercheurs du CEA-Joliot se classent deuxième du concours international « Brain Fast MRI Challenge », révélé en décembre 2020 par ses organisateurs Facebook AI Research et le NYU Langone Health.

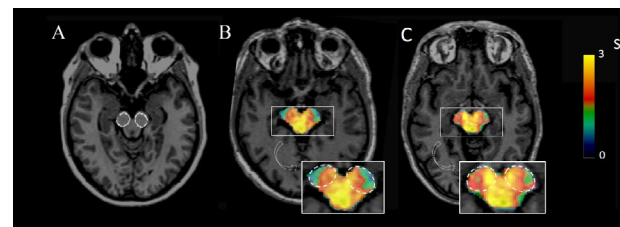
DÉFI N°3 : CONSTRUIRE DE NOUVELLES APPROCHES MÉDICALES POUR MIEUX DIAGNOSTIQUER ET TRAITER LES MALADIES

Le CEA s'attache à identifier les causes et mécanismes des maladies neurodégénératives, à les diagnostiquer plus rapidement et à concevoir des traitements plus efficaces, personnalisés, ainsi que des approches préventives. Pour y répondre, biologistes, chimistes et médecins travaillent à améliorer l'analyse des perturbations du fonctionnement des réseaux moléculaires et cellulaires, et de leurs effets sur l'organisme entier grâce à des méthodes nouvelles comme les organoïdes. En parallèle, se développe la recherche de nouveaux médicaments innovants, par des méthodes chimiques et biochimiques et la mise au point de dispositifs médicaux connectés pour faciliter le quotidien des patients.

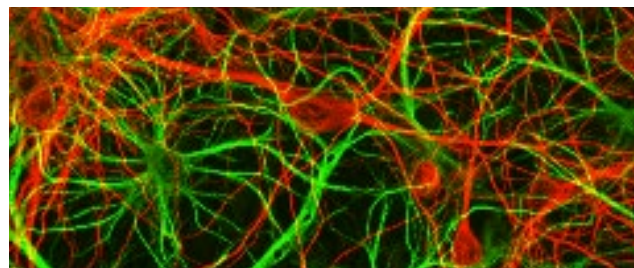
Dernières avancées

Mieux tracer l'inflammation des neurones pour soigner la maladie de Parkinson

Les chercheurs du CEA-Jacob et du CEA-Joliot ont amélioré le suivi de l'inflammation des neurones chez les malades parkinsoniens avec l'imagerie TEP grâce à l'utilisation d'une molécule, le [18F]-DPA714. Ce radiotracer pourra être utile pour l'évaluation de médicaments anti-inflammatoires spécifiques à cette maladie et pour suivre le processus inflammatoire dans d'autres pathologies neurodégénératives.



Augmentation de la neuroinflammation dans la substance noire chez un patient atteint de la maladie de Parkinson (C) par rapport à un sujet sain (B) © Sonia Lavisse / MIRCen

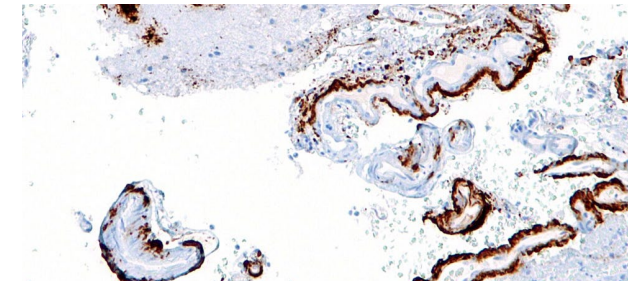


Cellules du cerveau : en vert les astrocytes (cellules gliales) et en rouge les neurones © CEA

On s'accorde enfin autour des astrocytes réactifs !

Dans le cerveau, les astrocytes assurent de nombreuses fonctions cruciales pour les neurones. En conditions pathologiques, y compris au cours des maladies neurodégénératives, les astrocytes deviennent réactifs.

Cette réponse se caractérise par des changements morphologiques, mais les conséquences fonctionnelles sont encore mal connues et font l'objet de controverses et de confusions. Dans l'article « *Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions* » publié en tant que premier "Consensus Statement" dans la revue *Nature Neuroscience*, plus de 80 experts internationaux, dont Carole Escartin du LMN (MIRCen/CEA-Jacob) en co-première autrice, s'accordent sur les définitions et la nomenclature des astrocytes réactifs. Ils donnent des recommandations pour les futures recherches dans ce domaine après avoir analysé et débattu des notions connues.



Micrographie montrant une zone de protéines Bêta-amyloïde (en brun) formant des plaques séniles dans le cortex cérébral (en haut à gauche de l'image) et des vaisseaux sanguins cérébraux (à droite sur l'image). Cet échantillon est l'objet d'une immunocoloration. © Wikimedia Commons

Transmission d'amyloïde-bêta

Des chercheurs de MIRCen (CEA-Jacob) étudient la transmission des dépôts d'amyloïde-bêta, une protéine connue pour former des agrégats pathologiques dans la maladie d'Alzheimer.



© Ronald Melki - CEA

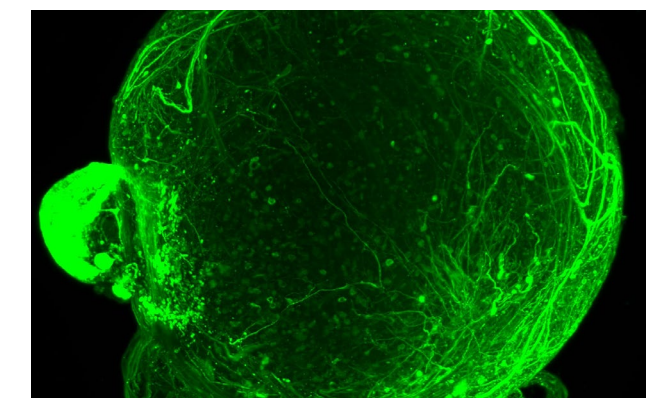
Des maladies neurodégénératives tracées avec des codes-barres moléculaires !

L'analyse par le CEA-Jacob des propriétés des souches d'agrégats provenant de la maladie de Parkinson, de la démence à corps de Lewy ou l'atrophie multisystématisée a permis d'établir des bases moléculaires propres à ces différentes maladies. Le développement de techniques détectant spécifiquement chaque souche d'agrégat en se basant sur cette signature moléculaire différentielle, permettrait de contribuer à un diagnostic plus précoce et précis des synucléinopathies.

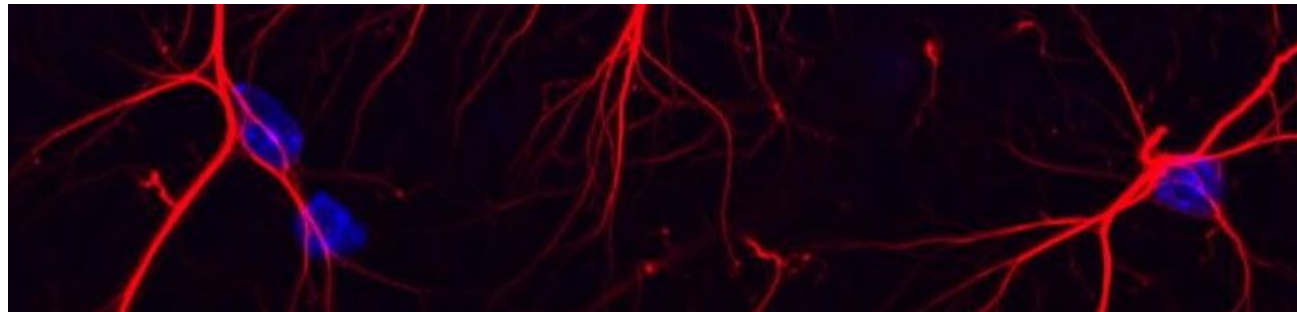
Ils démontrent qu'une transmission est possible lors de chirurgies expérimentales avec transfert de matériel cérébral contaminé dans lequel l'amyloïde-bêta est pourtant indétectable. Ces résultats sont publiés dans la revue *Acta Neuropathologica Communications*. Dans le contexte des chirurgies cérébrales chez l'humain, de nombreuses mesures de protection ont été mises en place ces dernières années et le risque de transmission d'amyloïde-bêta est faible voire inexistant. Ce travail permet cependant d'enrichir nos connaissances sur la biologie complexe de l'amyloïde-bêta.

Des « mini-cerveaux » pour modéliser la démence fronto-temporale

Des chercheurs du CEA-Jacob en collaboration avec l'école d'ingénieurs Sup'Biotech ont mis au point un outil génétique permettant l'expression à long terme d'une protéine dans des organoïdes cérébraux humains. Ces travaux portent sur la modélisation d'une forme génétique de la démence fronto-temporale, maladie neurodégénérative ayant un versant tauopathique similaire à la maladie d'Alzheimer.



Rendu 3D des neurones dans un organoïde cérébral © F.Nassar CEA/Sup'Biotech



Astrocytes dans l'hippocampe du cerveau de souris © Laboratoire des maladies neurodégénératives (CNRS, CEA et université Paris Saclay)

Alzheimer : un acide aminé pour aider à restaurer la mémoire ?

Des scientifiques du Laboratoire des maladies neurodégénératives du département MIRCen et du Neurocentre Magendie (Inserm/Université de Bordeaux) ont mis en évidence le rôle déterminant que joue une voie métabolique dans les troubles de mémoire de la maladie d'Alzheimer. Leurs travaux, publiés le 3 mars 2020 dans *Cell Metabolism*, montrent également qu'un apport en acide aminé particulier, sous forme de complément alimentaire, restaure la mémoire spatiale atteinte de façon précoce chez des souris modèles de la maladie. Cette étude constitue une piste prometteuse pour atténuer la perte de mémoire liée à Alzheimer.



Projet NIR contre la maladie de Parkinson : mise au point d'un dispositif de neuroprotection implantable dans le cerveau. © Clinatéc

Traiter Parkinson par la lumière infrarouge : projet NIR à Clinatéc

La neurostimulation cérébrale profonde, opération co-conçue et éprouvée à Grenoble par les professeurs Benabid et Pollack et pratiquée depuis 25 ans, a permis de réduire très sensiblement les symptômes moteurs de 200 000 personnes atteintes de la maladie de Parkinson dans le monde.

Clinatéc, centre de recherche Edmond J.Safra et laboratoire CEA à Grenoble, travaille à améliorer cette pratique au travers du projet NIR (Near Infra Red). Au lieu de délivrer un faible courant électrique dans une région du cerveau pour la stimuler, il vise à diffuser une irradiation lumineuse à l'endroit précis où la maladie cause des dommages irréversibles, afin de préserver la région concernée. En protégeant les neurones, ce procédé éviterait ainsi aux malades de perdre un peu plus chaque jour de leurs facultés et de devenir à terme lourdement handicapés. L'illumination est réalisée à partir d'un dispositif intracérébral implantable et empêchera la dégénérescence des neurones dopaminergiques impliqués dans la maladie. Le potentiel de cette approche est scientifiquement démontré et le dispositif d'illumination intracrânienne est en développement. Au vu des résultats positifs de l'essai préclinique, l'essai clinique du projet NIR devrait être lancé en 2021.

ESSAIS CLINIQUES

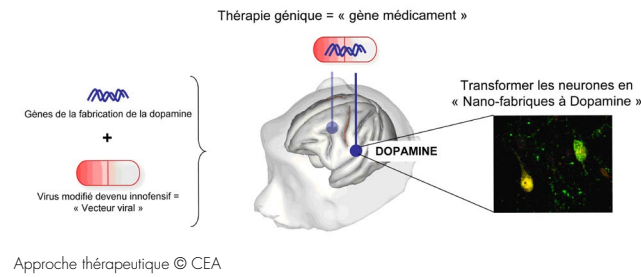
Au service hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ), sont menés depuis une dizaine d'années des essais cliniques sur des grandes cohortes de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (BIOMAGE ; IMABio3, SHATAU7/IMATAU). Ces protocoles sont conduits en collaboration avec des équipes de neurologues de l'hôpital Sainte-Anne (Pr Marie Sarazin) et des équipes de biologistes et immunologistes. Ces études ont pour objectifs de valider les outils et méthodes d'imagerie moléculaire par TEP développés au SHFJ.



Interprétation des images médicales par les médecins nucléaires du SHFJ. ©L.Godart / CEA

Alzheimer : un essai clinique suite à l'étude sur les cellules microgliales

L'étude d'imagerie qui avait démontré pour la première fois chez l'Homme un rôle précoce et protecteur des cellules immunitaires du cerveau, dites « cellules microgliales », dans la maladie d'Alzheimer, pourrait donner lieu à un essai thérapeutique innovant prochainement. Cet essai devrait s'appuyer sur une approche immunomodulation. Pour rappel, les équipes du Centre hospitalier Sainte-Anne, du SHFJ 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 avaient décelé un bénéfice des mécanismes inflammatoires aux stades précoces chez un groupe de 96 sujets grâce à une étude d'imagerie cérébrale en TEP réalisée au SHFJ. Cette découverte, issue de l'étude IMABio3 publiée dans la revue *Brain* en 2016, ouvrait de nouvelles pistes thérapeutiques pour ralentir, voire empêcher, la progression de la maladie d'Alzheimer.



Thérapie génique : une première mondiale contre la maladie de Parkinson

La biosynthèse de la dopamine fait défaut dans la maladie de Parkinson. Quinze patients, souffrant d'une forme évoluée de la maladie, ont pu bénéficier d'un traitement consistant à injecter un vecteur exprimant les gènes de trois enzymes indispensables à cette biosynthèse de dopamine. Grâce à cette thérapie, certaines cellules dans le cerveau se mettent de nouveau à fabriquer et à sécréter la dopamine.

Chez tous les patients, les symptômes moteurs de la maladie ont été améliorés jusqu'à 12 mois après l'administration du traitement. Avec un recul de 7 ans, cette étude, réalisée par une équipe franco-anglaise (AP-HP, Inserm, UPEC, CEA/MIRCen, Oxford Biomedica, Cambridge University) et publiée dans *The Lancet* en 2014, a démontré l'innocuité et la tolérance du vecteur lentiviral utilisé pour la première fois chez l'Homme. Depuis, un essai multicentrique franco-anglais de phase II a été initié par la société américaine AXOVANT, qui a acquis le produit de thérapie génique. Les données récentes publiées par cette société sur deux patients continuent de montrer une efficacité thérapeutique améliorée du produit.

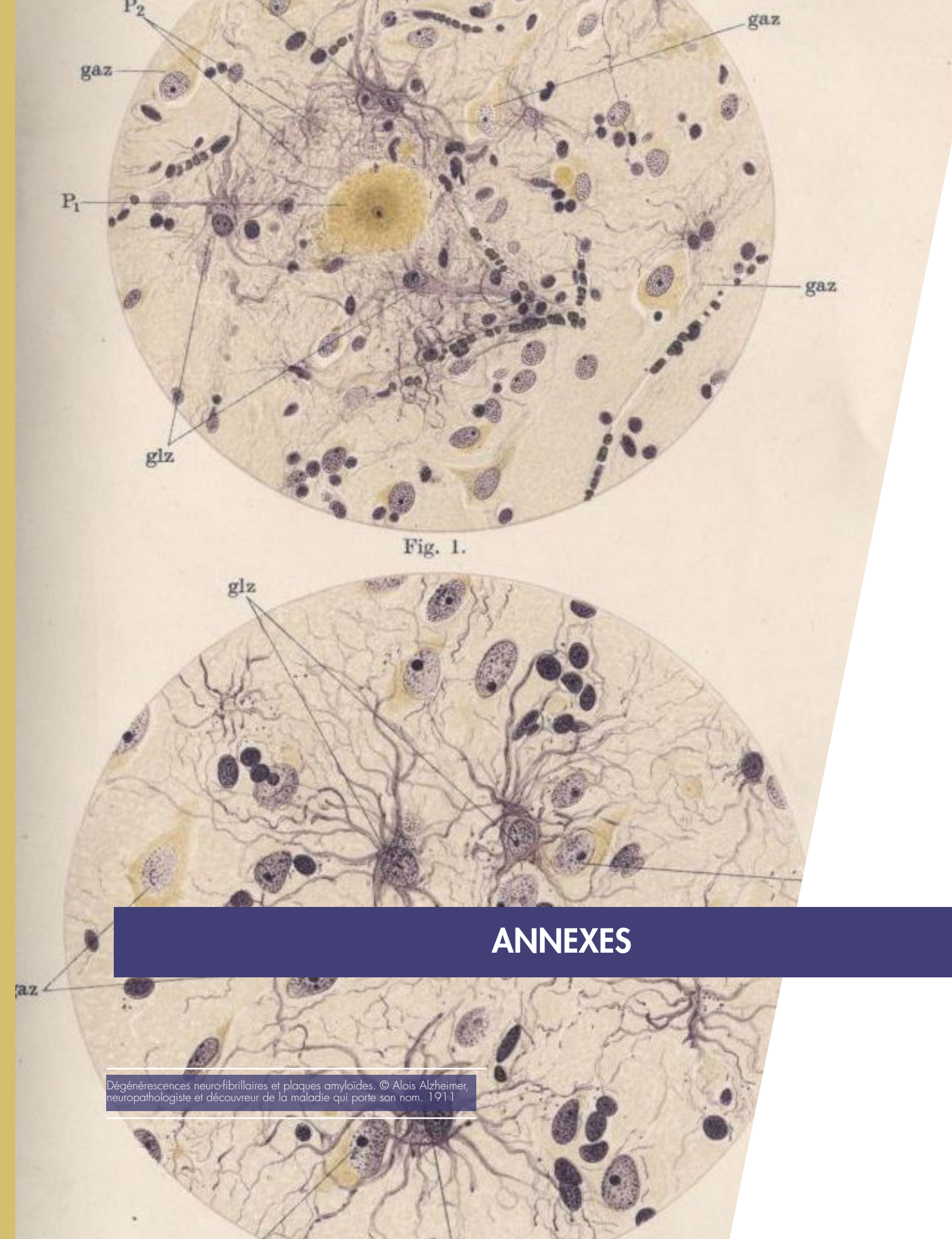
ESSAIMAGE



©Theranexus

Theranexus

Fondée en 2013, THERANEXUS est une société biopharmaceutique issue du CEA qui développe des candidats-médicaments pour le traitement des maladies du système nerveux central (SNC). THERANEXUS a identifié le rôle majeur des cellules non neuronales (autrement appelées « cellules gliales ») dans la réponse aux médicaments psychotropes (ciblant les neurones). La société conçoit et développe les premiers médicaments agissant simultanément sur ces deux populations dans le cerveau. La technologie unique et brevetée exploitée par la société vise à accroître l'efficacité de médicaments psychotropes déjà approuvés et commercialisés en les combinant avec un modulateur de cellules gliales. Cette stratégie lui permet de réduire significativement le temps et les coûts de développement et d'augmenter considérablement les chances d'accès au marché pour ses médicaments. Propriétaire et déclinable, la plateforme de THERANEXUS, actuellement installée au sein de MIRCen grâce à un financement BPI (Projet Neurolead), permet de générer différents candidats médicaments propriétaires à forte valeur ajoutée dans plusieurs indications.



LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Les maladies neurodégénératives sont des maladies chroniques invalidantes. Elles touchent plus d'un million de Français, ce qui constitue un enjeu fondamental de santé publique.

Les maladies neurodégénératives affectent le cerveau, la moelle épinière, voire tout le système nerveux. Elles se caractérisent par des lésions consécutives à des mécanismes de dégénérescence encore inconnus. Elles entraînent la mort des cellules nerveuses.

Ces maladies se manifestent par :

- des troubles cognitifs dominants aboutissant à la démence (affaiblissement des fonctions intellectuelles) : maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy, démence Fronto-Temporale ;
- des troubles moteurs dominants : maladie de Parkinson, Sclérose Latérale Amyotrophique ;
- une association des deux types de troubles dès l'apparition de la maladie : maladie de Creutzfeldt-Jakob, maladie de Huntington.

Elles présentent des similitudes :

- une accumulation de protéines spécifiques, mal repliées et toxiques pour le tissu cérébral ;
- une propagation dans le cerveau, de proche en proche, d'agrégats de protéines toxiques.

Dans le monde, le nombre de personnes atteintes de maladies neurodégénératives, ce qui est en partie imputable à l'accroissement de l'espérance de vie. Ce sont des pathologies évolutives. Elles sont majoritairement diagnostiquées tardivement et il peut s'écouler plusieurs années entre leur déclenchement et l'apparition de signes cliniques significatifs.

Retrouvez les différentes maladies neurodégénératives étudiées au CEA en annexes. Ces éléments ont été développés par le centre de Fontenay-aux-Roses du CEA-Paris-Saclay.

LA MALADIE D'ALZHEIMER

Données clés

Dans le monde : 35 millions de malades

En France :

- 900 000 malades* ;
- 4ème cause de mortalité ;
- 225 000 cas diagnostiqués par an** ;
- 1 malade sur 2 ignore qu'il est atteint.

Aucun traitement préventif ni curatif.

Seuls 2 % des cas sont héréditaires*.

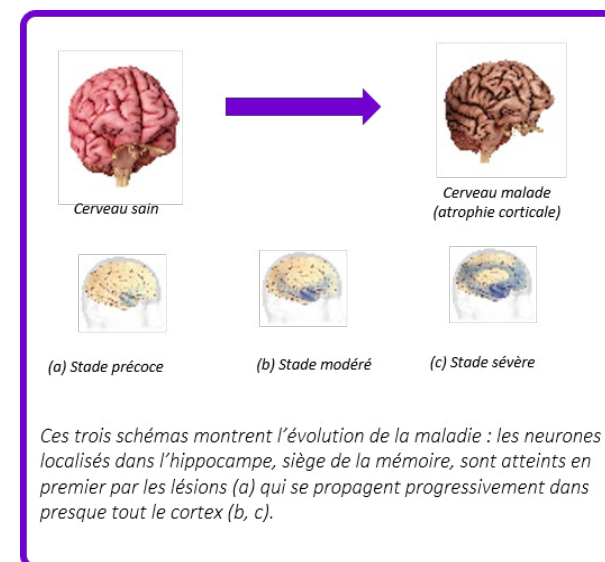
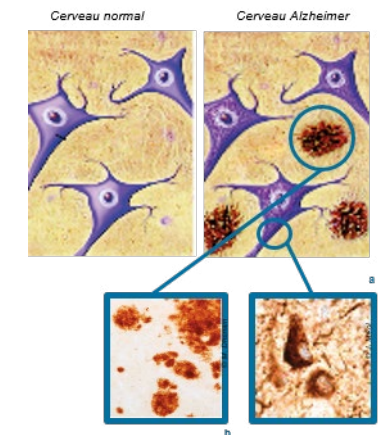
Risque de développer la maladie dès 65 ans.

Les symptômes :

- Perte de la mémoire immédiate et à long terme (sauf pour la mémoire émotionnelle) ;
- Problèmes d'orientation (temps, espace) ;
- Troubles du langage : perte progressive de la communication et de la compréhension ;
- Perte de la reconnaissance (agnosie) : incapacité d'identifier son environnement, ses proches, etc ;
- Troubles de l'humeur, du comportement, du raisonnement.

La signature pathologique - 2 types de lésions :

- Les dégénérescences neuro-fibrillaires (a) sont des filaments constitués d'une forme anormale de la protéine Tau, dans les neurones ;
- Les plaques amyloïdes (b) ou plaques séniles sont des agrégats formés par le peptide bêta-amyloïde, que l'on trouve entre les neurones, au niveau des vaisseaux sanguins.



Ces trois schémas montrent l'évolution de la maladie : les neurones localisés dans l'hippocampe, siège de la mémoire, sont atteints en premier par les lésions (a) qui se propagent progressivement dans presque tout le cortex (b, c).

Le diagnostic

- Des tests neuropsychologiques pour un dépistage associé aux fonctions cognitives et perceptives ;
- Des tests psychométriques pour évaluer les différents champs de la mémoire ;
- Des imageries du cerveau par résonance nucléaire magnétique (IRM) pour observer une atrophie de l'hippocampe et du cortex ;
- De la tomographie par émission de positons (TEP) pour étudier le métabolisme du glucose (une baisse est associée à une diminution du métabolisme neuronal) et les lésions cérébrales ;
- Des ponctions lombaires pour rechercher les biomarqueurs protéiques (amyloïdes et tau).

LA MALADIE DE PARKINSON

Données clés

Dans le monde : 6 millions de malades.

En France :

- 200 000 malades ;
- 25 000 nouveaux cas diagnostiqués par an* ;
- 2ème maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer ;
- 5% des cas sont d'origine génétique ;
- 58 ans : âge moyen du diagnostic.

Les symptômes moteurs sont atténués par compensation du déficit en dopamine ou par stimulation cérébrale profonde.

Les symptômes :

Des symptômes moteurs :

- Akinésie : lenteur dans la mise en oeuvre des mouvements ;
- Hypertonie : rigidité se traduisant par une tension des muscles ;
- Tremblements : surtout au repos, ils affectent mains et pieds.

Des symptômes non moteurs :

- Constipation, perte d'odorat, troubles cognitifs et de l'équilibre, douleurs, problèmes de sommeil, dépression...

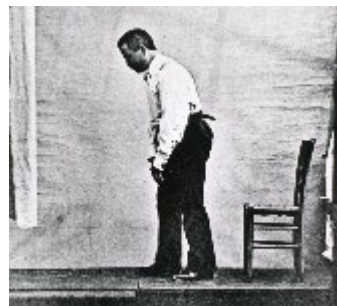
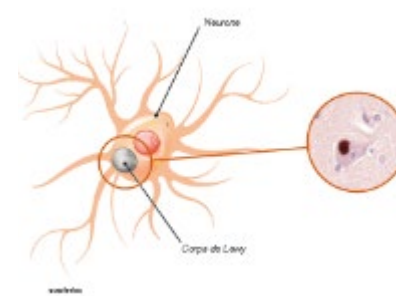


Photo illustrant une des attitudes typiques de patients atteints de la maladie de Parkinson : marche corps fléchi en avant (Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1892, vol. 5.)

La signature pathologique :

Les corps de Lewy constituent des lésions caractéristiques retrouvées chez les patients atteints par la maladie de Parkinson.

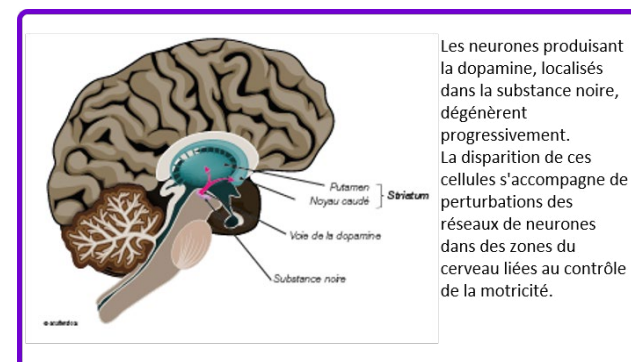
Ces lésions sont des amas insolubles constitués principalement de la protéine alpha-synucléine. Elles se trouvent dans la substance noire et dans le tronc cérébral.



Le diagnostic

Présence d'au moins deux des trois symptômes moteurs caractéristiques de la maladie ;

- Asymétrie des symptômes : manifestation d'un seul côté du corps ;
- Réponse pharmacologique à la L-Dopa (précurseur de la dopamine) ;
- L'examen par imagerie médicale n'est pas systématique. Il permet d'exclure d'autres pathologies.



LA MALADIE DE HUNTINGTON

Données clés

En France :

- 7 000 malades* ;
- Maladie génétique rare et héréditaire ;
- 12 000 personnes portent le gène responsable de la maladie ;
- Se manifeste le plus souvent entre 30 et 50 ans* ;
- Moins de 10% des cas débutent avant 20 ans (formes juvéniles de la maladie) ;
- Connue également sous le nom de Chorée de Huntington.

Aucun traitement curatif. Des thérapies symptomatiques

Les symptômes :

Des symptômes moteurs :

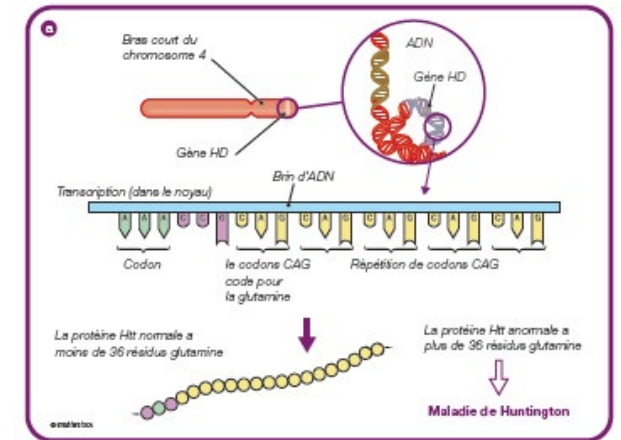
- Akinésie : lenteur dans la mise en oeuvre des mouvements ;
- Hypertonie : rigidité se traduisant par une tension des muscles ;
- Tremblements : surtout au repos, ils affectent mains et pieds.

Des symptômes non moteurs :

- Constipation, perte d'odorat, troubles cognitifs et de l'équilibre, douleurs, problèmes de sommeil, dépression...

Le diagnostic

- Présence d'au moins deux des trois symptômes moteurs caractéristiques de la maladie ;
- Asymétrie des symptômes : manifestation d'un seul côté du corps ;
- Réponse pharmacologique à la L-Dopa (précurseur de la dopamine) ;
- L'examen par imagerie médicale n'est pas systématique. Il permet d'exclure d'autres pathologies.



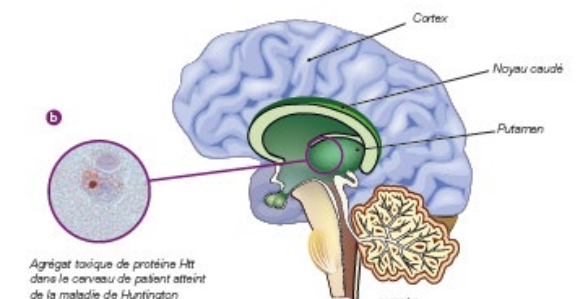
La signature pathologique :

La maladie est provoquée par une mutation du gène codant une protéine appelée la huntingtine (Htt). La mutation correspond à une augmentation du nombre de répétitions d'un triplet de nucléotides (CAG) à l'extrémité du gène.

Plus l'extension est importante, plus l'apparition de la maladie est précoce.

En situation normale, on compte 35 copies de ce triplet. Dans les formes juvéniles de la maladie, le nombre de répétitions dépasse souvent 55 et peut atteindre plus de 100 (a).

Cette mutation donne lieu à une forme altérée et toxique de la protéine Htt qui entraîne la mort de neurones dans certaines zones du cerveau (striatum) (b).



LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB

Données clés

Maladie rare appartenant à la famille des Encéphalopathies Subaiguës Spongiformes Transmissibles (ESST).

Elle existe sous différentes formes :

- Sporadique (aléatoire) : En France 100 cas diagnostiqués par an – Evolution rapide (6 mois) – Touche les personnes de plus de 65 ans ;
- Héritaire (génétique) : En France 8 à 10 cas par an – Evolution variable en fonction de la mutation génétique ;
- Acquisées :
- La forme iatrogène (suite à un accident survenu lors d'une procédure chirurgicale, à une transfusion sanguine)
- Durée d'incubation de la maladie entre 10 et 15 ans;
- La variante de la maladie (vMCJ) liée à une ingestion alimentaire (maladie de la « vache folle »).
- Aucun traitement curatif.

Les symptômes :

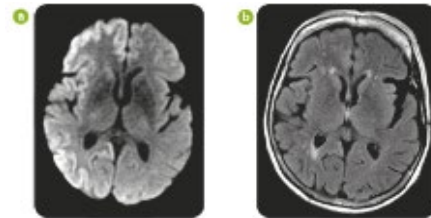
La maladie débute souvent par des troubles non spécifiques de type insomnie ou anxiété et s'oriente vers un syndrome démentiel.

Puis s'installent :

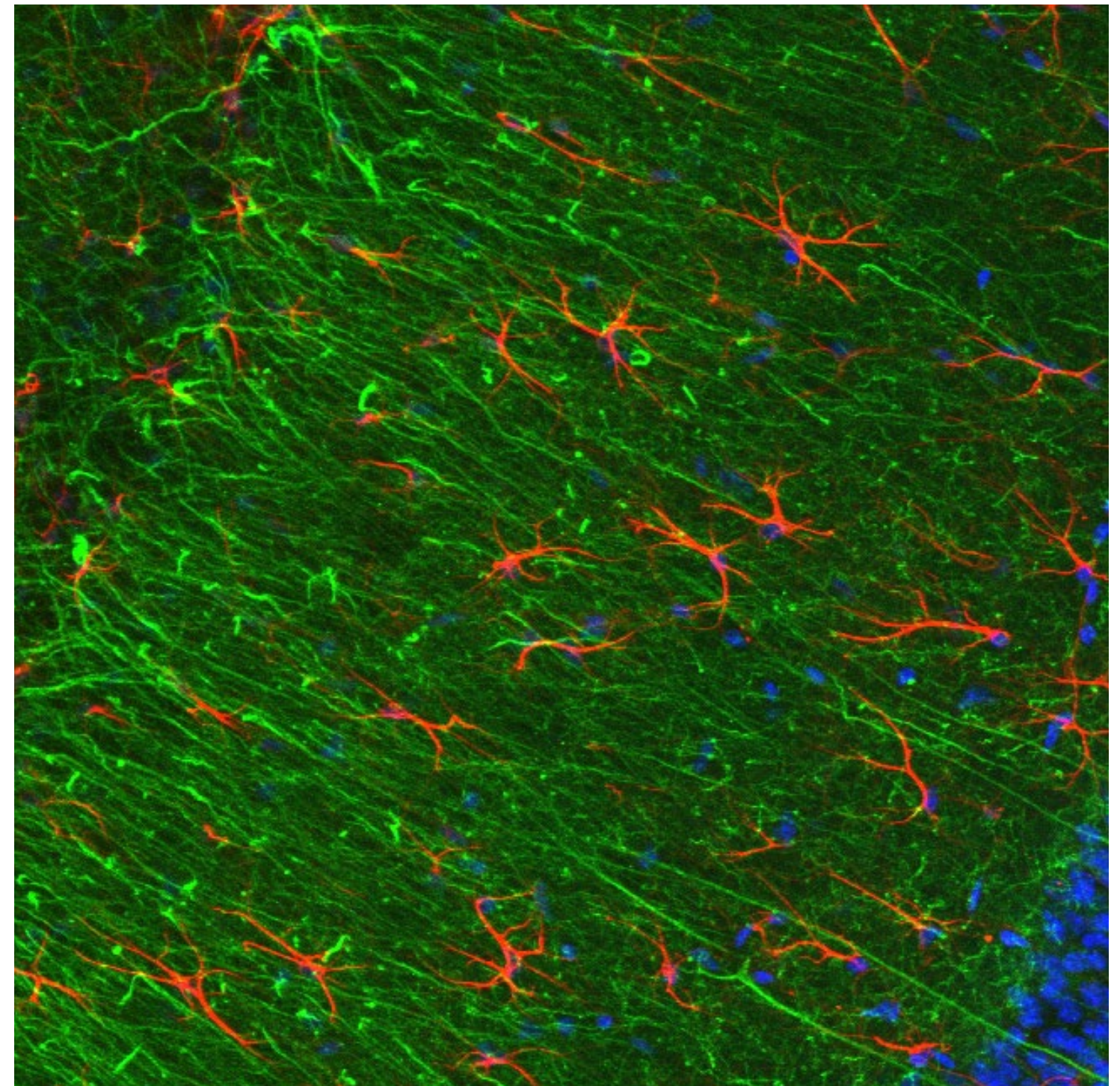
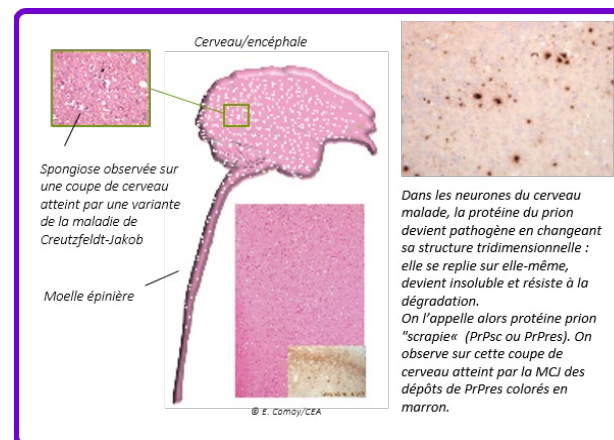
- Des troubles de la mémoire, de l'orientation et du langage ;
- Des myoclonies (secousses musculaires brèves) ;
- Une ataxie cérébelleuse (instabilité en station debout immobile et pendant la marche) ;
- Des troubles psychiatriques.

La signature pathologique :

- Une spongiose (vacuoles dans la substance grise du cerveau) ;
- Une gliose très importante (augmentation de cellules gliales formant le tissu de soutien dans le cerveau) accompagnée d'une activation microgliale (activation inflammatoire) ;
- Une mort neuronale ;
- La présence d'agrégats de tailles variables de la protéine du prion sous sa forme toxique (PrPsc ou PrPres). Ces agrégats se propagent au niveau du système nerveux central (cerveau et moelle épinière).



IRM de cerveau atteint par la MCJ (a) comparé à un cerveau normal (b)



Les chercheurs du CEA/CNRS ont identifié que le CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor) pourrait être un médicament pour la maladie de Huntington. Cette protéine, produite par les cellules gliales, semble protéger les neurones de la mort. ©CEA

Le diagnostic

Il est possible de l'approfondir par les examens suivants :

- L'électroencéphalogramme afin d'analyser l'activité cérébrale ;
- L'IRM afin de visualiser certaines régions cérébrales et de mettre des anomalies en évidence ;
- La ponction lombaire sert à s'assurer de l'absence d'inflammation du liquide céphalorachidien et à détecter la présence de la protéine 14-3-3 que les neurones libèrent lorsqu'ils meurent.

Le diagnostic ne peut être confirmé avec certitude qu'après examen du tissu cérébral post-mortem.



CEA
Mars 2021