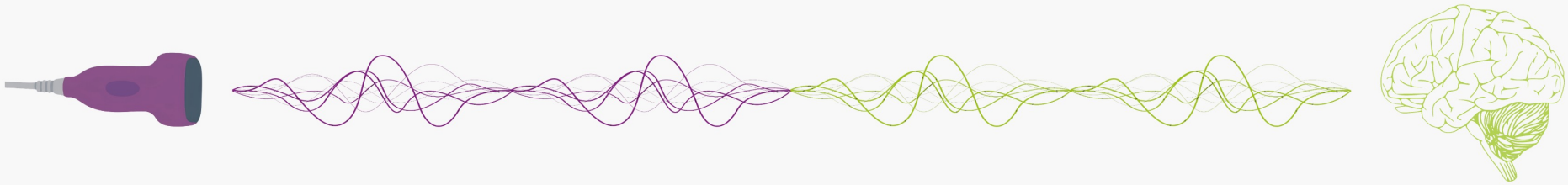
Utilisation des ultrasons focalisés en thérapie génique



Marie-Solenne Felix
Léna Bourcin

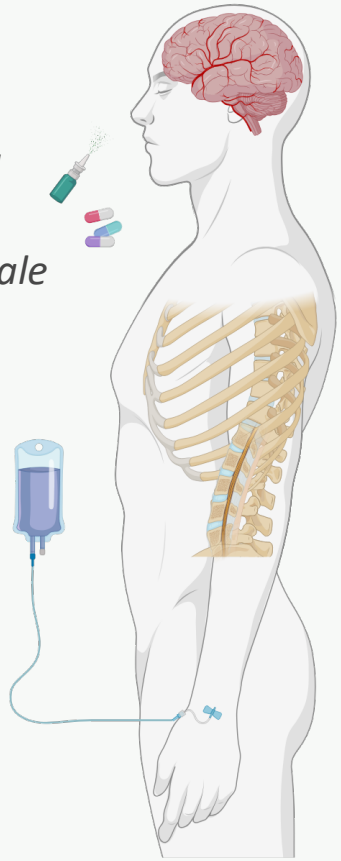
AFSR
Association Française du Syndrome de Rett

Comment traiter les maladies neurologiques ?

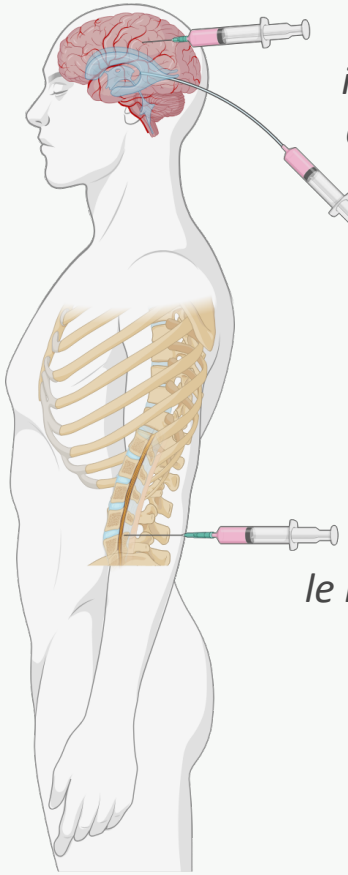
Thérapies non invasives

spray nasal
ou
médication orale

injection
intraveineuse



Thérapies invasives



injection directe
dans le cerveau

injection dans
le liquide céphalorachidien

*Actuellement, les thérapies sont soit **non invasives** soit **invasives** mais dans les 2 cas, la quantité de médicaments capable d'atteindre le cerveau est limitée.*

Pourquoi les traitements n’atteignent pas le cerveau ?



Car il existe une barrière nommée

barrière HÉMATO-ENCÉPHALIQUE

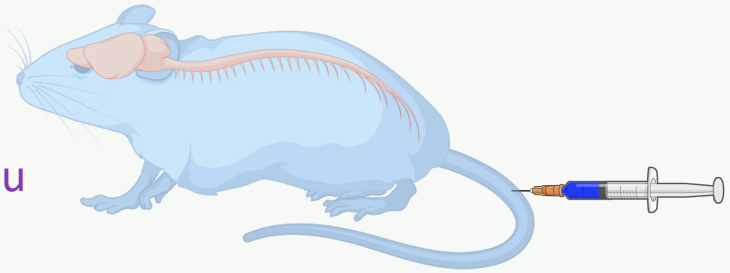
ou BHE.

La découverte de cette BHE !

1885

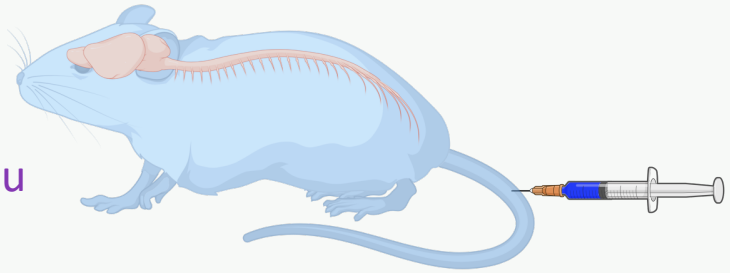
Paul Ehrlich

Injection intraveineuse de bleu

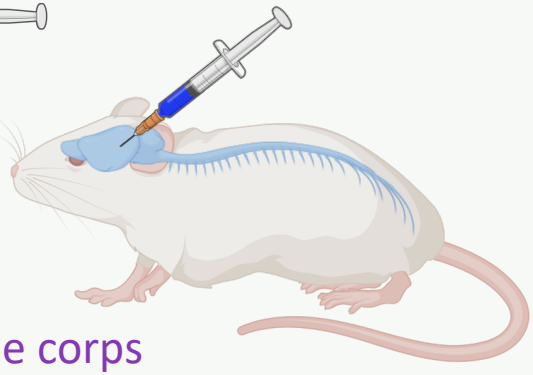


La découverte de cette BHE !

1885
Paul Ehrlich
Injection intraveineuse de bleu

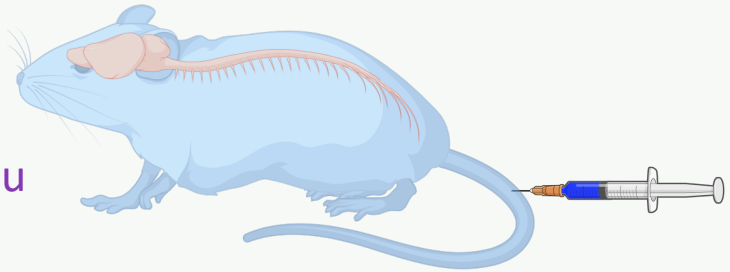


1913
Edwin Goldmann
Injection de bleu dans le LCR
1ère hypothèse d'une barrière physiologique entre le cerveau et le corps

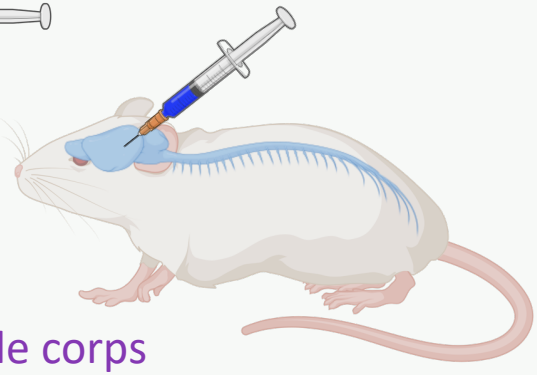


La découverte de cette BHE !

1885
Paul Ehrlich
Injection intraveineuse de bleu



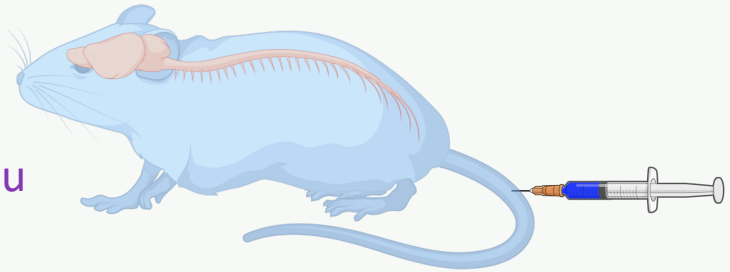
1913
Edwin Goldmann
Injection de bleu dans le LCR
1ère hypothèse d'une barrière physiologique entre le cerveau et le corps

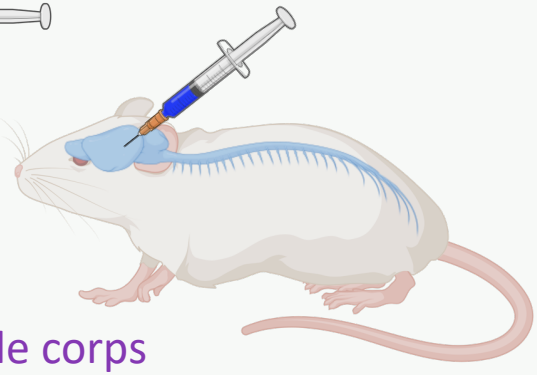


1920
Lisa Stern la nomme barrière hémato-encéphalique

La découverte de cette BHE !

1885
Paul Ehrlich
Injection intraveineuse de bleu

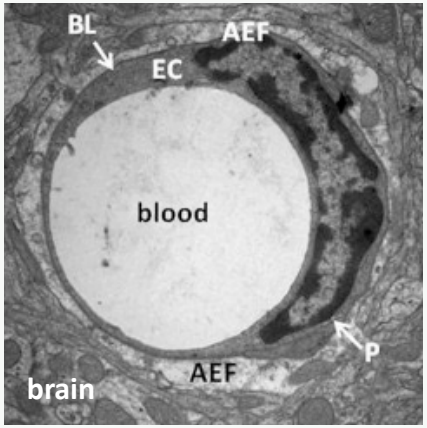




1913
Edwin Goldmann
Injection de bleu dans le LCR
1ère hypothèse d'une barrière physiologique entre le cerveau et le corps

1920
Lisa Stern la nomme barrière hémato-encéphalique

1950s
Microscope électronique:
les cellules endothéliales sont fusionnées ensemble

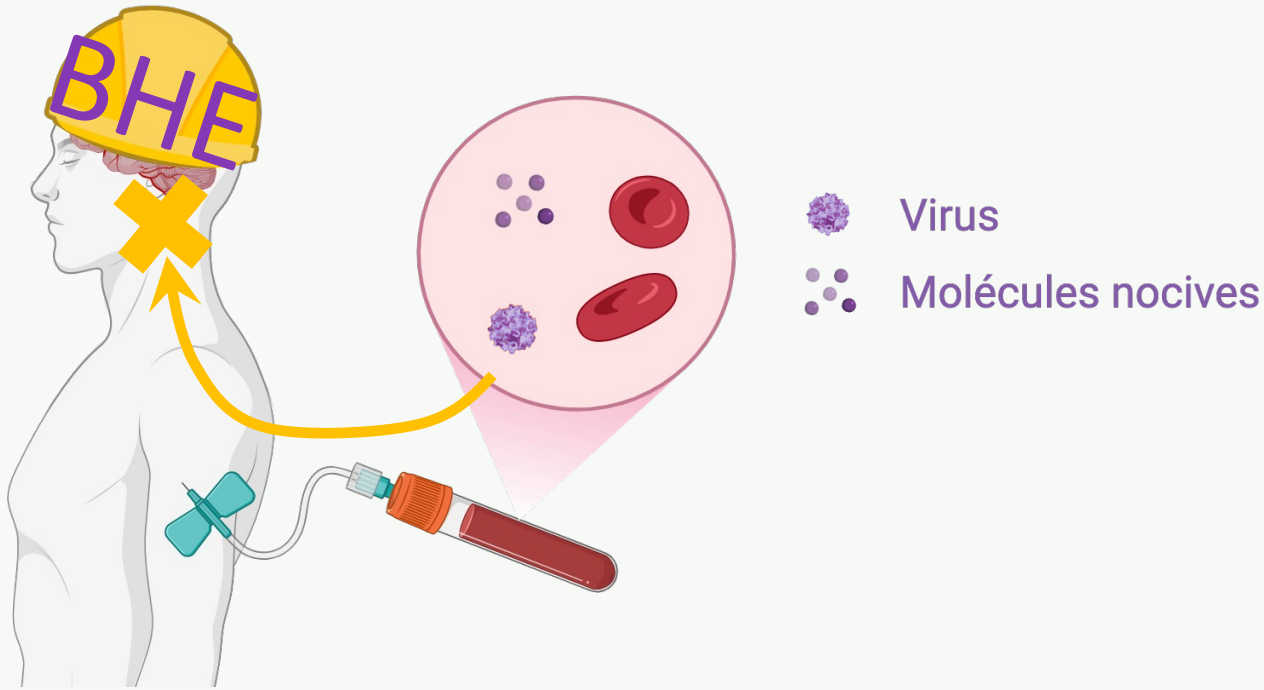


C’est quoi la Barrière Hémato-Encéphalique ou BHE ?

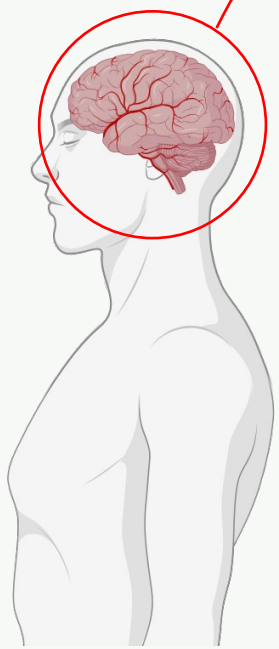
C’est une barrière physique qui empêche des substances nocives présentes dans le sang d’accéder au cerveau.

Elle protège donc le cerveau.

<u>Mais</u> elle bloque également les médicaments.

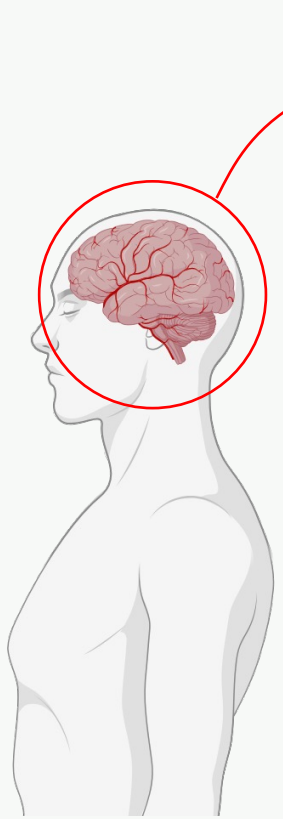


C’est quoi la Barrière Hémato-Encéphalique ou BHE ?

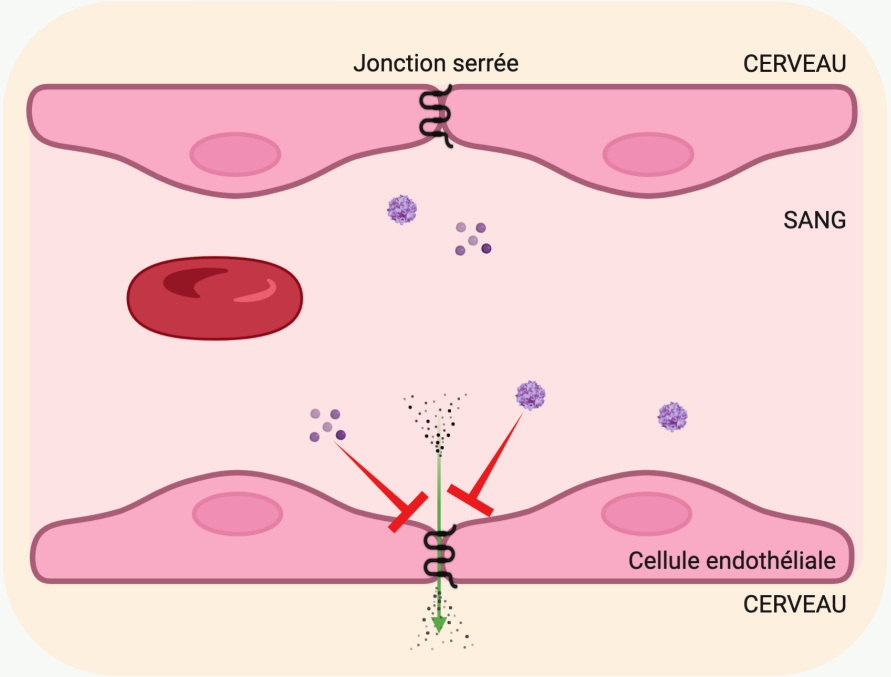




C’est quoi la Barrière Hémato-Encéphalique ou BHE ?







Elle est formée par les jonctions serrées présentes entre les cellules endothéliales composant la paroi des vaisseaux sanguins irriguant le cerveau.

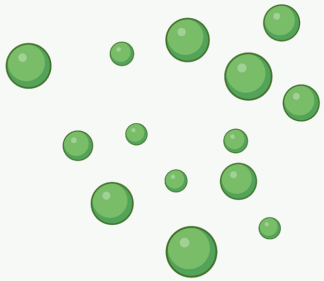
La BHE est essentielle au bon fonctionnement du SNC

*Pourtant elle représente un **challenge important***
pour délivrer les agents thérapeutiques au cerveau.

Comment franchir la barrière hémato-encéphalique ?

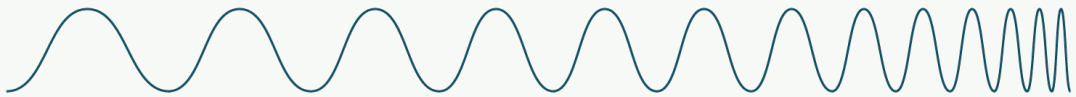
Utilisation des ultrasons focalisés et de l'injection de microbulles de gaz inerte.





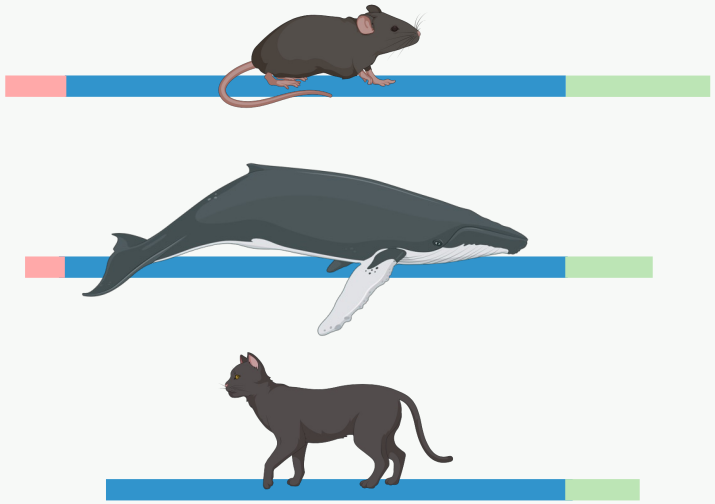
C’est quoi un ultrason ?





INFRASONS	Fréquences sonores audibles par l’oreille humaine	ULTRASONS

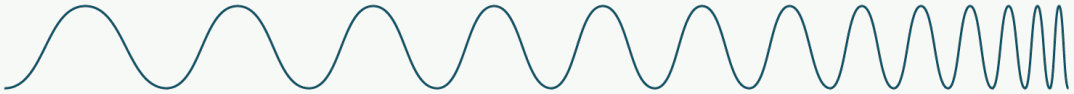
20 Hz — 20 kHz



C’est quoi un ultrason ?

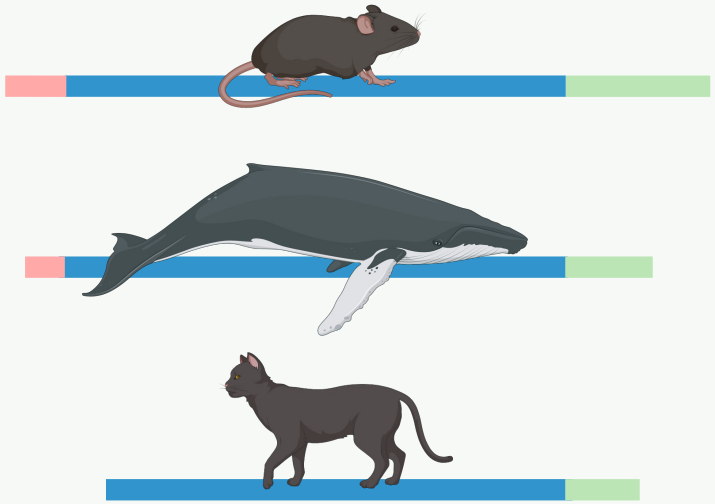


fréquence sonore



INFRASONS | Fréquences sonores audibles par l’oreille humaine | ULTRASONS

20 Hz — 20 kHz

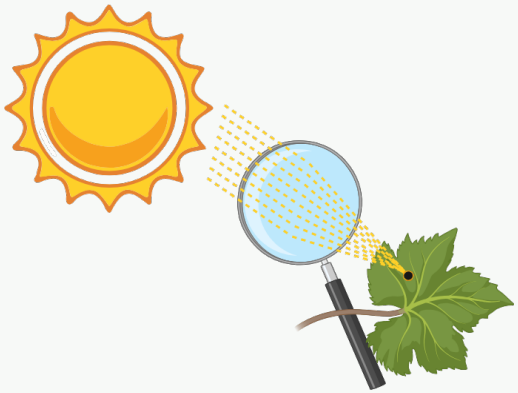




*Les ultrasons **non focalisés** sont utilisés en imagerie médicale (échographie).*

C’est quoi un ultrason focalisé ?

Le principe fondamental est comparable à l'utilisation d'une loupe pour focaliser les rayons du soleil en un point unique afin de percer une feuille.



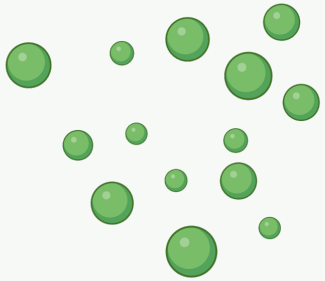
Une lentille acoustique permet de ***concentrer plusieurs faisceaux d'ultrasons*** *sur une cible située au plus profond du corps, avec une précision extrême.*



Mais comment une onde sonore peut-elle modifier la BHE ?



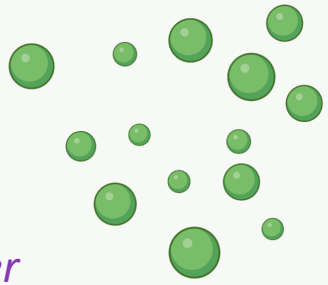
*L'utilisation des ultrasons focalisés **doit être couplée** à l'injection de microbulles d'hexafluorure de soufre (gaz inerte) dans le sang.*



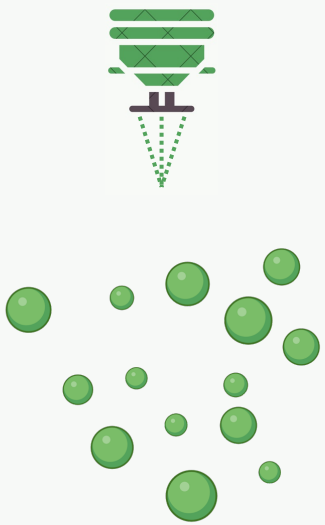
Mais comment une onde sonore peut-elle modifier la BHE ?

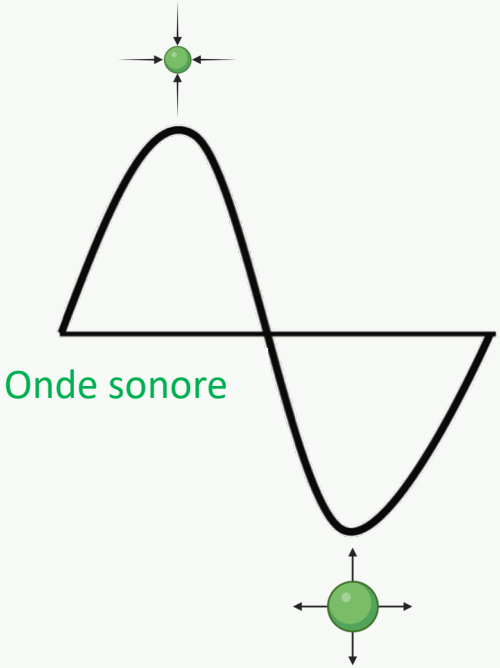


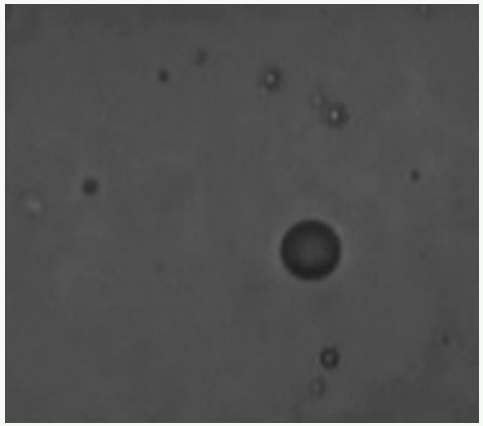
*L'utilisation des ultrasons focalisés **doit être couplée** à l'injection de microbulles d'hexafluorure de soufre (gaz inerte) dans le sang.*



L'application des ultrasons focalisés sur les microbulles va les faire osciller sous l'effet des variations de pression de l'onde ultrasonore.







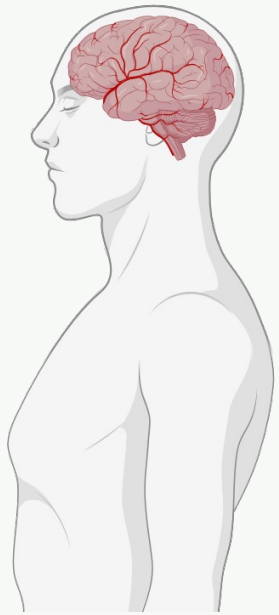
On parle de phénomène de CAVITATION.

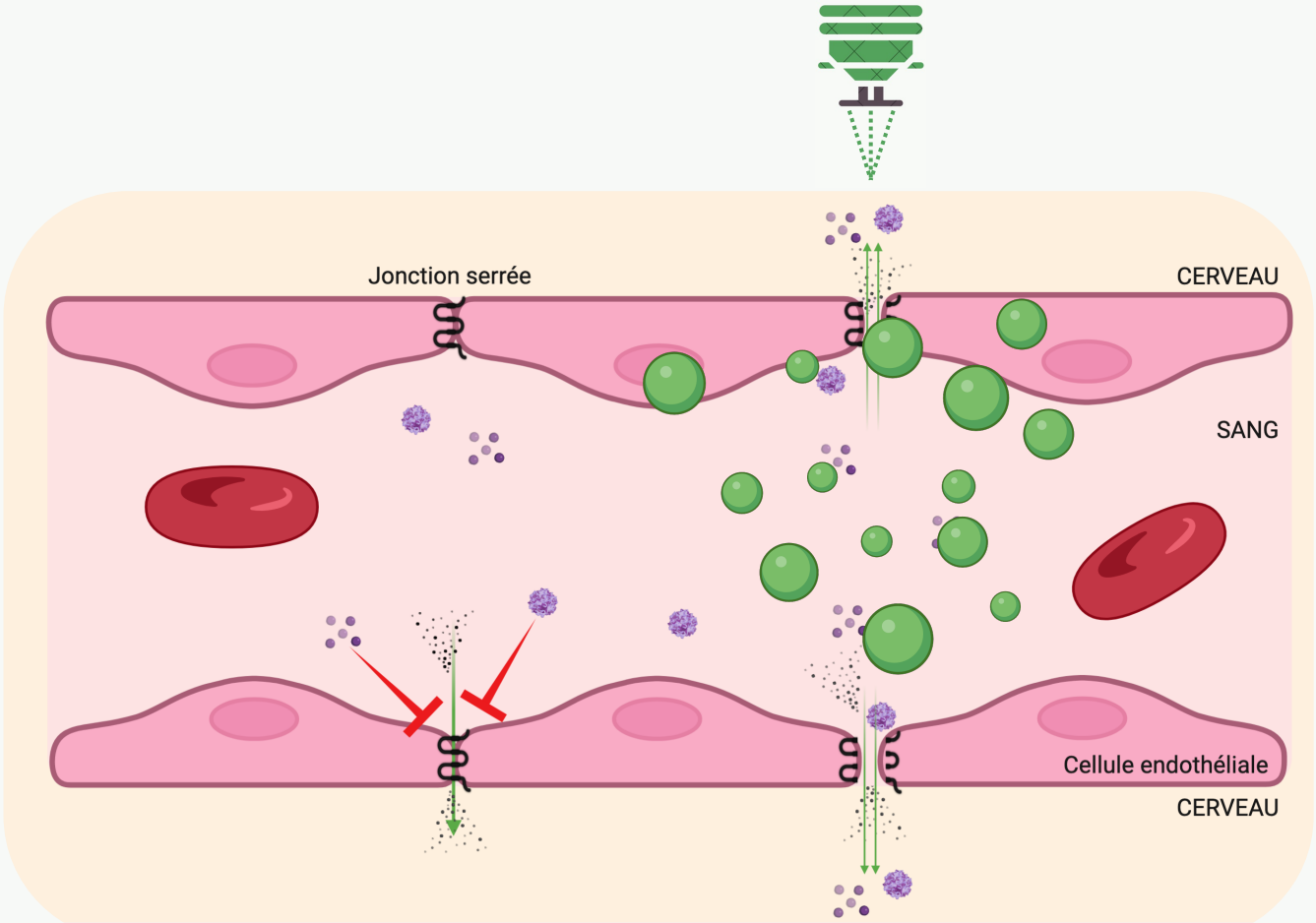
adapted from Escoffre et al., 2015

Comment ça fonctionne ?

Il faut - *l'injection des microbulles dans le sang*

- *l'application des ultrasons focalisés sur ces microbulles*



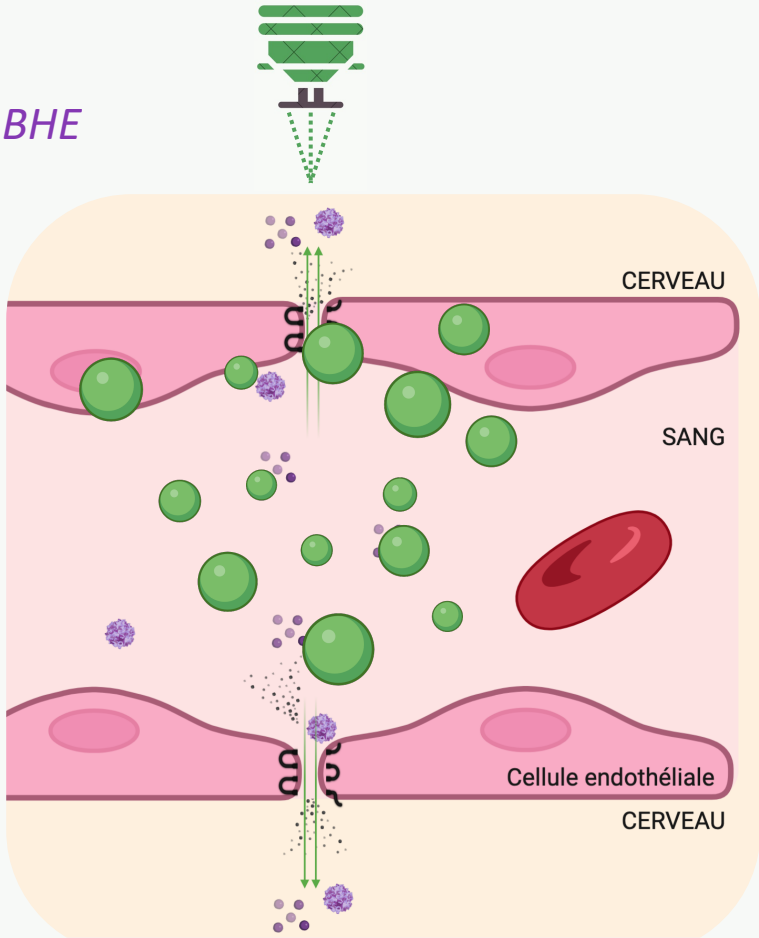


Comment passe-t-on de la cavitation à l'ouverture de la BHE ?

La cavitation des microbulles entraîne des contraintes mécaniques sur les jonctions serrées entre les cellules endothéliales formant la paroi des vaisseaux sanguins.

Cela augmente temporairement la perméabilité de la BHE et permet le passage de substances qui normalement ne peuvent pas la traverser.

Cette perméabilisation est transitoire.



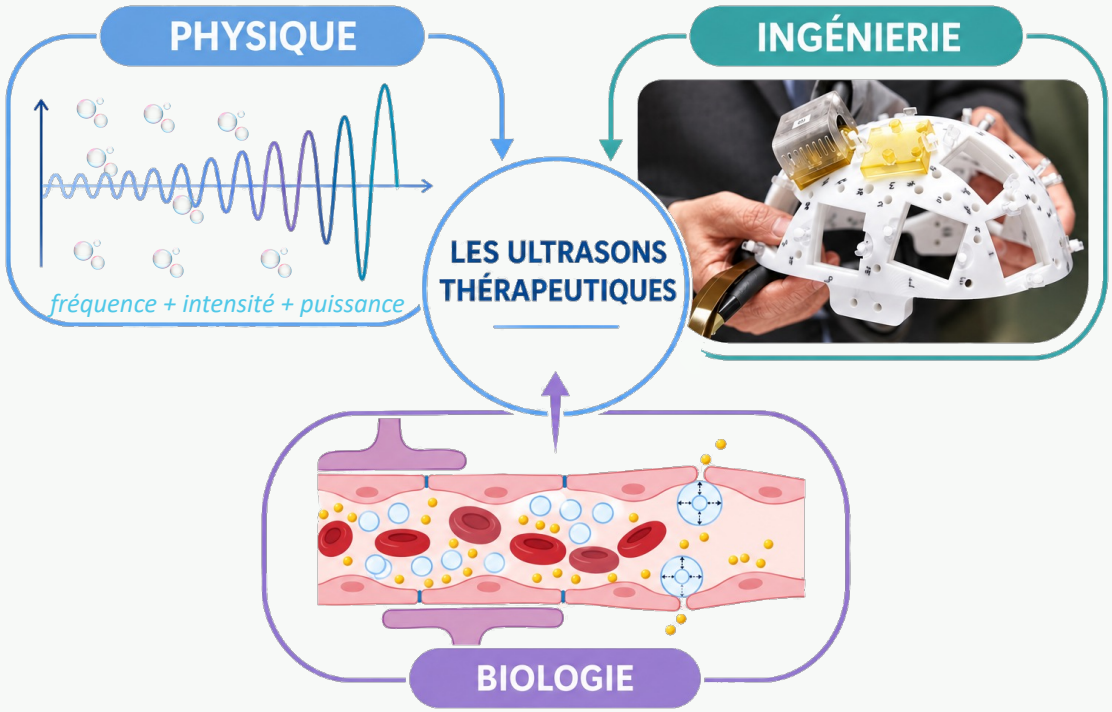


Ainsi, grâce à des ondes sonores imperceptibles pour notre oreille,
il devient possible d'agir temporairement sur la BHE que l'on pensait infranchissable.

FOCUSED
ULTRASOUND
FOUNDATION

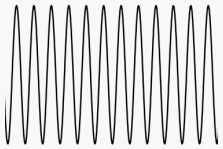
Un ultrason focalisé est le son le plus puissant
que vous n'entendrez jamais,
mais un son qui pourrait vous sauver la vie.

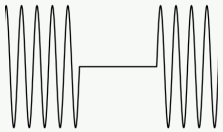
C’est quoi les ultrasons thérapeutiques ?



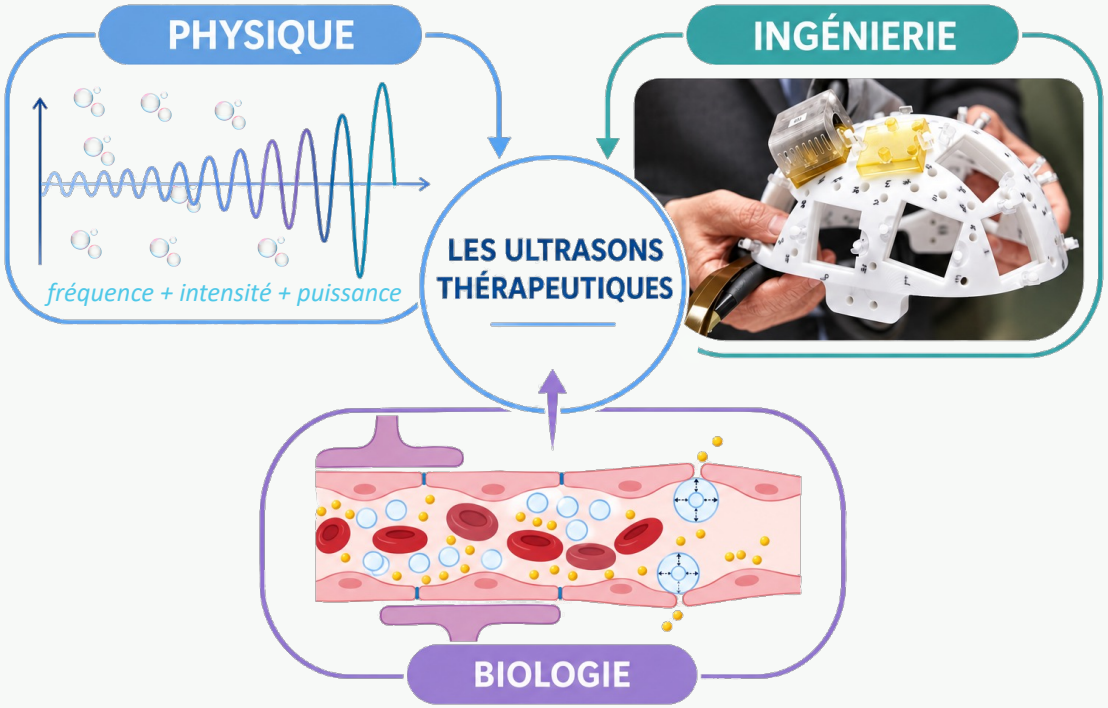
C’est quoi les ultrasons thérapeutiques ?

continue





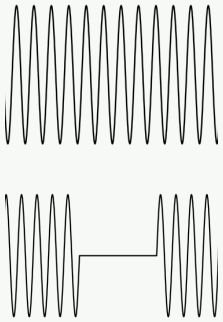
pulsée



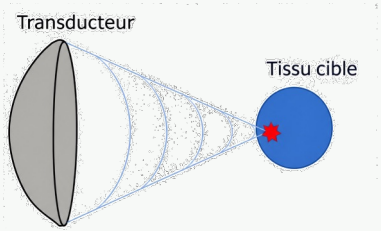
C’est quoi les ultrasons thérapeutiques ?



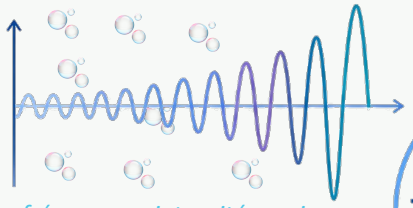
continue



pulsée



PHYSIQUE

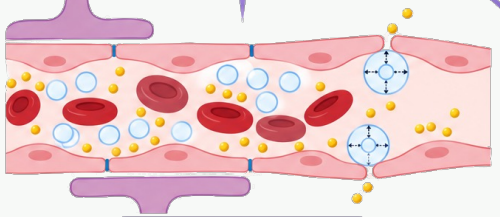


fréquence + intensité + puissance

INGÉNIERIE



LES ULTRASONS THÉRAPEUTIQUES



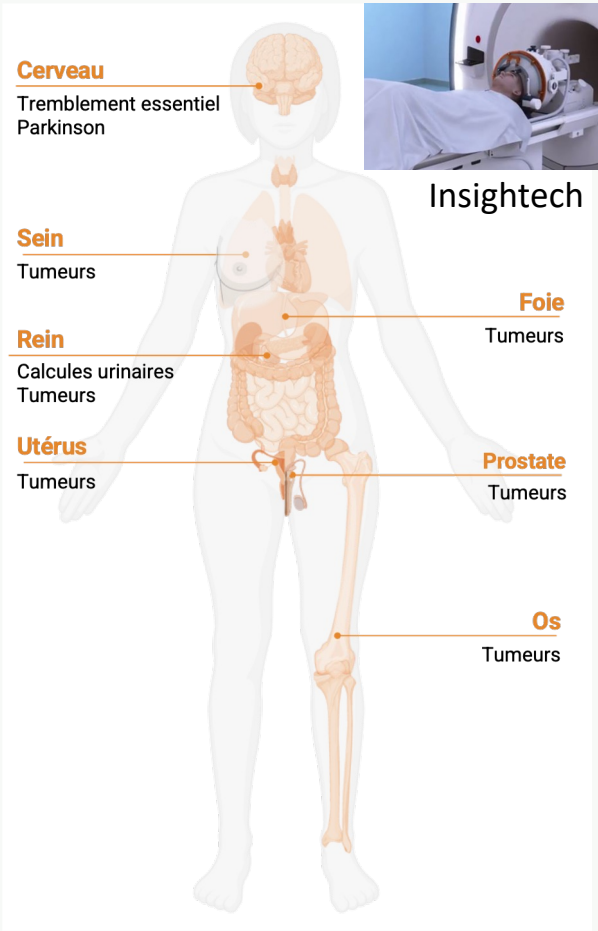
BIOLOGIE

Les ultrasons focalisés sont utilisés chez l'Homme

À haute intensité

Objectif destructif

Chauffer Fragmenter



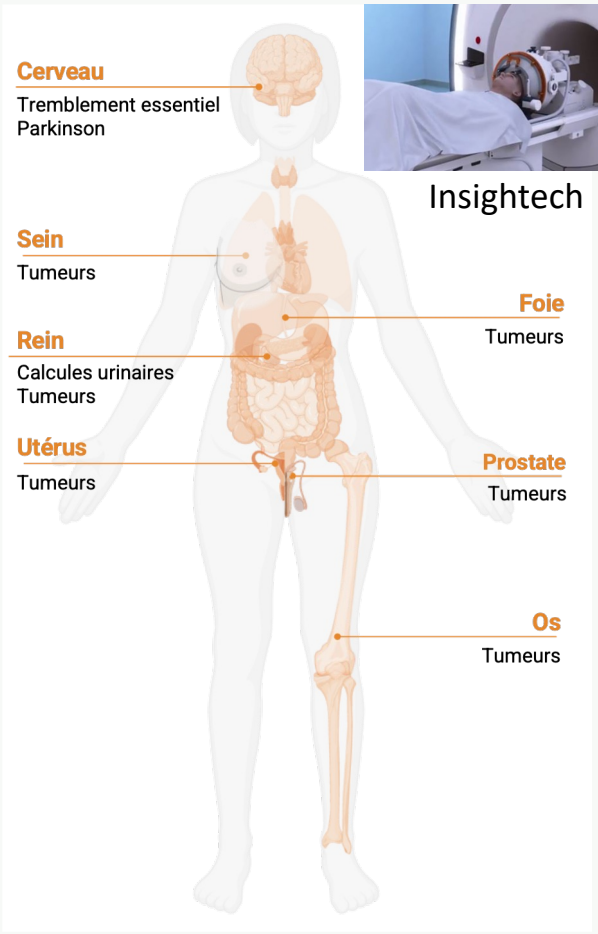
Insightech

Les ultrasons focalisés sont utilisés chez l'Homme

À haute intensité

Objectif destructif

Chauffer Fragmenter

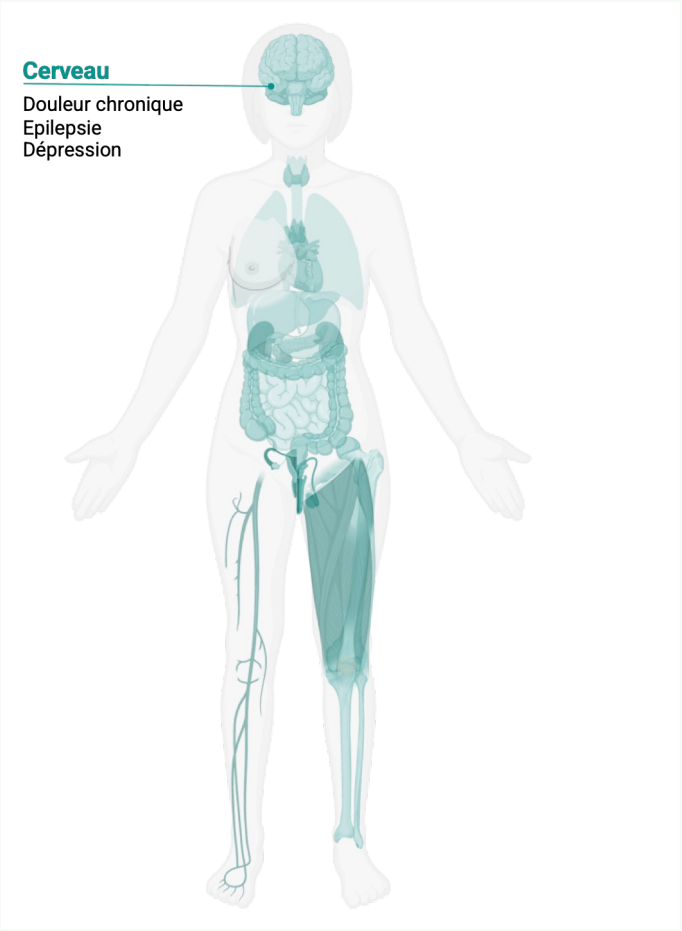


Insightech

À faible intensité

Objectif modulatoire

Sans microbulle

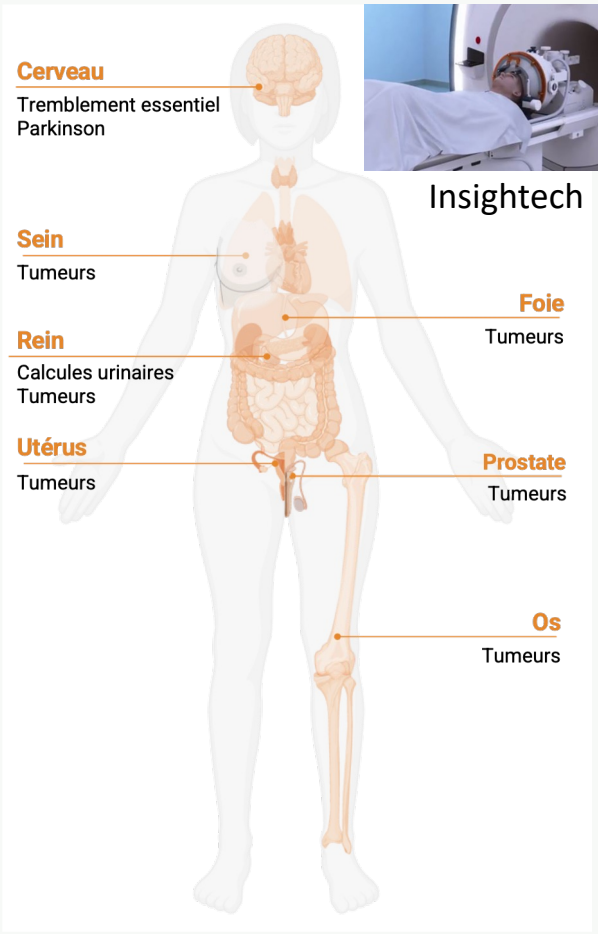


Les ultrasons focalisés sont utilisés chez l'Homme

À haute intensité

Objectif destructif

Chauffer Fragmenter



Insightech

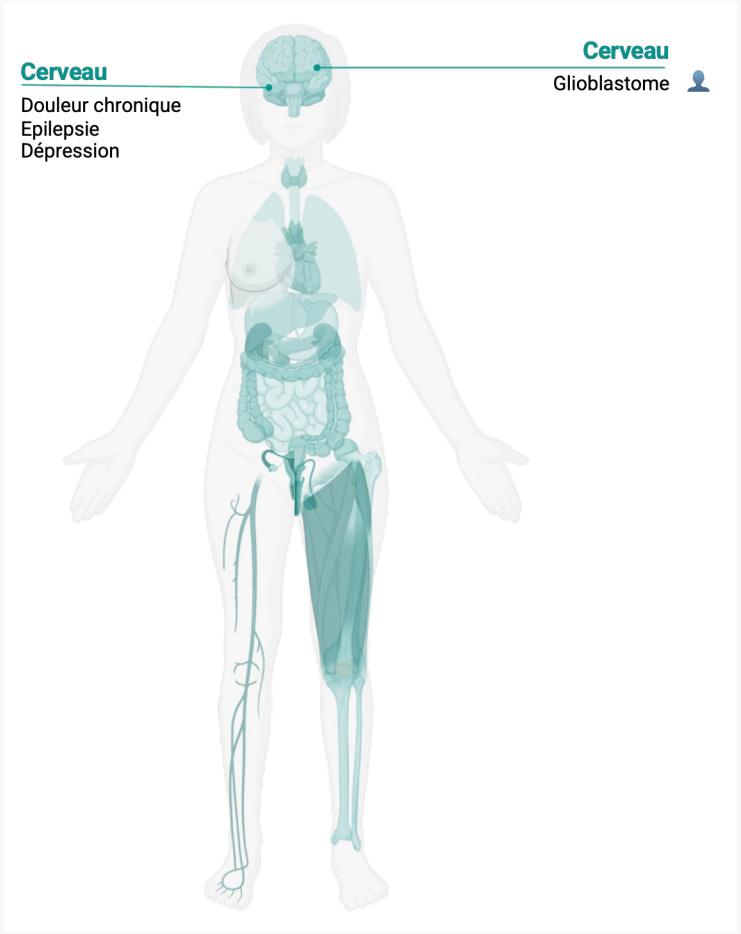
À faible intensité

Objectif modulatoire

Sans microbulle

Objectif ouverture transitoire

Avec microbulles
+ traitement





Sonocloud

Les ultrasons focalisés sont utilisés en préclinique

À haute intensité

Objectif destructif

Chauffer Fragmenter



Insightech

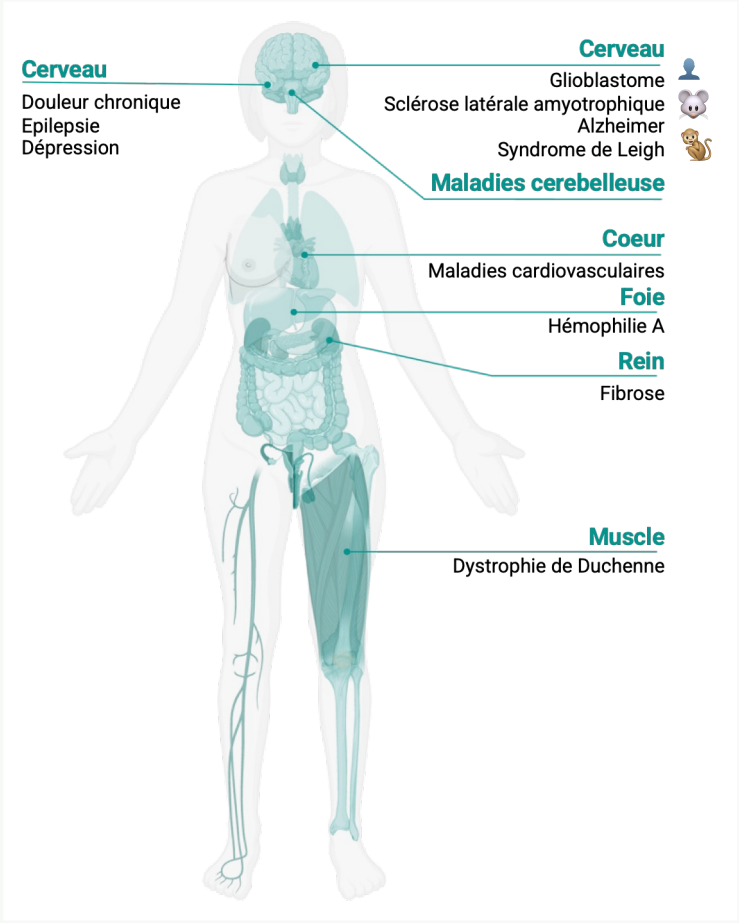
À faible intensité

Objectif modulatoire

Sans microbulle

Objectif ouverture transitoire

Avec microbulles
+ traitement





Sonocloud

Non invasives

Quelles sont les limites ?



La sécurité

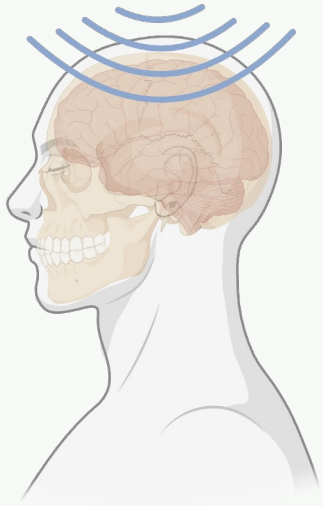
Niveau	Démontré chez l'humain ?	Exemple	Année
Petite région	✅	Hippocampe, cortex moteur	2018
Petite région + traitement	✅	Glioblastome	2019
Grande région	✅	~21 cm^3 de cortex frontal bilatéral	2021
Plusieurs régions	✅	Hippocampe + frontal + pariétal	2023
Plusieurs régions + traitement	✅	Maladie d'Alzheimer	2024 (3 patients)
Cerveau entier	❌	Encore préclinique	🐭 🐒
Cerveau entier + thérapie génique	❌❌		

Quelles sont les limites ?

La sécurité

Niveau	Démontré chez l'Humain ?	Exemple	Année
Petite région	✅	Hippocampe, cortex moteur	2018
Petite région + traitement	✅	Glioblastome	2019
Grande région	✅	~21 cm³ de cortex frontal bilatéral	2021
Plusieurs régions	✅	Hippocampe + frontal + pariétal	2023
Plusieurs régions + traitement	✅	Maladie d'Alzheimer	2024 (3 patients)
Cerveau entier	❌	Encore préclinique	🐭🐒
Cerveau entier + thérapie génique	❌❌		

Le passage de l'air et l'os

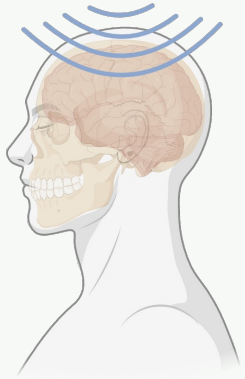


Quelles sont les limites ?

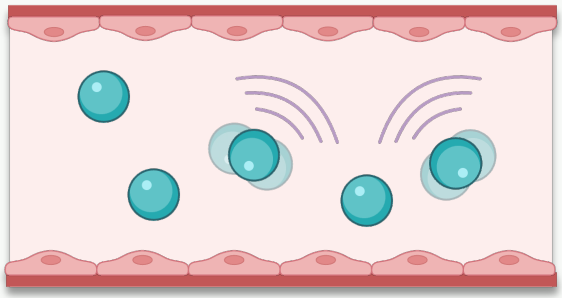
La sécurité

Niveau	Démontré chez l'Humain ?	Exemple	Année
Petite région	✅	Hippocampe, cortex moteur	2018
Petite région + traitement	✅	Glioblastome	2019
Grande région	✅	~21 cm³ de cortex frontal bilatéral	2021
Plusieurs régions	✅	Hippocampe + frontal + pariétal	2023
Plusieurs régions + traitement	✅	Maladie d'Alzheimer	2024 (3 patients)
Cerveau entier	❌	Encore préclinique	🐭 🐒
Cerveau entier + thérapie génique	❌❌		

Le passage de l'air et l'os



La stabilité des microbulles



Les ultrasons focalisés en image



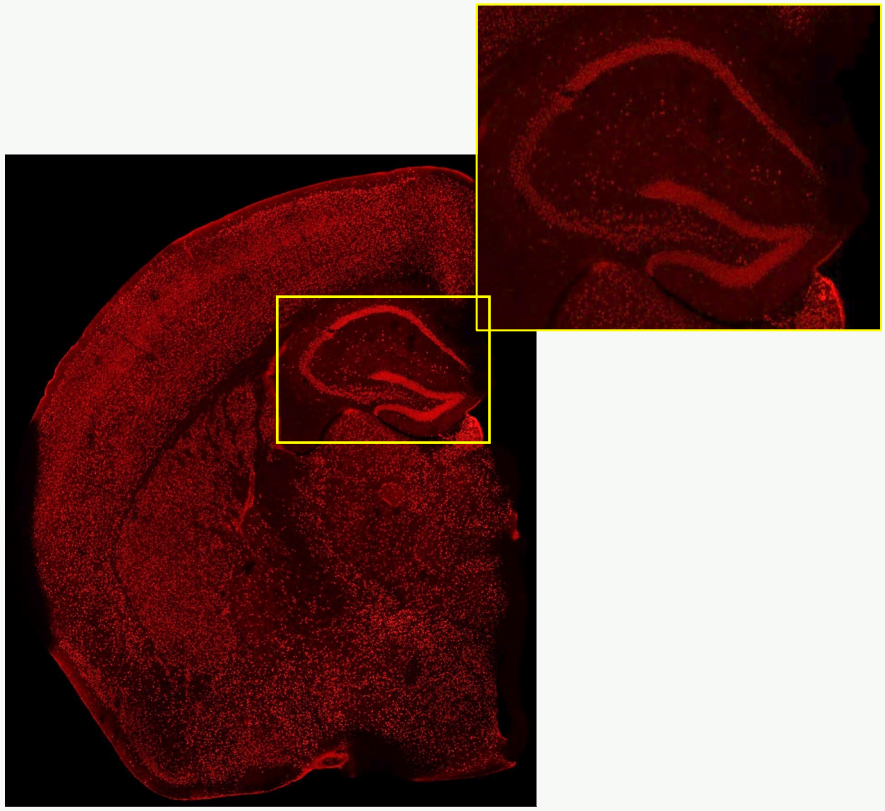
- Traitement de souris KO (sans Mecp2) avec ou sans ultrasons focalisés

Les ultrasons focalisés en image

- Traitement de souris KO (sans Mecp2) avec ou sans ultrasons focalisés

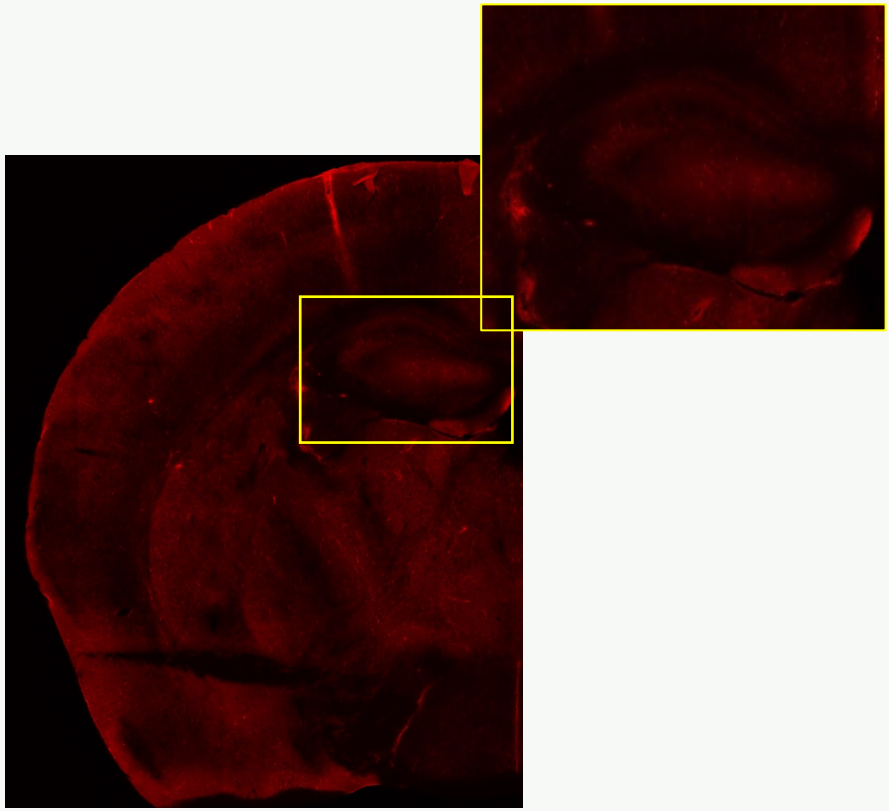
Souris saine

Mecp2 dans toutes les cellules



Souris KO malade

Mecp2 dans aucune cellule



Les ultrasons focalisés en image

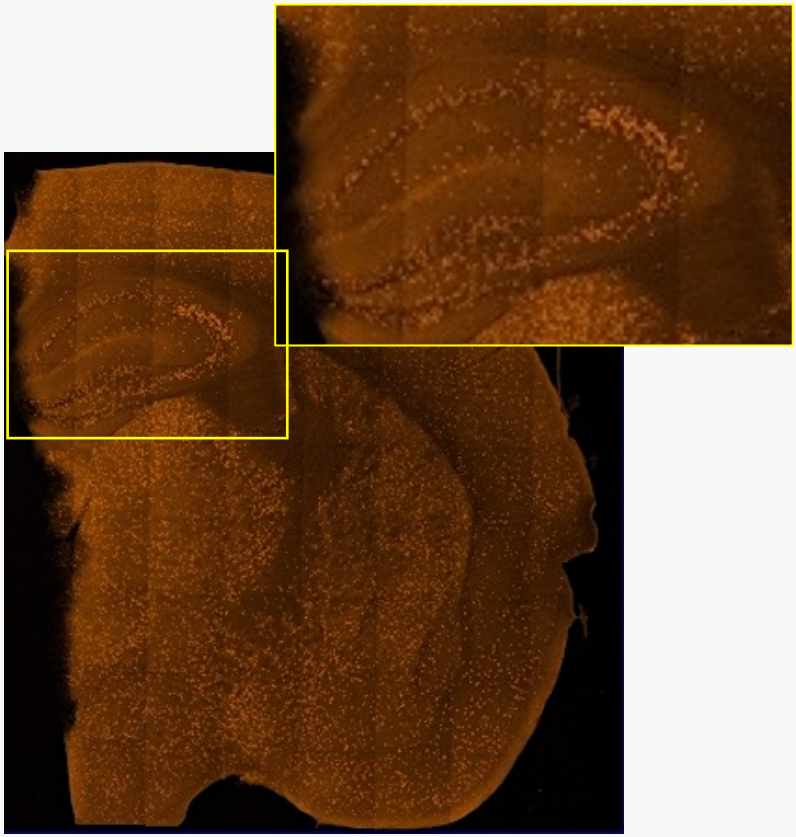
- Traitement de souris KO (sans Mecp2) avec ou sans ultrasons focalisés

Souris KO malade traitée **sans FUS**



+ 10 à 40 % de cellules traitées

Souris KO malade traitée **avec FUS**



Les ultrasons focalisés en image



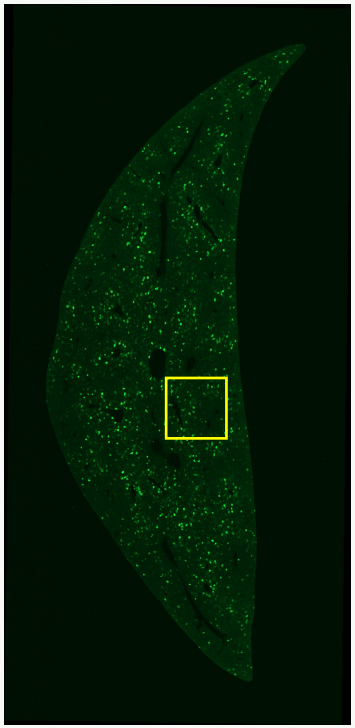
- Le foie est également la cible de l'AAV9 → toxique

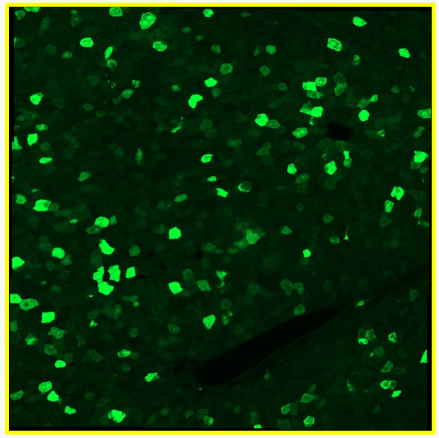
🤔 Développer une nouvelle stratégie

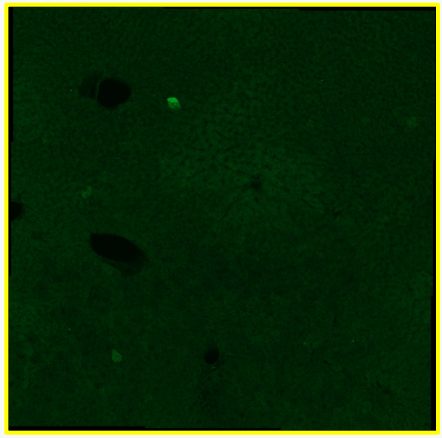
Les ultrasons focalisés en image

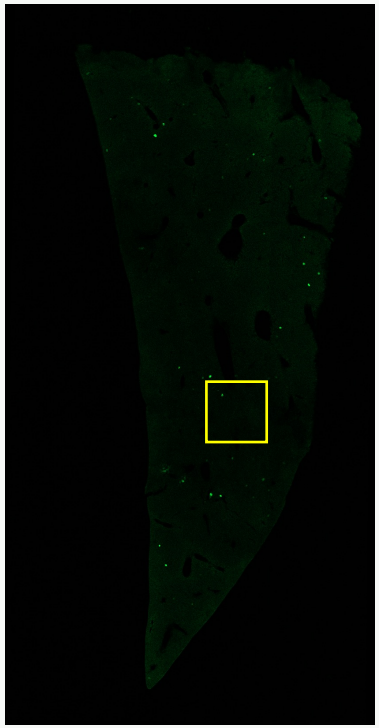
- Le foie est également la cible de l'AAV9 → toxique

🤔 Développer une nouvelle stratégie

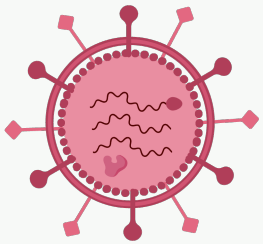




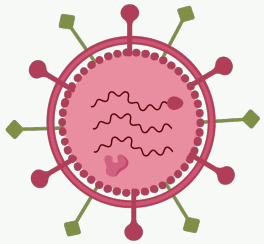




AAV9



AAV.capB10



Remerciements

Équipe de neurogénétique humaine

Laurent Villard
Jean-Christophe Roux

Marseille Medical Genetics

Inmed
Institut de neurobiologie de la méditerranée

amU
Aix Marseille Université

Inserm

Collaborateurs

TheraSonic

Benoit Larrat

Anthony Novell

BioMaps
LABORATOIRE D'IMAGERIE BIOMÉDICALE

université PARIS-SACLAY

cea

cnrs

AFSR
Association Française du Syndrome de Rett

Léna Bourcin
Jean-Luc Gaiarsa

Image Guided Therapy

Erik Dumont