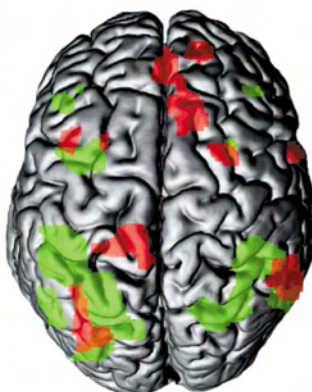
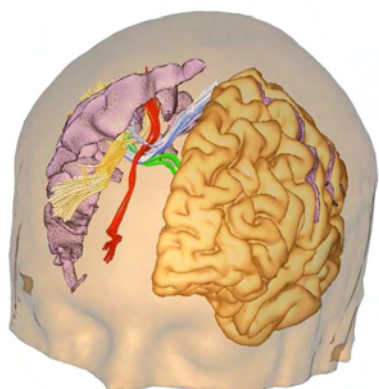


## DOSSIER DE PRESSE



### Les recherches du CEA sur le cerveau

*Les apports de l'imagerie fonctionnelle et des nanotechnologies*

13 mars 2009

**CONTACTS PRESSE :**

**CEA / Service Information-Média**

**Delphine NICOLAS** Tél. : 01 64 50 14 88 – [delphine.nicolas@cea.fr](mailto:delphine.nicolas@cea.fr)

**Damien LARROQUE** Tél. : 01 64 50 20 97 - [damien.larroque@cea.fr](mailto:damien.larroque@cea.fr)

CEA Saclay / Siège  
Direction de la Communication  
Service Information-Média  
91191 Gif-sur-Yvette Cedex  
Tél. : (33) 01 64 50 20 11  
Fax : (33) 01 64 50 28 92  
[www.cea.fr/presse](http://www.cea.fr/presse)

## Sommaire :

### **3 Les recherches du CEA sur le cerveau**

### **5 Les résultats récents dans l'étude des maladies mentales et des addictions (autisme, schizophrénie...)**

5 L'autisme : un exemple de pathologie mieux comprise grâce à l'imagerie cérébrale

7 La schizophrénie

9 L'épilepsie

### **10 La mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques**

10 La thérapie cellulaire appliquée à la sclérose en plaques et à la maladie de Huntington

11 La thérapie génique appliquée aux maladies de Parkinson et Huntington

12 La stimulation électrique dans le cas de la maladie de Parkinson

### **13 CLINATEC® : les micro-nanotechnologies au service de la recherche sur le cerveau**

14 Une recherche multidisciplinaire

15 Des thérapies plus ciblées et moins invasives

15 Les axes de recherche de CLINATEC®

16 Les projets de recherche au sein de CLINATEC®

### **19 Les futurs outils d'imagerie pour l'étude fonctionnelle des pathologies cérébrales**

19 Vers l'aimant 11,7 T : le projet Iseult /INUMAC

21 L'intégration d'un équipement de magnétoencéphalographie

### **24 ANNEXES**

25 L'imagerie fonctionnelle

30 Les thérapies géniques et cellulaires

32 Glossaire

### **Intervenants :**

- **Dr Nicole Deglon, directrice adjointe de Mircen**
- **Dr Jean-Luc Martinot, directeur de recherche en neuro-imagerie et psychiatrie au SHFJ**
- **Dr Monica Zilbovicius, psychiatre, directrice de recherche à l'Inserm**
- **Claude Fermon, docteur en physique, CEA Iramis**
- **Myriam Pannetier-Lecoer, docteur en physique, CEA Iramis**
- **Pr Alim-Louis Benabid, neurochirurgien, conseiller scientifique du CEA**

## Les recherches du CEA sur le cerveau : les apports de l'imagerie fonctionnelle et des nanotechnologies

Que savons-nous de notre cerveau ? Depuis un siècle la médecine et la biologie nous ont livré quelques uns de ses secrets.

Les sciences cognitives et l'exploration du cerveau n'en sont encore qu'à leurs débuts. Or, les connaissances fondamentales qu'elles nous permettent d'acquérir sur le fonctionnement du cerveau sont essentielles pour notre santé. Connaître le fonctionnement du cerveau sain amène également à découvrir les processus pathologiques mis en jeu dans les maladies neurologiques et psychiatriques.

Les maladies du système nerveux (maladies neurologiques et psychiatriques, déficits sensoriels) constituent un enjeu capital en santé publique. Plus du tiers de la population est ou sera touchée par l'une de ces affections dont l'évolution est souvent chronique et invalidante en raison de l'absence de traitements spécifiques.

Les maladies neurodégénératives sont particulièrement fréquentes et leur prévalence augmente avec le vieillissement de la population. Environ 800.000 Français souffrent de maladie d'Alzheimer, 120 000 de maladie de Parkinson et 60 000 de sclérose en plaques. L'épilepsie et les accidents vasculaires cérébraux sont également des pathologies particulièrement fréquentes. Les déficits auditifs et visuels touchent plus de 5 millions de personnes.

Les recherches sur le cerveau sont actuellement à un moment crucial de leur développement. En effet, les progrès, et même les sauts technologiques, réalisés dans le domaine des technologies d'imagerie fonctionnelle qui permettent de visualiser des processus biologiques au sein même des organismes vivants, rendent possible l'observation toujours plus fine du cerveau humain au cours de son fonctionnement. Ils nous ouvrent de nouveaux champs de recherche qui permettront de renouveler totalement notre compréhension de ces maladies et de développer des stratégies thérapeutiques innovantes.

Parallèlement à ces technologies d'imagerie innovantes, le recours aux nanotechnologies pour les applications médicales s'avère très prometteur du fait de la possibilité offerte, par la miniaturisation, d'interagir de façon plus ciblée avec les entités biologiques telles que tissus, cellules, voire molécules. Une nouvelle discipline a ainsi vu le jour utilisant les micro et nanotechnologies dans un but médical avec des applications telles que la vectorisation des médicaments, l'exploration plus intime et moins traumatisante des patients, le diagnostic plus précoce des maladies pour aboutir, à terme, à une médecine plus préventive et plus personnalisée, prenant en compte les spécificités de chaque patient.

À l'instar des physiciens, les biologistes se dotent de grandes infrastructures pour étudier la chose la plus complexe qui soit, le fonctionnement du cerveau. Depuis plus de 50 ans, le CEA a joué un rôle de pionnier dans l'utilisation des traceurs radioactifs. C'est à partir de cette expertise que le Service hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) a acquis une place de premier plan au niveau international dans le développement des techniques d'imagerie médicale, notamment la **tomographie par émission de positon (TEP)** et l'**imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)**, une technique dont l'importance a

été soulignée par l'attribution du Prix Nobel de physiologie et médecine en 2003 à ses concepteurs (Paul Lauterbur et Sir Peter Mansfield).

Aujourd'hui, le CEA est doté de 3 plateformes d'imagerie complémentaires, assurant un continuum de la recherche préclinique à la recherche clinique, toutes regroupées au sein de l'Institut d'imagerie biomédicale (I<sup>2</sup>BM) de la Direction des sciences du vivant (DSV) :

- le **Service hospitalier Frédéric Joliot** à Orsay, premier **centre de médecine nucléaire** en France,
- **NeuroSpin**, à Saclay, centre national de neuro-imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire en champ intense, et renforcé dernièrement par un équipement de magnétoencéphalographie de nouvelle génération développé par le CEA
- **MIRCen**, à Fontenay-aux-Roses, un centre d'imagerie préclinique pour l'évaluation et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les maladies neurodégénératives, mais également infectieuses, cardiaques et hépatiques.

Complémentaire de ces trois plateformes, le projet CLINATEC® du CEA Grenoble, nouveau centre de recherche biomédicale dédié aux applications des micro et nanotechnologies pour la santé a pour objectif d'apporter des solutions aux maladies neurologiques et aux handicaps par la mise en œuvre de micro-nanotechnologies et de traitements de l'information associés au niveau du diagnostic, de la thérapie et de la suppléance fonctionnelle.

## Les résultats récents dans l'étude des maladies mentales et des addictions (autisme, schizophrénie...)

Les apports de l'imagerie du cerveau sont multiples :

- étude des pathologies cérébrales psychiatriques avec en particulier la détermination de l'existence ou non d'anomalies neurologiques ;
- amélioration des diagnostics des diverses pathologies ;
- contribution, notamment en sciences cognitives, à l'établissement d'une cartographie des fonctions cérébrales de plus en plus précise.

Les équipes de recherche du CEA ont publié durant l'année 2008 plusieurs résultats majeurs concernant l'autisme, la schizophrénie et l'épilepsie.

### L'autisme : un exemple de pathologie mieux comprise grâce à l'imagerie cérébrale

L'autisme cérébral est vraisemblablement la conséquence d'un trouble du développement cérébral.

Les techniques d'imagerie ont fait évoluer la perception qu'avait le corps médical de l'autisme en mettant en évidence des anomalies neurologiques, (notamment au niveau du lobe temporal) dans cette pathologie qui était, jusqu'alors, uniquement considérée comme psychologique.

Le lobe temporal joue un rôle central dans le traitement des signaux environnementaux qui entrent dans le système nerveux par les organes visuels et auditifs et transforme ces signaux en expériences donnant un sens au monde qui nous entoure. Le lobe temporal serait également impliqué dans le contrôle de la direction du regard, dans la reconnaissance des visages et dans le langage, piliers de la socialisation.

Grâce à la TEP, une diminution bilatérale du débit sanguin cérébral au repos a pu être mise en évidence dans la partie supérieure du lobe temporal. Cette anomalie fonctionnelle a été détectée de façon individuelle chez 80 % des enfants autistes.

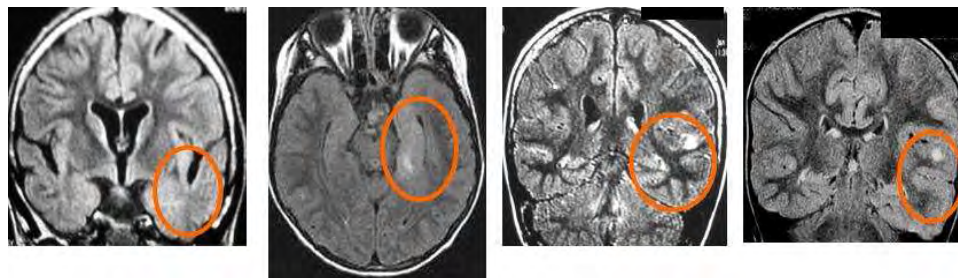
### Résultats récents

Récemment, grâce à l'utilisation de l'IRM, un groupe de chercheurs du CEA, de l'Inserm et de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris a montré que des anomalies cérébrales sont associées à certaines formes de l'autisme.

L'imagerie par résonance magnétique montre en effet que plus de 40 % des enfants autistes présentent des anomalies cérébrales.

Les images IRM qui ont permis d'arriver à ce résultat ont été réalisées sur deux machines IRM identiques et le protocole d'examen était rigoureusement le même pour les 77 enfants autistes et pour 77 enfants témoins. Alors que chez ces derniers, aucune anomalie n'a été décelée, chez 40% des enfants autistes, des anomalies prédominent au niveau de la substance blanche<sup>1</sup>. Elles sont particulièrement marquées au niveau du lobe temporal.

Ces résultats étayent l'hypothèse selon laquelle les difficultés relationnelles des autistes seraient liées à un déficit de la perception des stimuli sociaux. Ils pourraient permettre l'élaboration de stratégies de rééducation visant à induire un traitement spécifique des informations vocales et faciales, traitement qui semble ne pas s'être développé spontanément chez l'autiste.

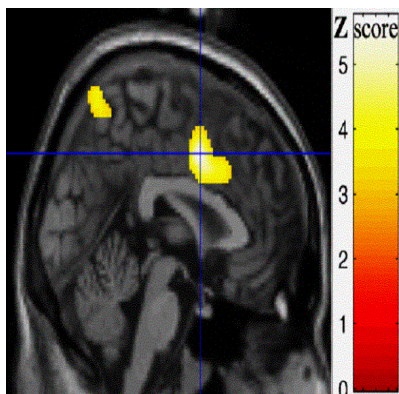


Clichés montrant les zones altérées  
Crédit : CEA

<sup>1</sup> La substance blanche est avec la substance grise une des deux catégories de tissus du système nerveux. Elle est composée de fibres nerveuses qui relient les régions cérébrales.

## La schizophrénie

La schizophrénie est une maladie mentale chronique débutant chez l'adolescent, et se caractérisant par un retrait social, des délires et des hallucinations.



Schizophrénie : régions altérées lors du contrôle des réponses dans une tâche de mémoire immédiate

Des altérations des régions sélectionnant les informations conscientes ont été démontrées, grâce à la TEP et à l'IRM.

La mesure des interactions des médicaments habituellement utilisée dans cette affection, avec les récepteurs cérébraux de la dopamine permettent de mieux connaître les doses utiles, et de préciser les régions du cerveau jouant un rôle dans l'effet thérapeutique, ou dans les effets indésirables. Ces informations sont utiles au développement de médicaments antipsychotiques.

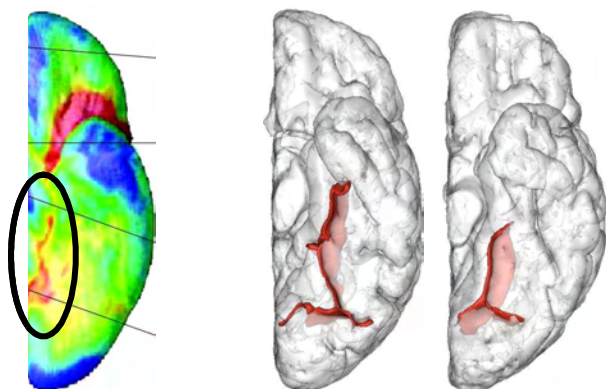
### Résultats récents

Des études en imagerie chez le sujet sain ont montré que le cerveau présente des changements très importants à l'adolescence, particulièrement au niveau du lobe temporal.

Les chercheurs de l'unité mixte CEA-Inserm du SHFJ<sup>2</sup> en partenariat avec l'Institut de Psychiatrie de Londres (IoP) ont voulu savoir si l'apparition des troubles schizophréniques à cette période de la vie avait un lien avec la manière dont se développe la région temporale, s'intéressant particulièrement au sillon<sup>3</sup> collatéral qui est limité par les circonvolutions hippocampiques<sup>4</sup>.

Pour ce faire, ils ont analysé les bases de données contenant les IRM anatomiques d'une cinquantaine d'adolescents schizophrènes, ainsi que d'une cinquantaine d'adolescents sains.

Grâce au logiciel de traitement d'images et d'intelligence artificielle Brainvisa mis au point par les équipes du LNAO (Laboratoire de Neuro-imagerie Assistée par Ordinateur) de NeuroSpin, les chercheurs du SHFJ sont parvenus à identifier une diminution de la surface du sillon collatéral chez des adolescents schizophrènes (voir figure).



Aucune relation n'a été mise en évidence entre la durée de la pathologie ou les doses de traitement pris par les patients et cette particularité anatomique, indiquant que cette dernière est vraisemblablement présente dès le début de la maladie. Ces résultats montrent que la schizophrénie à l'adolescence a donc bien un lien avec des anomalies du développement de la région temporale du cerveau.

En travaillant à la compréhension des relations entre les troubles de ces patients et le développement du cerveau, les chercheurs tentent d'apporter des réponses qui permettront de préciser les régions-cibles pour la recherche de thérapies innovantes.

<sup>2</sup> SHFJ : Service Hospitalier Frédéric Joliot, Orsay, CEA Direction des sciences du vivant

<sup>3</sup> Chez l'Homme, le cortex du cerveau est fortement plissé et contient de nombreux plis ou sillons (les « creux») et circonvolution ou gyri (les « bosses»)

<sup>4</sup> Ces structures cérébrales sont impliquées dans la mémoire, l'apprentissage, la régulation émotionnelle et la reconnaissance des visages ; quatre fonctions fortement altérées dans la schizophrénie.

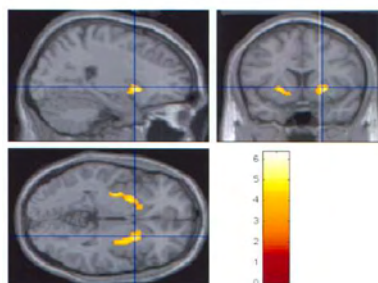
## L'épilepsie

L'épilepsie est une maladie qui affecte environ un demi-million de patients en France et dont les causes sont de mieux en mieux connues.

La neuro-imagerie a permis des avancées considérables dans la compréhension de cette maladie. L'IRM a permis de mettre en évidence des lésions souvent causales chez un grand nombre de patients, et l'imagerie fonctionnelle a fourni des informations sur le déroulement des crises ainsi que sur leur physiopathologie.

La majorité des travaux effectués dans la période entre les crises ont été réalisés en utilisant la TEP. Cette dernière est utilisée dans le bilan pré-chirurgical chez certains patients qui continuent à subir des crises malgré la prise de médicaments antiépileptiques. Leur seul espoir est une intervention chirurgicale visant à enlever la zone du cerveau responsable de ces crises, après avoir pu la localiser avec précision et s'être assuré de l'absence de risque de cette intervention. La TEP en utilisant un traceur radioactif, permet d'aider à cette localisation en montrant une diminution locale de la consommation d'énergie entre les crises chez la quasi-totalité des patients.

D'autres travaux ont pu montrer que les régions situées dans la profondeur du cerveau, comme les noyaux gris centraux, étaient impliquées dans l'épilepsie même quand le patient ne faisait pas de crises. Ces dernières anomalies, mises en évidence en utilisant la TEP, permettent de penser que l'épilepsie ne se résume pas à une petite région atteinte, mais doit être envisagée comme une affection atteignant souvent des réseaux de neurones très étendus.



Diminution du métabolisme dopaminergique dans les noyaux gris de la base chez un groupe de malades atteints d'une forme sévère d'épilepsie associée à une anomalie du chromosome 20.

## La mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques

L'émergence des concepts de neuroplasticité<sup>5</sup> et de neuroprotection, découlant de l'existence dans le cerveau adulte de modes de réparation neuronale que l'on croyait jusqu'alors réservés à l'embryon, associée à une meilleure connaissance des maladies neurodégénératives a permis le développement de stratégies thérapeutiques substitutives ou conservatrices.

Ces approches thérapeutiques, fondées en particulier sur deux types de procédés, la thérapie cellulaire et la thérapie génique, peuvent ainsi être mises en œuvre. Il est également devenu possible de suivre leur efficacité grâce aux techniques actuelles d'imagerie, qui permettent de visualiser simplement, et de façon non traumatique, le fonctionnement et l'activité des organes.

Trois études précliniques menées dans ce domaine par les chercheurs de MIRCen ont permis le lancement de cinq essais cliniques en collaboration avec les hôpitaux Henri Mondor et Pitié-Salpêtrière.

### Les études précliniques

- Thérapies cellulaires (Parkinson et Huntington)
- Thérapies géniques (Parkinson et Huntington)
- Essais médicamenteux (Huntington, Parkinson)

### Les essais cliniques

- Greffe neuronale (Parkinson)
- Greffe neuronale (Huntington)
- Thérapie génique *ex vivo* (Huntington)
- Thérapie génique *in vivo* (Parkinson)
- Stimulation électrique (Parkinson)

## La thérapie cellulaire appliquée à la sclérose en plaques et à la maladie de Huntington

L'origine de nombreuses maladies neurodégénératives se trouve dans la déficience de certaines cellules de l'organisme. La thérapie cellulaire consiste à remplacer chez un patient des cellules déficientes par des cellules saines prélevées sur la personne malade elle-même ou sur un individu donneur.

Ainsi, une équipe de l'Inserm implantée à MIRCen travaille au développement d'un traitement de la sclérose en plaque par autogreffe<sup>6</sup> de cellules de Schwann<sup>7</sup>. Ces dernières réimplantées dans un modèle animal simplifié de la

<sup>5</sup> Le terme neuroplasticité désigne les facultés de réorganisation que l'on a mises en évidence dans le système nerveux. Elles sont dues à l'existence de cellules restées indifférenciées qui peuvent remplacer des neurones détruits accidentellement ou à la suite de dégradations métaboliques ou infectieuses ou encore à des mécanismes intrinsèques de réparation/adaptation spontanée.

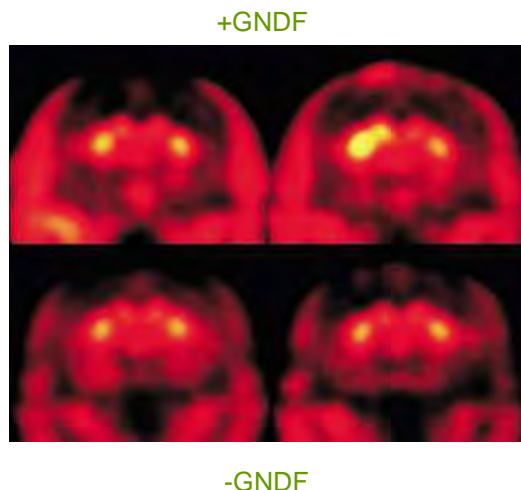
<sup>6</sup> Greffe où donneur et receveur sont la même personne

<sup>7</sup> Cellules adultes différenciées : cellules qui ont acquis des propriétés spécifiques à leur type cellulaire.



### Un essai de thérapie génique

En 2008, pour la première fois, un essai clinique par thérapie génique a été lancé chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Cet essai, aboutissement d'une collaboration entre MIRCen, l'Hôpital Henri Mondor de Créteil et la société *Oxford Biomedica Ltd*, consiste à transférer, chez des patients atteints de Parkinson, des gènes codant pour la synthèse du neurotransmetteur dopamine (GDNF) qui en restaurant une neurotransmission normale pourrait entraîner une régression des symptômes moteurs typiques de cette maladie.



En collaboration avec I-STEM et la compagnie Genosafe d'Évry, les équipes de MIRCen développent une stratégie de thérapie génique dont l'objectif visé est de ralentir, voire de bloquer, le processus neurodégénératif en utilisant un gène codant pour le *ciliary neurotrophic factor* (CNTF), une molécule dont les propriétés neuroprotectrices vis-à-vis de différentes atteintes toxiques ont été précédemment identifiées par les chercheurs de MIRCen.

### La stimulation électrique dans le cas de la maladie de Parkinson

Dans les cas les plus sévères de cette maladie, lorsque le traitement médicamenteux devient insuffisant, une intervention chirurgicale peut être envisagée. Il s'agit de la technique de stimulation cérébrale profonde à haute fréquence mise au point en 1987.

Cette intervention consiste à introduire au sein d'une zone précise du cerveau, une fine électrode qui va stimuler le cerveau à une fréquence donnée, supprimant ainsi les symptômes de la maladie. Aujourd'hui, on compte plus de 40 000 patients implantés avec succès dans le monde.

Le recours aux micro-nanotechnologies (CLINATEC<sup>®</sup>, cf partie suivante de ce dossier) vise à permettre de diminuer drastiquement la taille et la forme, la configuration des électrodes, leur consommation en énergie et le dispositif d'alimentation pour améliorer la qualité de vie du patient implanté.

## CLINATEC<sup>®</sup> : les micro-nanotechnologies au service de la recherche sur le cerveau

CLINATEC<sup>®</sup> répond à un enjeu de santé public fort. En partenariat avec le CHU Grenoble et l'Inserm, ce centre de recherche biomédicale dédié aux applications des micro et nanotechnologies pour la santé au CEA Grenoble entend ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques et diagnostiques pour le traitement des maladies neurologiques, la suppléance fonctionnelle<sup>10</sup> et la délivrance localisée de médicaments.

La plupart des patients atteints d'affections neuro-dégénératives doivent subir des traitements chimiques lourds, devant compenser la perte de fonction du cerveau et/ou retarder les effets de la maladie.

Les symptômes de la maladie de Parkinson sont liés à une insuffisance de dopamine. À l'heure actuelle, le traitement de cette maladie est essentiellement à base de précurseurs de la dopamine (L-Dopa) ou d'agonistes dopaminergiques.

Ces médicaments sont généralement efficaces en début de traitement mais entraînent à long terme des complications motrices (mouvements involontaires). Ils permettent de maîtriser les symptômes de la maladie mais ne la guérissent pas, ni ne préviennent son évolution.

Dans les cas les plus sévères, lorsque le traitement médicamenteux devient insuffisant, une intervention chirurgicale peut être envisagée. Il s'agit de la technique de stimulation cérébrale profonde à haute fréquence mise au point en 1987.

Cette intervention consiste à introduire au sein d'une zone précise du cerveau, une fine électrode qui va stimuler le cerveau à une fréquence donnée, supprimant ainsi les symptômes de la maladie (tremblements, contractions) et autorisant les patients à reprendre une vie quasi-normale. Aujourd'hui, on compte plus de 40 000 patients implantés dans le monde. Avec un recul de 20 ans, la méthode a fait preuve de son innocuité et de la biocompatibilité de ces implants.

Cette technique illustre bien les apports que peut fournir la technologie lorsque les traitements médicamenteux montrent leurs limites. Néanmoins, cette technique reste invasive. Les derniers développements en termes de miniaturisation des dispositifs peuvent considérablement réduire les contraintes physiques liées à la technique de stimulation cérébrale profonde et améliorer leur efficacité.

---

<sup>10</sup> La mise en œuvre des micro et nanotechnologies dans le cadre de la suppléance fonctionnelle vise en premier lieu l'amélioration des dispositifs existants pour les rendre toujours plus petits et donc moins invasifs et contraignants pour le patient. Cela implique d'en diminuer la taille, de réduire leur consommation énergétique et d'allonger leur durée de vie pour limiter le nombre d'interventions liées à l'entretien.

Tel est l'objectif de CLINATEC<sup>®</sup> : développer des solutions thérapeutiques et diagnostiques innovantes moins invasives et plus efficaces grâce à des applications issues des micro et nanotechnologies.

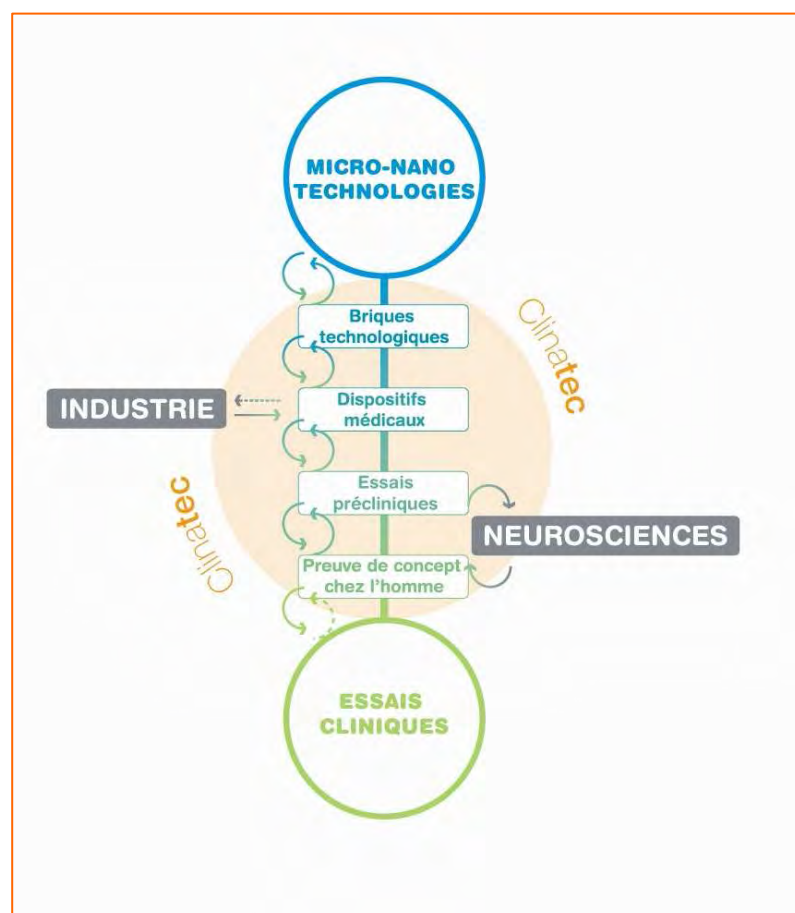
### Une recherche multidisciplinaire

CLINATEC<sup>®</sup> réunit en un lieu unique des cliniciens et des chercheurs en neurosciences, des experts en micro-nanotechnologies et microsystèmes et des experts en sciences du vivant.

Les synergies ainsi créées permettent de suivre tous les stades des projets de recherche depuis l'anticipation du concept jusqu'aux essais cliniques chez l'homme en passant par la mise au point des microsystèmes nécessaires aux traitements.

Dans cette perspective, la mission de CLINATEC<sup>®</sup> est d'apporter les preuves d'efficacité des dispositifs implantables chez l'homme dans un environnement parfaitement adapté aux spécificités médicales et technologiques.

Le projet CLINATEC<sup>®</sup> peut ainsi être résumé :



## Des thérapies plus ciblées et moins invasives

Les applications médicales des micro et nanotechnologies s'avèrent très prometteuses du fait de la possibilité offerte, par la miniaturisation, d'interagir de façon ciblée avec les tissus, cellules, voire molécules.

Une discipline nouvelle a donc vu le jour. Elle utilise les micros et nanotechnologies dans un but médical avec des applications telles que la vectorisation des médicaments, l'exploration plus profonde et moins traumatisante des patients, le diagnostic plus précoce des maladies pour aboutir, à terme, à une médecine plus préventive et plus personnalisée, c'est-à-dire prenant en compte les spécificités biologiques de chaque patient.

Le recours aux micro-nanotechnologies peut entraîner des bénéfices pour le patient sur au moins deux points :

- l'efficacité de la thérapie comme des outils de diagnostic : seuls les tissus malades sont concernés, ce qui réduit les effets indésirables sur l'organisme;
- le confort du patient par l'apport de solutions thérapeutiques et diagnostiques beaucoup moins lourdes<sup>11</sup>.

## Les axes de recherche de CLINATEC®

L'un des premiers axes de recherche au sein de CLINATEC® concerne **l'amélioration de la technique de stimulation cérébrale profonde à haute fréquence**.

À l'heure actuelle, le système utilisé est composé de fines électrodes implantées dans le cerveau, connectées en surface du crâne à un générateur d'impulsions disposé au niveau de la poitrine.

Malgré son efficacité avérée cette technique a encore besoin d'améliorations. Le recours aux micro-nanotechnologies vise à permettre de diminuer drastiquement la taille et la forme, la configuration des électrodes, leur consommation en énergie et le dispositif d'alimentation pour améliorer la qualité de vie du patient implanté.

**La délivrance localisée** de médicaments a pour objectif de focaliser l'action des thérapies sur les tissus malades et de diminuer les effets indésirables liés à une diffusion étendue à l'organisme. Les compétences du CEA-Leti en micro et nanotechnologies apportent aux équipes médicales les moyens de développer des micro-dispositifs minimalement invasifs destinés à des thérapies plus efficaces que les traitements actuels. Ceci concerne un ensemble d'innovations qui ouvrent de nouvelles possibilités au médecin-chirurgien.

Le développement de **neuroprothèses pour la suppléance fonctionnelle** des déficits moteurs, auditifs et visuels est un enjeu majeur de recherche qui mobilise déjà plusieurs laboratoires dans le monde. Il s'agit par exemple de

compenser les déficits moteurs des tétraplégiques ou les troubles sensoriels de la vision ou de l'audition.

Cette recherche porte sur le **développement de systèmes d'acquisition des signaux neuronaux et de traitement de ces informations par ordinateur**. Elle requiert de nombreuses améliorations qui vont de la mise au point de matériaux biocompatibles facilement tolérés par le tissu cérébral jusqu'au développement de systèmes informatiques d'une grande complexité capables de traiter les signaux émis par le cerveau de la manière la plus efficace et la plus précise.

Outre le développement d'implants capables de remplacer une rétine endommagée ou de restaurer l'ouïe chez un malentendant, cette recherche franchira une étape le jour où elle permettra à un tétraplégique d'interagir avec le monde extérieur par le biais de son ordinateur ou même de se déplacer grâce à un exosquelette motorisé.

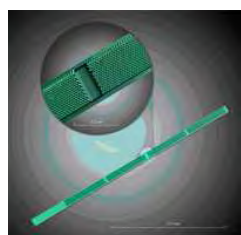
### Les projets de recherche au sein de CLINATEC®

La réunion en un lieu unique de médecins, biologistes et ingénieurs au service de la médecine de demain produit d'ores et déjà des résultats tangibles.

Cinq projets sont déjà en cours dans le cadre de CLINATEC®.

Les équipes du CEA, du CHU de Grenoble et de l'INSERM se penchent sur la mise en œuvre de cinq solutions technologiques pour le diagnostic, la thérapie et la suppléance fonctionnelle. La complémentarité des équipes médicales, technologiques et biologiques réunies dans un même site est un atout unique d'efficacité et de sécurité pour valider des approches médico-technologiques innovantes pour garantir la meilleure qualité de soins.

### Des solutions pour le diagnostic moléculaire



Tirant parti des microtechnologies, des chercheurs du CEA, du CHU Grenoble et de l'Inserm ont mis au point un outil de biopsie minimalement invasif : le **Protocol**.

Celui-ci permet de prélever des protéines ciblées par simple contact avec les tissus cérébraux, et de les analyser directement par spectrométrie<sup>12</sup>.

L'objectif est de réaliser facilement, rapidement et avec un minimum de contrainte pour le patient une cartographie longitudinale, le long de la trajectoire de pénétration de Protocol, afin de détecter des biomarqueurs du cancer et d'affiner ainsi le diagnostic du cancérologue et le traitement qu'il entend

<sup>12</sup> La spectrométrie désigne l'étude expérimentale du spectre d'un phénomène physique, c'est-à-dire de sa décomposition sur une échelle d'énergie, ou toute autre grandeur se ramenant à une énergie (fréquence, longueur d'onde etc.). Historiquement, ce terme s'appliquait à la décomposition, par exemple par un prisme, de la lumière visible émise (spectrométrie d'émission) ou absorbée (spectrométrie d'absorption) par l'objet à étudier. Dans notre cas, il s'agit d'étudier les différents spectres d'émission ou d'absorption des protéines ciblées.

appliquer. Ce projet est soutenu par le Canceropôle Rhône-Alpes (CLARA) et l'Institut National du Cancer (INCA)

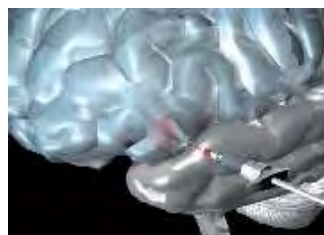
Dans le domaine médical, les applications potentielles vont du diagnostic en cancérologie à la compréhension des mécanismes impliqués dans les maladies neurodégénératives.

## Des solutions pour la thérapie



Le projet **Smart In Vivo** vise à réaliser un dispositif implantable pour permettre la stimulation cérébrale profonde en volume afin d'améliorer le traitement de la maladie de Parkinson, les dystonies et l'épilepsie tout en diminuant le temps d'intervention chirurgicale. Il se présente sous la forme d'un multiplexeur<sup>13</sup> implantable programmable pour améliorer le

traitement et diminuer les effets secondaires, par stimulation électrique des noyaux sous-thalamiques. Ce multiplexeur est placé entre le stimulateur et les cinq sondes implantées (comportant chacune 4 électrodes), permettant la commutation des électrodes. Les avantages de cette approche sont la possibilité d'une stimulation volumique, la réduction du temps d'opération et la reconfiguration de la stimulation. Les chercheurs s'attachent particulièrement aux aspects miniaturisation, autonomie, et biocompatibilité.



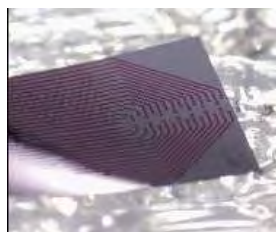
Le projet de **Délivrance In Vivo** de médicaments vise à mettre au point des dispositifs d'un nouveau type permettant d'accroître l'efficacité des traitements, d'en réduire les doses et de diminuer les effets indésirables pour les tissus sains (pour la chimiothérapie par exemple).

L'objectif est de permettre une meilleure diffusion de substances à visée thérapeutique sous un champ électrique favorisant la pénétration à l'intérieur des cellules.

## Des solutions pour la suppléance fonctionnelle

Les déficits neurologiques moteurs (notamment posttraumatiques) ou sensoriels (vision, audition) peuvent être compensés par des neuroprothèses. Celles-ci nécessitent l'acquisition des signaux neuronaux à l'aide d'électrodes biocompatibles et le traitement des informations grâce à des dispositifs électroniques miniaturisés pour piloter les neuroprothèses.

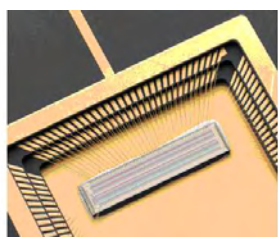
<sup>13</sup> Un multiplexeur (abréviation: MUX) est un circuit permettant de concentrer sur une même voie de transmission différents types de liaisons (informatique, télécopie, téléphonie, télétext) en sélectionnant une entrée parmi N



Un des enjeux actuels en neurosciences est de pouvoir enregistrer *in vivo* les activités d'un grand nombre de neurones simultanément afin d'avoir une vision globale de l'activité neuronale du cerveau.

Le projet **Neurolink** entend répondre à cette attente. Il vise à développer des réseaux d'électrodes souples et nanostructurées, placées en surface du cortex, sous le crâne pour enregistrer l'activité neuronale du cerveau.

L'acquisition de ces signaux constitue une « brique » technologique essentielle pour la construction d'une interface cerveau-machine. Les informations obtenues permettront la commande d'un système motorisé. Ce projet bénéficie d'un soutien du programme nano de l'ANR.



Le projet **Neurocom** a permis de réaliser un système multiélectrode haute densité intégré sur silicium, permettant à la fois d'enregistrer et de stimuler de grands réseaux de neurones *in vitro*, sur matrices de microélectrodes. Mené en partenariat avec le Laboratoire de Neurobiologie des Réseaux de l'Université de Bordeaux (Bordeaux), l'ESIEE et les sociétés Memscap et Bio-Logic, il a maintenant été transféré à BIO-

LOGIC qui le commercialise sous le nom de Biomea. Les applications sont la recherche en neurosciences, (*in vitro*, *in vivo* chez l'animal), ainsi que les applications thérapeutiques chez l'homme. Ce projet a bénéficié d'un soutien du Réseau des MicroNanoTechnologies (RMNT).

## Les futurs outils d'imagerie pour l'étude fonctionnelle des pathologies cérébrales

Inauguré le 24 novembre 2006, NeuroSpin, centre de neuro-imagerie cérébrale par IRM (Imagerie par résonance magnétique nucléaire) en champ magnétique intense, est implanté sur le centre CEA de Saclay (Essonne).

Cette grande infrastructure de recherche vise à repousser les limites actuelles de l'imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire à haut champ. Les performances atteintes offrent la possibilité d'observer le cerveau et ses pathologies avec une précision encore plus fine, à une échelle plus représentative des phénomènes qui l'animent.

L'IRM permet d'observer le cerveau avec une précision d'autant plus grande que le champ magnétique est intense.

Alors que les IRM médicaux atteignent généralement un champ de 1,5 Tesla<sup>14</sup>, NeuroSpin est d'ores et déjà équipé de deux aimants de 3 et 7 T.

À 7T, on atteint une précision de quelques centaines de microns et de quelques centaines de millisecondes.



Aimant 3 T de NeuroSpin (CEA, Saclay)  
Crédit photo Antoine Gonin

### Vers l'aimant 11,7 T : le projet Iseult /INUMAC

Les équipes de NeuroSpin et de l'Institut de recherche sur les lois fondamentales de l'univers (CEA Irfu) étudient, dans le cadre d'une coopération franco-allemande intitulée Iseult/INUMAC, la conception et la réalisation, d'ici 2012, d'un aimant d'une puissance à ce jour inégalée dans le monde, 11,7 T avec une ouverture de 90 cm destiné aux études sur l'homme. Ils mettent en œuvre les compétences du CEA en matière d'aimants à haut champ magnétique et au système de refroidissement associé, acquises en particulier lors du développement de grands détecteurs et d'accélérateurs pour la physique fondamentale.

<sup>14</sup> Tesla : unité de champ magnétique. Le champ magnétique terrestre est de l'ordre de 0,05 millitesla.

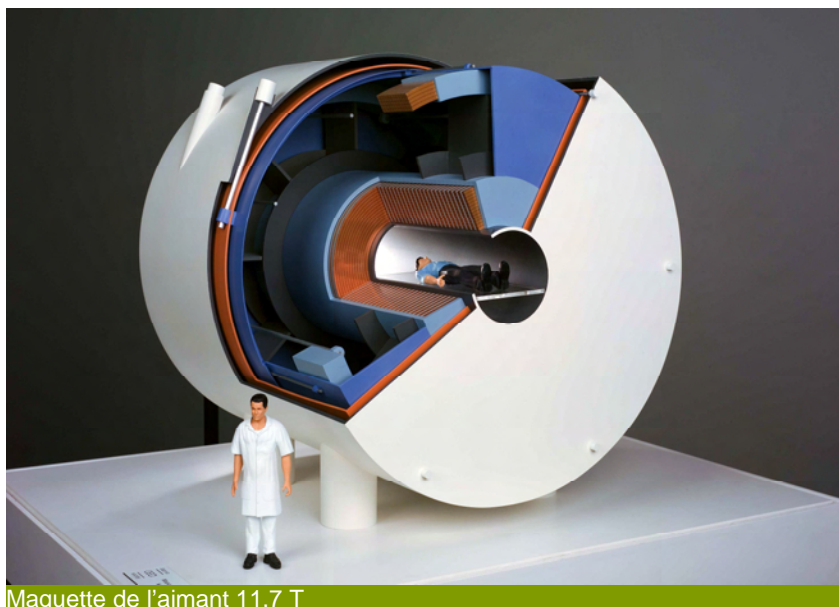
Ainsi, en décembre 2008, la Commission européenne a approuvé l'octroi par OSEO d'une aide à l'innovation de 54 millions d'euros en faveur d'Iseult, qui au-delà de la mise au point de l'aimant de 11,7 teslas, envisage également le développement de produits de contraste (molécule injectée chez le sujet soit pour améliorer la qualité des images, soit pour atteindre des cibles biologiques précises) et logiciels associés pour le dépistage précoce et le suivi thérapeutique de la maladie d'Alzheimer, des tumeurs cérébrales et des accidents vasculaires cérébraux.

Initiée en 2006, par les gouvernements français et allemands, ce projet repose sur l'association d'une recherche technologique et scientifique de pointe dans les domaines des matériaux supraconducteurs, des nouveaux traceurs moléculaires ou encore de la méthodologie d'imagerie par résonance magnétique.

Iseult/INUMAC dont le montant total est de 137 millions d'euros, regroupe industriels et laboratoires de recherche publique, avec Guerbet (Fr), Siemens (All), Bruker (All), le CEA (Fr) et l'université de Friburg (All). Pour la France, l'aide d'OSEO, se répartit entre Guerbet, chef de file du projet (34 millions d'euros) et le CEA (20 millions d'euros).

Le CEA-Irfu apporte son expertise et son savoir-faire pour la réalisation d'aimants supraconducteurs de grande taille et le développement de détecteurs haute fréquence qui seront intégrés dans l'IRM clinique à très haut champ de 11,7 T.

De son côté, la Direction des sciences du vivant et Siemens sont responsables de l'instrumentation associée et des outils d'analyse dédiés à l'imagerie moléculaire.



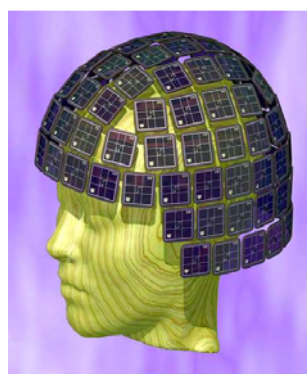
Maquette de l'aimant 11,7 T

## L'intégration d'un équipement de magnétoencéphalographie

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne donne pas accès à la résolution temporelle des fonctions cognitives qui s'enchaînent à l'échelle de quelques millisecondes.

C'est pourquoi il faut recourir à une seconde méthode d'imagerie, la magnétoencéphalographie (MEG), qui donne accès à des informations sur l'activité cérébrale de l'adulte et de l'enfant.

Le laboratoire de neuro-imagerie cognitive de NeuroSpin (Inserm et CEA-Direction des sciences du vivant), une équipe de l'Institut rayonnement et matières de Saclay (CEA Iramis) et la société suédoise Elekta Neuromag se sont associés dans un projet NeuroMEG, dont la première phase était l'installation d'un centre MEG de nouvelle génération inauguré en décembre 2008.



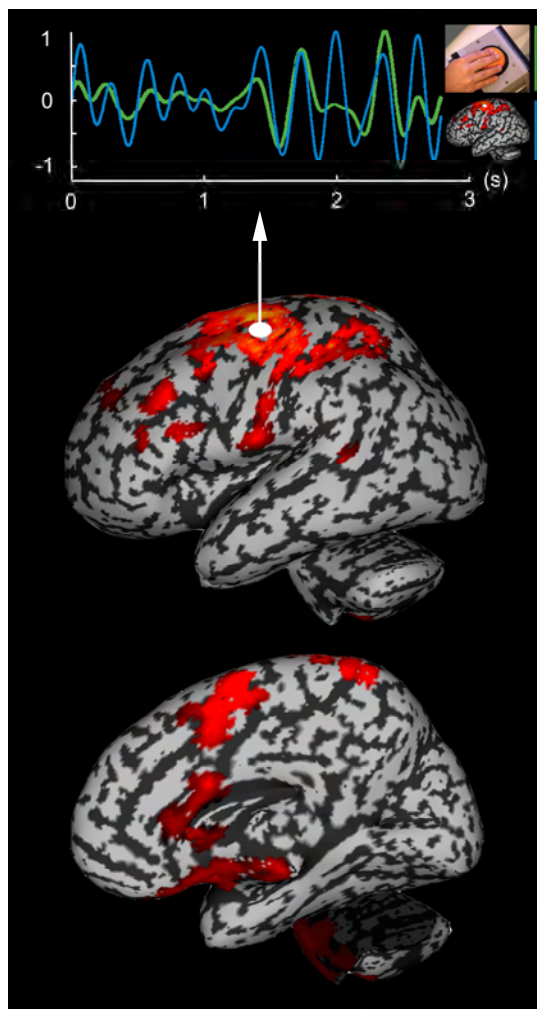
Utilisée seule, la MEG a ses limites – sa précision spatiale est imparfaite et sa capacité à détecter certains types de signaux qui proviennent de sources profondes est limitée -, d'où l'intérêt de coupler cette technique d'imagerie à l'EEG et l'IRM. À terme, les expériences cognitives pourront être réalisées le même jour chez les mêmes volontaires en électroencéphalographie (EEG), en MEG et en IRM.

Le projet comprend donc, un volet de recherche technologique important couvrant le développement de logiciels pour l'intégration des signaux EEG, MEG et IRM et le développement d'une nouvelle génération de MEG incorporant de nouveaux capteurs de champs magnétiques (capteurs mixtes) développés par le CEA. Le principe de ces capteurs est basé sur le couplage de l'effet de magnétorésistance géante (GMR), dont la découverte par Albert

Fert et Peter Grünberg a été récompensée en 2007 par le prix Nobel de Physique, et de la supraconductivité.

Les intérêts essentiels de ces nouveaux capteurs sont, à terme, une sensibilité meilleure, des coûts de production et de fonctionnement bien plus faibles que les capteurs actuels, et la possibilité d'être utilisée pour de l'IRM à très bas champ.

Ainsi, dans le cadre d'un projet soutenu par l'Europe, MEGMRI, il est prévu de réaliser un appareil pouvant enregistrer en simultanément une image IRM équivalente à 1 Tesla et une image MEG.



Mise en évidence par imagerie MEG d'une corrélation importante entre l'activité cérébrale et la vitesse de la main au cours d'une tâche (manipulation d'une souris d'ordinateur). Le cerveau est représenté selon une vue de côté (au milieu) et de l'une de ses parties médianes (en bas). L'imagerie MEG révèle un réseau de régions dont l'activité en basses fréquences est synchronisée à la vitesse de la main. Les tracés montrent la vitesse de la main (en vert), enregistrée pendant une durée de 3 secondes, et l'activité cérébrale correspondante (en bleu) dans la région principale impliquée dans la motricité de la main.

## Les apports de la magnétoencéphalographie pour la recherche sur le cerveau

Par le passé, les études de la pathologie cérébrale ont largement bénéficié de la très grande sensibilité de la MEG pour détecter de fines anomalies spatiales ou temporelles de l'activité cérébrale.

Par exemple, l'imagerie de la lecture des mots isolés a démontré, chez les enfants dyslexiques, d'importantes anomalies dans l'activation de la région du cerveau impliquée dans reconnaissance invariante de la forme visuelle des mots.

De nombreuses applications cliniques sont en cours de développement, particulièrement dans le domaine de l'épileptologie où la MEG fournit des informations essentielles sur la localisation et la propagation des crises.

La MEG présente une variété d'applications cognitives et cliniques, et plusieurs groupes de recherche s'investissent sur cet équipement.

Les projets qui démarrent ou vont démarrer s'organisent autour des grands axes de la cognition humaine, du développement du cerveau humain, et de leurs pathologies respectives.

Les chercheurs de NeuroSpin sont convaincus que la prochaine étape sera la dissection temporelle des opérations cognitives humaines. Aussi, la plupart de leurs projets se focalisent-ils sur la compréhension de la dynamique de l'activité cérébrale.

Comment, et en combien de temps, un mot écrit ou parlé est-il traité non consciemment et perçu consciemment ? Quelle séquence d'activité conduit à reconnaître d'abord sa forme, puis sa prononciation et son sens ? Comment ces processus sont-ils désorganisés dans la schizophrénie ou chez les enfants dyslexiques et les adultes devenus alexiques à la suite d'un accident vasculaire cérébral ? Comment l'activité cérébrale spontanée, qu'elle soit normale ou induite par une activité épileptique, interagit-elle avec ces fonctions cognitives ?

D'autre part, la MEG, qui est totalement passive, silencieuse et précise (contrairement à l'IRM) avec une résolution spatiale de l'ordre de 2 mm, pourrait jouer un rôle essentiel dans la caractérisation de l'activité cérébrale de l'enfant et du nourrisson. Aussi, plusieurs projets tentent de répondre aux questions suivantes :

- Comment le cerveau du nourrisson est-il organisé pour le langage, et comment cette organisation est-elle altérée chez les enfants prématurés ?
- Comment l'organisation cérébrale se modifie-t-elle avec l'acquisition de la lecture ?
- Pourquoi l'apprentissage de la lecture échoue-t-il chez les enfants dyslexiques ?

Le domaine de l'épilepsie infantile et de ses conséquences sur le développement cognitif sera également un domaine naturel d'application clinique du centre MEG.

Le centre de magnétoencéphalographie de NeuroSpin est accessible à tous les laboratoires intéressés.

## ANNEXES

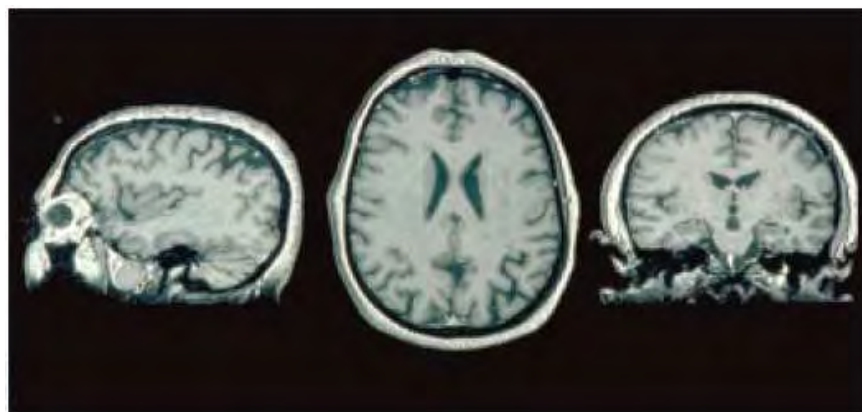
## L'imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle permet l'obtention d'informations *in vivo* et *in situ* sur le fonctionnement des organismes vivants, et ce, de manière non traumatique. Cette caractéristique se révèle particulièrement bien adaptée à l'étude du cerveau, conférant à l'imagerie fonctionnelle une place de choix parmi les outils à disposition de la recherche en neurosciences. Non seulement elle complète les données biologiques provenant d'autres approches (telles la biologie moléculaire, l'électrophysiologie, le comportement...), mais elle les affine également. Les images obtenues apportent des informations à la fois d'ordre anatomique (agencement des tissus dans les organes) et fonctionnel (état métabolique, par exemple).

En permettant d'appréhender les altérations cérébrales spécifiques aux différentes pathologies du système nerveux central et en offrant la possibilité d'un suivi quantifié de l'efficacité thérapeutique en cours de traitement, l'imagerie fonctionnelle est aujourd'hui devenue indispensable aux neurosciences cliniques.

## L'Imagerie par Résonance Magnétique

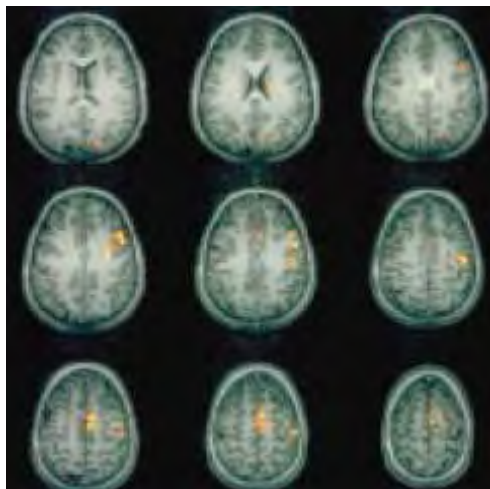
L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRMN) est une méthode d'imagerie fonctionnelle d'investigation *in vivo* non traumatique capable d'étudier des tissus dits mous, tels que le cerveau, la moelle épinière ou les muscles. L'IRM anatomique permet d'en connaître la structure tandis que l'IRM fonctionnelle donne la possibilité d'en suivre le fonctionnement ou le métabolisme.



Images du cerveau obtenues par IRM anatomique (CEA/SHFJ).

Utilisant le phénomène de la résonance magnétique nucléaire (RMN) – les noyaux d'atomes se comportent comme des aiguilles aimantées qui, lors de l'application d'une onde électromagnétique de fréquence adaptée, changent d'orientation et émettent des signaux en retrouvant leur position d'origine –, l'IRM consiste à cartographier les molécules d'eau contenues à l'intérieur des tissus, permettant de ce fait de visualiser l'anatomie d'organes profonds et opaques, mais aussi et surtout l'activité des circuits cérébraux. Cette technique permet de produire des coupes virtuelles montrant les détails des structures cérébrales (matière grise, matière blanche) avec une précision millimétrique.

Cette imagerie « anatomique » est utilisée par les radiologues pour la détection et la localisation de lésions cérébrales.



IRM fonctionnelle cérébrale. Les régions en jaune correspondent aux zones corticales activées lors de la stimulation du sujet (CEA/SHFJ).

L'IRM utilise un champ magnétique élevé et homogène qui interagit avec les molécules d'eau, ainsi qu'un équipement électronique et informatique spécialisé qui permet de les détecter.

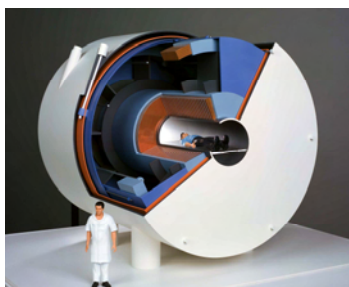
Aujourd'hui la plupart des systèmes d'IRM installés dans les hôpitaux fonctionnent à des champs inférieurs ou égaux à 1,5 Tesla (T).

Le développement de protocoles de recherche ambitieux exigeant des appareils de champs supérieurs à 3 T – plus le champ est élevé, plus grande est la sensibilité et meilleure la résolution spatio-temporelle pouvant être atteinte – les équipes de recherche du CEA disposent de matériel d'exception.

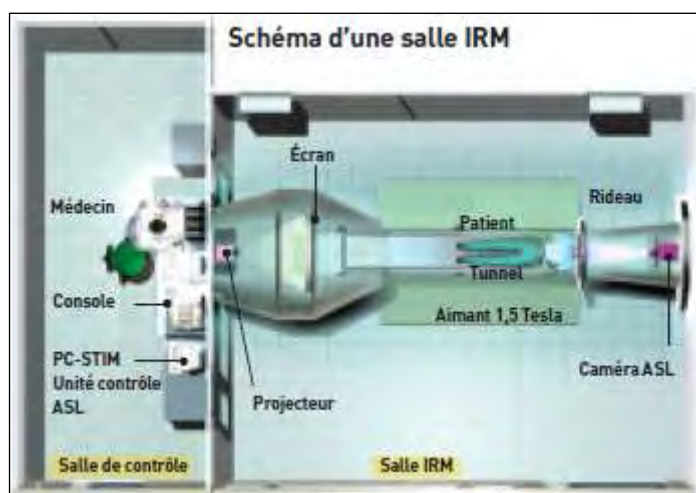
MIRCen, plate-forme d'imagerie pré-clinique dédiée à l'étude des maladies neuro-dégénératives, cardiaques, hépatiques et infectieuses, possède un IRM 7T d'un diamètre de 40 centimètres<sup>15</sup> qui lui permettra d'obtenir une sensibilité quatre fois supérieure à celle des IRM hospitaliers. A 7T, on arrive en effet à une précision de quelques centaines de microns et de quelques centaines de millisecondes, offrant la possibilité de suivre l'activité cérébrale quasiment en temps réel.

NeuroSpin, d'ores et déjà équipé de deux aimants de 3 et 7 T, sera doté, grâce au projet Iseult, d'un système IRM clinique unique au monde de 11,7 T.

<sup>15</sup> Plus le diamètre de l'aimant est petit, plus les champs magnétiques pouvant être atteints sont élevés.



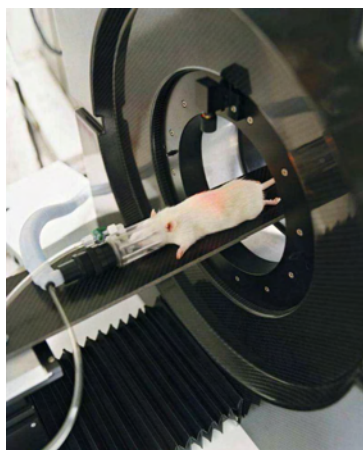
Maquette de l'IRM 11,7 T de Neurospin



## La Tomographie par Emission de Positons (TEP)

La TEP consiste à administrer à un organisme, principalement par voie intraveineuse, une molécule marquée avec un élément radioactif qui permet de suivre le fonctionnement d'un tissu ou d'un groupe de cellules de l'organisme. En effet, ces molécules marquées présentent les mêmes propriétés biologiques que leurs homologues non marquées. Elles émettent un signal physique détectable à l'extérieur de l'organisme donnant la possibilité de détecter et de quantifier, de manière non invasive, les anomalies du métabolisme cellulaire précédant habituellement l'apparition des anomalies de la structure des organes.





Rat passant une TEP

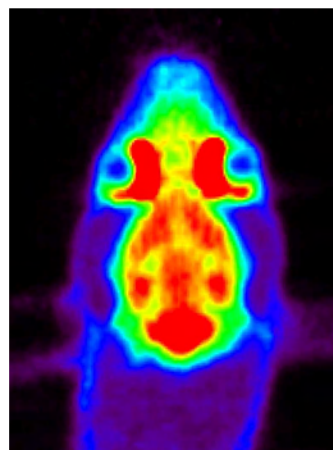
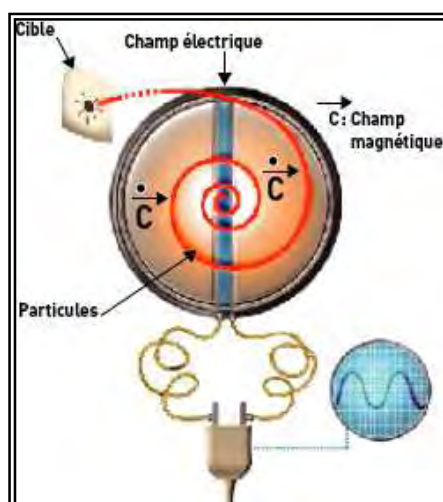


Image TEP du cerveau d'un rat

Cette technologie nécessite donc un ensemble de savoir-faire allant de la production du radio-isotope au traitement des images en passant par la synthèse du radiotraceur, son injection et l'acquisition des données ; autant de techniques maîtrisées par le CEA.

### Principe de fonctionnement du cyclotron

Les atomes radioactifs de courte durée de vie, nécessaires pour l'imagerie nucléaire, sont obtenus à l'aide d'un cyclotron. Le cyclotron est un accélérateur électromagnétique de haute fréquence qui utilise l'action combinée d'un champ magnétique et d'un champ électrique pour délivrer un faisceau de particules accélérées. Ces particules, électriquement chargées (protons, deutons), décrivent une trajectoire en spirale depuis le centre du cyclotron jusqu'aux bords tandis que leur vitesse s'accroît. Elles parcourent ainsi plusieurs tours avant d'être extraites de l'accélérateur puis projetées à très grande



vitesse sur une cible située à quelques mètres. Il se produit alors des transmutations avec production d'isotopes radioactifs et des désintégrations d'atomes, lesquels retrouvent un état stable en émettant un rayonnement.

### La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire

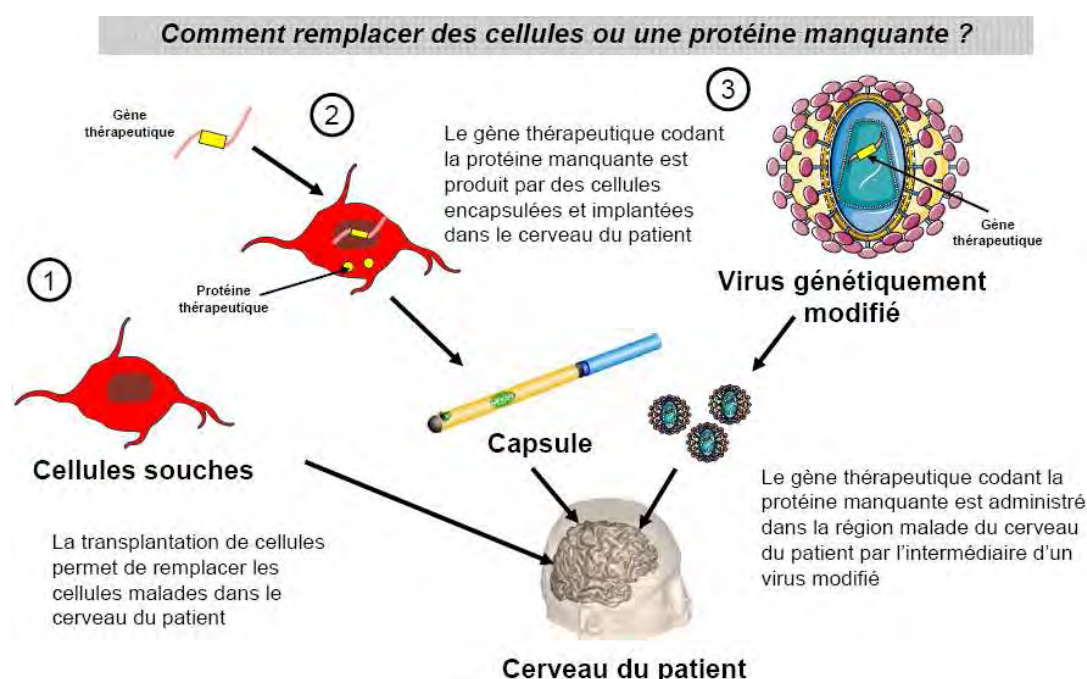
La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (SRM) complète ce panel de technologies en fournissant une méthode non invasive d'étude de la biochimie et du métabolisme du système nerveux central. Basée sur le même principe que l'IRM - l'utilisation des propriétés magnétiques des noyaux des atomes -, elle permet de déterminer des structures moléculaires telles que celles des protéines ou de l'ADN. Elle est aussi utilisée sur le vivant, (spectroscopie *in vivo*) afin de faire de la caractérisation métabolique ou énergétique, ce qui peut permettre de déterminer la composition de lésions et de se rendre compte de l'efficacité d'un traitement.

La SRM, dont l'importance a été soulignée par l'attribution du Prix Nobel de physiologie et médecine 2003 à ces concepteurs (Paul Lauterbur et Sir Peter Mansfield), fournit ainsi une méthode non invasive d'étude biochimique et métabolique du système nerveux central en permettant la quantification précise de plusieurs centaines de molécules chez le sujet vivant.

## Les thérapies géniques et cellulaires

### La thérapie cellulaire

L'origine de nombreuses maladies neurodégénératives se trouve dans la déficience de certaines cellules de l'organisme. La thérapie cellulaire consiste à remplacer chez un patient des cellules déficientes par des cellules saines prélevées sur la personne malade elle-même ou sur un individu donneur.



### La thérapie génique

Les maladies génétiques sont dues à la présence, au sein du noyau des cellules, de gènes « défectueux ».

Née des progrès de la génétique dans les années 1970, la thérapie génique est une approche de traitement de ces maladies utilisant les gènes comme médicament. Elle repose sur la modification délibérée de l'ADN de cellules différenciées du corps, dans l'optique de leur conférer une capacité nouvelle capable de prévenir ou de guérir des maladies. En effet, lorsqu'un gène est défectueux, c'est toute la chaîne de fabrication des protéines qui est touchée.

Trois voies peuvent être envisagées en thérapie génique :

- la réparation de l'ADN,
- le remplacement d'une séquence d'ADN dont le code est erroné,
- l'incorporation, dans le génome, d'une séquence d'ADN codant pour une protéine d'intérêt thérapeutique dite protéine « médicament ».

Ainsi, la plupart des méthodes actuelles de thérapie génique consistent en l'ajout d'un nouveau matériel génétique à celui existant. Pour introduire le gène thérapeutique dans les cellules du patient, en ciblant les malades sans altérer les saines, un intermédiaire appelé vecteur est nécessaire.

Ce dernier joue un rôle décisif dans le mécanisme de thérapie génique puisqu'il doit contenir le gène, le compacter et le protéger de la destruction pouvant être provoquée par les agents physiques et biologiques actifs du milieu. Le vecteur est surtout capable de transférer ce gène dans le noyau des cellules cibles permettant ainsi son expression et la production de protéines sur une période suffisante pour obtenir un effet thérapeutique.

Certains chercheurs de MIRCen utilisent des vecteurs viraux. En effet, le virus est une entité biologique capable de libérer son matériel génétique dans le noyau d'une cellule hôte et qui utilise les constituants de cette cellule pour se multiplier.

En thérapie génique, le vecteur viral est un virus modifié porteur du gène thérapeutique. Il est transformé afin de transférer le matériel génétique souhaité dans la cellule du patient sans entraîner de réaction immunitaire non désirée ni produire de protéines virales potentiellement délétères. On parle alors de vecteur défectif.

## Glossaire

**Autogreffe** : greffe où donneur et receveur sont la même personne.

**Biomarqueur** : En TEP, atome radioactif (marqueur) accroché à une molécule biologique active (vecteur). L'ensemble va se fixer sur la zone que l'on veut visualiser.

**Huntingtine** : principale protéine impliquée dans la maladie de Huntington.

**IRM** : L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) est une technique d'imagerie médicale permettant d'avoir une vue 2D ou 3D d'une partie du corps, notamment du cerveau. Elle est basée sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN).

**Modèle animal** : animal ayant une affection similaire à une pathologie humaine et servant de modèle pour l'étude de cette maladie.

**Plaques amyloïdes** : accumulations extracellulaires de protéines impliquées dans des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

**TEP** : la tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie médicale nucléaire qui permet de mesurer en trois dimensions l'activité métabolique d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus de la désintégration d'un produit radioactif injecté au préalable.

**Thérapie Cellulaire** : consiste à remplacer chez un patient des cellules déficientes par des cellules saines prélevées sur la personne malade elle-même ou sur un individu donneur.

**Thérapie génique** : stratégie thérapeutique qui consiste à faire pénétrer des gènes dans les cellules ou les tissus d'un individu pour traiter une maladie.

**RMN** : La résonance magnétique nucléaire (RMN), est une technique de spectroscopie reposant sur l'utilisation des propriétés magnétiques des noyaux des atomes. Ceux-ci se comportent comme des aiguilles aimantées qui, lors de l'application d'une onde électromagnétique de fréquence adaptée changent d'orientation et émettent des signaux en retrouvant leur position d'origine.

**Spectroscopie** : Instrument permettant l'analyse par dispersion d'un rayonnement sous forme de spectre.

**Vecteurs viraux** : en thérapie génique, virus transformé afin de transférer le matériel génétique souhaité dans une cellule du patient sans entraîner de réaction immunitaire non désirée ni produire de protéines virales potentiellement délétères.