

Edito

J'espère que le long confinement que nous venons de vivre a permis à chacun d'entre vous de veiller à sa santé et à ses proches, sans trop subir les conséquences sociales et économiques de la pandémie. J'adresse une pensée particulière aux victimes de cette épidémie. Elle illustre tristement les dangers sanitaires auxquels nous sommes exposés en permanence et que nous avons parfois tendance à oublier. Dans une telle situation l'importance d'une recherche de haut niveau pour développer une médecine de qualité est primordiale. Il reste encore beaucoup à faire. Outre les symptômes respiratoires, il existerait également des atteintes cérébrales dont il faudra rechercher patiemment les causes. L'exploration du cerveau pour tenter de comprendre les mécanismes sous-jacents et suivre l'efficacité des traitements est plus que jamais indispensable. C'est l'objet de l'article du Dr Ayache Bouakaz (INSERM-Université de Tours) dans cette Lettre qui vous permettra de découvrir les stratégies utilisées. Je vous souhaite une bonne lecture et d'excellentes vacances. Restez prudents.

Claude CHARUEL
Président
de la Fondation T. et R. Planiol
et des amis de la Fondation

www.fondation-planiol.fr

Le cerveau passe aux ultrasons

Les maladies neurodégénératives les plus courantes sont la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, sa prévalence est de 1,2% dans la population générale, elle est de 1,5% à 65 ans et double tous les 4 ans pour atteindre 30% à 80 ans. Alors que la moyenne d'âge de la population continue d'augmenter, cette maladie constitue un problème de santé publique majeur qui augmentera dans les années à venir. Malgré la disponibilité d'un nombre important de substances neurologiques actives pour le traitement de ces pathologies, elles restent difficiles à traiter en raison de l'incapacité de ces molécules à atteindre leurs cibles cérébrales. En effet, l'obstacle majeur rencontré dans ces cas est la **barrière hémato-encéphalique (BHE)**, une paroi hautement sélective qui protège le cerveau en empêchant tout ce qui est potentiellement dangereux d'entrer dans le système nerveux central. Le BHE représente par conséquent une limitation majeure à l'utilisation de neurothérapeutiques, notamment les neuropeptides, les chimiothérapies ou les anticorps thérapeutiques. Il est estimé aujourd'hui que plus de **98% des petites molécules et environ 100% des grosses molécules thérapeutiques ne franchissent pas la BHE**. Des méthodes de délivrance intracérébrale de ces molécules thérapeutiques sont proposées actuellement basées sur une perturbation de la BHE dans l'ensemble du volume du tissu perfusé et ne peuvent donc pas être utilisées pour la délivrance ciblée au niveau cérébral. L'acheminement spécifique des médicaments vers le cerveau et de façon locale et ciblée continue à constituer un **défi majeur pour le traitement des maladies neurodégénératives**.

Très récemment, une approche a été proposée pour l'ouverture de la BHE qui repose sur l'utilisation des **ultrasons en combinaison avec des microbulles** de gaz. En effet, il a été démontré que les ultrasons en mode pulsé et de faibles intensités associés à une injection intraveineuse de microbulles peuvent perturber temporairement la BHE pendant quelques dizaines de minutes à plusieurs heures et permettre donc une administration améliorée et localisée des médicaments au cerveau.

Les microbulles de gaz sont actuellement utilisées en tant qu'**agent de contraste ultrasonore** pour le diagnostic médical par échographie. Elles sont encapsulées dans une paroi lipidique et ont un diamètre moyen de 3 μ m, ce qui leur confère un comportement purement vasculaire. Elles sont injectées dans la circulation sanguine lors d'un examen échographique de contraste afin d'augmenter le contraste acoustique entre le sang et les tissus environnants, améliorant ainsi la qualité des images et la performance diagnostique. Cependant, **les applications des microbulles en thérapie sont encore plus prometteuses**. La combinaison des microbulles et d'ondes ultrasonores à des conditions spécifiques a été évaluée avec succès pour **l'ouverture transitoire de la BHE** afin d'amplifier l'incorporation de médicaments dans des modèles

Anniversaire du décès de Madame Planiol

Le 7 janvier 2020, comme tous les ans, quelques proches de Madame Planiol se sont retrouvés au château de Saint Senoch, sur sa sépulture située dans le parc où elle repose au côté de René son mari. Après le moment de recueillement, il a été procédé au fleurissement et au nettoyage de la tombe.

Un responsable technique nous a fait visiter les transformations à l'intérieur du château et dans la maison de la gardienne (transformée en gîte).



Moments émouvants.

Vœux 2020

En janvier, une opération de mailing a permis d'envoyer les vœux de la Fondation à plus de 600 personnes, avec un beau visuel réalisé par l'agence Supersoniks.

Fonds Thérèse et René Planiol conservé à l'Université de Tours

Le contrat de Sophie Ravary-Despert, archiviste, qui travaille sur ce fonds documentaire a été prolongé jusqu'à fin 2020.

animaux petits et grands. Cette approche consiste à injecter les microbulles par voie systémique, puis à focaliser les ultrasons sur le cerveau pour exciter les microbulles en circulation, induisant une ouverture localisée de la BHE.

Ce processus acoustique est basé sur l'activation ultrasonore des microbulles qui, lorsqu'elles vibrent à proximité de cellules ou de barrières biologiques (e.g., BHE, barrière hémato-tumorale, membrane plasmique des cellules), **modulent leur perméabilité** facilitant ainsi la pénétration de substances externes et **augmentant leur biodisponibilité**. De cette manière, les produits thérapeutiques peuvent être administrés à l'intérieur de la zone ciblée sans endommager les tissus voisins (**ciblage spatial**). Bien que les mécanismes impliqués restent indéterminés, plusieurs hypothèses ont été émises basées sur l'étude de l'interaction des ultrasons et des microbulles avec des parois biologiques.

Il est bien admis aujourd'hui qu'en raison du caractère compressible du gaz contenu à l'intérieur des microbulles, ces dernières répondent aux ondes ultrasonores par un phénomène de résonance. Ainsi, les microbulles oscillent de manière stable, se contractant et se dilatant rapidement en réponse aux changements de pressions de l'onde ultrasonore. De cette façon, les microbulles augmentent l'intensité des échos rétrodiffusés par le sang pendant plusieurs minutes après leur injection. Ce phénomène est la base de l'échographie de contraste.

Lorsque l'intensité des ultrasons est légèrement augmentée, les oscillations des microbulles deviennent plus intenses et produisent des écoulements du fluide entourant la microbulle, communément appelé micro-flux acoustiques, qui se traduisent par une contrainte de cisaillement à proximité de la membrane cellulaire ou de la paroi vasculaire. À des pressions acoustiques beaucoup plus élevées, les microbulles oscillent plus vigoureusement, ce qui entraîne leur collapse et leur destruction. Cette destruction est souvent accompagnée par la formation d'ondes de choc ou de micro-jets acoustiques dans le milieu proche des microbulles (Fig. 1). On présume que ces oscillations à la fois stables et inertielles jouent un rôle dans l'augmentation transitoire de la perméabilité des barrières biologiques, y compris l'endothélium vasculaire et la membrane plasmique (A. Bouakaz, J.M. Escoffre, Therapeutic Ultrasound, Springer Editions, 2015).

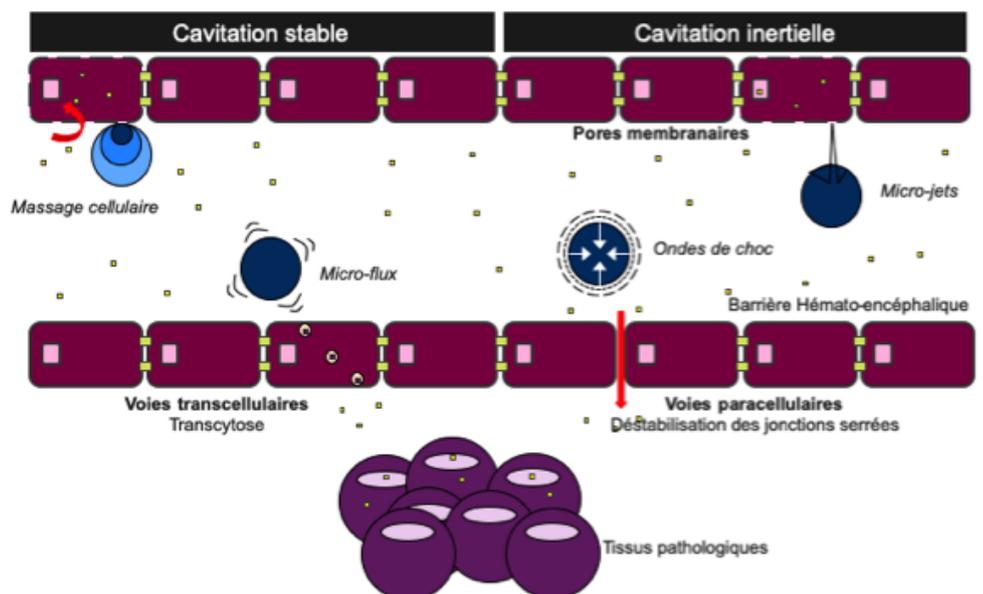


Figure 1: Illustration des différents modes d'action acoustique des microbulles sur la paroi vasculaire

Salle du programmateur de René Planiol

Les travaux de rénovation de cette pièce située dans les dépendances du château de Saint Senoch ont commencé, ils se sont arrêtés au début du confinement.

Le prix Jeune Chercheur 2019

a été attribué à Loïc CARMENT (Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris, Université Paris Descartes) pour ses recherches traitant de l'amélioration de la connaissance des mécanismes physiopathologiques dans la schizophrénie.

La remise de son Prix de 1.500€ et la conférence initialement prévue le 18 mars dernier, ont été reportées à mars 2021 pendant la Semaine du Cerveau, en raison du COVID 19.

Trois appels d'offre lancés pour 2020

(dossiers à remettre en septembre 2020)

- Prix Jeune Chercheur 2020 Budget : 1.500€
- Aide à la mobilité et à la formation 2020 Budget : 30.000€
- Soutien de programmes de recherche 2020 Budget : 60.000€

Au sein de l'unité Inserm Imagerie et cerveau (thème imagerie et thérapie ultrasonores), nous avons étudié les conditions ultrasonores requises pour induire une augmentation transitoire de la perméabilité de la BHE chez le petit et gros animal. L'ouverture de la BHE par ultrasons a été objectivée par l'injection intraveineuse du Bleu d'Evans (960 Da), qui en se liant à l'albumine (65 kDa), ne franchit pas la BHE dans des conditions physiologiques. Comme le montre la figure 2, la perturbation de la BHE chez le rat a été observée seulement dans la zone focale du faisceau ultrasonore en présence de microbulles (100 μ L / kg). De plus, aucune coloration visible au bleu d'Evans n'est observée chez les rats non insonifiés. La visualisation des coupes de cerveau par microscopie a confirmé que l'extravasation du colorant / albumine était significativement plus importante dans la région focale par rapport à la région voisine (S. Serriere et al., ISTU New York 2011).

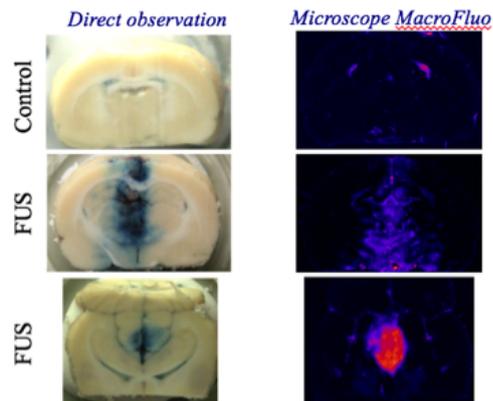


Figure 2: Visualisation de la perméabilisation de la BHE et l'extravasation d'un colorant (Bleu d'Evans) suite à l'injection intraveineuse de microbulles et l'application ultrasonore transcâniennne : Observations directes (a) microscopie par fluorescence (b).

Cette nouvelle technologie a été développée davantage au cours de ces dernières années et **évaluée en préclinique chez le petit et gros animal et plus récemment en clinique.**

L'équipe de Sunnybrook à Toronto en collaboration avec la société InsignTech ont évalué cette approche dans un premier essai clinique chez des patients atteints de glioblastome ou de la maladie d'Alzheimer en utilisant le dispositif Exablate Neuro (Lipsman et al., Nat Commun, 2018). Bien que l'étude soit en cours, ces premiers résultats sont très encourageants car ils démontrent que les ondes ultrasonores appliquées à travers l'os crânien et en association avec les microbulles induisent une **ouverture transitoire de la BHE sans effets secondaires notables.**

L'équipe du Professeur A. Carpentier à l'Université de la Sorbonne en partenariat avec la startup Carthera ont développé un **dispositif implantable** permettant d'appliquer les ultrasons suite à une craniotomie. Leurs travaux ont démontré que cette technique pouvait **augmenter de 5 fois les concentrations intracérébrales de chimiothérapie** (Carpentier et al., Sci Transl Med, 2016). Non seulement l'ouverture de la BHE augmente l'absorption des drogues dans le cerveau, mais elle permet également au système immunitaire de reconnaître la tumeur, à l'entrée d'albumine **qui stimule les cellules microgliales et à la pénétration d'anticorps endogènes dans le cerveau** (Leinenga et al., Sci Transl Med, 2015). Ces travaux ont montré aussi que les ultrasons et les microbulles peuvent favoriser la maturité des cellules dendritiques et potentiellement véhiculer une immunité adaptative

C'est le moment de renouveler votre cotisation à l'association des amis de la Fondation.

Rendez-vous sur notre plateforme :

www.association.fondation-planiol.fr

Ou libellez votre chèque de 50 €

« aux amis de la Fondation T. et R. Planiol »
et adressez-le à
Elisabeth Chaslus-Dancla,
12 rue du Président Kennedy,
37540 Saint Cyr sur Loire.



Madame Thérèse PLANIOL

Née à Paris (18e)
le 25 décembre 1914.
Décédée à Varennes (Indre-et-Loire)
le 8 janvier 2014.

contre le gliome, indépendamment de l'administration du médicament. Ce dispositif médical est en cours d'évaluation pour traiter des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Si de nombreuses études décrivent l'ouverture de la BHE par ultrasons et microbulles avec une amélioration de la biodisponibilité des médicaments dans le cerveau, l'innocuité de ce geste à court, moyen et long terme est peu explorée. En effet, les conséquences neurophysiologiques de l'ouverture répétée de la BHE sur des processus neurologiques, telles que la neurotransmission et la neuroinflammation, sont très peu connues (Kovacs et al., PNAS, 2017 ; Horodyckid et al., J. Neurosurg., 2016). Dans ce contexte, l'Unité Inserm Imagerie et Cerveau (équipe Imagerie, Biomarqueurs et Thérapie) a entrepris une étude pilote chez le rongeur pour déterminer les conséquences neurophysiologiques de l'ouverture de la BHE par des approches de transcriptomique, de métabolomique et d'imagerie moléculaire. Ces résultats récents de transcriptomique montrent que l'ouverture de la BHE augmente l'expression de gènes impliqués dans la réponse immunitaire et le transport de solutés.

Cette **technologie chirurgicale et non invasive** basée sur l'utilisation des **ultrasons focalisés** pour ouvrir la BHE présente des avantages indéniables en termes d'efficacité, d'innocuité et de coût. Les résultats des études cliniques en cours sont très prometteurs et incitent fortement à poursuivre les recherches sur l'utilisation des ultrasons et les microbulles en tant que nouvelle stratégie potentielle d'administration locale de médicaments pour traiter des patients atteints de maladies neurodégénératives.

Ayache Bouakaz, Antoine Passet et Jean Michel Escoffre
UMR 1253, Imagerie et Cerveau, Inserm, Université de Tours

► **La prochaine réunion** des amis de la Fondation se tiendra quand les circonstances nous le permettront à nouveau.



Fondation Planiol

Été 2020 - BULLETIN DE DON

Oui, je fais un don de

50€

100€

À votre convenance€

75% de réduction d'impôt *



Choisissez le don par internet
www.fondation-planiol.fr

► Sécurisé ► Rapide ► Simple

Je règle par chèque bancaire à l'ordre de **Fondation Planiol**

À envoyer à

Fondation Planiol

Chez Léandre Pourcelot

Taffoneau

51 rue de la Joubardière

37250 Veigné



Je recevrai un reçu fiscal

* Vous pouvez déduire 75 % de votre don à hauteur de 537 € par an. Au delà, votre don est déductible à hauteur de 66 % dans la limite de 20 % de votre revenu net imposable.