

L'importance de l'imagerie cérébrale pour mieux comprendre la maladie de Huntington et optimiser le suivi des patients lors d'essais cliniques

Emmanuel BROUILLET, Laboratoire des Maladies Neurodégénératives, Molecular Imaging Research Center. <http://i2bm.cea.fr/dsv/i2bm/Pages/MIRCen/UMR9199.aspx>

Deux grandes méthodes d'imagerie cérébrale permettent actuellement d'observer la structure du cerveau et son fonctionnement chez l'homme. La tomographie d'Emission de Positons (TEP) et la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Pourquoi ces techniques d'imagerie sont-elles particulièrement intéressantes pour la maladie de Huntington ? Ces méthodes non-invasives peuvent permettre d'une part de mieux comprendre la maladie et d'autre part d'améliorer le suivi des patients lors d'essais thérapeutiques.

La TEP est une technique de médecine nucléaire. Elle permet, suite à l'injection intraveineuse à un sujet d'une très faible quantité d'un composé radioactif (un radiotracer qui émet des rayonnements de type « positons »), d'étudier différents aspects de la biologie du cerveau simultanément dans différentes régions cérébrales. Par exemple, le radiotracer le plus utilisé est un analogue du glucose (^{18}F -FDG) qui une fois injecté au sujet s'accumule dans le cerveau en fonction de l'activité des cellules du cerveau, notamment des neurones. Les régions « actives », où les neurones transmettent beaucoup d'information, consomment beaucoup de glucose, accumulent plus de FDG. C'est avec cette méthode TEP, que dès les années 90, il a été possible de montrer une baisse importante de la consommation de glucose dans le striatum des patients atteints de la maladie de Huntington. D'autres radiotraceurs TEP permettent d'étudier les propriétés des cellules nerveuses comme les « récepteurs » aux neurotransmetteurs, protéines localisées à la surface des membranes cellulaires, ou d'autres protéines importantes pour le bon fonctionnement des neurones. Là encore, les études par TEP ont montré une diminution de la quantité de certains récepteurs exprimés par les neurones du striatum chez les patients.

Deux exemples frappants illustrent l'intérêt de la TEP pour le suivi des patients dans les essais thérapeutiques: dans le cadre des essais cliniques des greffes de neurones, la TEP a révélé que l'effet positif des greffes sur les symptômes n'était observé que lorsque la greffe était capable d'utiliser le glucose, c'est-à-dire lorsqu'elle était « fonctionnelle ». Plus récemment, une stratégie thérapeutique a nouvellement été développée. Elle consiste à bloquer une enzyme des neurones du striatum, la phosphodiesterase. Le blocage de cette enzyme par un inhibiteur spécifique (une petite molécule chimique) rétablit l'expression des gènes des neurones et in fine améliore les déficits moteurs dans les modèles génétiques chez la souris. Pour être testé correctement en clinique, il est crucial de déterminer la dose optimale de l'inhibiteur qui permet d'inhiber la phosphodiesterase chez l'homme. La TEP permet, en utilisant un radiotracer qui se fixe sélectivement sur la phosphodiesterase, de répondre à cette question.

La RMN est plus souvent connue sous l'appellation « IRM » (pour Imagerie par Résonance Magnétique). Elle permet de regarder la structure du cerveau, et plusieurs phénomènes physiologiques liés au fonctionnement du cerveau. La RMN ne nécessite pas d'injection de produits particuliers sauf dans certains cas où l'on injecte un produit de contraste (non-radioactif). La RMN est fondée sur la détection de signaux électromagnétiques issus des atomes naturellement présents dans l'organisme lorsque ceux-ci sont dans un champ magnétique intense (un puissant aimant en quelque sorte). On peut observer différents atomes par exemple les atomes appelés protons (^1H), ou le phosphore (^{31}P). En fonction de l'environnement moléculaire, ces signaux issus des atomes vont changer et par le biais de techniques complexes, différents aspects de la structure et du fonctionnement du cerveau peuvent être caractérisés précisément. La méthode la plus couramment utilisée d'IRM permet de réaliser des images du cerveau et, grâce à des systèmes informatiques, il est possible de caractériser les faisceaux de fibres nerveuses allant d'une région du cerveau à une autre, ou de mesurer très précisément la taille (volume) de structures cérébrales comme le striatum. De plus, on peut mesurer l'activité du cerveau en détectant des modifications régionales de la circulation du sang par des techniques sophistiquées (méthode « BOLD », « Arterial spin Labelling »),

« Cerebral Blood Volume ») et ainsi observer comment les différentes parties du cerveau se parlent en « réseaux » (un peu comme le feraient des millions d'individus par internet). La RMN peut aussi mesurer certaines molécules chimiques dans le cerveau (comme le N-acetyl-aspartate, ou l'ATP qui sont présentes en grande concentration dans les neurones). Les concentrations de certaines de ces molécules (notamment le N-acetyl-aspartate qui est produite par les neurones) sont diminuées dans le striatum dans la maladie de Huntington.

Deux exemples illustrent l'intérêt de la RMN pour la maladie de Huntington: l'étude par IRM sur plusieurs années de larges cohortes de porteurs du gène *HTT* qui code pour la huntingtine mutée, montre que le striatum s'atrophie progressivement et que la sévérité de cette atrophie est très bien corrélée à la sévérité des symptômes moteurs. De manière surprenante, l'atrophie commence avant l'arrivée des symptômes, ce qui semble prouver que le cerveau, grâce à sa « flexibilité », peut compenser pendant un temps les anomalies précoces du striatum. L'atrophie du striatum est donc un très bon « biomarqueur » de l'évolution de la maladie et elle peut être utilisée dans les essais thérapeutiques visant à ralentir l'évolution de la maladie (on parle de thérapie « neuroprotectrice »).

Un autre exemple récent concerne l'ATP et la PhosphoCréatine (PCr). La PCr est une molécule qui joue un rôle très important dans la vie des neurones (et de toutes les cellules) car elle « transporte » dans sa structure chimique beaucoup d'énergie - elle peut être comparée à un carburant cellulaire. Des études récentes par RMN du ^{31}P montrent que la synthèse de PCr est diminuée chez les patients atteints de la maladie de Huntington. Un essai clinique de phase I chez un petit nombre de patients a été réalisé en utilisant la RMN du ^{31}P . La thérapie consiste à augmenter l'apport énergétique par supplémentation alimentaire en triheptanoïne, une molécule qui fournirait plus d'énergie aux neurones. Après plusieurs semaines de traitement, la RMN a permis d'observer que l'anomalie de synthèse de PCr était corrigée chez les patients. Ces résultats très encourageants, ne montrent pas que le traitement est suffisant pour ralentir la maladie. Un essai à partir d'une large cohorte, avec évaluation des symptômes cliniques, est nécessaire pour préciser ces résultats. Néanmoins, l'étude RMN démontre que le traitement est « biologiquement » actif. Autrement dit, la dose de triheptanoïne est suffisante pour aider les neurones à mieux fonctionner. Ainsi la RMN (et c'est aussi vrai pour la TEP), permet dans certains cas de montrer en quelques semaines que les traitements sont « biologiquement actifs », ce avant d'entreprendre une évaluation à grande échelle pour voir si le traitement agit sur les symptômes, ce qui requiert plusieurs années et nécessite un grand nombre de patients. Ces méthodes d'imagerie en développement constant, devraient de plus en plus souvent devenir des outils de choix pour améliorer les chances de succès dans les essais cliniques.