



Des molécules espionnes
pour traquer en direct
les dysfonctionnements dans l'organisme

Irène Buvat
irene.buvat@u-psud.fr

Suivez le guide...



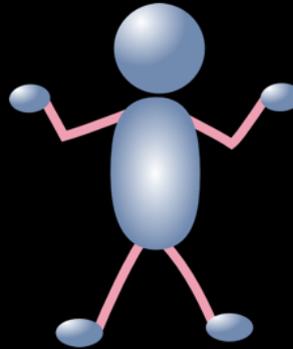
Depuis toujours, l'homme a cherché à comprendre comment fonctionnait son corps.

Aujourd'hui, grâce à des méthodes d'imagerie, on peut visualiser le corps humain en fonctionnement et aussi détecter les dysfonctionnements dans l'organisme.

C'est une de ces approches, extrêmement puissante, que vous allez découvrir. Elle utilise des molécules qui vont jouer le rôle d'espion. On parle d'imagerie moléculaire.

Notre organisme

~ 100 000 000 000 000 de cellules



Waouh ! Ca en fait du monde.



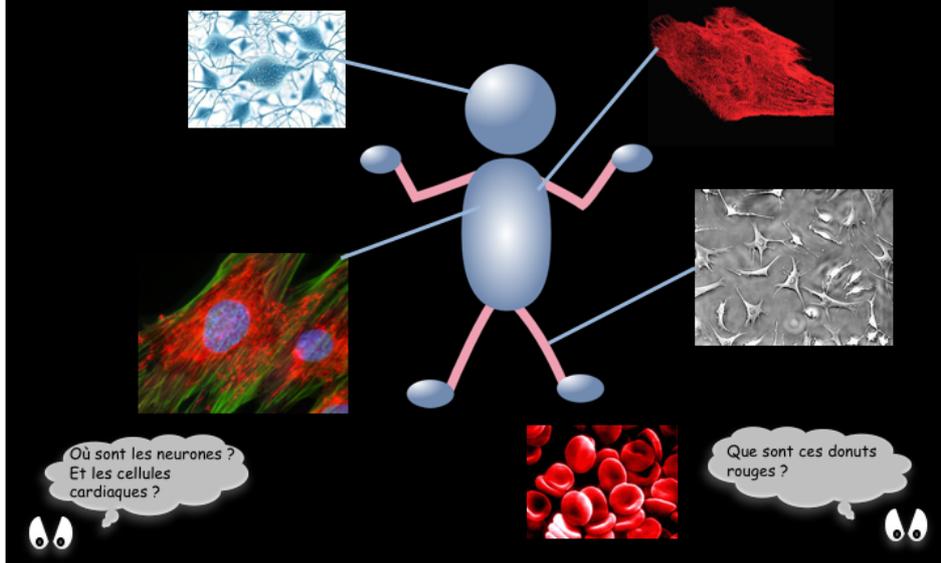
Pour comprendre comment on peut détecter des dysfonctionnements dans l'organisme, à l'origine de maladies, il faut comprendre de quoi est composé notre organisme.

Notre organisme est composé de milliards de cellules, environ 100 mille milliards chez un homme adulte.

Ces cellules ont des fonctions différentes et bien définies. Il y a environ 200 sortes de cellules différentes.

Notre organisme

~ 100 000 000 000 000 de cellules



Par exemple :

- les neurones sont les cellules du cerveau qui assurent la transmission du signal bioélectrique nerveux.
- différents types de cellules cardiaques qui participent à la contraction du muscle cardiaque.
- des cellules osseuses sont impliquées dans la construction du tissu osseux.
- certaines cellules pulmonaires permettent d'emprisonner les impuretés de l'air inspiré.
- les globules rouges transportent l'oxygène.

Survenue d'une maladie

Exemple : développement d'une tumeur



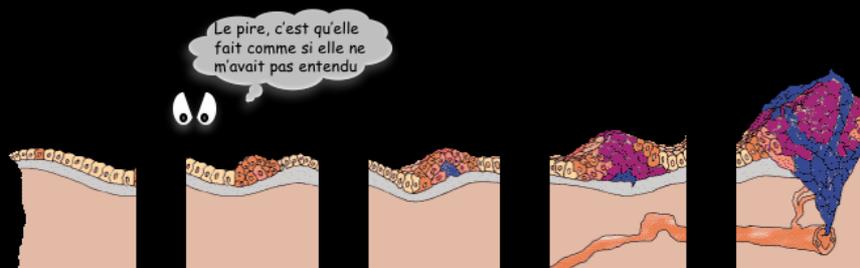
Quand une maladie survient, elle commence toujours par des dérèglements de certaines cellules.

Prenons l'exemple du cancer, c'est à dire le développement de tumeurs.

- Au tout début, une cellule se dérègle.

Survenue d'une maladie

Exemple : développement d'une tumeur



- Si cette cellule n'est pas réparée ou éliminée, elle va se diviser et conduire à un nombre plus grand de cellules anormales.
- Le processus se poursuit, et le nombre de cellules anormales se met à augmenter de façon anarchique.
- Si les cellules anormales restent confinées dans leur tissu d'origine, on a alors une tumeur localisée.
- Les cellules anormales peuvent aussi envahir les tissus voisins, ce qui donne lieu à des tumeurs secondaires ou métastases.

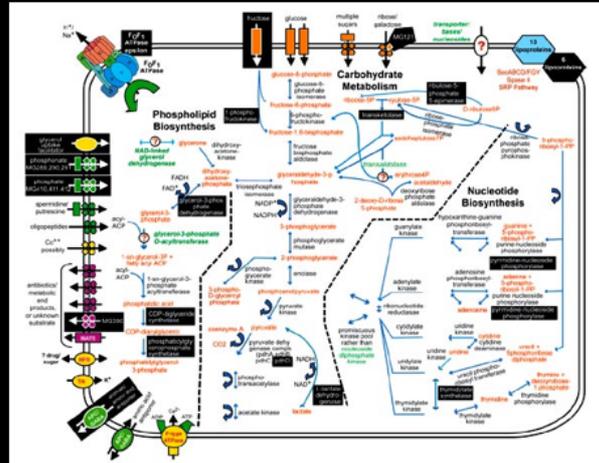
Pour détecter la maladie tôt, il faut avoir un moyen de détecter ces dérèglements du fonctionnement des cellules aussi tôt que possible, avant que ces dérèglements ne s'amplifient, conduisent à des symptômes et à une maladie qui deviendra plus difficile à soigner.

La cellule

Gasp ! Ça a l'air compliqué cette affaire...



Pourtant elle avait l'air zen cette cellule...

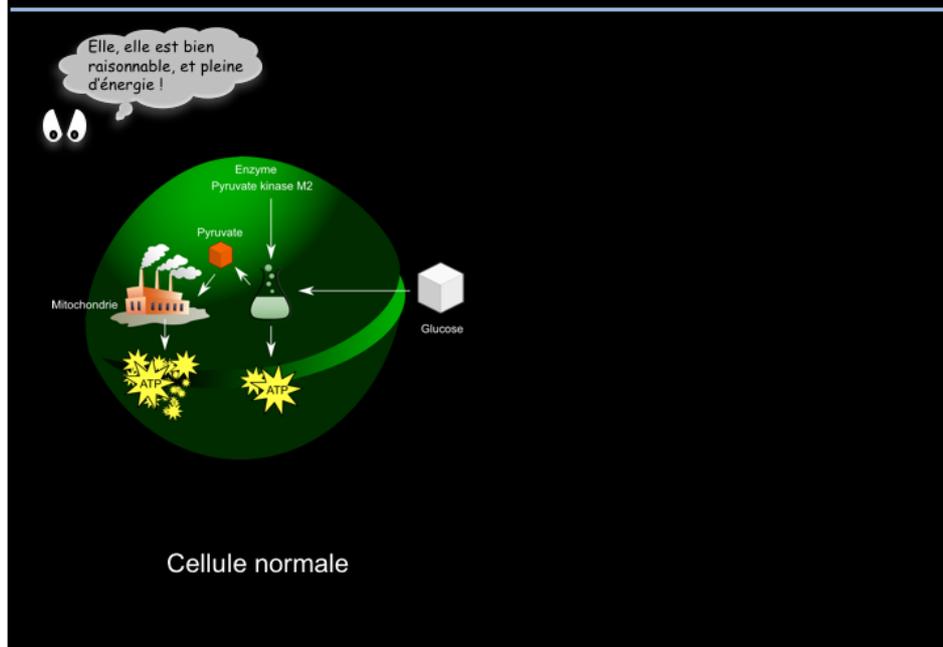


Pour détecter ces dérèglements, il est important de comprendre comment les cellules fonctionnent.

Le fonctionnement d'une cellule est en fait extrêmement compliqué. Chaque cellule est le siège d'un très grand nombre de phénomènes biochimiques complexes.

Heureusement, nous connaissons déjà bon nombre de phénomènes impliqués dans le fonctionnement des cellules. Surtout, nous avons identifié un certain nombre de dysfonctionnements dont nous savons qu'ils interviennent dans l'apparition d'une maladie.

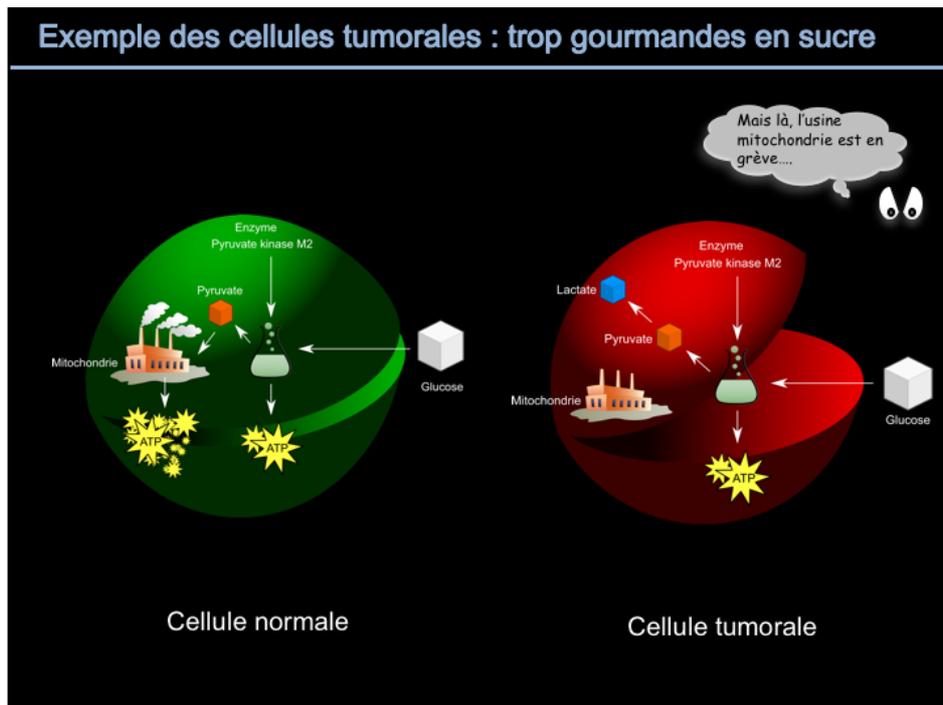
Exemple des cellules tumorales : trop gourmandes en sucre



Par exemple, dans le cas des tumeurs, on sait que la plupart des cellules tumorales présentent un métabolisme amplifié du glucose. Autrement dit, elles sont trop gourmandes en sucre. Voici pourquoi, de façon schématique :

Les cellules normales utilisent le sucre qui circule dans le sang pour produire de l'énergie, qu'on appelle l'ATP. Ce processus s'appelle la glycolyse. Ce processus de production d'énergie n'est pas très efficace, puisqu'à partir d'une molécule de glucose, il produit seulement 2 unités d'ATP. Pour produire davantage d'énergie, la cellule contient des petites centrales, les mitochondries, qui utilisent le produit de la glycolyse, les pyruvates, pour produire beaucoup plus d'énergie, environ 38 unités. Ainsi, un sucre donne naissance à environ 38 unités d'énergie.

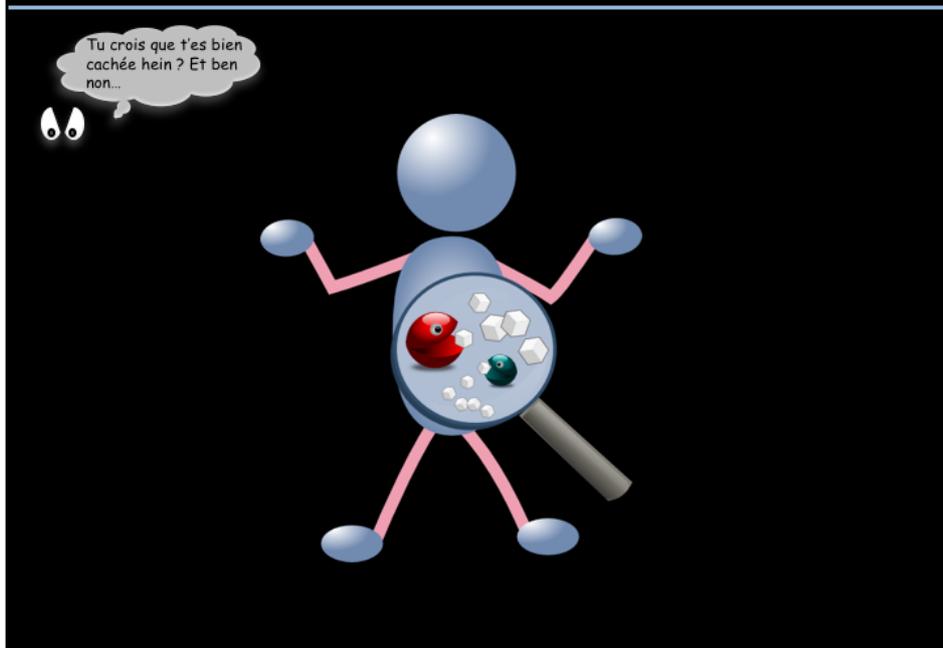
Exemple des cellules tumorales : trop gourmandes en sucre



Dans une cellule malade, la centrale n'est pas utilisée. Par conséquent, à partir d'un sucre, le processus de glycolyse conduit donc à 2 ATP, et c'est tout. Donc pour subvenir à ses besoins en énergie, la cellule va devoir consommer beaucoup plus de sucre. Pour arriver à produire les 38 unités d'ATP d'une cellule normale, au lieu d'une molécule de sucre, il lui en faudra 19 !

C'est la raison pour laquelle les cellules tumorales consomment autant de sucre.

Comment détecter des cellules consommant trop de sucre ?



Pour détecter la présence des cellules tumorales, il va falloir détecter les cellules qui consomment trop de sucre dans l'organisme. Comment faire ?

Sont-elles plus grosses que les autres ?



Tu manges plein de sucre
et t'es pas grosse ? Trop
de chance !

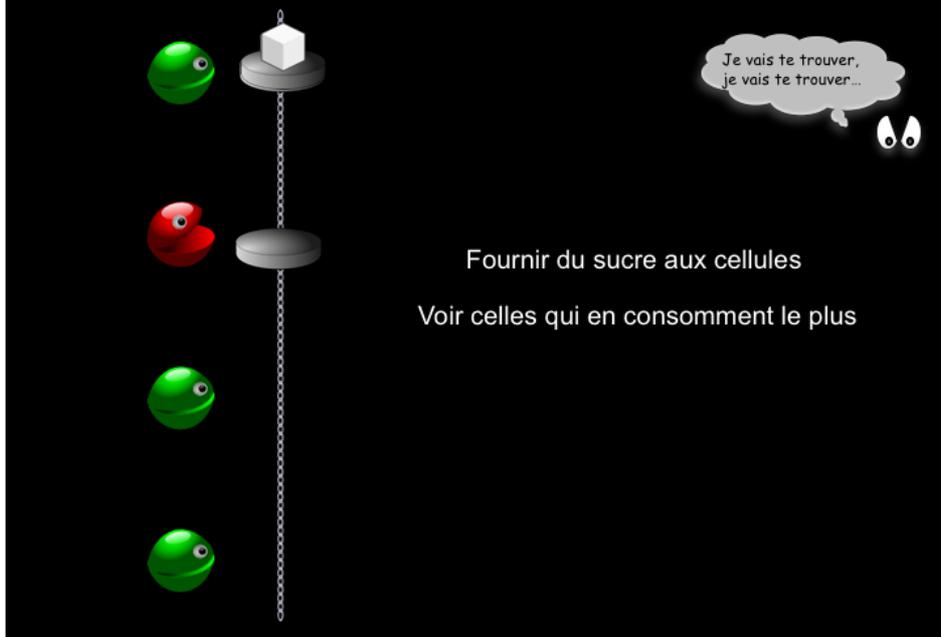
Non !



Sont-elle plus grosses que les autres ?

Et bien non, ce n'est pas si simple que ça ?

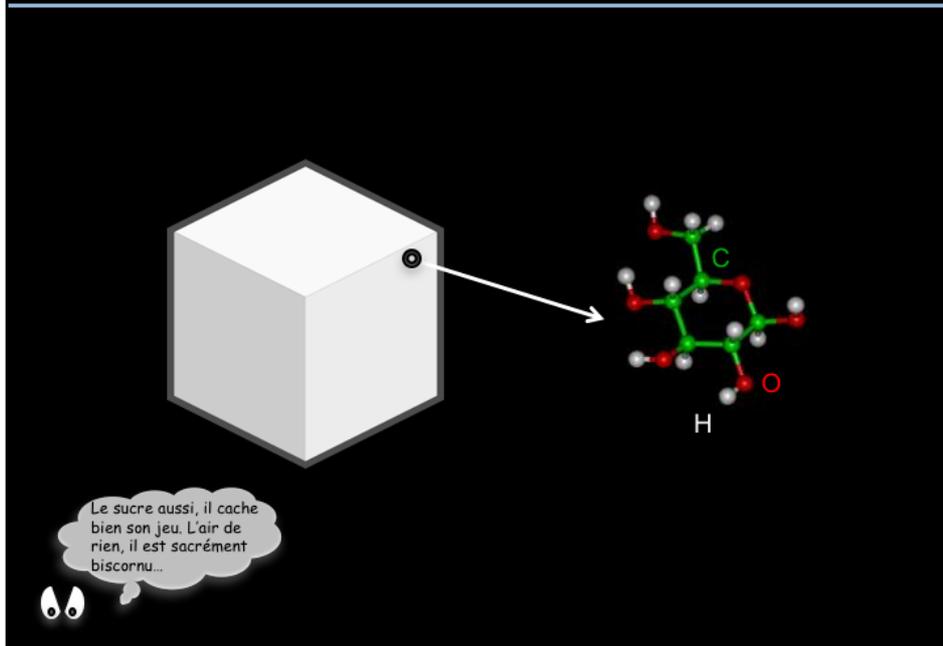
Stratégie



La stratégie va être la suivante : on va apporter du sucre à toutes les cellules, et regarder celles qui en consomment le plus ...

Mais il va falloir ruser pour voir à travers le corps quelles sont les cellules qui consomment le plus de sucre...

Le sucre : des molécules de glucose

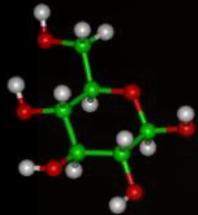


Pour trouver un moyen de détecter la consommation de sucre, regardons ce qu'est le sucre.

Le sucre est composé de molécules de glucose. Une molécule de glucose, c'est un assemblage d'atomes d'atomes de Carbone, d'Hydrogène et d'Oxygène.

Fabriquer des molécules de sucre détectables

Rendre les molécules de sucre radioactives



Glucose



Fluorodéoxyglucose

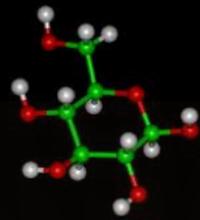
La ruse, cela va être d'utiliser non pas du sucre normal, mais d'utiliser du sucre que l'on modifie afin qu'il envoie un signal que l'on pourra détecter.

Pour cela, on va remplacer ces 2 atomes d'Oxygène et d'Hydrogène par un atome de Fluor radioactif.

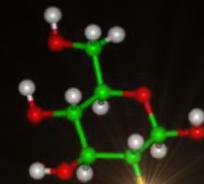
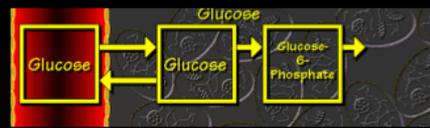
Le Fluor radioactif va émettre un signal qui va traverser l'organisme et qui va nous permettre de le détecter.

La molécule de glucose ainsi modifiée s'appelle du Fluorodéoxyglucose.

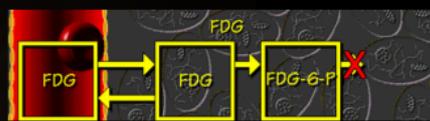
Caractéristiques du FDG



Glucose



Fluorodéoxyglucose



Et en plus, tu ne peux pas te sauver...
Trop nul ce sucre...

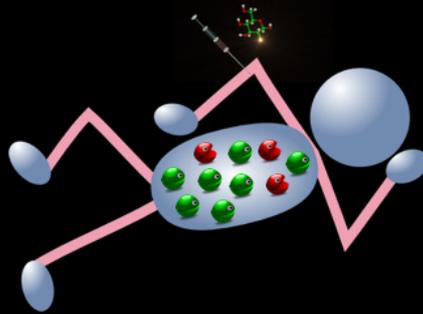


Le fluorodéoxyglucose, ou FDG, a une propriété très intéressante :

Contrairement au sucre normal, cette molécule ne peut pas quitter la cellule après la glycolyse : elle s'accumule dans les cellules au prorata de leur consommation en sucre. Par conséquent, plus une cellule consomme de sucre, plus elle accumule le FDG.

Visualiser les molécules de FDG (1)

Principe de la tomographie par émission de positons



Une pique de rien du tout, et hop, mes sucres, je vais vous débusquer !



Donc, voici comment nous allons détecter les molécules consommatrices de glucose dans l'organisme :

On fabrique ces molécules de sucre modifiées, le FDG, et on les administre au patient.

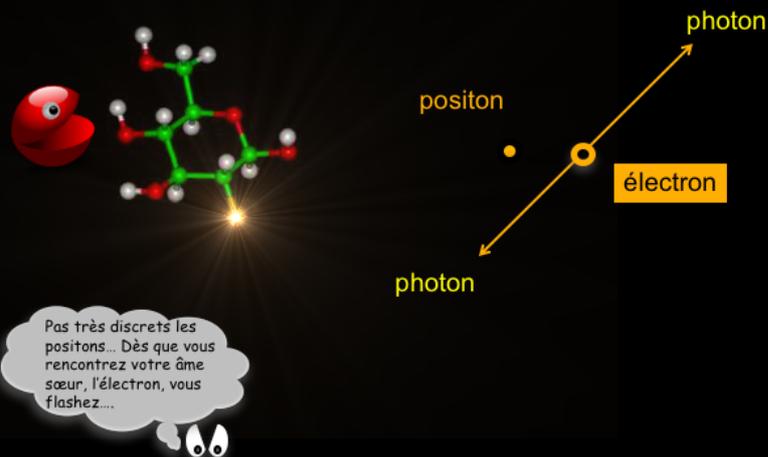
Le FDG est administré sous forme de solution radioactive injectée au patient par voie intraveineuse.

Le sucre va alors passer dans le sang, et les cellules gourmandes vont le capter.

On attend environ 1 h pour réaliser l'examen.

Visualiser les molécules de FDG (2)

Principe de la tomographie par émission de positons



Le FDG absorbé par les cellules va émettre un signal.

Ce signal, ce sont des particules, qu'on appelle des positons.

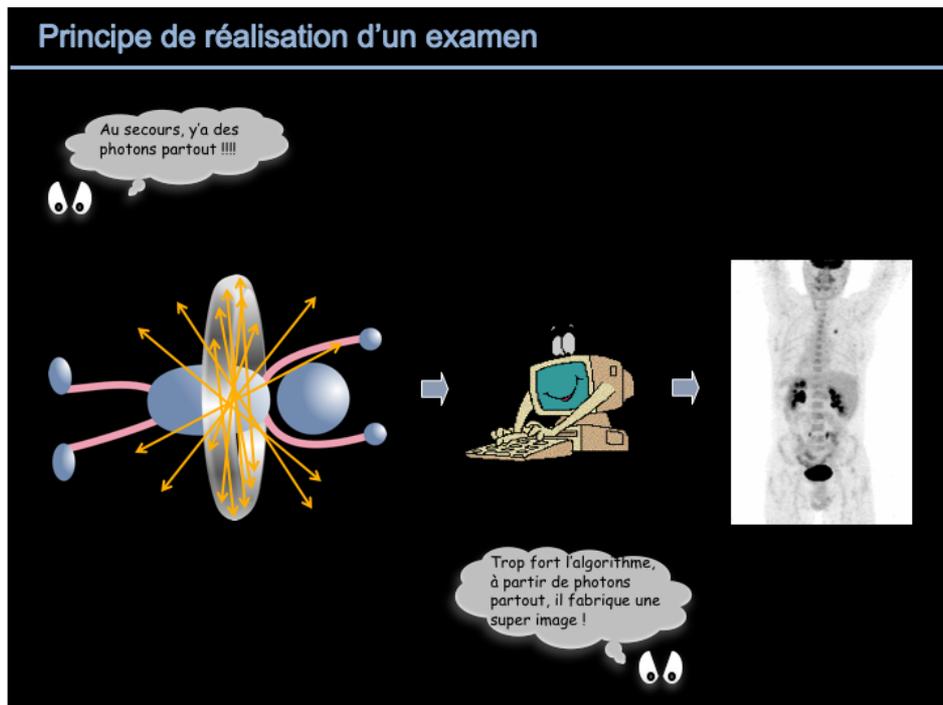
Les positons sont les antiparticules des électrons.

Qu'est-ce que cela veut dire ? Cela veut dire que quand un positron rencontre un électron, les deux s'annihilent, c'est à dire que les deux particules disparaissent et produisent une lumière non visible.

Cette lumière se matérialise par deux photons.

Les photons sont des particules de lumière. Les deux photons sont émis en sens opposé et ont suffisamment d'énergie pour sortir du patient et être détectées.

Principe de réalisation d'un examen



Comment réalise t-on un examen ?

Après avoir attendu que les molécules de FDG aient atteint leurs cibles, qui sont les cellules gourmandes en sucre, le sujet est positionné dans un détecteur en couronne.

Ce détecteur va détecter les paires de photons issues des annihilations.

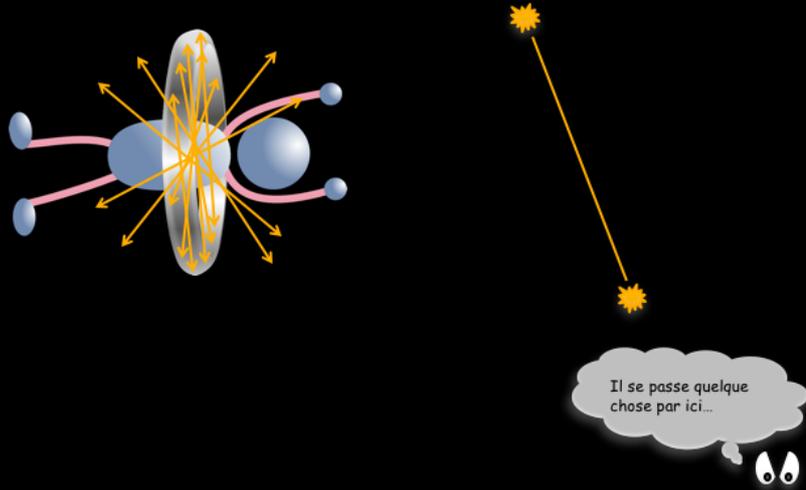
Le signal détecté est transmis à un ordinateur.

Cet ordinateur va mettre en œuvre un algorithme exploitant les mesures pour déterminer où étaient les molécules de FDG.

Grace à cet algorithme, on obtiendra une image de la répartition du FDG dans l'organisme.

Principe de la formation des images

Reconstruction tomographique

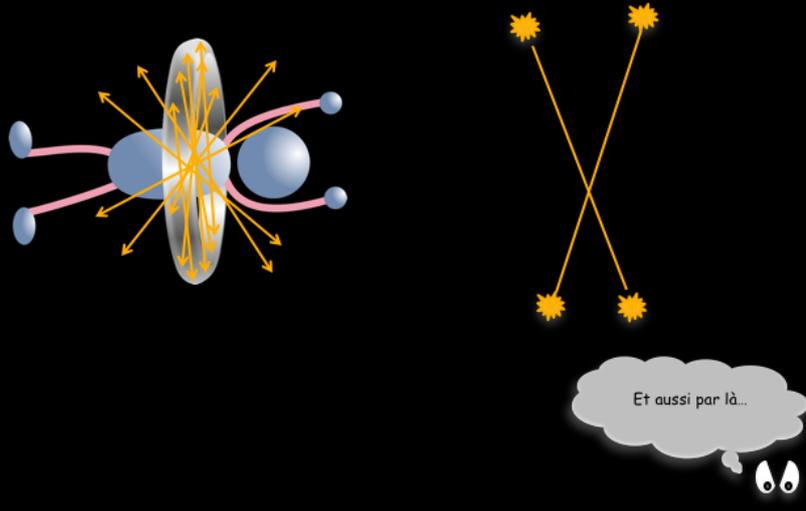


Pour vous donner une idée de la façon dont fonctionne l'algorithme qui reconstruit les images, voici un petit exemple.

Le détecteur détecte une paire de photon suivant une ligne. On sait donc qu'une annihilation a eu lieu sur cette ligne, mais on ne sait pas où.

Principe de la formation des images

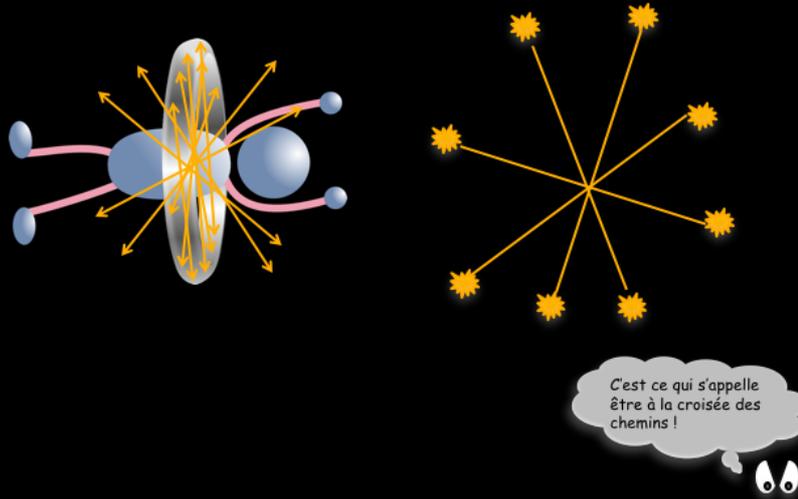
Reconstruction tomographique



Puis il détecte une autre paire de photon qui définit une ligne, une annihilation s'est donc produite sur la ligne, mais on ne sait pas où.

Principe de la formation des images

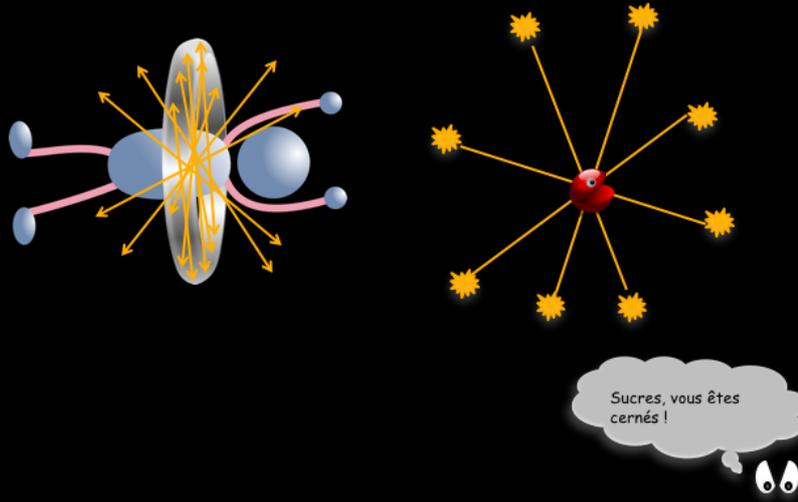
Reconstruction tomographique



Lorsque l'on a détecté suffisamment de photons, en croisant toutes les lignes, on peut estimer où l'annihilation a eu lieu.

Principe de la formation des images

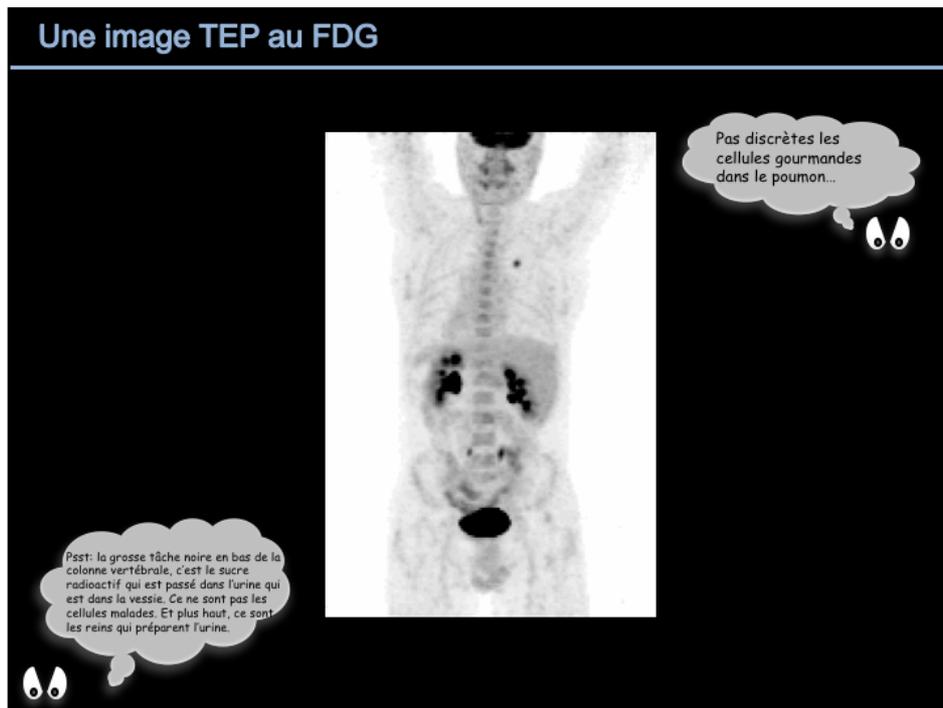
Reconstruction tomographique



Et donc où les émetteurs de positons se trouvent.

On obtient ainsi une image de la répartition du FDG dans l'organisme.

Une image TEP au FDG



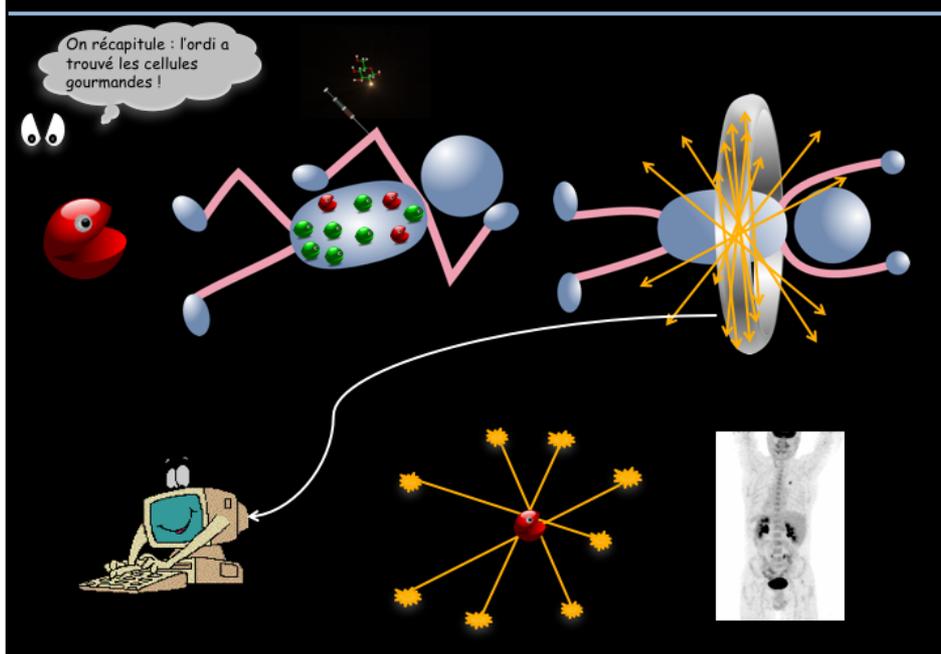
Voici un exemple d'image obtenue par cette technique.

Les régions en noir correspondent aux régions où beaucoup de sucre est consommé. Par exemple, vous pouvez voir ici le cerveau, mais aussi la vessie, car c'est par voie urinaire que le FDG est partiellement éliminé.

Tous les tissus consomment un peu de glucose, car les muscles en consomment.

Cependant, vous pouvez voir un signal intense dans un poumon, qui révèle la présence d'une tumeur pulmonaire.

Résumé



Donc en résumé :

Nous cherchons à détecter les cellules tumorales en détectant les cellules qui consomment trop de sucre.

Nous administrons donc au sujet du sucre modifié, le FDG, qui émet un signal radioactif.

Après avoir attendu 1 h que le sucre ait été assimilé par l'organisme, le sujet est placé dans une couronne de détecteur qui détecte les annihilations des positons émis par le FDG.

Le signal détecté est transmis à un ordinateur, qui utilise des algorithmes pour estimer la répartition du FDG dans l'organisme du patient.

Exemple : lymphome Hodgkinien



Là, il y a vraiment des cellules qui font n'importe quoi



Ces images peuvent être utilisées pour diagnostiquer de nombreux types de cancer. Voici un exemple d'image TEP chez un patient atteint d'un lymphome de Hodgkin.

Outre les signaux physiologiques (vessie, reins, cerveau), on peut une très grande concentration de cellules qui consomment du glucose de façon anarchique, ce qui correspond à un gros foyer tumoral.

Exemple : lymphome Hodgkinien après traitement

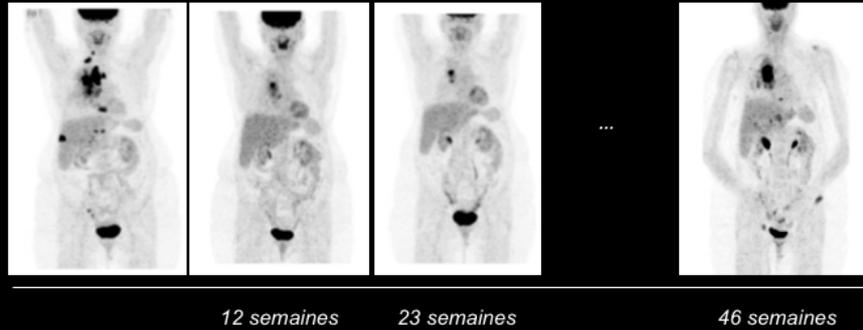


Mais hop, on traite le patient pour faire disparaître ces cellules avant qu'elles ne colonisent l'organisme.

Après traitement

Après traitement, la masse tumorale a complètement disparu. Il n'y a plus d'hyperactivité métabolique au niveau de la masse tumorale initiale.

Détection précoce de l'efficacité de médicaments



Et comme on fait l'examen régulièrement, dès que les cellules détriquées se remettent à manger comme quinze, on les voit !

En utilisant le FDG, ou d'autres molécules espionnes, on cherche aussi à déterminer aussi tôt que possible si un traitement est efficace.

Pour cela, le patient bénéficie d'un examen avant le traitement, puis d'examens au cours du traitement.

Le but est de déterminer comment évoluent le nombre et la localisation des cellules tumorales.

Où sont réalisés ces examens ?

Service de Médecine Nucléaire



C'est impressionnant, mais quand on va dedans, on sent rien du tout. C'est juste que la machine veut montrer qu'elle est puissante !

Tomographe à émission de positons

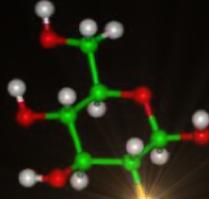
Peut être vous demandez vous où sont réalisés ces examens ?

Ils sont réalisés à l'hôpital, ou dans une clinique disposant de système de « Tomographes à Emission de Positons » qu'on appelle aussi TEP-scan.

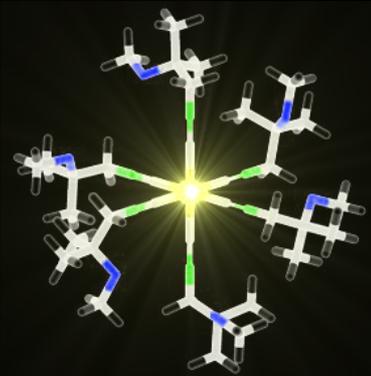
Ces examens sont réalisés dans les services de Médecine Nucléaire des hôpitaux et des cliniques.

D'autres types de radiotraceurs

Je ne vous ai pas tout dit, j'ai d'autres mouchards, qui marchent sur le même principe que le sucre radioactif.



FDG : émetteur de positons



Emetteur de photons gamma

Pour faire savant : les particules gamma, elles s'appellent aussi des photons (ou vice versa).



Pour l'instant, nous avons vu le FDG, qui émet des positons et qui permet de faire des examens TEP pour voir l'activité métabolique des tumeurs.

On peut aussi utiliser d'autres types de molécules espions, ou radiotraceurs, qui n'émettent pas des positons, mais qui émettent directement des photons gamma, comme celui ci par exemple.

Le principe de l'imagerie est alors très similaire, sauf qu'au lieu de détecter les photons d'annihilation, on détecte directement les photons gamma émis par le radiotraceur.

La tomographie d'émission monophotonique

Service de Médecine Nucléaire



Gamma caméra

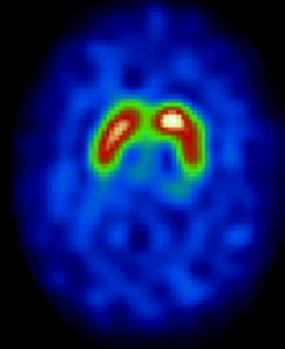
Mais en gros, c'est pareil, il y a juste des mouchards qui n'ont pas besoin de trouver l'âme sœur pour flasher, ils flashent sans arrêt.

Et ceux là, on les détecte avec une gamma caméra, car ils émettent des particules gamma.

Les examens sont aussi réalisés dans les services de Médecine Nucléaire, au moyen de ce qui s'appelle une gamma caméra.

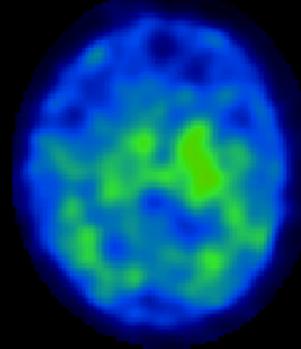
Imagerie de la neurotransmission

Cible : transporteurs de la dopamine (examen au Datscan)



Sujet sain

Ici, avec un mouchard qui émet des particules gamma : très peu de mouchards chez le malade, pas de transporteurs de la dopamine, donc le cerveau ne peut pas bien fonctionner.



Maladie de Parkinson

Plus c'est rouge, plus il y a de mouchards, plus c'est bleu, moins il y en a.

Voici ici un exemple en imagerie cérébrale.

Ici, la cible ce sont les transporteurs de la dopamine, qui est un neurotransmetteur indispensable au bon fonctionnement du cerveau.

A gauche, l'image d'un sujet sain, chez lequel le transport de la dopamine se fait normalement, notamment au niveau des 2 structures cérébrales en virgule que l'on appelle les noyaux gris centraux.

A droite, l'image d'un sujet atteint d'une maladie de Parkinson. Le déficit de transporteur de la dopamine est évident. Après avoir mis en évidence ce déficit, il est possible de traiter le patient en lui administrant de la dopamine pour compenser celle que son cerveau ne fabrique plus.

Applications

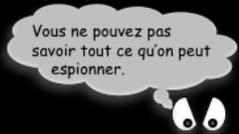
TEP :

- Imagerie des tumeurs
- Imagerie cardiaque : imagerie du métabolisme du myocarde et de viabilité
- Imagerie cérébrale : imagerie de l'activité cérébrale et imagerie des neurorécepteurs

TEMP :

- Imagerie des métastases
- Imagerie de l'os
- Imagerie cardiaque : imagerie de la perfusion du myocarde
- Imagerie cérébrale : imagerie des neurorécepteurs, de l'épilepsie
- Imagerie de la fonction rénale

- ...



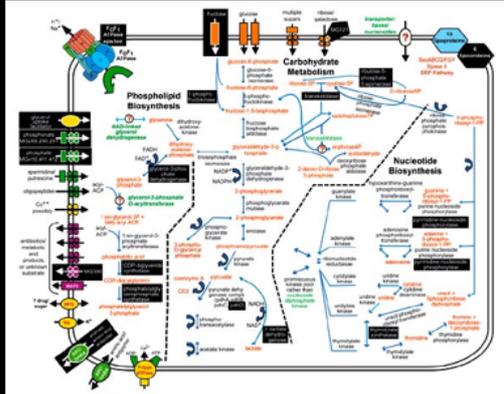
Vous ne pouvez pas
savoir tout ce qu'on peut
espionner.

Les applications faisant usage de ces molécules espionnes, ou radiotraceurs, sont nombreuses.

Perspectives : nouveaux radiotraceurs

- Une pathologie peut être caractérisée par différents dysfonctionnements moléculaires :
 - Apoptose
 - Hypoxie
 - Métabolisme (du glucose, lipides, transport d'acides aminés)
 - Angiogénèse
 - Expression de récepteurs
 - Expression génétique

En fait, on peut essayer d'espionner toutes les activités de la cellule, et toutes sortes de cellules, donc j'ai tout l'avenir devant moi.



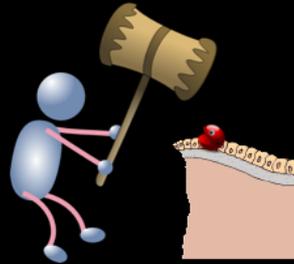
Ces examens offrent des perspectives inédites pour la détection et la compréhension des processus moléculaires impliqués dans les maladies.

Un des grands sujets de recherche actuellement est d'identifier de nouvelles molécules espionnes ciblant plus précisément les phénomènes moléculaires caractéristiques de différentes maladies.

Le FDG a révolutionné le diagnostic et la prise en charge de patients atteints de cancer.

On cherche maintenant des molécules qui iraient espionner d'autres processus impliqués dans d'autres maladies.

Le but ultime



Si j'espionne tout, je trouverai tout ce qui est détraqué, ça aidera à comprendre comment réparer, donc à soigner et à guérir !



La motivation profonde est de détecter les maladies le plus tôt possible, afin de les traiter très rapidement et de les guérir.

Le mot de la fin



Merci de m'avoir
cherché partout !