

Applications innovantes en imagerie par résonance magnétique de molécules hyperpolarisées pour caractériser les modifications du métabolisme fonctionnel dans la maladie de Parkinson

Contexte : Avec le vieillissement de la population, les personnes atteintes de maladies neurodégénératives sont de plus en plus nombreuses. La maladie de Parkinson idiopathique (MPI) est la deuxième plus fréquente derrière la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic repose sur l'évaluation de symptômes cliniques, marqueurs d'une dégénération avancée : akinésie, rigidité, tremblement de repos ou instabilité posturale. Cependant, la similarité des symptômes avec d'autres atteintes motrices peut conduire à des erreurs de diagnostic. De plus, identifier précocement la maladie avant même que les symptômes moteurs ne soient installés est un prérequis pour le développement de médicaments neuroprotecteurs. Ainsi **identifier des marqueurs précoces, spécifiques et sensibles de la MPI reste un challenge.**

La spectroscopie de résonance magnétique (SRM) du proton (^1H) est un outil particulièrement intéressant pour étudier les variations métaboliques tant sur l'animal modèle que chez l'homme. Nos précédents travaux confirment chez l'animal l'hypothèse d'une hyperactivité de la voie glutamatergique cortico-striatale après dénervation dopaminergique ainsi qu'une augmentation des concentrations striatales de glutamine et de GABA. Ces variations sont modifiées suite à une stratégie thérapeutique pharmacologique ou chirurgicale. La limitation principale de ces résultats réside dans la mesure d'une concentration moyenne des métabolites dans un état d'équilibre, sans notion de dynamique enzymatique.

Pour obtenir une information dynamique et spécifique la SRM du ^{13}C est idéale. Cependant, la faible abondance naturelle de cet isotope ainsi que son rapport gyromagnétique bas entraînent une sensibilité trop faible pour des études dynamiques. L'hyperpolarisation permet de pallier à ce manque de sensibilité en augmentant d'un facteur supérieur à 10 000 le signal du ^{13}C et permet ainsi d'enregistrer le spectre RMN en une fraction de seconde.

Le but de cette thèse sera de **développer des approches originales basées sur la SRM du ^{13}C hyperpolarisé pour caractériser le métabolisme fonctionnel** dans des modèles animaux de la MPI afin d'identifier des marqueurs précoces de la pathologie. Pour cela, l'étudiant devra (i) hyperpolariser des précurseurs originaux permettant de caractériser le métabolisme fonctionnel et (ii) démontrer leur intérêt lors d'études *in-vivo* sur le modèle rat de la MPI.

Profil du candidat : Le candidat devra avoir de très bonnes connaissances dans au moins l'un des domaines suivants : physique de l'IRM/RMN ou biophysique. Une autorisation d'expérimentation animale de niveau 1 à jour sera un plus dans la candidature.

Environnement : Le travail se réalisera en collaboration entre l'équipe d'accueil de l'université Clermont Auvergne EA 7280 et la plateforme AgroRésonance de l'INRA située sur le site de Theix (proximité de Clermont-Ferrand). Le financement de la thèse est assuré par la région Auvergne-Rhône-Alpes et le salaire est d'environ 1820€ brut par mois.

L'équipe EA 7280 «Neuro-psychopharmacologie des systèmes dopaminergiques sous-corticaux» réunit des chercheurs, des neurologues et des psychiatres autour de l'implication commune du système dopaminergique dans les troubles neurologiques et psychiatriques. Son activité de recherche utilise des modèles expérimentaux chez l'homme et les rongeurs, l'analyse comportementale et la neuro-imagerie afin d'améliorer la description, la mesure et la compréhension de la pathophysiologie sous-jacente aux troubles psycho-comportementaux et plus précisément les troubles du contrôle de l'impulsion, dans deux modèles de

dysfonctionnement dopaminergique: la maladie de Parkinson et les comportements addictifs. La plateforme [AgroResonance](#), plateforme RMN pour l'agronomie, l'agro-alimentaire et la nutrition possède trois imageurs à haut-champ magnétique (4.7, 9.4 & 11.7T) ainsi qu'un hyperpolariseur. Ce projet sera mené grâce à la combinaison rare d'un hyperpolariseur et d'un imageur optimal pour réaliser des études précliniques (11.7T). Les compétences du personnel de la plateforme sont multidisciplinaires assurant ainsi à l'étudiant des appuis scientifiques et techniques dans les différentes activités qu'il aura à mener.

Contacts : Dr Carine Chassain (carine.chassain@inra.fr)
Dr Guilhem Pagès (guilhem.pages@inra.fr)