



Conférence de Presse BAA du 30 juin 2015  
Projet USPIO, mené au sein de l'unité projet Visages  
par le Dr Kerbrat et le Dr Combès

## 1) Présentation du jeune chercheur, son parcours et son intérêt pour la recherche

Benoit Combès est docteur en traitement du signal et des images et a effectué ses études à l'université de Rennes 1 où il soutenu sa thèse en novembre 2010. Son domaine de recherche porte sur le développement et l'application de méthodes statistiques dans différents domaines. Lors de son doctorat, réalisé à l'Inria de Rennes, il a proposé un ensemble d'outils permettant de quantifier et de comparer statistiquement les asymétries de structures géométriques complexes (comme le cortex humain). Il a ensuite mis en oeuvre ces outils sur plusieurs problèmes issus de la neurologie (corrélations entre les asymétries cérébrales anatomiques et fonctionnelles) et de la paléanthropologie (caractère synapomorphique des asymétries cérébrales anatomiques) notamment à travers des collaborations avec le Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris ou le Queen's Medical Research Institute d'Edinburgh. Entre janvier 2011 et juin 2012, il a réalisé un post-doctorat au sein de l'Irstea (anciennement Cemagref) de Rennes au cours duquel il a développé un outil statistique pour la caractérisation spatio-temporelle de surfaces d'eau en mouvement (comme celle d'une rivière) à partir de capteurs de hauteurs. Entre septembre 2012 et septembre 2014, il a réalisé un post-doctorat au sein de l'OSUR (Observatoire des Sciences de l'Univers de Rennes) durant lequel il a développé et appliqué de nouvelles méthodes statistiques pour la datation de quartz par luminescence optiquement stimulée et pour l'analyse temporelle des inversions de polarités du champ magnétique terrestre. Il est depuis novembre 2014, post-doctorant au sein de l'équipe projet Visages de l'Inria où il étudie l'apport des uspio dans l'imagerie de l'inflammation cellulaire en sclérose en plaques. Ce poste est financé grâce aux dons des chefs d'entreprise bretons et du fonds BAA (Bretagne Atlantique Ambition).

## 2) Présentation du projet de recherche USPIO : «Imagerie cellulaire par USPIO comme marqueur pronostic à 3 ans chez les patients présentant une Sclérose en Plaques débutante»

La Sclérose En Plaques (SEP) est une maladie inflammatoire démyélinisante chronique du système nerveux central touchant environ 1 personne sur 1000 en France. Cette maladie se manifeste typiquement chez les adultes jeunes, entre 20 et 40 ans et représente la deuxième cause de handicap acquis dans cette tranche d'âge. Le syndrome cliniquement isolé (SCI) correspond à un premier évènement clinique d'origine inflammatoire, suspect d'évolution ultérieure vers une sclérose en plaques.

La physiopathologie de la sclérose en plaques est caractérisée par une cascade d'évènements allant de l'infiltration focale par des cellules lymphocytaires et l'activation de la microglie, à la démyélinisation et la perte axonale. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) conventionnelle est devenue un outil majeur pour le diagnostic et la surveillance de la maladie, mais manque de spécificité pour différencier inflammation, démyélinisation et perte axonale. Pour pallier ce manque, l'injection d'un agent de contraste ciblant les marqueurs de l'inflammation est nécessaire. Le Gadolinium est actuellement l'agent de contraste de référence pour visualiser les « lésions actives » en IRM. Plus précisément, il permet de visualiser la rupture de barrière hémato-encéphalique et non les cellules inflammatoires elles-mêmes. Cependant, il a récemment été montré que les USPIO (Ultra Small superParamagneticIronOxide), des agents de contraste phagocytés par les monocytes, pourraient constituer un marqueur local plus spécifique de l'inflammation. Chez l'homme, l'intérêt des USPIO pour caractériser l'inflammation dans la sclérose en plaques a été évalué par quatre études, portant sur des patients ayant une SEP rémittente ou progressive. Elles ont montré le caractère parfois distinct de la prise de contraste USPIO et Gadolinium ainsi qu'une meilleure sensibilité de l'USPIO comparée au Gadolinium pour la détection des lésions actives.

Les USPIO apparaissent ainsi comme un agent de contraste de choix pour l'analyse de l'inflammation en SEP. Cependant, de nombreuses questions restent ouvertes, parmi lesquelles :

- Que nous apportent les USPIO au stade initial de la SEP, durant lequel la question de la détection d'une activité inflammatoire et de son traitement est primordiale ?

- La SEP est une maladie chronique, or aucune étude ne dispose d'un suivi longitudinal de ces patients SEP sur plus d'un an : les prises de contraste USPIO peuvent elles fournir une information prédictive de l'évolution de la maladie ?
- La détection visuelle des prises de contraste USPIO sur les séquences IRM classiques est complexe : peut-on localiser et quantifier précisément les prises de contraste USPIO grâce aux données issues de l'IRM quantitative comme la relaxométrie ?
- Enfin, nous ne disposons pas de données associant plusieurs techniques d'IRM quantitative : quel est le lien entre les atteintes inflammatoires imagées par les USPIO et les atteintes tissulaires observées par l'imagerie de diffusion et la relaxométrie ?

**La qualité et la quantité d'images acquises dans le projet Uspio offrent l'opportunité d'apporter des éléments de réponses à chacune de ces quatre questions essentielles à l'amélioration du diagnostic et du suivi des patients atteints de scléroses en plaques.**

### **3) Apports pour les malades**

L'observation in vivo du processus inflammatoire est essentielle pour le diagnostic et le suivi des patients atteints de scléroses en plaques. En particulier, les USPIO permettraient de visualiser plus spécifiquement l'inflammation, au début de la maladie, donc de mieux cibler le diagnostic des patients mais aussi d'évaluer l'efficacité des traitements tout au long de la maladie.

### **4) Originalité et excellence scientifique**

Quatre points principaux distinguent notre projet des études antérieures :

- Sélection d'une population originale, lors du premier évènement inflammatoire démyélinisant, permettant d'avoir accès aux étapes initiales du développement de la maladie.
- Réalisation d'une étude longitudinale sur trois ans, permettant d'avoir accès à une étude dynamique, in vivo, de l'évolution de l'infiltration macrophagique.
- Couplage des données USPIO aux mesures issues d'autres techniques d'IRM quantitatives (IRM de diffusion - DWI, IRM du transfert d'aimantation - MTI, relaxométrie).
- Utilisation de techniques quantitatives (relaxométrie T1, T2, T2\* avant et après injection d'USPIO) pour localiser et quantifier les prises de contraste USPIO. Ces techniques ont fait l'objet d'un développement méthodologique original au sein du laboratoire.

Ces quatre points font des données acquises lors du projet Uspio une base de données idéale pour explorer les différentes questions évoquées précédemment.