



L'Innovation en Imagerie Médicale du point de vue des agents de contraste

Claire Corot Directeur Recherche Guerbet 14 Avril 2011

40 ans d'évolution de l'Imagerie Médicale - 40 ans de l'Université Claude Bernard Lyon I

L'imagerie bénéficie aux différents stades de la prise en charge des patients



Dépistage

Diagnostic

Traitement

Récidive

- **Collectivité, système de soins, politiques de santé** : meilleure allocation des ressources
- **Professionnels de santé** : meilleur suivi et adaptation de la prise en charge thérapeutique
- **Patients** : meilleure qualité de vie

L'innovation en imagerie médicale

Comment optimiser un compromis ?

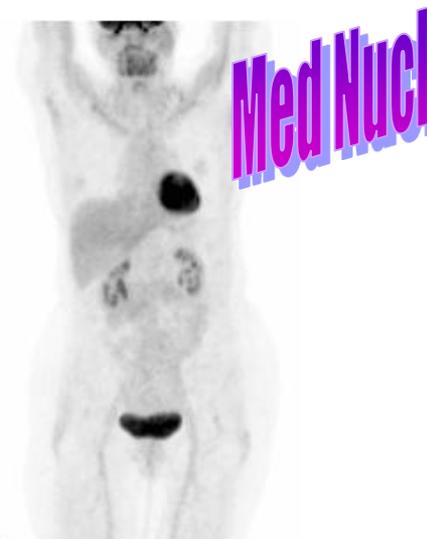
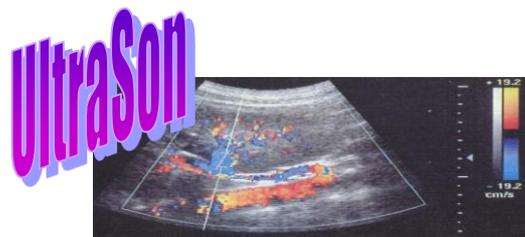
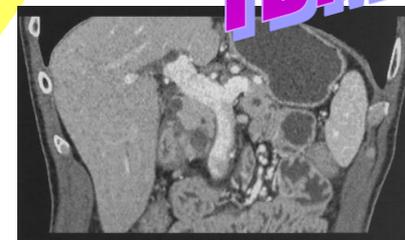


Résolution spatiale

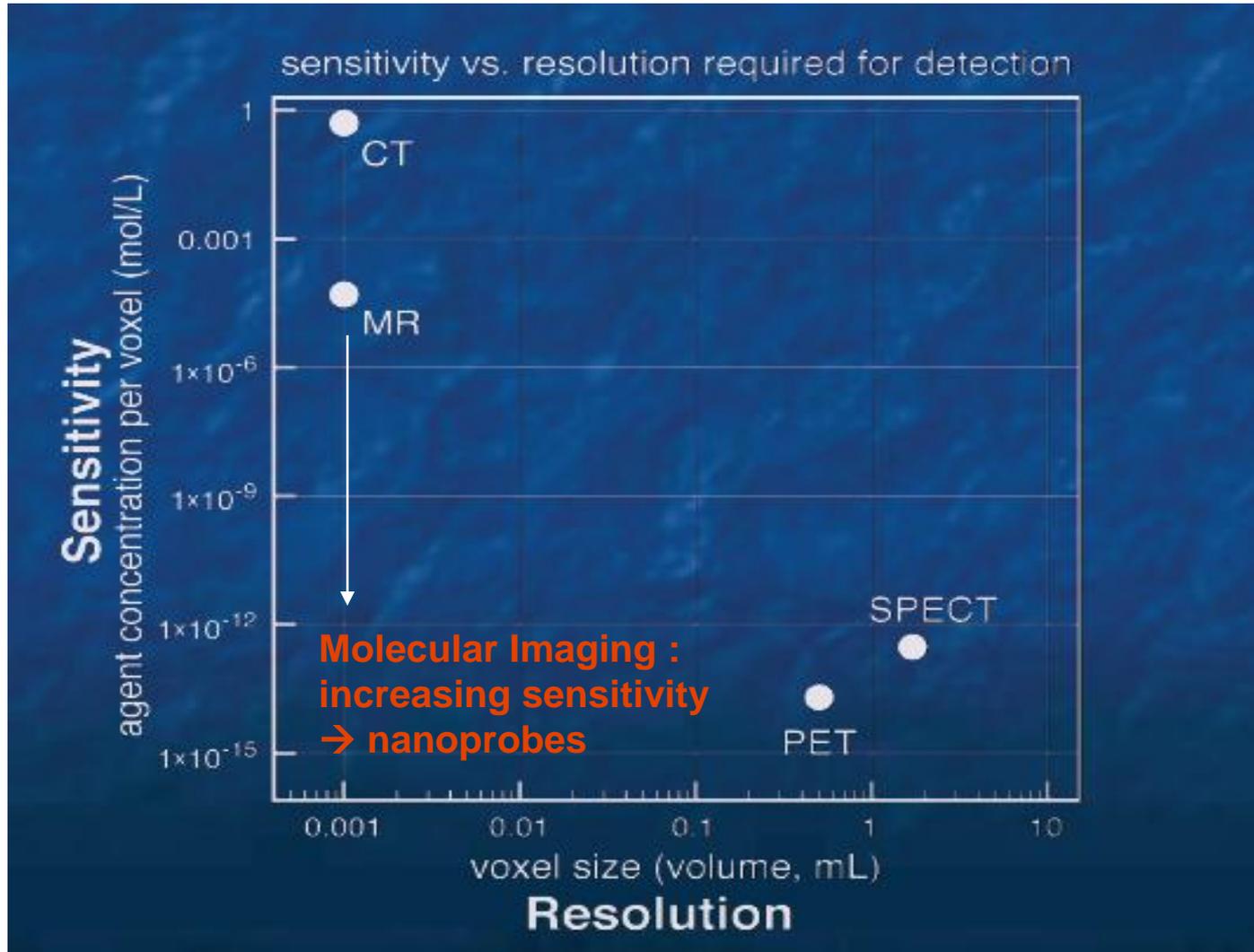
Résolution temporelle

Imagerie Médicale :
Les fondamentaux

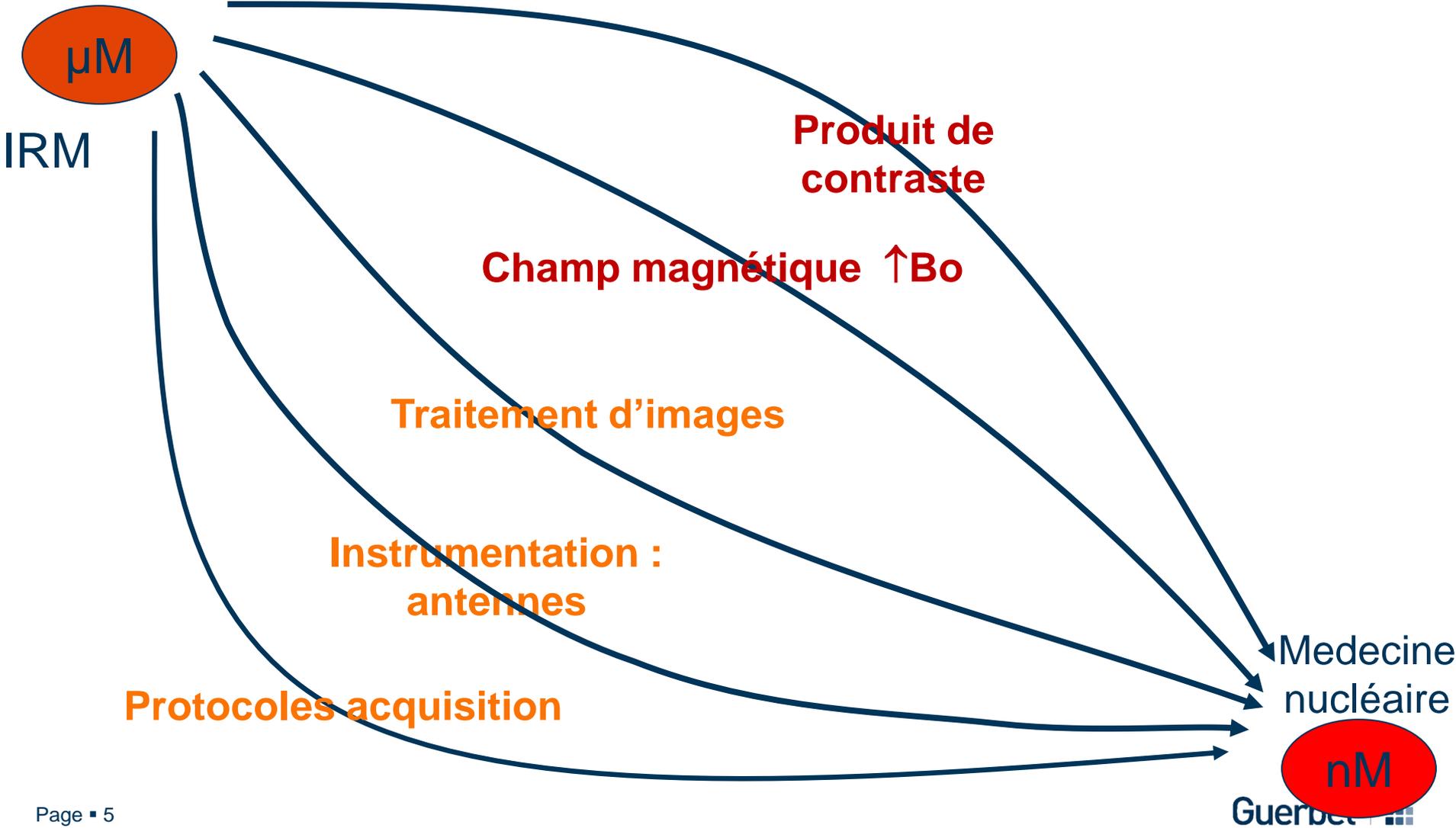
Contraste



Sensibilité versus Résolution



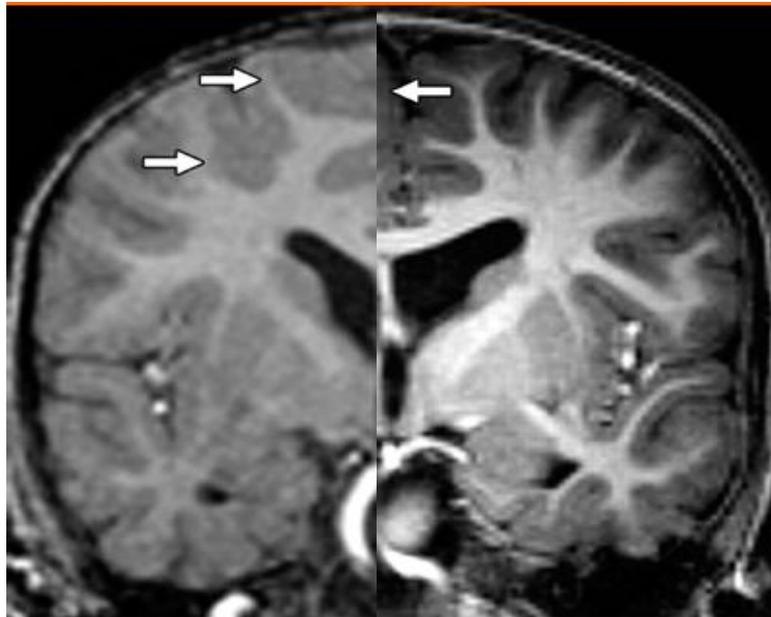
L'imagerie moléculaire en IRM : Comment augmenter la sensibilité ?



L'augmentation du champ magnétique

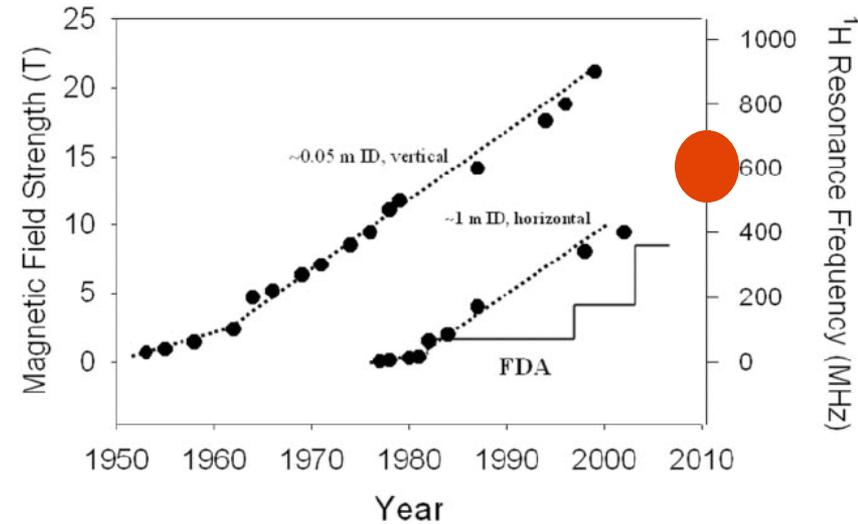


- => gain résolution spatiale
- => gain sensibilité détection



1.5 Tesla

3 Tesla

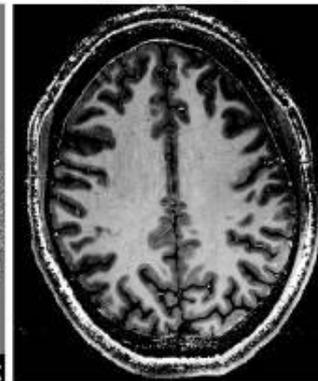
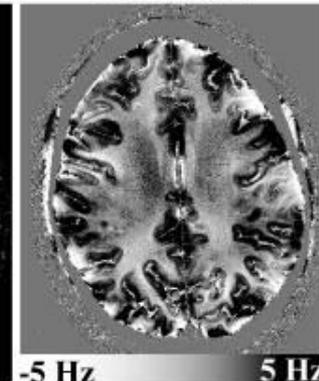
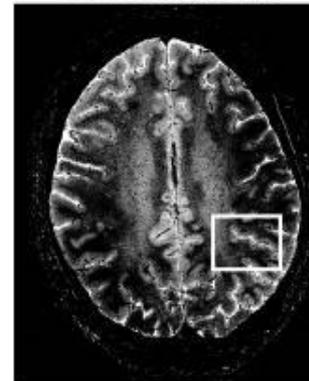


7 Tesla

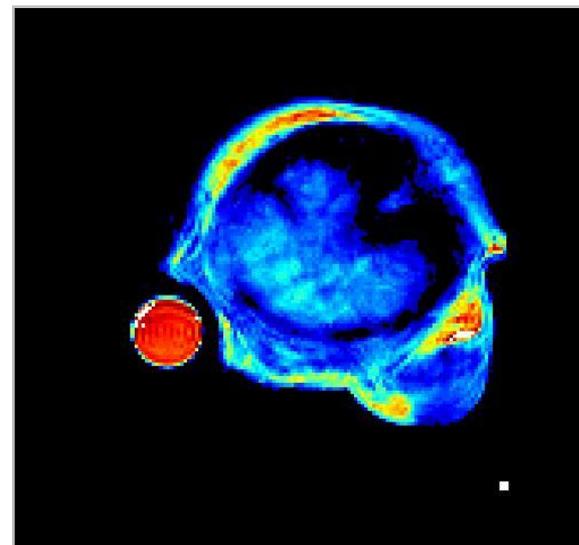
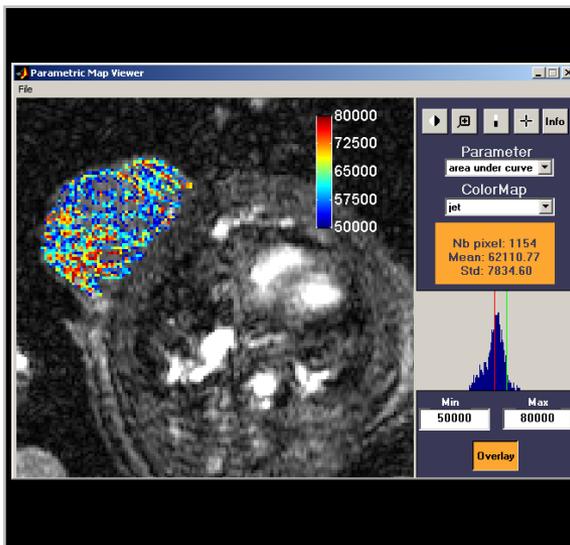
GRE magnitude

GRE phase

MPRAGE



Produits de contraste en IRM



- Imagerie anatomique
1ère génération
d'agents de contraste

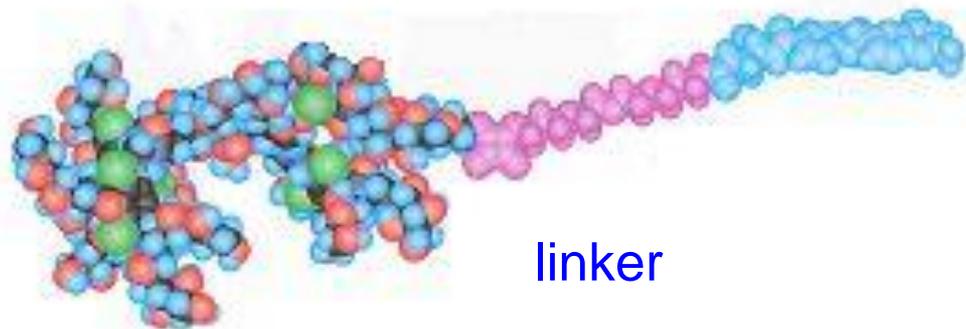
- Imagerie fonctionnelle
2ème génération
d'agents de contraste

- Imagerie moléculaire
3ème génération
d'agents de contraste

La conception d'agent de contraste pour l'imagerie moléculaire par IRM : sensibilité et accessibilité



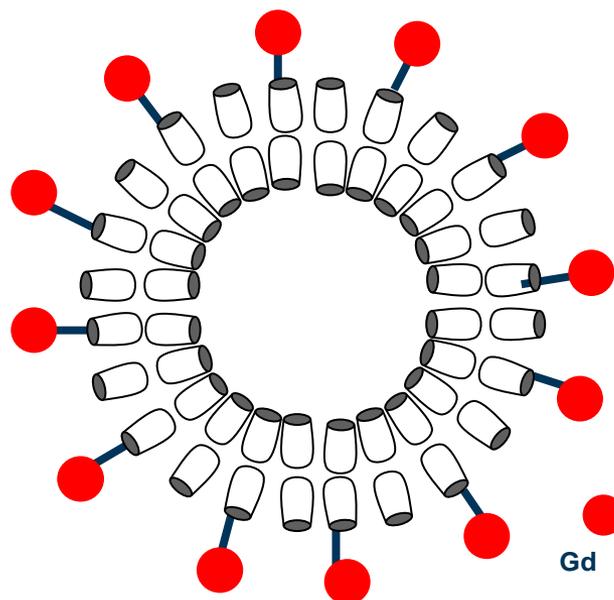
Sens : μM



Contrastophore

- Monomère
- Multimère
- Nanosystème

Sens : nM



Pharmacophore

- Peptide
- Anticorps
- Protéines
- Petits ligands

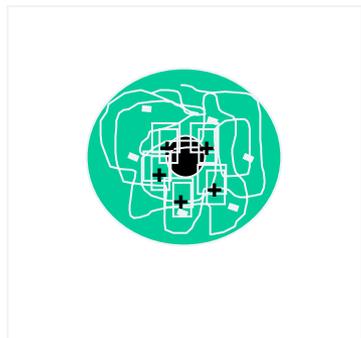
**Liaison à la
cible
biologique**

Nanosystèmes pour augmenter la sensibilité

A haut champ magnétique: différents types de contraste

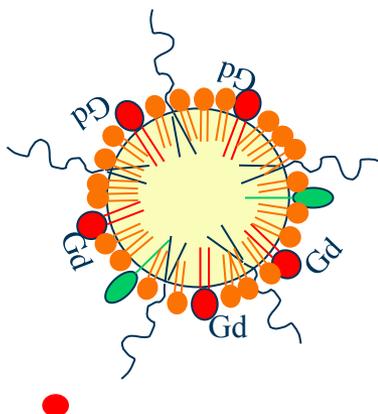


USPIO



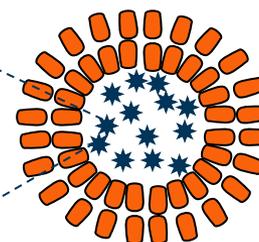
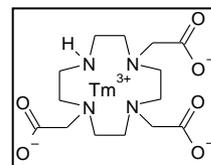
Agent T2*

Gd emulsion



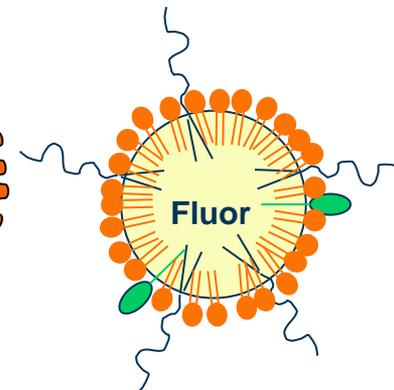
Agent T1

CEST



Agent
de shift

19F



Agent
fluoré

Pour chaque type de contraste :

- . Le seuil de détection est entre 0.1 to 0.5 nM
- . Développement de séquences spécifiques



Subheadline /Sous-rubrique

LipoCEST

Ciblage angiogénèse

J Flament et al, ISMRM 2010

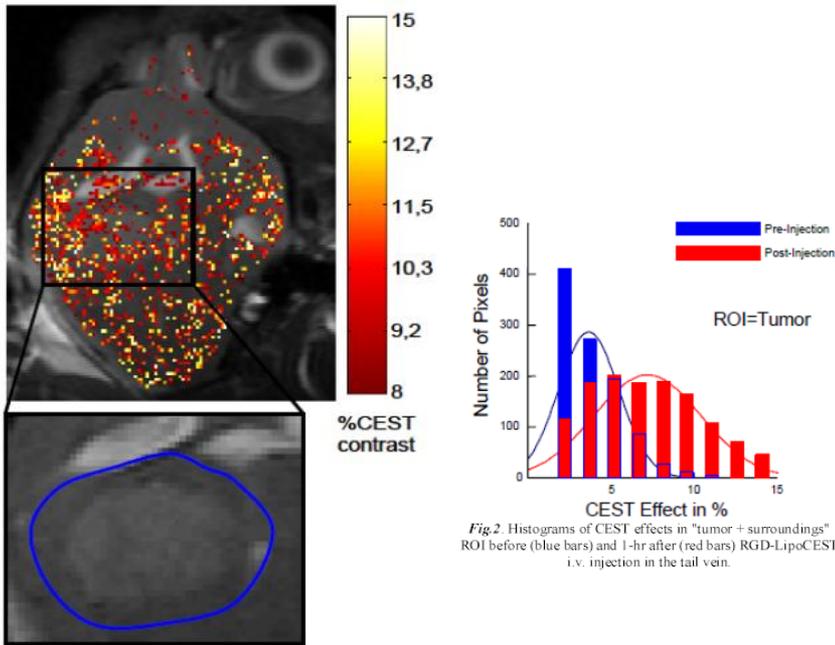


Fig.1. CEST image (in % of CEST effect) of tumoral mouse brain after 1h of RGD-LipoCEST injection; "tumor+surroundings" ROI is magnified.

Emulsions fluorés 19F

Injection intracérébrale de PFOB chez la souris à 2 doses

Giraudeau C et al, ISMRM 2010

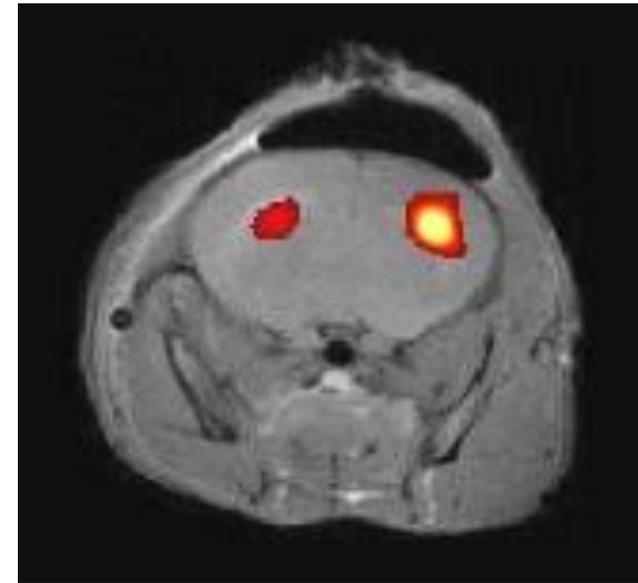
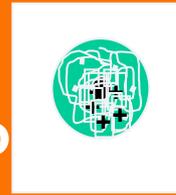


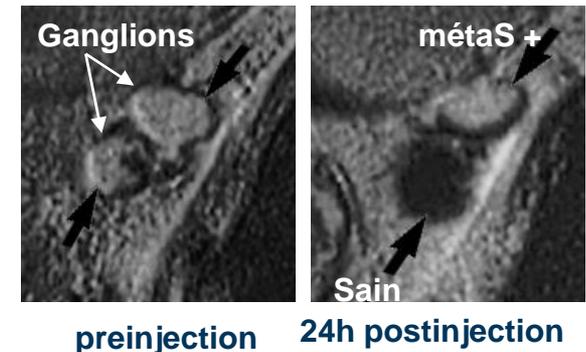
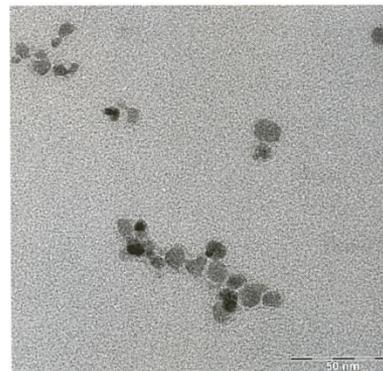
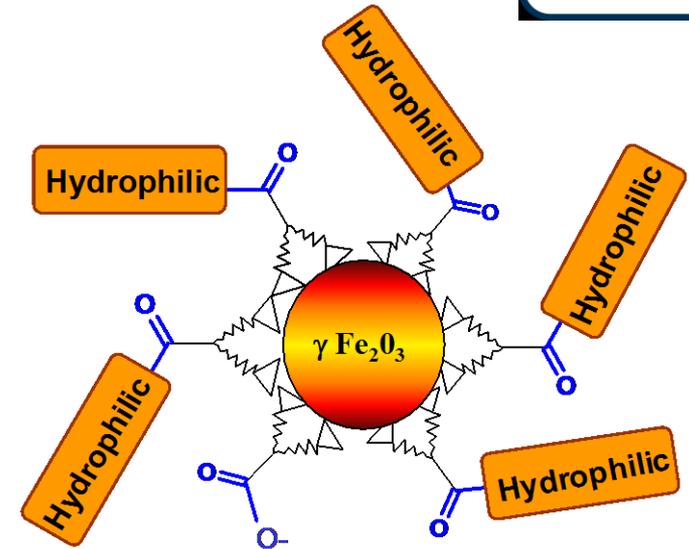
Fig.2. Histograms of CEST effects in "tumor + surroundings" ROI before (blue bars) and 1-hr after (red bars) RGD-LipoCEST i.v. injection in the tail vein.

Optimisation contrastophore T2*USPIO Ultrasmall iron oxide compositio



■ Physico-chimie / Efficacité

- Relaxivités @ 1.5T
 - $r1 = 14 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$; $r2 = 90 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
- Coeur métallique 7- 8 nm
- Iron oxide: maghémite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)
- Diamètre hydrodynamique (PCS)
= 25 (\pm 5) nm
- Polydispersité faible
- Stockage: stabilité @ 20°C
- Stabilité en milieu biologique (plasma)



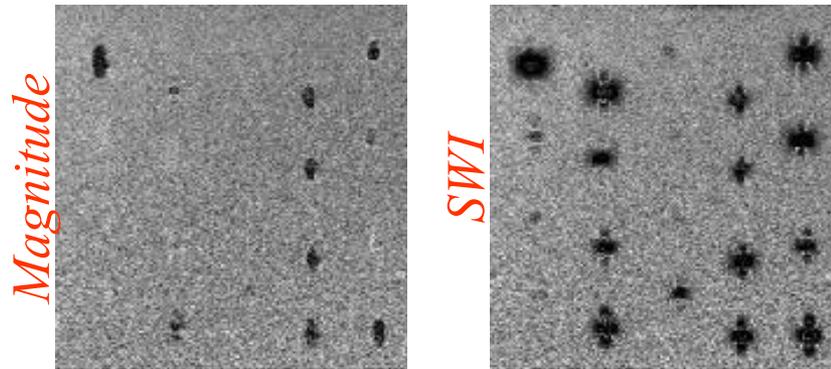
TEM

USPIO : Nouvelles séquences pour augmenter la sensibilité de détection,

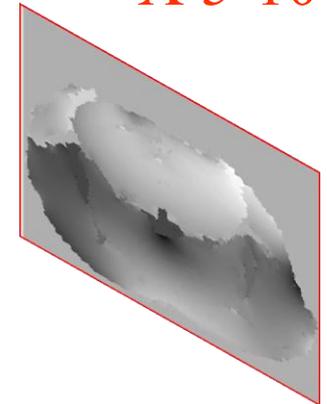


- In vitro

Agar
Cells+USPIO
SWI

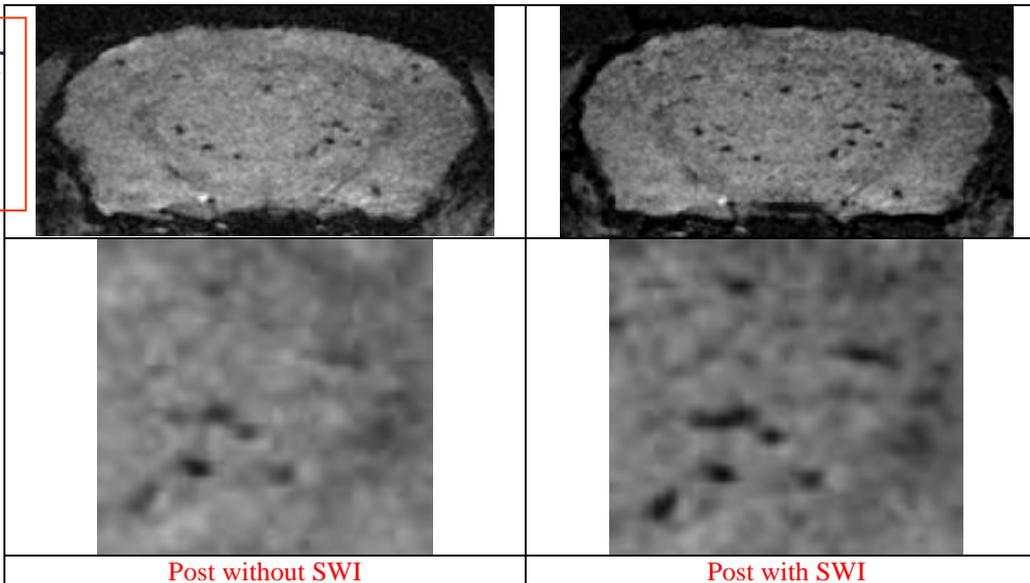


Gain
sensibilité
X 5-10



- In vivo

Souris Alzheimer
USPIO
SWI



Application : Détection précoce de la maladie d'Alzheimer



- Ciblage plaque amyloïde
- Perte neuronale

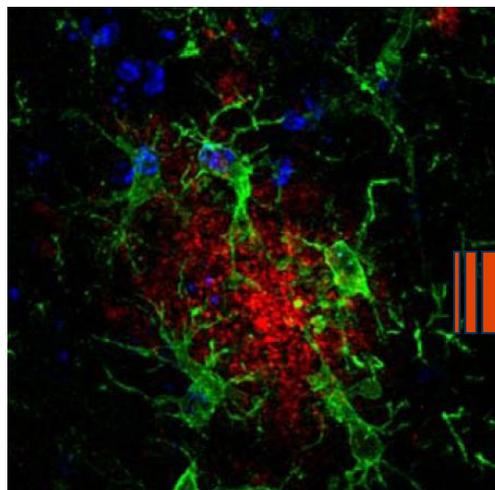
Ciblage

neuro-inflammation

→ aggravation de la maladie

Histologie

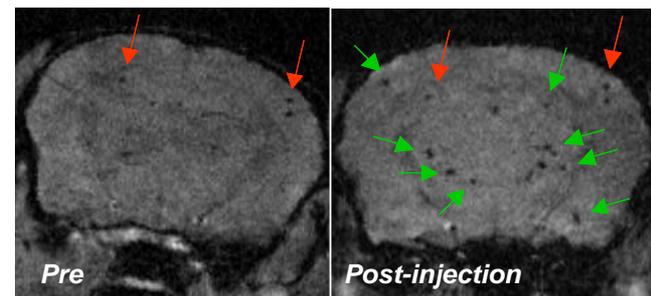
Microglia / A β plaque co-localization



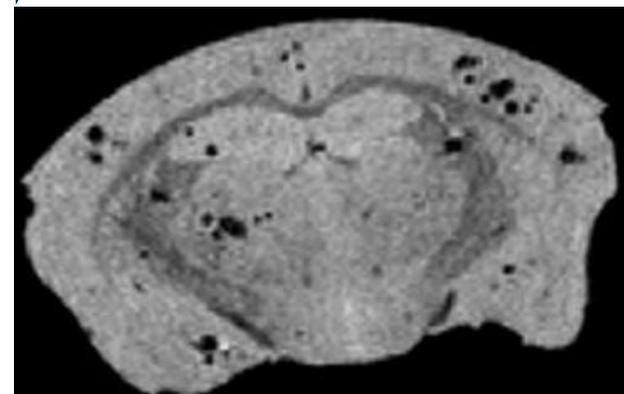
Nucleus, A β plaques, microglia
Simard et al. Neuron 2006

MRI

In vivo



Ex vivo



USPIO
P0904

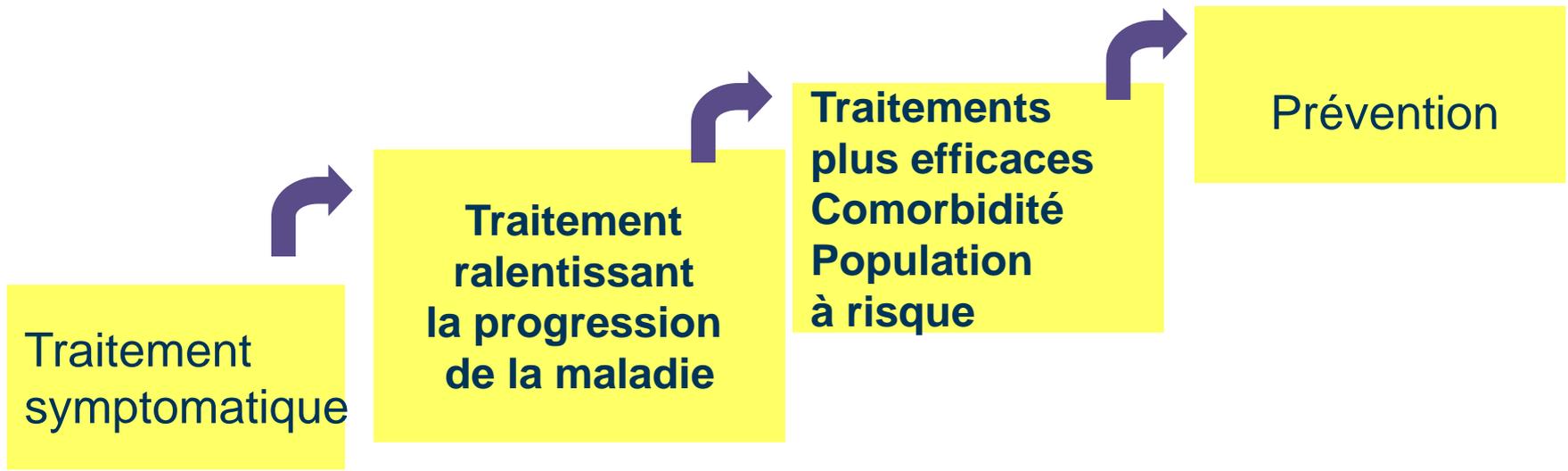
- Phagocytose par les cellules microgliales
- Utilisé pour suivre la progression de la maladie
- Produit de contraste très sensible

Prise en Charge de la Maladie d'Alzheimer

Un objectif ambitieux et atteignable ?



Thérapeutique



Prise en Charge de la Maladie d'Alzheimer

Un objectif ambitieux et atteignable ?



Présent

2015

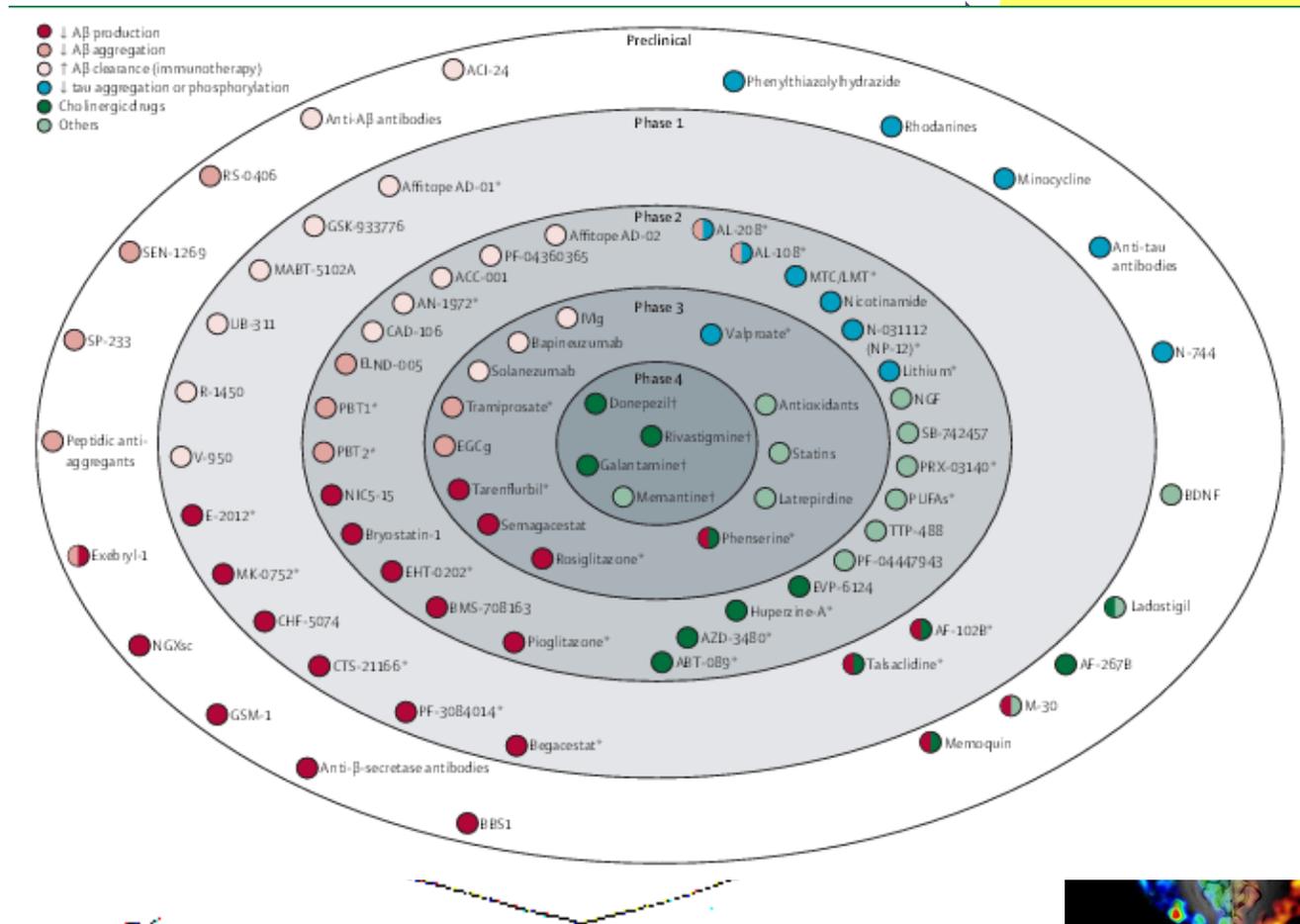
2020

2025

Thérapeutique

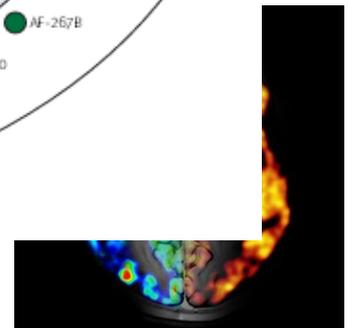
Traitement symptomatique

MRI atrophie
FDG, perfusion



n

ing
s
es



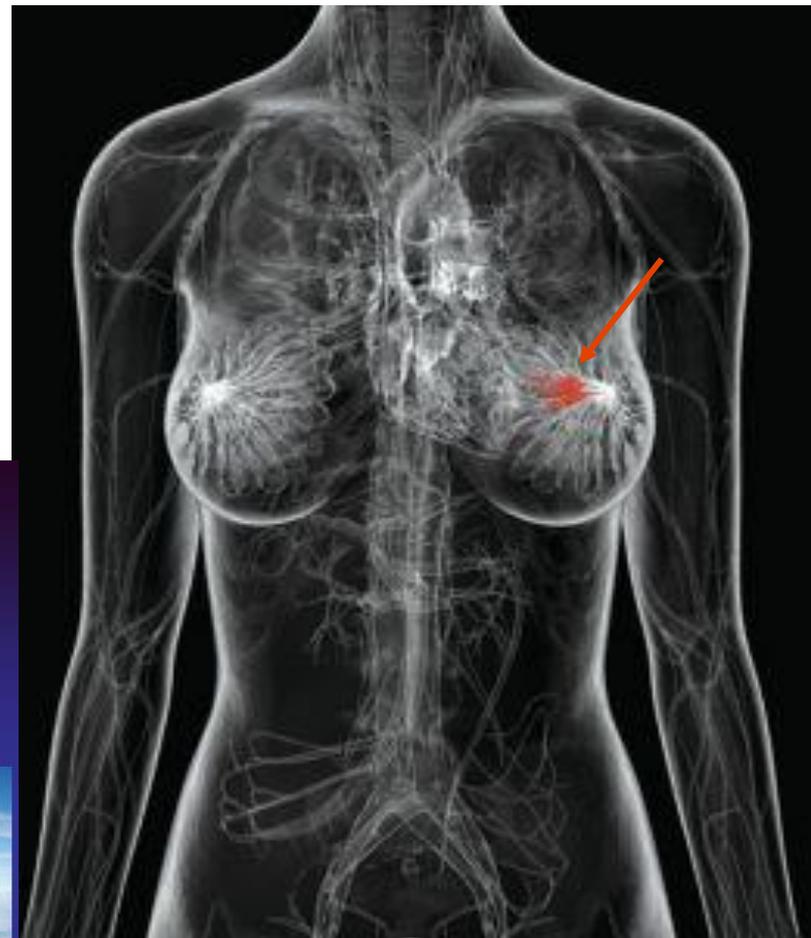
POUR JÉRÔME



**Traité le patient
et non la pathologie !**

Personalised medicines in oncology

From carpet-bombing to precision-guided weapons



LEEM – INCA symposium sept 09

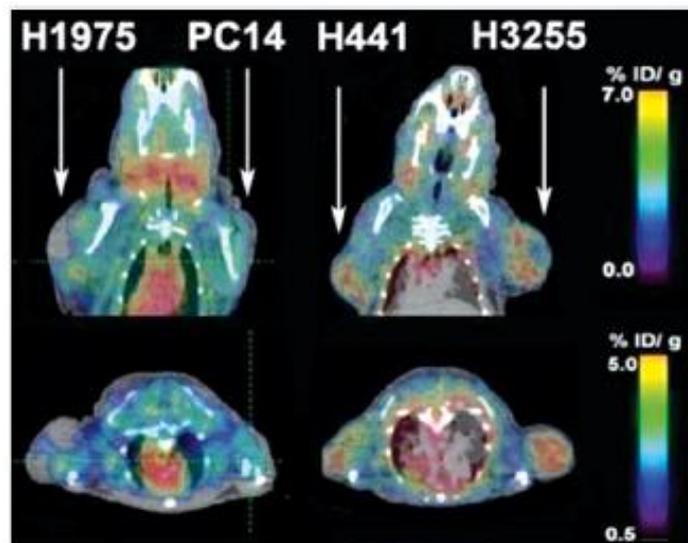
Imagerie moléculaire du récepteur EGFR muté

Ciblage néo-angiogenesis en Imagerie expérimentale



PET Tracer

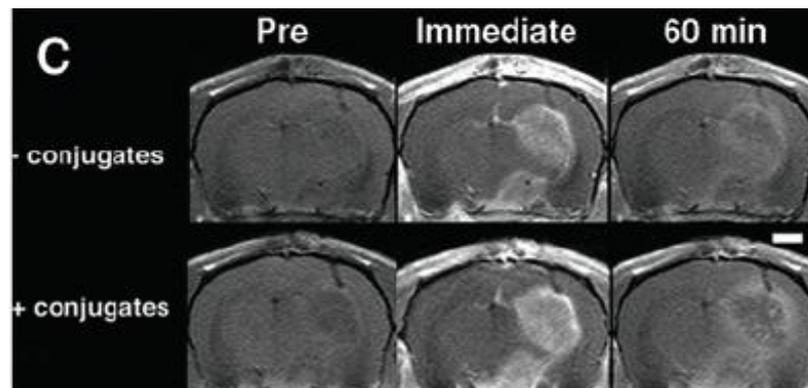
Molecular imaging of active mutant L858R EGF receptor (EGFR) kinase-expressing nonsmall cell lung carcinomas using PET/CT



Yel & al, PNAS, 2011

MRI Tracer

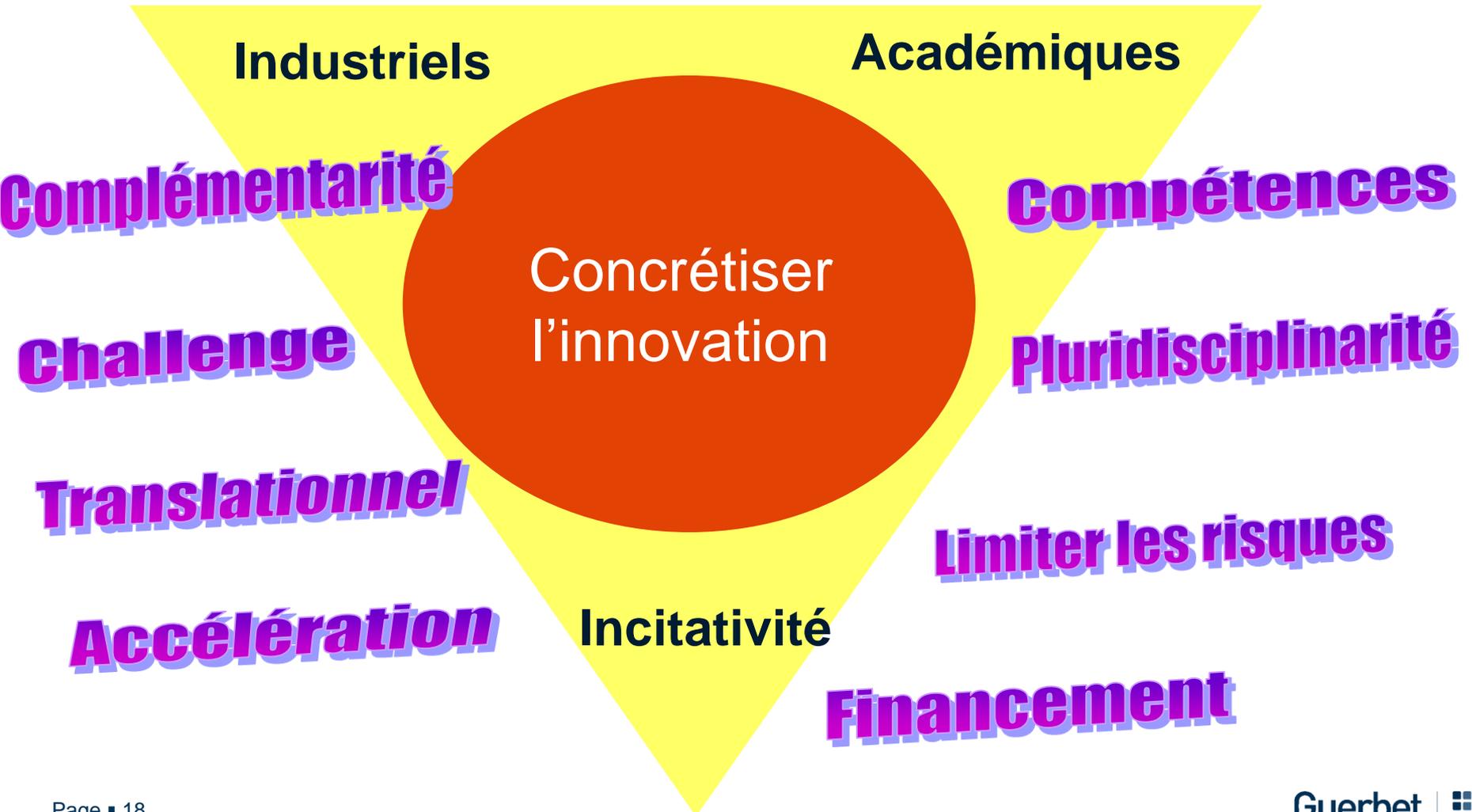
Targeted Signal-Amplifying Enzymes Enhance MRI of EGFR Expression in an Orthotopic Model of Human Glioma



Shazeeb & al, Cancer Research, 2011

Partenariat Public Privé

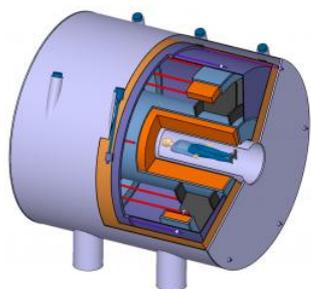
Comment accélérer l'innovation médicale



Iseult : Un consortium franco-allemand IRM à haut champ pour les pathologies neurologiques



WP1



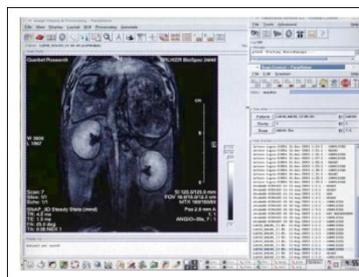
Ultra-high field MRI system operating at 11.7T

- 3 magnet components :
 - Superconducting joints
 - Switches
 - HTS current leads

CEA, Siemens



WP2



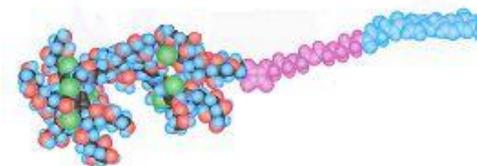
Translational Research to clinical Magnets (7T) :

- Gradient
- Coils
- Parallel excitation
- Real-time scanner control

Siemens, Freiburg, Bruker



WP3

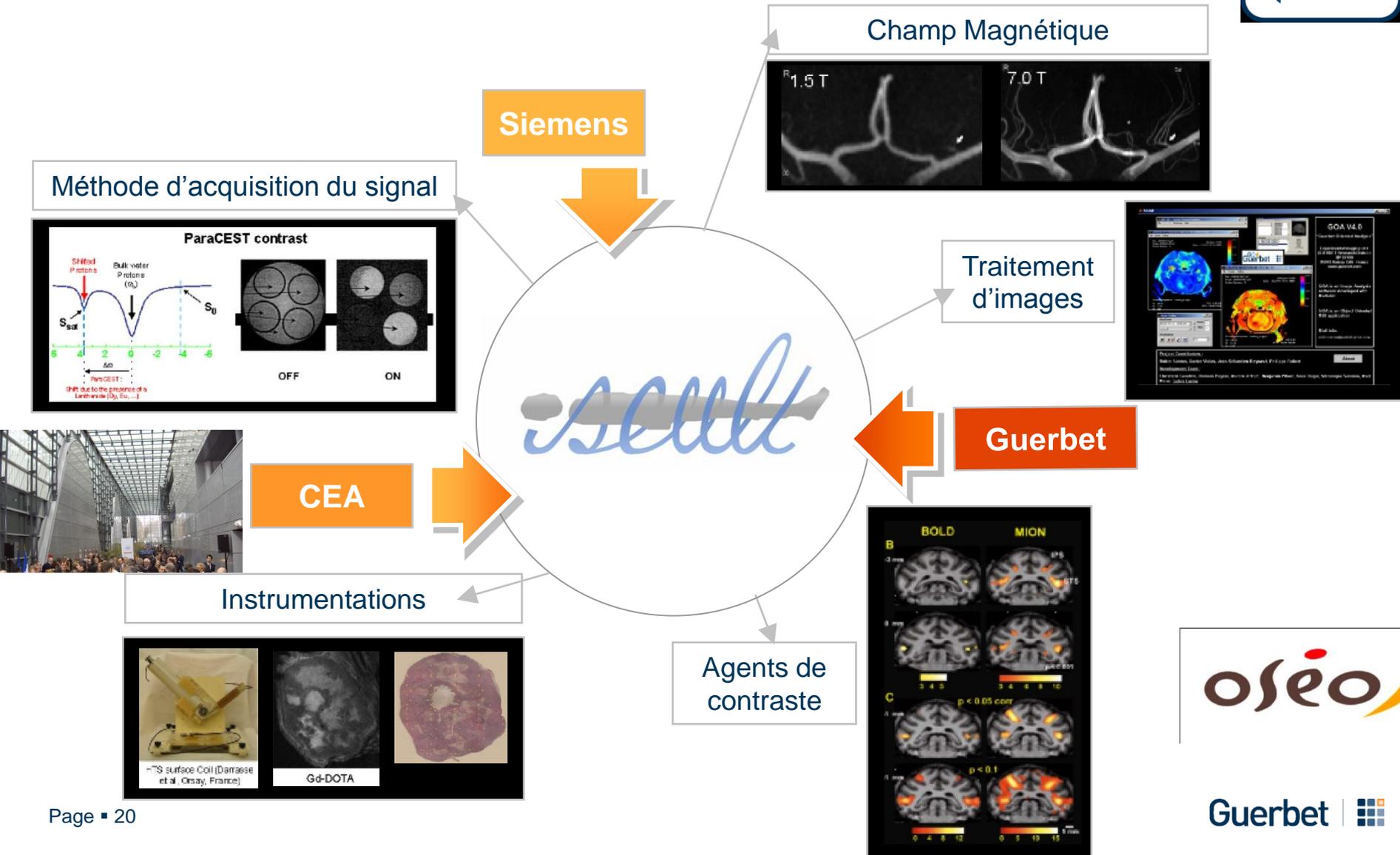


New Contrast media for neurological diseases

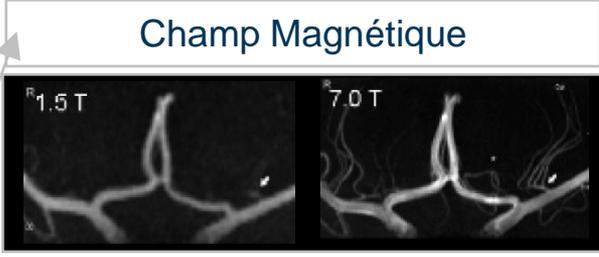
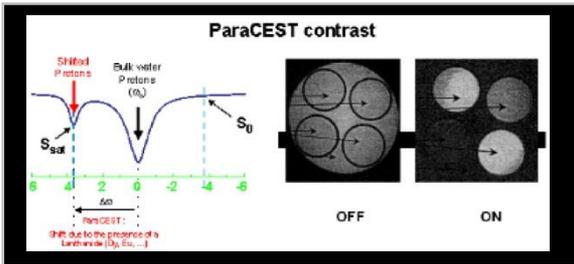
- Alzheimer
- AVC
- Tumeurs au cerveau

Guerbet, CEA

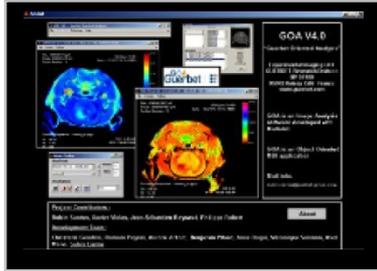
Le projet Iseult - Agents de Contraste Complémentarité des partenaires



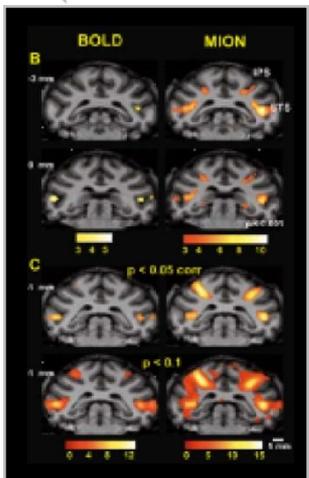
Méthode d'acquisition du signal



Traitement d'images



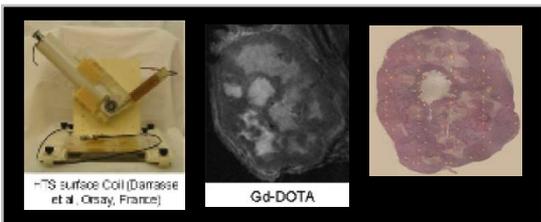
Guerbet



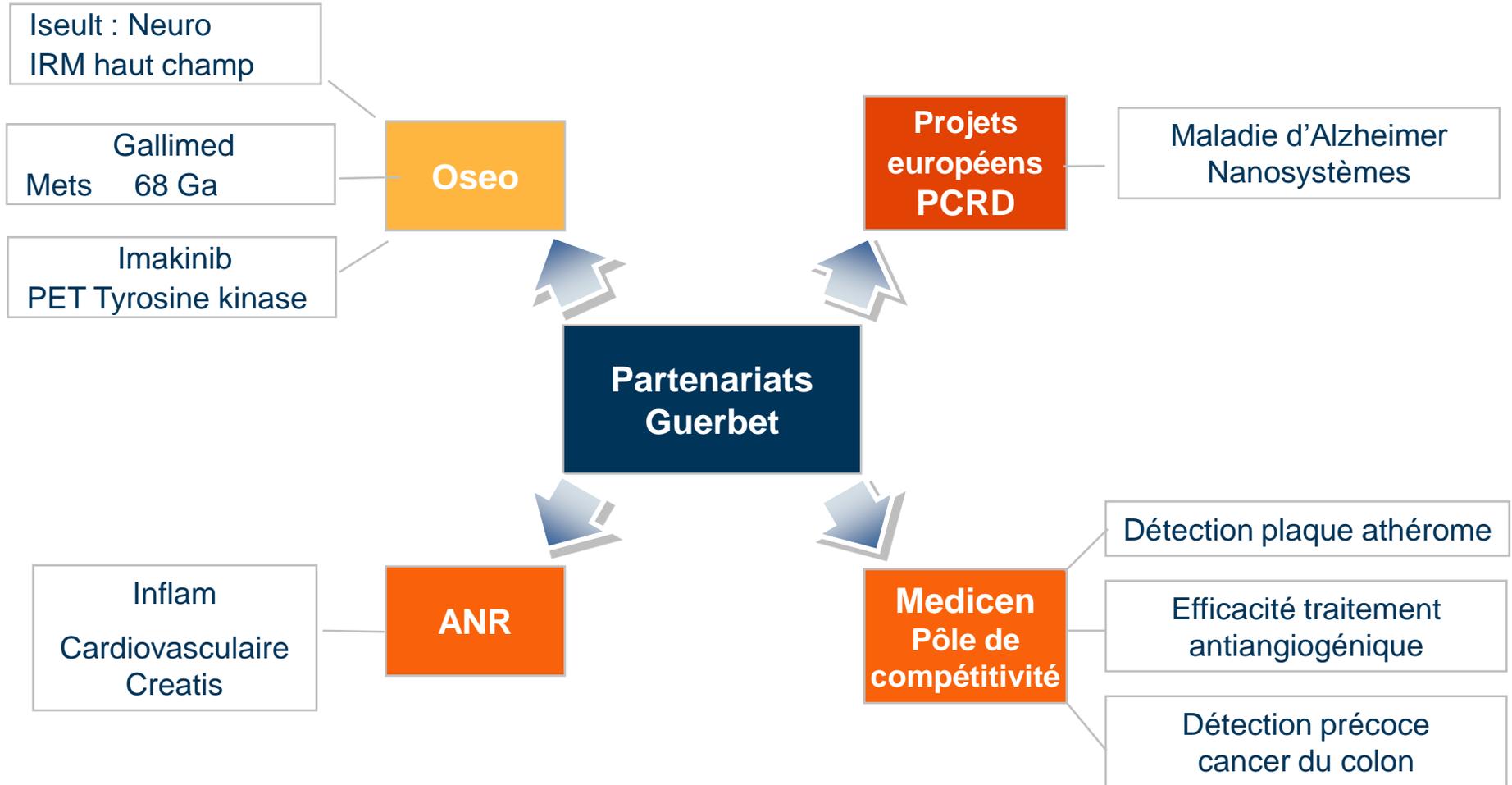
Agents de contraste

Instrumentations

CEA



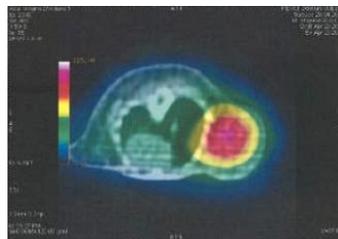
Un travail de recherche en réseau pour accélérer l'innovation





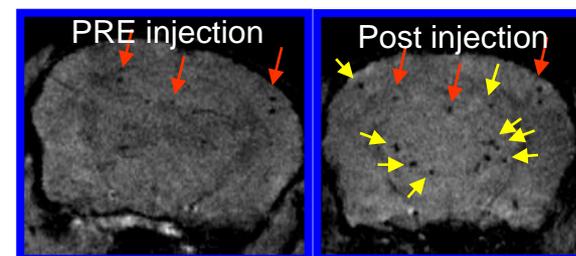
P 03246 : Détection du cancer de l'ovaire en médecine nucléaire

- Radiotracer pour la détection du cancer de l'ovaire en médecine nucléaire

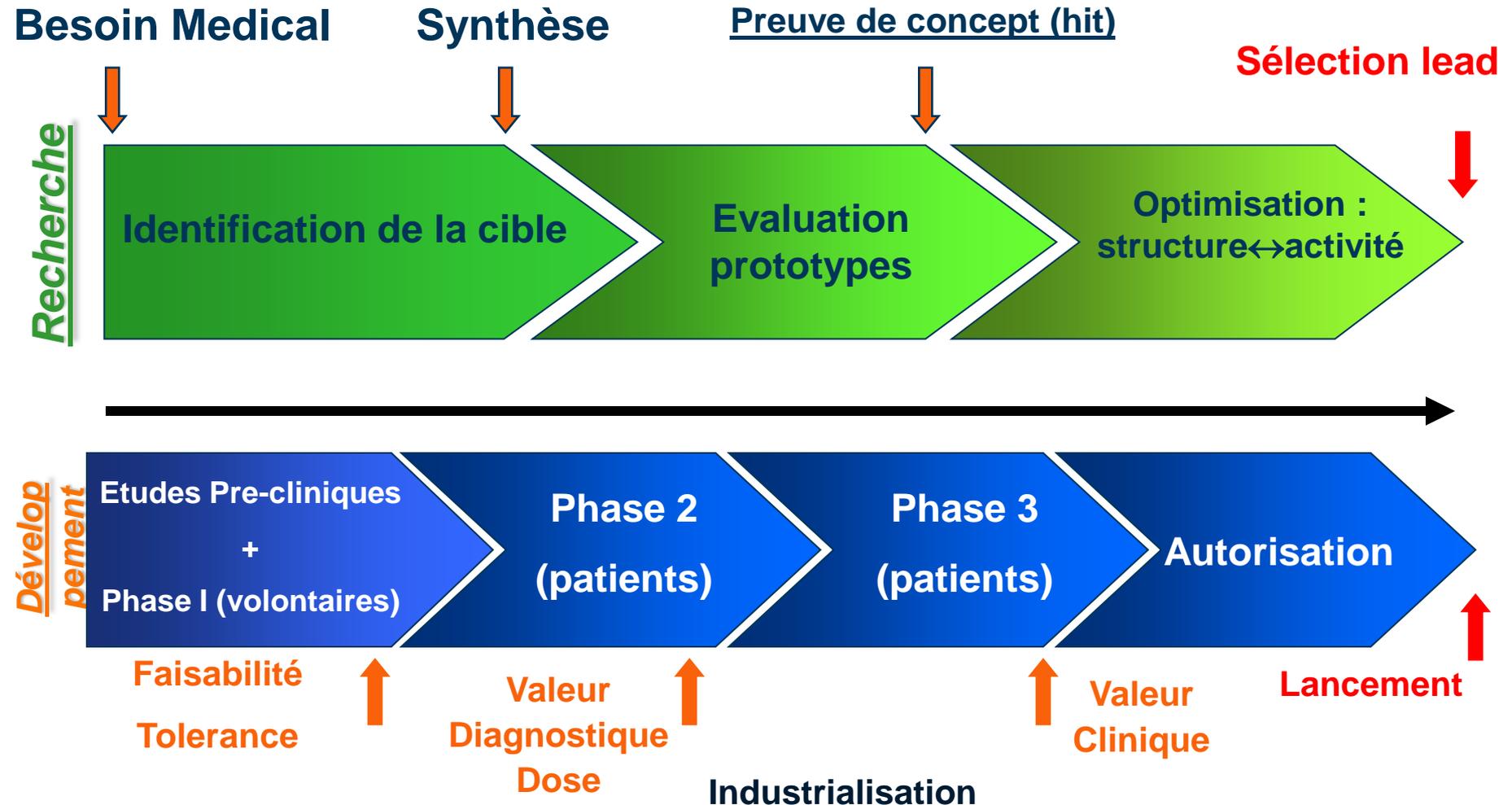


P 904 : Nanoparticules pour l'imagerie de l'inflammation par IRM

- Applications potentielles : athérome, Alzheimer...



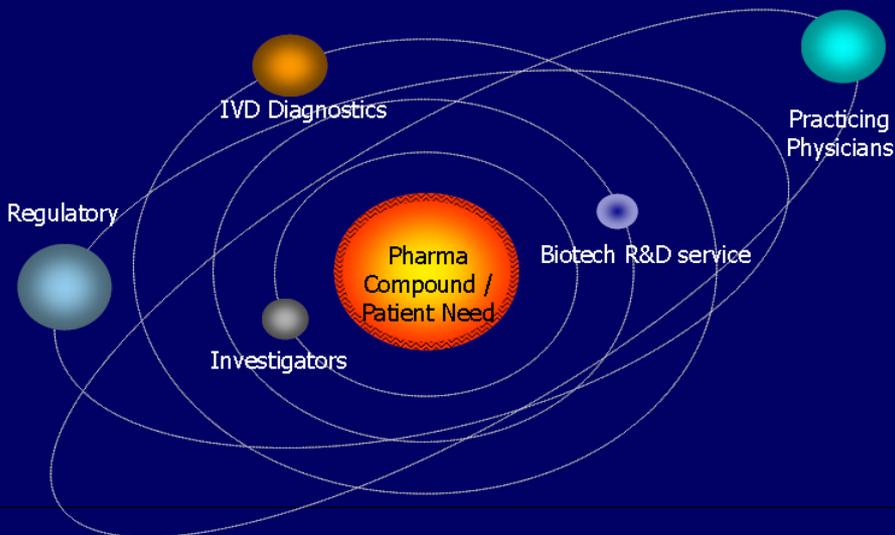
Processus Recherche et Développement d'un agent de contraste



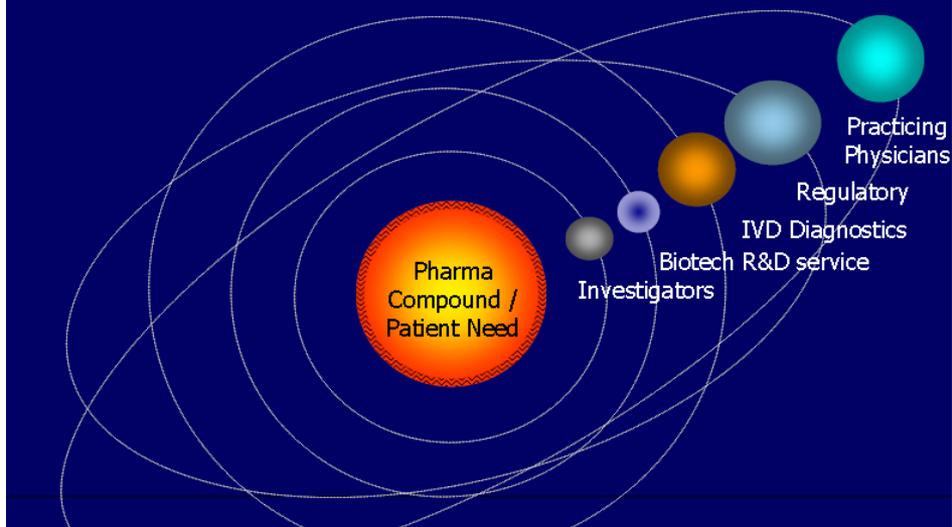
Pluridisciplinarité, Communication, Objectifs communs , standardisation,



Current System of Patient Care Stakeholders Is Not Connected for the Integration of PGx and Diagnostics



Planet Alignment Relevant Communication Order is Key To Delivering Real Global Implementation for PGx



**LEEM – INCA symposium sept 09
Présentation GSK**

ADNI : Un partenariat Public Privé Recherche clinique dans la Maladie d'Alzheimer



ADNI Private Sector Supporters:
20 companies and 2 non-profits

FOUNDATION
FOR THE
National Institutes of Health



Standardisation des protocoles d'imagerie
Cohorte de patients

Financement par National Institute of Aging

Recherche Guerbet – Une équipe pluridisciplinaire

