

# Outils et exemples d'utilisation autour d'un imageur TEP dans la compréhension de la prise alimentaire chez le porc

Eric Bobillier<sup>1</sup>

**Résumé.** Ce travail a pour but de présenter le principe d'utilisation d'un imageur TEP (tomographie par émission de positons) dans une application de localisation de structures cérébrales, mise en œuvre lors d'une aversion alimentaire chez le porc. Le but de ces recherches est de mieux comprendre les mécanismes mis en œuvre lors de la prise alimentaire chez l'animal, et par extrapolation, chez l'homme. L'imagerie TEP qui permet de mesurer l'activité métabolique de structures très petites (quelques mm), est bien adaptée pour suivre l'activité de noyaux et de structures cérébrales. Cependant, l'image obtenue par cette technique pour être correctement interprétée, doit être couplée à une image anatomique (scanner) afin de permettre une meilleure localisation des structures activées. De plus, cette localisation nécessite l'utilisation d'un atlas stéréotaxique en cours d'élaboration au sein du laboratoire. Un appareil de préparation et d'injection de marqueur radioactif (FDG ( fluorodésoxyglucose (<sup>18</sup>F)) utilisé lors de la mise en œuvre de cette technique d'imagerie est également présenté.

**Mots clés :** imagerie médicale, TEP, tomographie par émission de positons, FDG

## Principe de fonctionnement d'un imageur TEP

La TEP (tomographie par émission de positon) (**Figure 1**) repose sur le principe général de la scintigraphie, qui consiste à injecter un traceur dont on connaît le comportement et les propriétés biologiques pour obtenir une image du fonctionnement d'un organe. Ce traceur est marqué par un

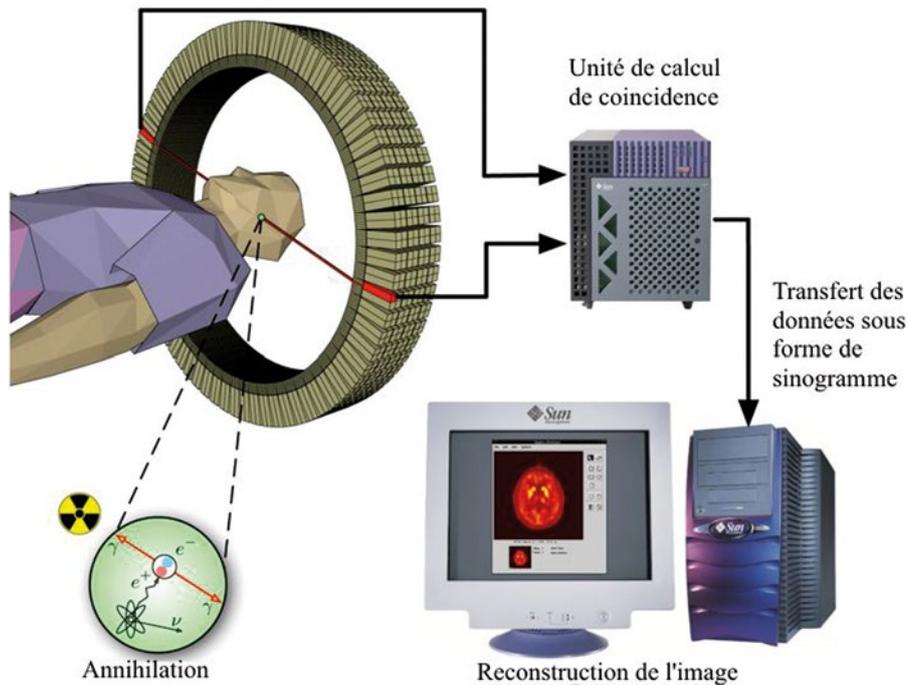


*Figure 1. Vue générale d'un TEP (photo : H. Flageul).*

1. INRA, UR ADNC 1341, Domaine de la Prise, F-35590 St Gilles, France ; eric.bobillier@rennes.inra.fr

atome radioactif (carbone, fluor, azote, oxygène...) qui émet des positons, dont l'annihilation produit elle-même deux photons. La détection de la trajectoire de ces photons par le collimateur de l'imageur TEP, permet de localiser le lieu de leur émission et donc la concentration du traceur en chaque point de l'organe. C'est cette information quantitative que l'on représente sous la forme d'une image, faisant apparaître en couleur les zones de forte concentration du traceur.

De manière plus physique, le détecteur TEP (**Figure 2**) est composé d'un arceau de détecteurs, eux mêmes constitués d'un photomultiplicateur équipé d'un collimateur individuel. A chaque désintégration de l'isotope radioactif, deux photons Gamma sont émis à 180° l'un de l'autre. Ces photons de haute énergie (512 KeV), vont venir frapper les collimateurs et être transformés en photons visibles. Ces photons vont à leur tour, percuter les grilles du photomultiplicateur, et générer un courant. Si les deux détecteurs sont percutés au même instant, cela indique que la source de la désintégration se trouve à équidistance, et donc au centre de ceux-ci. Si, par contre un décalage temporel existe, celui-ci permet de définir si la source est plus à droite ou plus à gauche. Une unité de coïncidence permet de calculer ce décalage, et de rejeter des détections erronées (trois détections et plus simultanées). Une unité de stockage et de calcul reconstitue l'image en sommant la totalité des détections pendant un temps donné.



*Figure 2. Schéma du processus d'acquisition (source : documentation Siemens).*

La scintigraphie en TEP est obtenue par injection d'un traceur faiblement radioactif par voie intraveineuse. Le marqueur est le plus souvent le fluor ( $^{18}\text{F}$ ) incorporé dans une molécule de glucose formant le  $^{18}\text{F}$ -fluorodésoxyglucose (en abrégé  $^{18}\text{F}$ -FDG). Ce traceur, semblable au glucose, se fixe au niveau des tissus qui consomment de grandes quantités de ce sucre comme les tissus cancéreux, le muscle cardiaque ou encore le cerveau. Dans le cas de nos études, nous stimulons de manière simultanée à l'injection du marqueur, un processus digestif ou olfactif qui va induire une activation de certaines zones du cerveau. L'activation de ces noyaux induisant une plus grande consommation de sang, entraîne une plus grande fixation du marqueur F-FDG, permettant ainsi leur visualisation.



## Exemple d'application : développement d'une aversion/préférence olfactogustative conditionnée chez le porc

Le but de cette étude, menée au sein du laboratoire par le Dr David Val-Laillet, est de développer un modèle expérimental, permettant de mieux comprendre les mécanismes mis en œuvre lors d'une préférence ou d'une aversion alimentaire. Ce sujet peut être abordé sous les angles conjoints de la recherche en nutrition humaine et du bien-être animal en conditions d'élevage<sup>2</sup>. Au cours des deux dernières décades, le porc est devenu un modèle incontournable de la recherche biomédicale et plus particulièrement des études en nutrition et neurosciences. Le comportement alimentaire est étroitement lié à l'image sensorielle de l'aliment et à sa valeur hédonique. Étudier comment cette image et cette valeur peuvent moduler l'ingestion, et décrire des corrélats neurobiologiques de ces mécanismes, peut aider à comprendre l'origine de certains troubles du comportement alimentaire chez l'homme (aversions chez les enfants, patient anorexique, patient cancéreux sous chimiothérapie...) ou de préférences exacerbées (addictions alimentaires, obésité...).

Une telle étude sur le porc peut également être utile en production animale, pour comprendre la façon dont une aversion à un aliment nouveau ou de transition, peut se développer et être mémorisée par l'animal. Elle peut aussi aider à comprendre sur quelles bases une préférence alimentaire se met en place et comment cela se traduit en termes de traitement central.

La réalisation de cette étude se déroule en trois phases :

- ✓ *une première phase dite de conditionnement* où les animaux sont soumis à des régimes alimentaires marqués olfactivement (thym, cannelle, orange). Chacun de ces aliments est associé à une injection intra duodénale induisant soit une « douleur viscérale » (aversion), soit « une sensation de plaisir » (glucose, préférence), soit « neutre » (sérum physiologique, contrôle) ;
- ✓ *la deuxième phase constitue une étape de contrôle* permettant de vérifier si les mécanismes aversions-préférences se sont bien mis en place. Pour ce faire, les animaux sont à nouveau soumis aux régimes, mais cette fois sans injection duodénale. Leurs choix seront validés par le suivi des quantités ingérées et de l'enregistrement vidéo de leur comportement devant le repas ;
- ✓ *la troisième phase, met en œuvre l'imagerie TEP* et permet de localiser les structures cérébrales activées lors de l'induction d'une aversion, d'une préférence, ou d'un contrôle. Pour ce faire, les animaux anesthésiés (sans blocage des fonctions digestives) (**Figures 3 et 4**), sont soumis à un stimulus gustatif et/ou olfactif généré par deux appareils que j'ai en partie développés au sein du

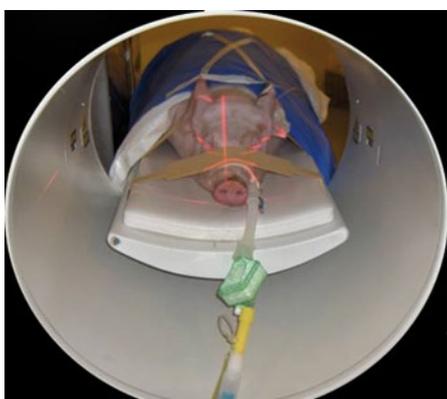


Figure 3. Un animal dans le TEP.

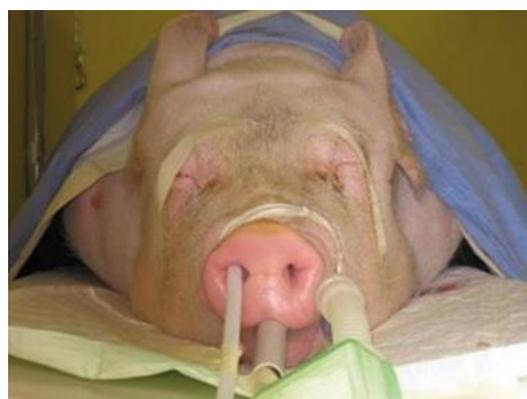


Figure 4. Animal équipé des sondes.

(Photos 3 et 4 : H. Flageul INRA St-Gilles)

2. La recherche a été conduite en suivant strictement les recommandations en matière d'expérimentation et de bien-être animal.

laboratoire : le gustautomate et l'olfactautomate (**Figures 5 et 6**). Le gustautomate permet d'injecter sur la langue, une salive artificielle à laquelle est ajoutée de manière ponctuelle une flaveur associée à l'aversion, la récompense ou le contrôle. Le dispositif prend aussi en charge l'aspiration des excédents de salive, afin de ne pas saturer la gueule de l'animal. L'olfactautomate quant à lui, dispense dans le groin, les odeurs associées aux différentes flaveurs (**Figure 7**). Ces deux appareils sont pilotés par un programme développé en LabView. Ces stimulations sont conduites de manière conjointe à l'injection du marqueur radioactif  $^{18}\text{F}$ -FDG, permettant ainsi « d'éclairer » les zones cérébrales activées (**Figures 8 et 9**).

Les images ainsi obtenues (**Figure 8**) permettent après soustraction, de définir quelle partie du cerveau est activée (par exemple flaveur « récompense » versus « contrôle », **Figure 9**).



*Figure 5. Le gustautomate*



*Figure 6. L'olfactautomate.*

*(Photos 5 et 6 : H. Flageul INRA St-Gilles)*



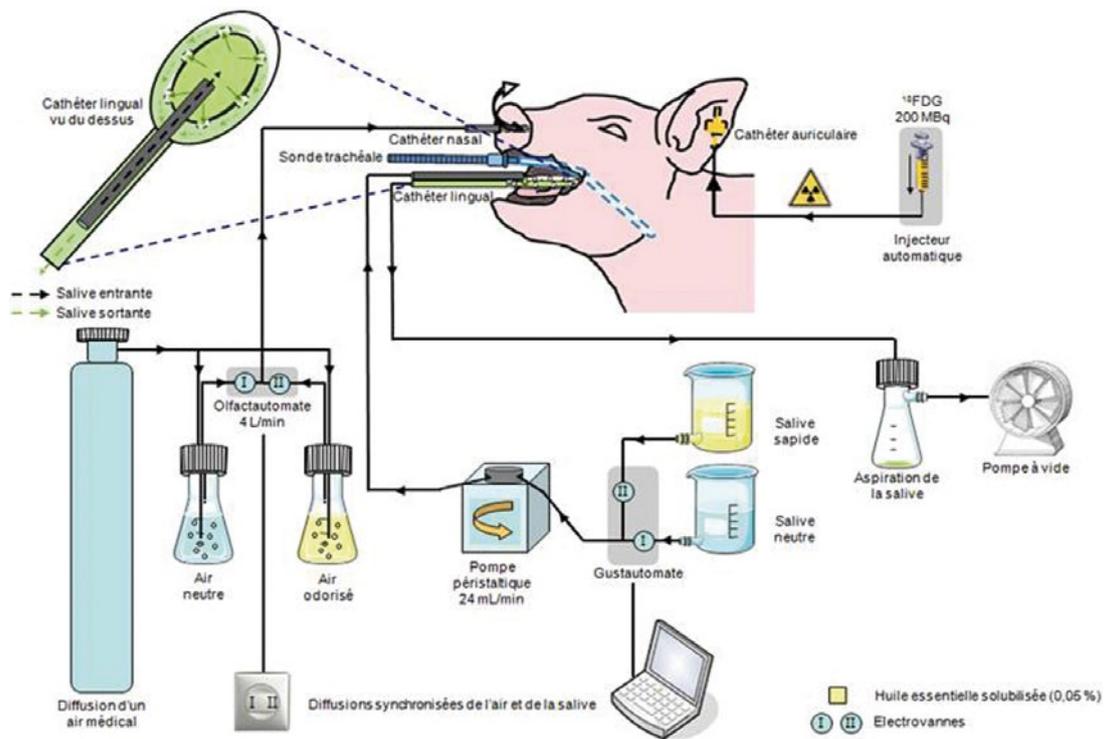


Figure 7. Représentation schématique du dispositif de stimulation.

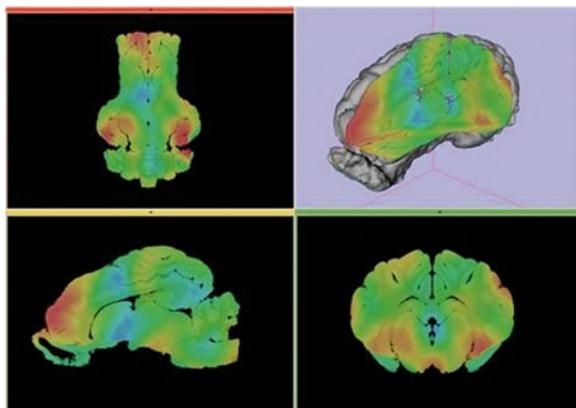


Figure 8. Image TEP.

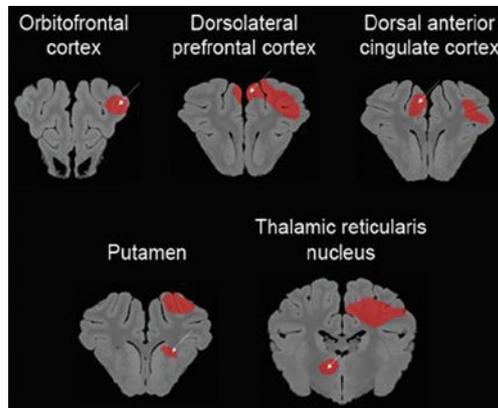


Figure 9. « Récompense » versus « contrôle ».

## Dispositif de préparation et d'injection automatique du marqueur radioactif

Le marqueur radioactif utilisé pour le TEP et possédant une forte énergie (512 KeV), entraîne lors de sa manipulation et de sa préparation, un risque radiologique important pour les utilisateurs. A ce titre, les calculs effectués par la personne compétente en radioprotection, préconisent une protection de 4 cm de plomb pour réduire efficacement le risque radiologique. Dans ce cadre, le responsable du laboratoire, Dr C.H Malbert, a demandé de concevoir un dispositif de préparation et d'injection du  $^{18}\text{F}$ -FDG pouvant être contrôlé à distance (**Figure 10**).

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG nécessite pour sa fabrication, de disposer d'un synchrotron que nous n'avons pas sur place. Un accord passé avec le centre anticancéreux Eugène Marquis de Rennes, nous permet d'obtenir régulièrement ce produit. Il nous est expédié par transporteur spécial, et arrive au laboratoire sous forme d'un petit flacon contenu dans une protection en plomb. Le  $^{18}\text{F}$ -FDG doit ensuite être dilué dans du sérum physiologique pour pouvoir être ensuite injecté dans l'animal par voie intraveineuse, et ce en tenant compte de la décroissance de l'activité radioactive du produit et de la dose à injecter. Le rôle de l'injecteur automatique que j'ai conçu permet d'effectuer toutes ces tâches, en limitant, tant que possible, les contacts des utilisateurs avec le  $^{18}\text{F}$ -FDG. J'ai donc réalisé avec l'aide des ateliers de mon Unité, un dispositif mobile comprenant deux poussettes pilotées par une liaison RS232, une caméra, un écran et un ensemble de protection au plomb (400 kg). Un logiciel, développé sous LabView (**Figure 11**), permet de piloter l'ensemble des tâches de préparation à partir du poste de contrôle du TEP. Le processus se déroule en quatre phases :

- 1) remplissage des seringues en sérum,
- 2) aspiration du  $^{18}\text{F}$ -FDG,
- 3) purge du cathéter,
- 4) injection du mélange dans l'animal.

Seules les phases 2 et 4 nécessitent une intervention manuelle minimale de l'utilisateur, la caméra et l'écran lui permettant de visualiser ses mains derrière la protection au plomb.



*Figure 10. Vue de l'injecteur automatique ; (photo : E. Bobillier).*





Figure 11. Logiciel de pilotage.

## Références bibliographiques

Clouard C, Meunier-Salaün MC, Meurice P, Malbert CH, Val-Laillet D (2014) Combined compared to dissociatorial and intestinal sucrose stimuli induce different brain hedonic processes. *Frontiers Psychol* **5** : Article 861.

Clouard C, Jouhanneau M, Meunier-Salaün MC, Malbert CH, Val-Laillet D (2012). Exposures to conditioned flavours with different hedonic values induce contrasted behavioural and brain responses in pigs. *PLoS ONE* **7** (5), e37968.

Gaultier A, Meunier-Salaün MC, Malbert CH, Val-Laillet D (2011) Flavours exposures after conditioned aversion or preference trigger different brain processes in anaesthetised pigs. *Eur J Neurosci* **34** : 1500-1511.