

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

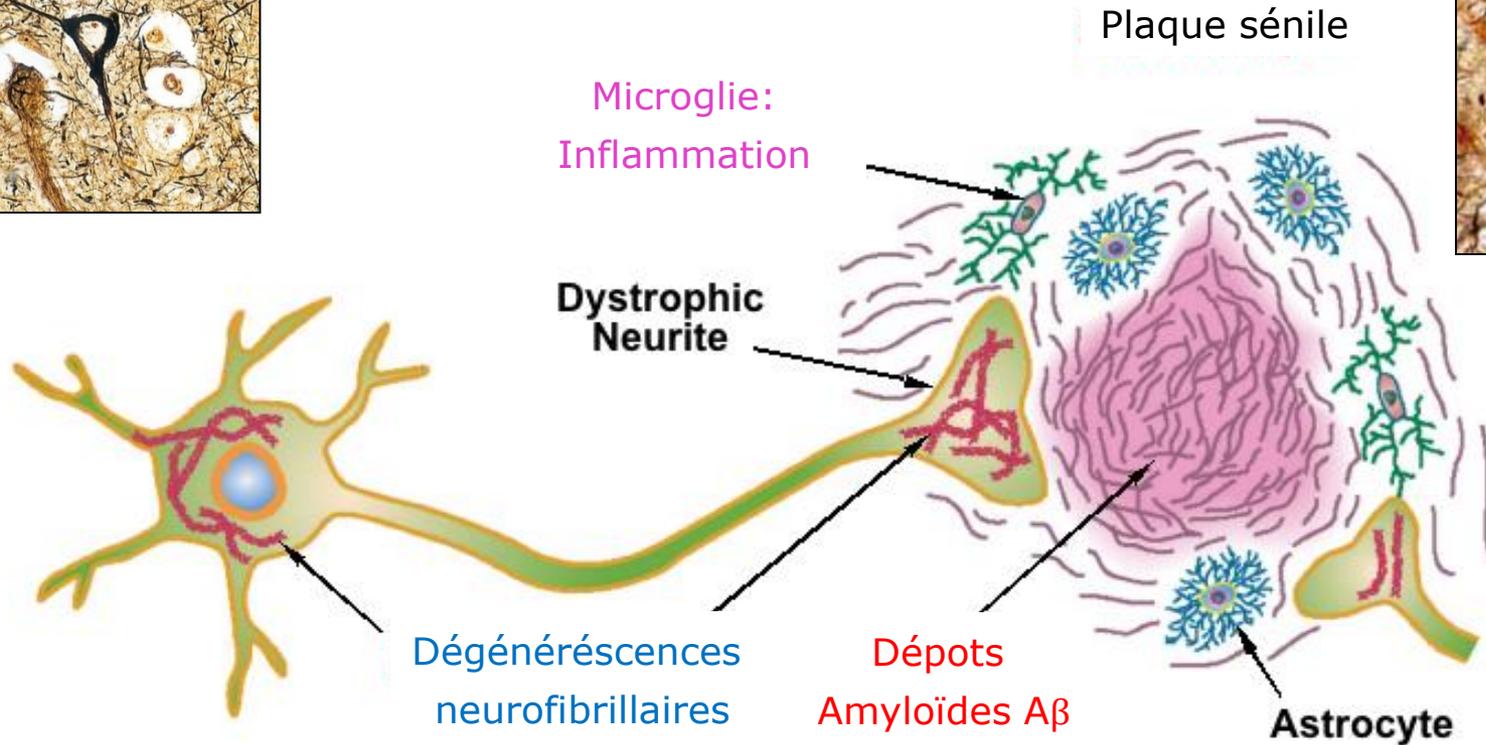
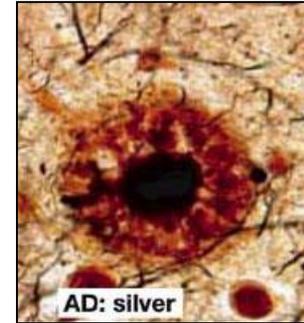
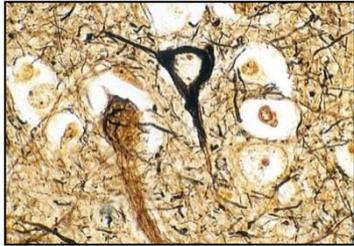


Imagerie TEP de la neuroinflammation dans la maladie d'Alzheimer débutante : une étude avec le [^{18}F]-DPA-714.

Michel Bottlaender, Julien Lagarde, Lorraine Hamelin, Claire
Leroy, Helene Corne, Philippe Gervais, Fabien Caillé, Bertrand
Kunhast, Marie Sarazin

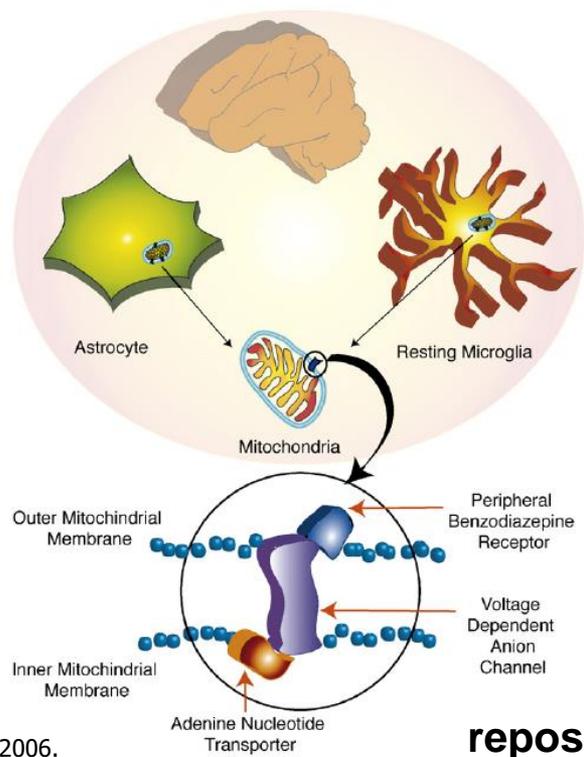


La maladie d'Alzheimer : Neuropathologie

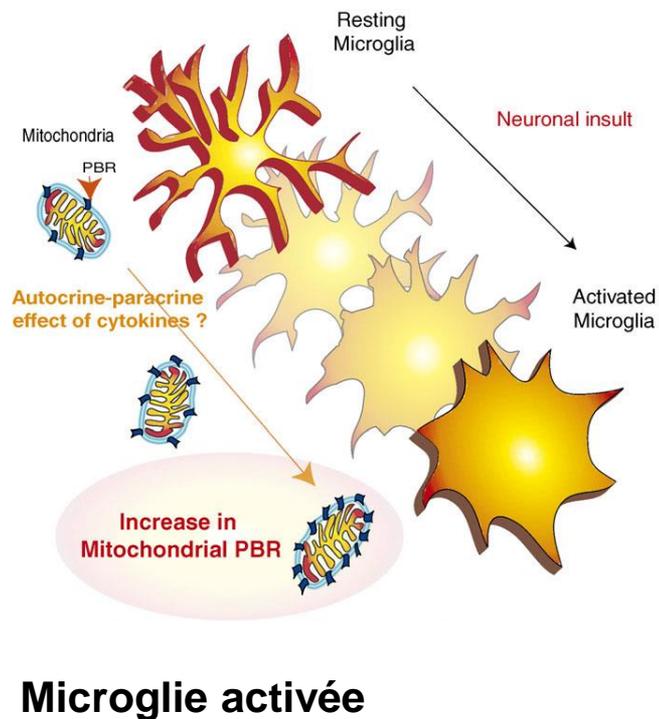


- Dépôts amyloïdes
- Dégénérescences neurofibrillaires
- Atteinte neuronale
- Neuro-Inflammation

La cible pour les études TEP : la protéine translocatrice 18kDa (TSPO),



Venneti et al, 2006.



TSPO : un complexe macromoléculaire
exprimé par les mitochondries ...

... Surexprimée par la microglie activée

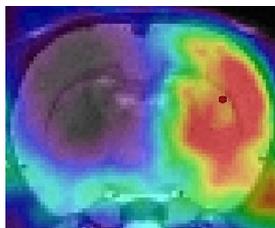
Choix du radiotracteur : [^{18}F]-DPA-714

Le premier et le plus utilisé : [^{11}C]-PK11195 mais beaucoup de limitations

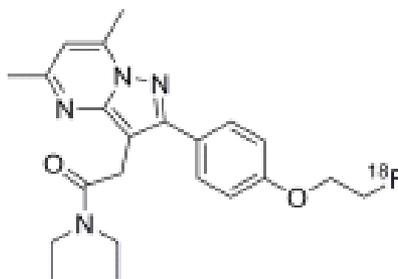
Plusieurs traceurs de seconde génération ont émergés : ils présentent de meilleures caractéristiques pharmacocinétiques, parmi eux,

[^{18}F]-DPA-714, a démontré sur des modèles animaux d'atteintes neuroinflammatoires ou de lésion excitotoxique un des meilleurs potentiels de fixation et de bonnes qualités pharmacocinétiques

AVC

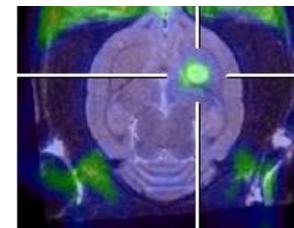


Martin 2010



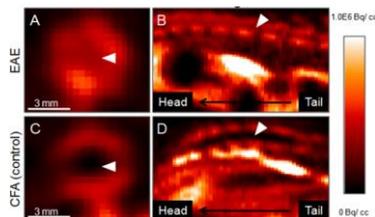
[^{18}F]-DPA-714

Gliome

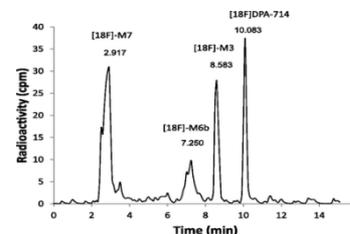
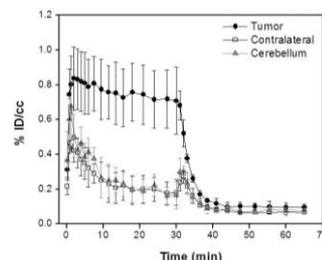


Winkler 2012

EAE/SEP

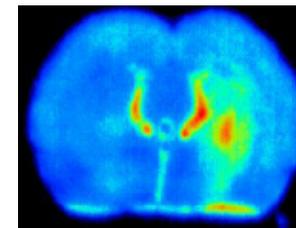


Abourbeh 2012



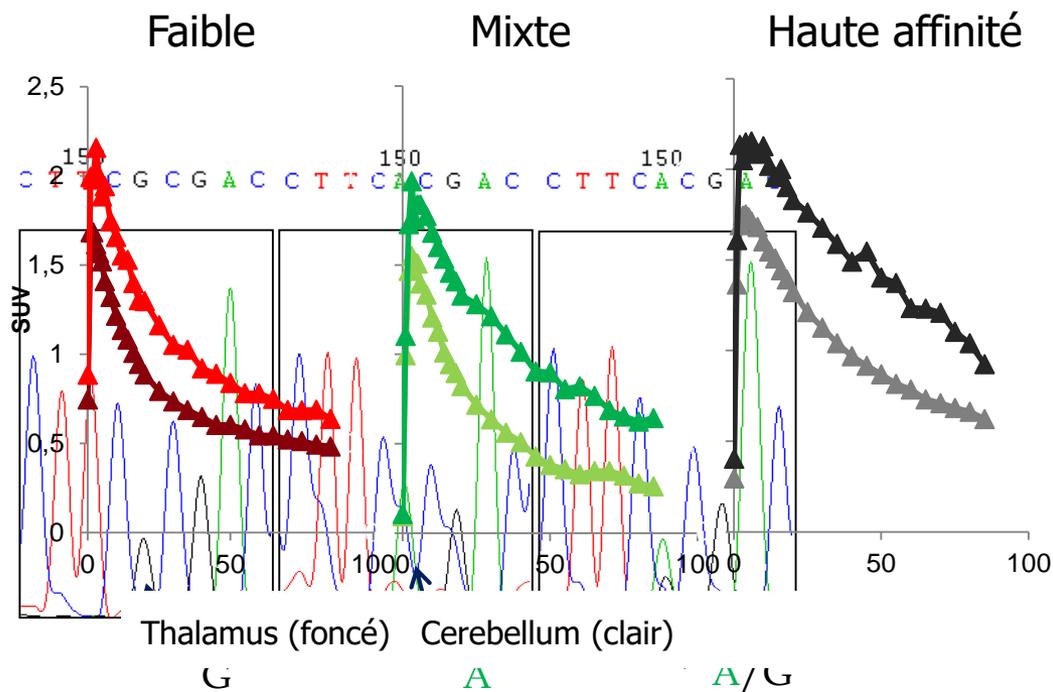
Peyronneau 2013

Lésion Kainate



Chaveau 2009

1- polymorphisme génétique des TSPO



G/G = Ala/Ala

A/A = Thr/Thr

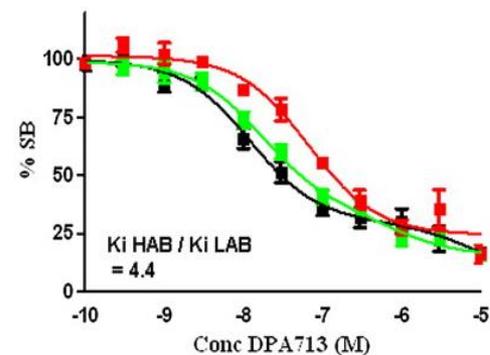
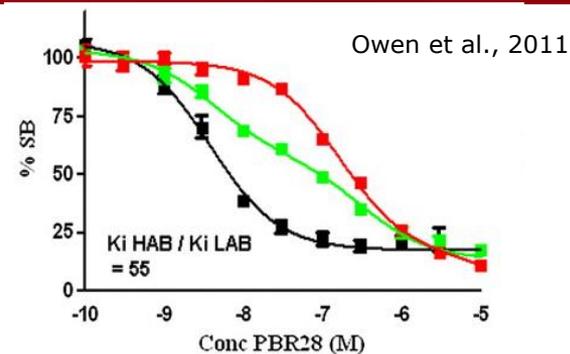
G/A = Ala/Thr

Haute Affinité

Faible Affinité

Affinité Mixte

— HAB
— MAB
— LAB

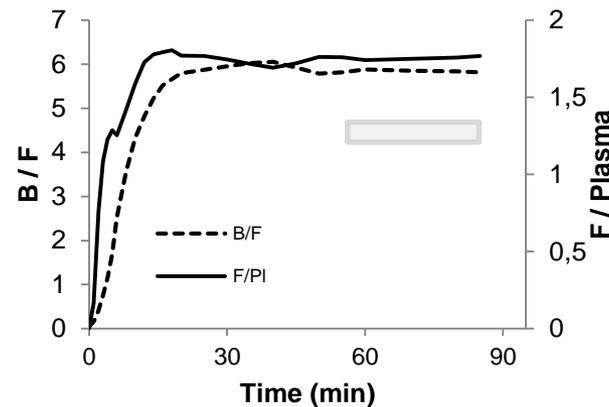
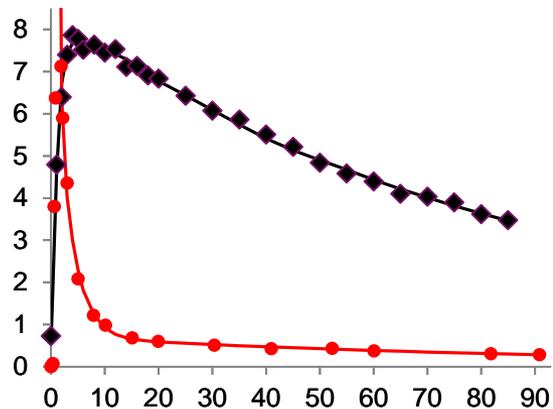


	Total
High	39 (41%)
Mixed	44 (47%)
Low	11 (12%)
Total	94

Considération méthodologiques :

2- choix de la méthode de quantification atraumatique

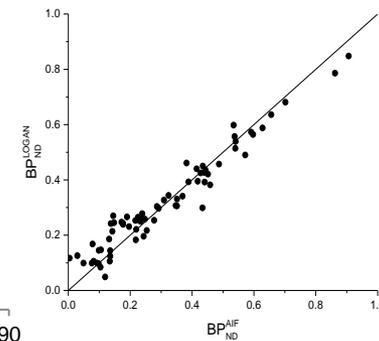
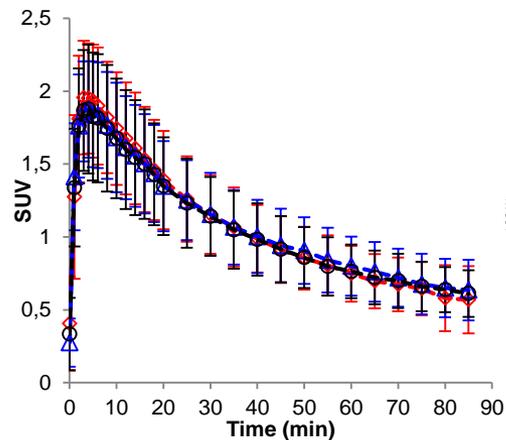
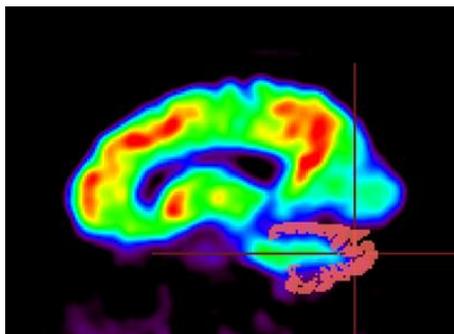
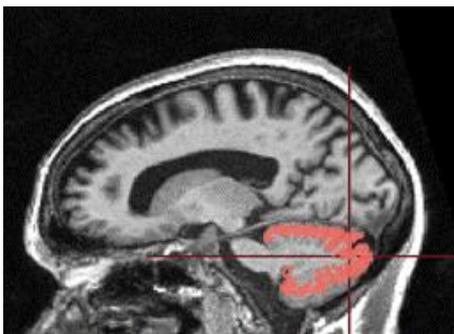
Modèle compartimental (2TCM)
Nécessite une cinétique artérielle



Méthode à l'équilibre : atraumatique
Nécessite une région de référence:

Lavisse et al., JNM 2015

Cervelet Substance grise



Hamelin et al., Brain 2016

Screening des sujets: neurologie de la mémoire et du langage
(Centre Hospitalier Sainte Anne) (Pr Marie Sarazin)

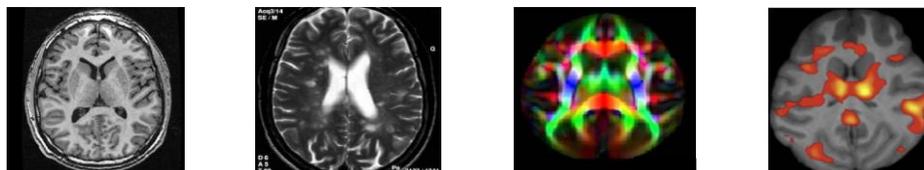
Population:

Patients Alzheimer		Témoins
Stade MCI (CDR=0.5) <i>n=40</i>	Stade démente (CDR \geq 1) <i>n=40</i>	Sans plainte mnésique <i>n= 40</i>

Evaluation Clinique:

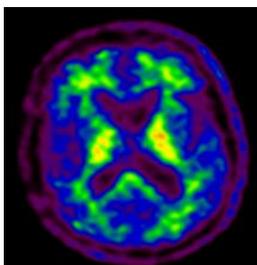
- Examen clinique neurologique
- Neuropsychologique
- Biologique (marqueurs sanguins, LCR)

IRM multimodale :
(3 Tesla)

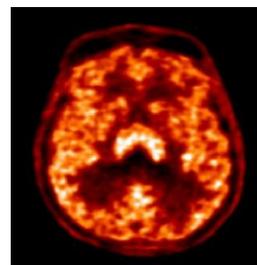


Imagerie TEP :
(HRRT, Siemens
résolution 2.5 mm)

Amyloïde :
[¹¹C]-PIB



TSPO:
[¹⁸F]-DPA-714

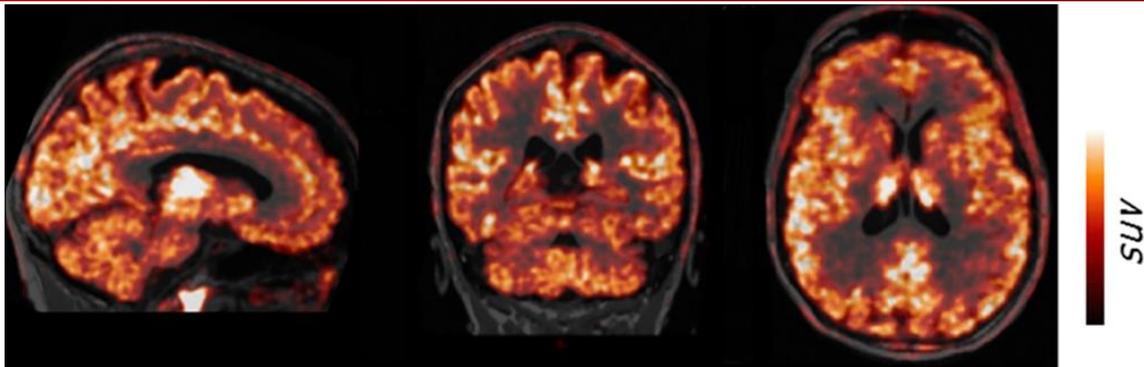


Suivi sur 2 ans : clinique - biologie - IRM \pm TEP

Résultats : Activation microgliale précoce

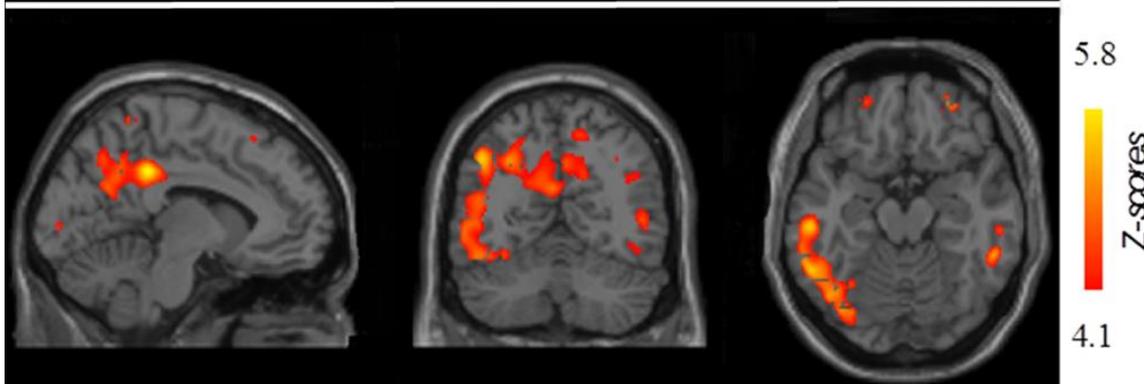
[¹⁸F]-DPA-714

Volontaire sain (SUV)
(n=32)

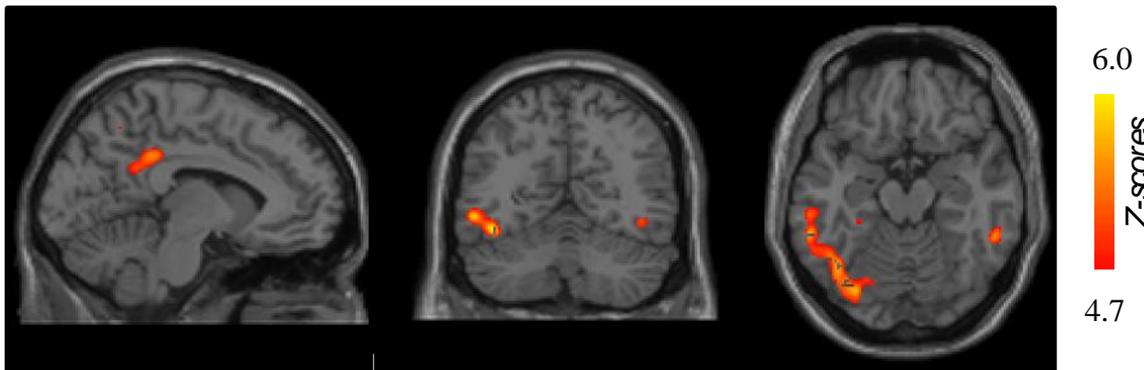


Comparaison de groupe
Augmentation de fixation:

Stade prodromal
(n= 38)



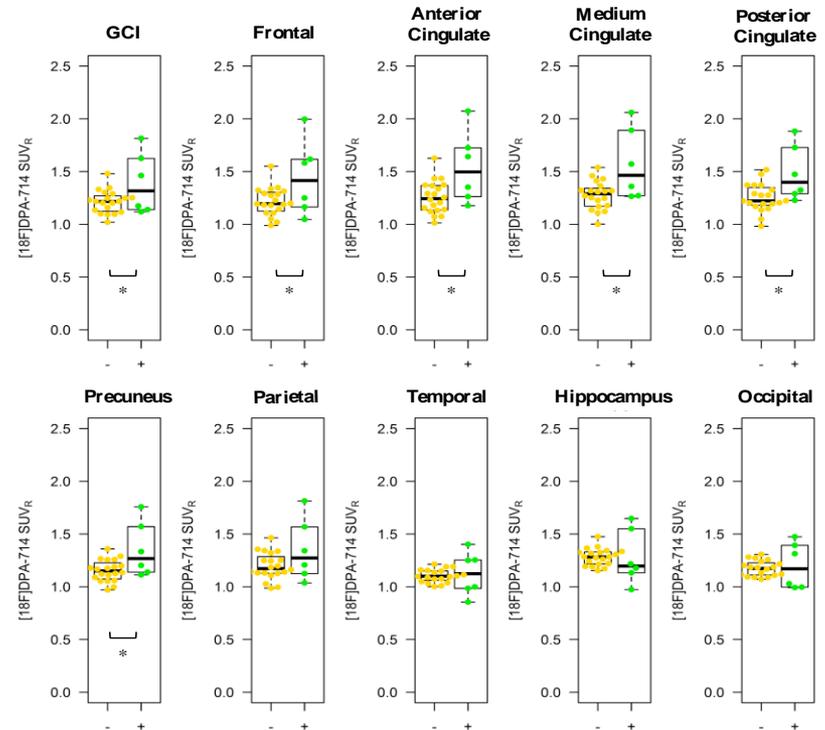
Stade de démence
(n= 26)



Augmentation de la fixation
chez les volontaires sain PiB
positifs

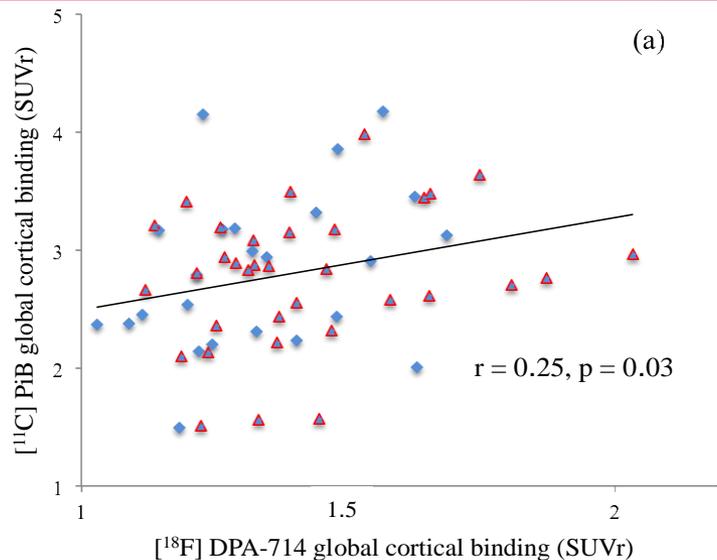
N = 20 PiB -

N = 6 PiB +

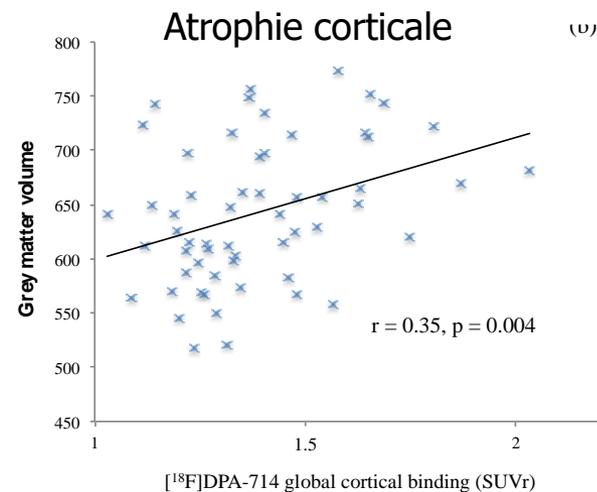
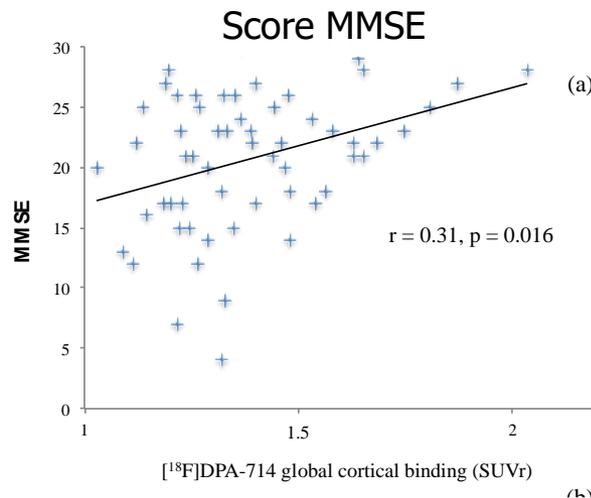


**p < 0.05 (ajusté pour l'âge, TSPO genotype
et le score au MMSE)*

Fixation du [¹⁸F]-DPA-714 chez les patients :



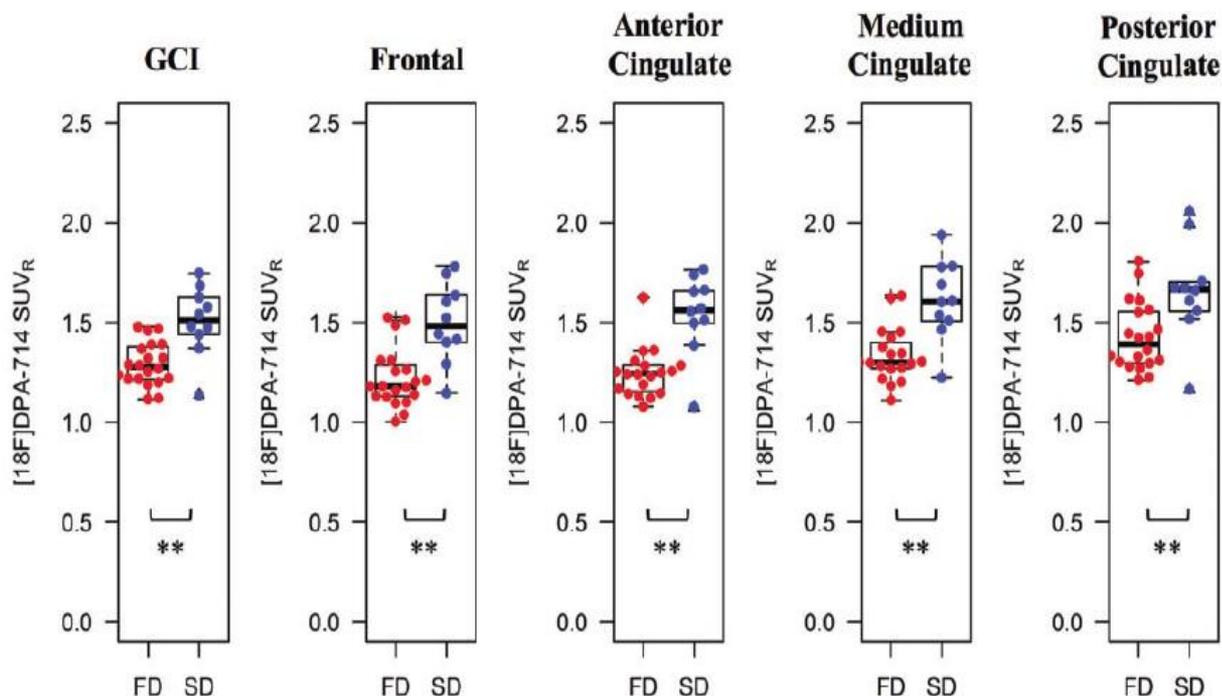
Corrélation avec les marqueurs de sévérité de la maladie :



Valeur pronostique de l'examen DPA-714 initial :

Suivit clinique à 2 ans (n=53) :

les patients qui sont **restés stables** (en bleu) avait une fixation du [¹⁸F]-DPA-714 plus élevée que les patients qui ont **continué à décliner** (en rouge)



Notre étude suggère que l'activation microgliale :
précoce (au stade prodromal voire préclinique)
protectrice au stade de MCI

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using ¹⁸F-DPA-714 PET imaging

Lorraine Hamelin,^{1,2,3} Julien Lagarde,¹ Guillaume Dorothee,^{4,5} Claire Leroy,³ Mickael Labit,⁶ Robert A. Comley,⁷ Leonardo Cruz de Souza,⁸ Helene Corne,⁹ Luce Dauphinaut,^{10,11,12,13,14} Maxime Bertoux,^{1,15} Bruno Dubois,⁹ Philippe Gervais,³ Olivier Colliot,^{9,10,11,12,13,16,17} Marie Claude Potier,^{10,11,12,13,14} Michel Bottlaender,^{2,3,*} and Marie Sarazin^{1,*} and the Clinical IMABio3 team[†]

Contraste avec d'autres études TEP: mais population hétérogène, autres traceurs et autres méthodes de quantification (Yasuno 2012, Kreisl 2013)

Etudes récentes sur modèle animaux suggère le rôle bénéfique de l'activation microglial au stade précoce

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Regulatory T cells delay disease progression in Alzheimer-like pathology

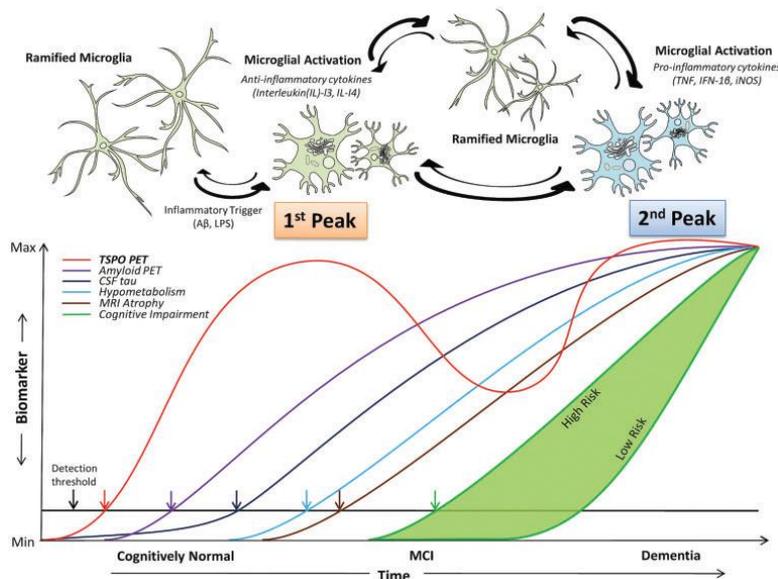
Cira Dansokho,^{1,2,*} Dylla Ait Ahmed,^{1,2,*} Saba Aid,^{2,3,*} Cécile Toly-Ndour,^{1,2,*} Thomas Chaigneau,^{1,2} Vanessa Calle,^{1,2} Nicolas Cagnard,⁴ Martin Holzenberger,^{2,3} Eliane Piaggio,^{5,6} Pierre Aucouturier^{1,2} and Guillaume Dorothee^{1,2}

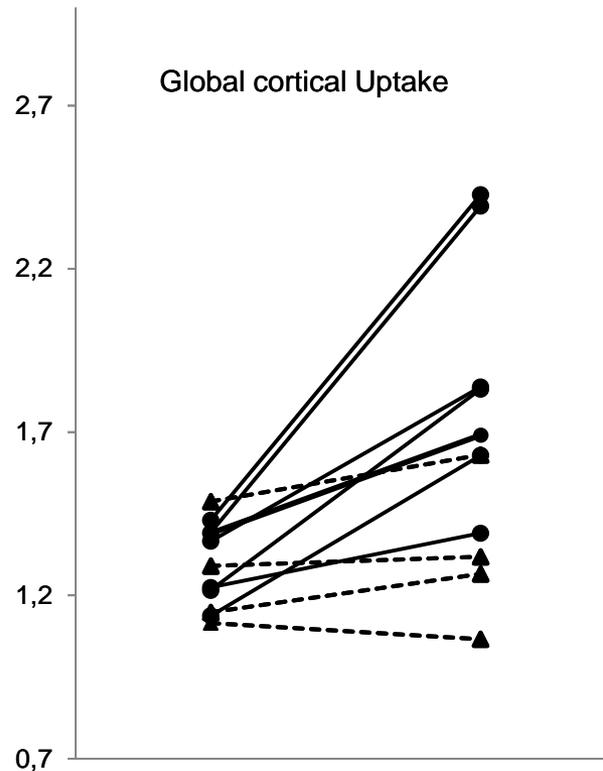
Rôle complexe de la réaction neuro-immune

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

An early and late peak in microglial activation in Alzheimer's disease trajectory

Zhen Fan,¹ David J. Brooks,^{1,2} Aren Okello¹ and Paul Edison¹





Deuxième DPA-714 à deux ans:

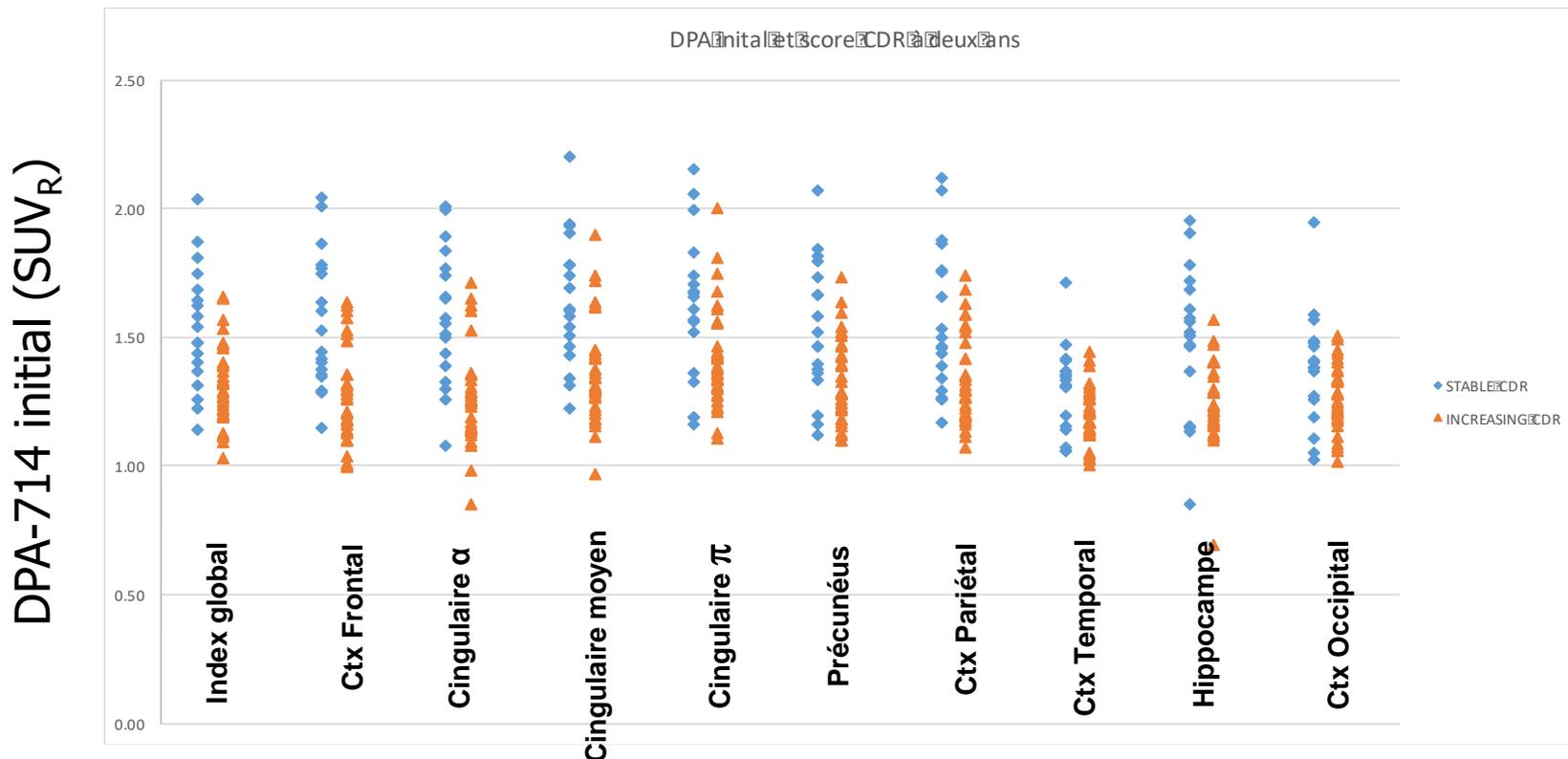
- Fixation Stable chez les volontaire sains (+4%, n=4)
- Augmentation chez les patients au stade prodromal (+44%, n=7)

Valeur pronostique de l'examen DPA-714 initial :

Suivit clinique à 2 ans (n=53) :

les patients qui sont restés stables (en bleu) avait une fixation du [¹⁸F]-DPA-714 plus élevée que

les patients qui ont continué à décliner (en orange)



Plus le DPA initial est élevé plus le score de CDR À deux ans est stable prédominance des régions antérieures++