

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

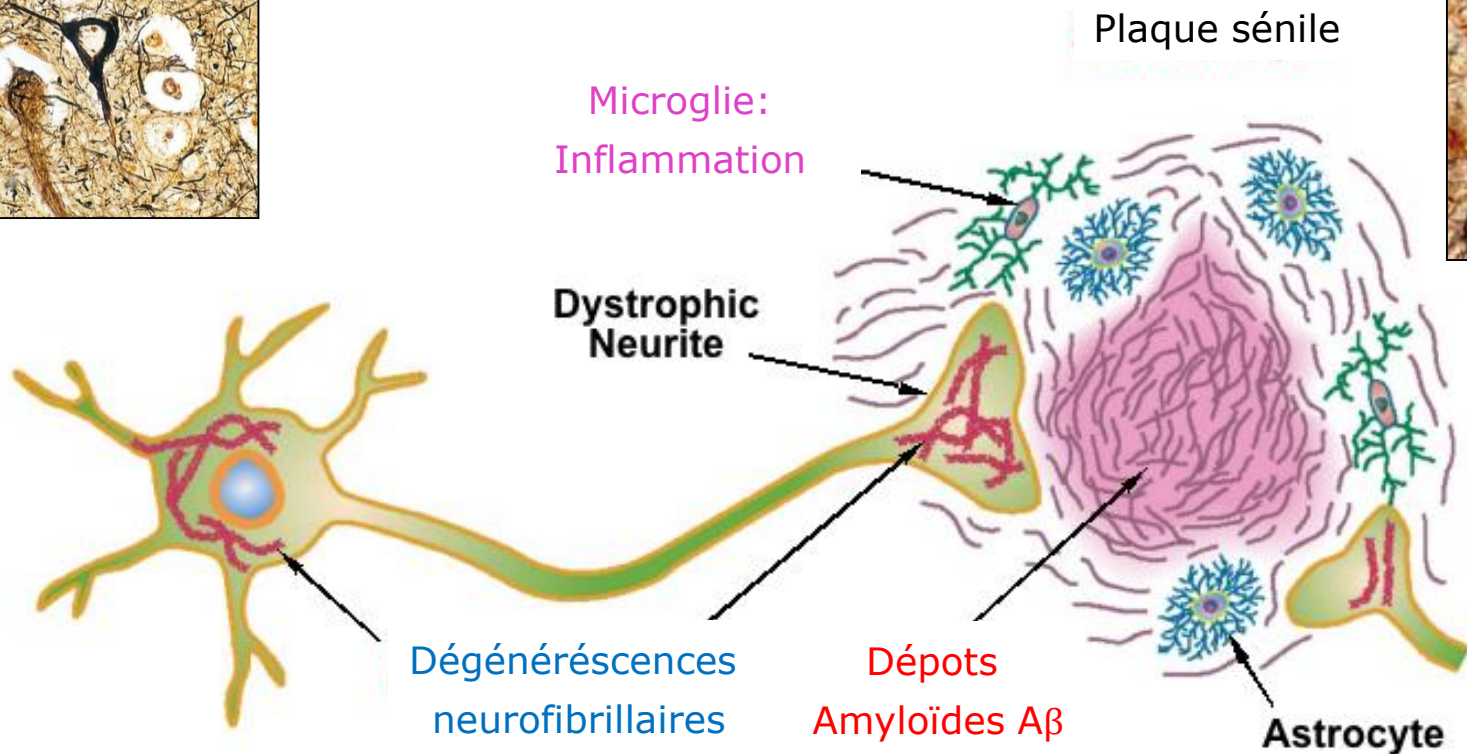
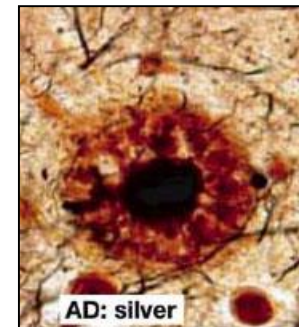
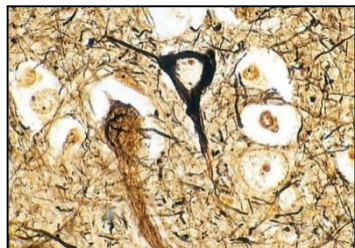


# Imagerie TEP de la neuroinflammation dans la maladie d'Alzheimer débutante : une étude avec le [ $^{18}\text{F}$ ]-DPA-714.

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

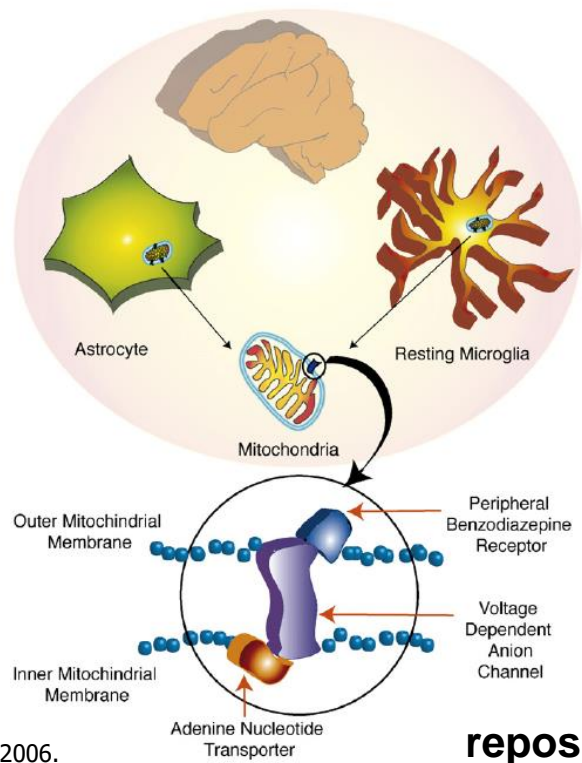


# La maladie d'Alzheimer : Neuropathologie

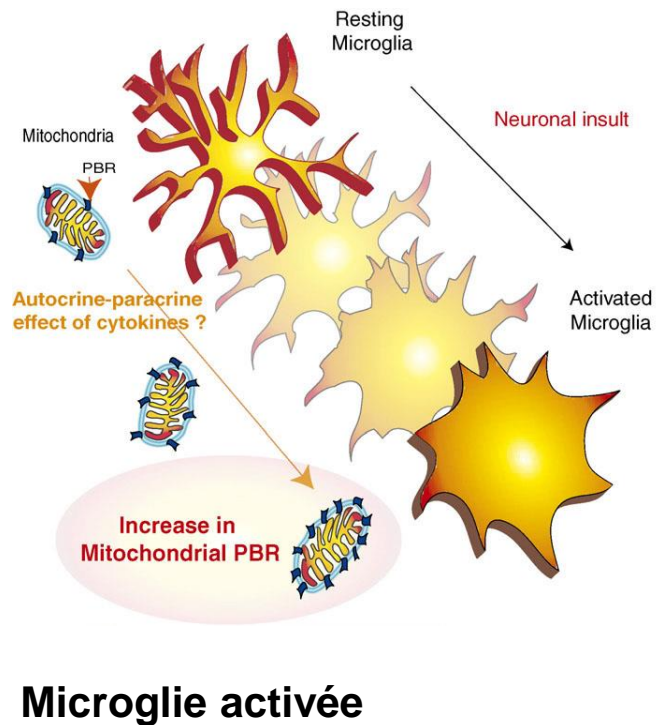


- Dépôts amyloïdes
- Dégénérescences neurofibrillaires
- Atteinte neuronale
- Neuro-Inflammation

# 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

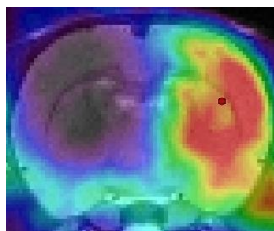
# Choix du radiotracteur : $[^{18}\text{F}]$ -DPA-714

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

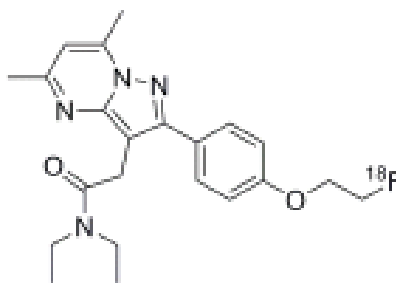
Plusieurs traceurs de seconde génération ont émergés : ils présentent de meilleurs caractéristiques pharmacocinétiques, parmi eux,

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

## AVC

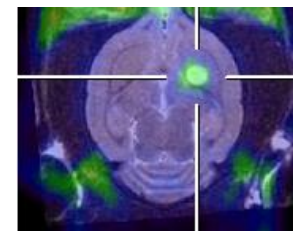


Martin 2010



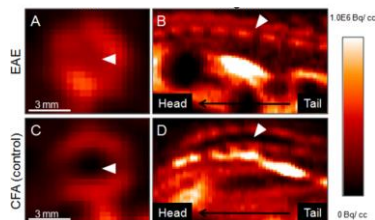
$[^{18}\text{F}]$ DPA-714

## Gliome

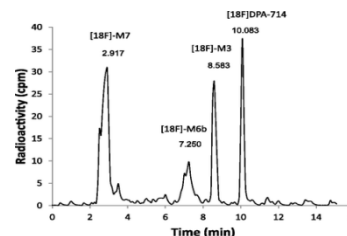
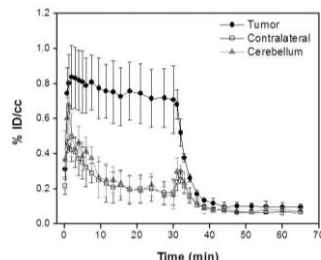


Winkel 2012

## EAE/SEP

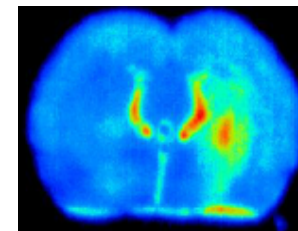


Abourbeh 2012



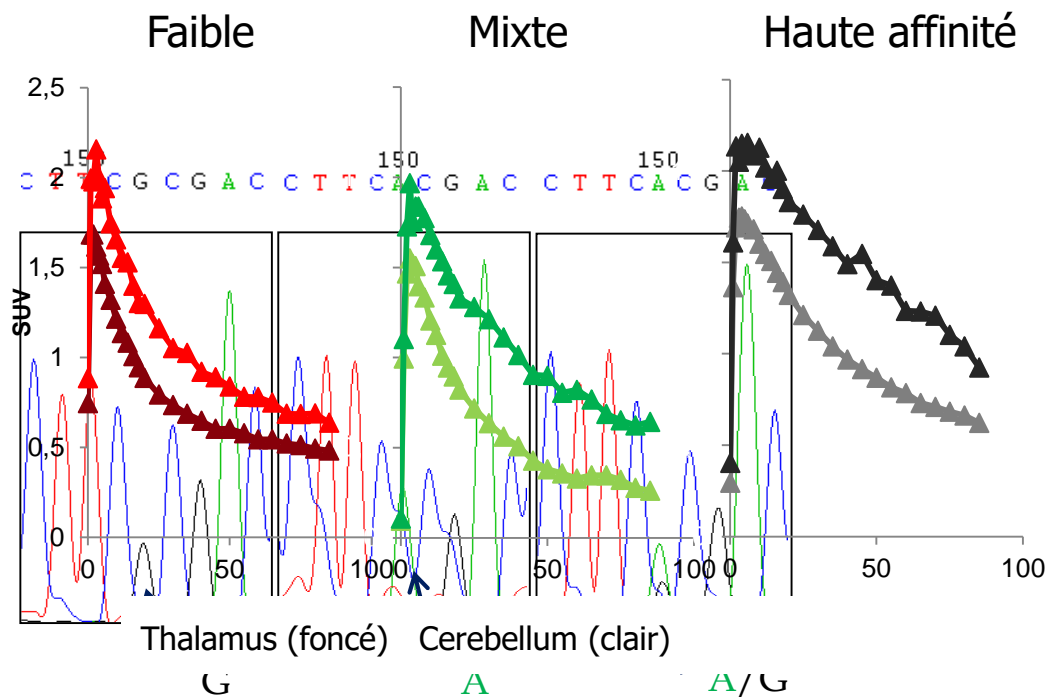
Peyronneau 2013

## Lésion Kainate



Chaveau 2009

## 1- polymorphisme génétique des TSPO



G/G = Ala/Ala

A/A = Thr/Thr

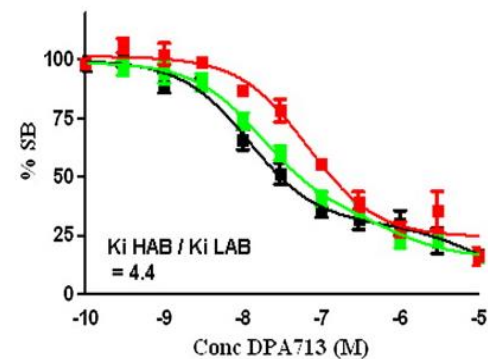
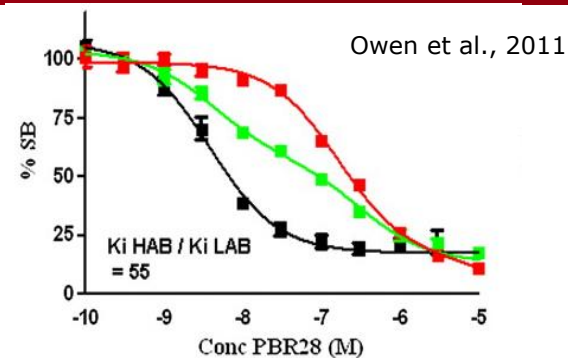
G/A = Ala/Thr

**Haute Affinité**

Faible Affinité

**Affinité Mixte**

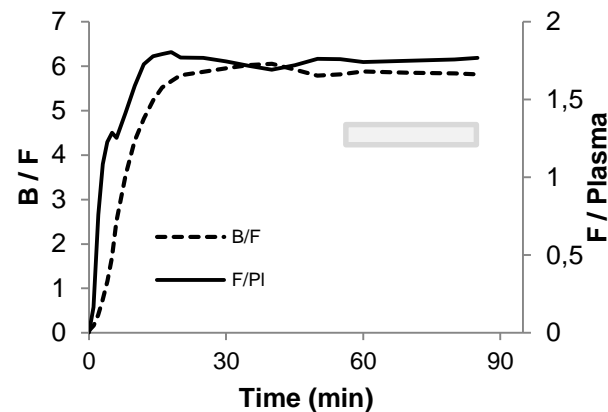
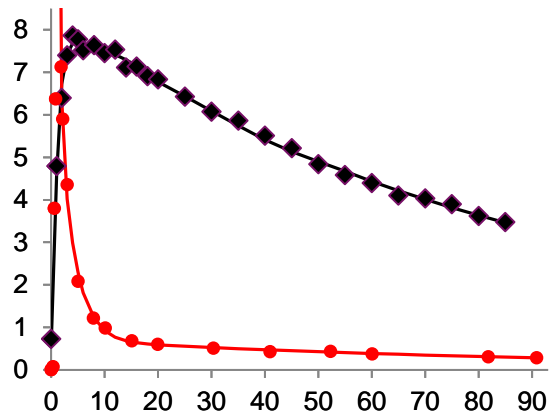
— HAB  
— MAB  
— LAB



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

## 2- choix de la méthode de quantification atraumatique

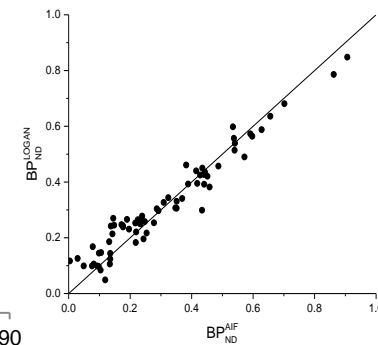
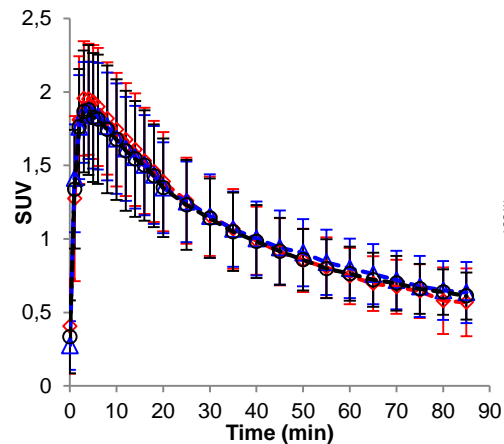
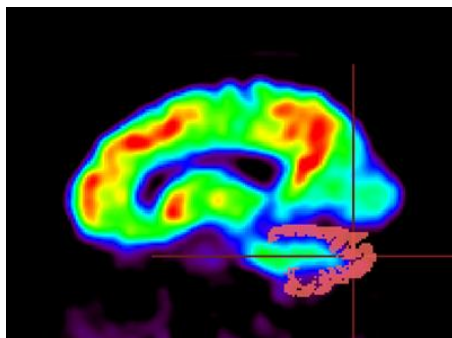
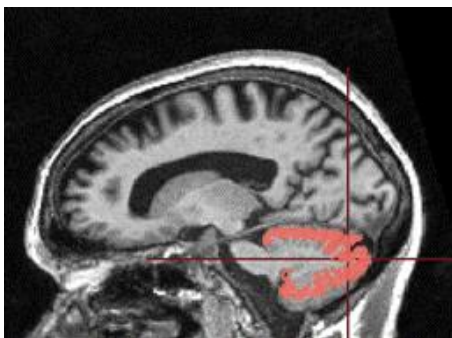
Modèle compartimental (2TCM)  
Nécessite une cinétique artérielle



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)

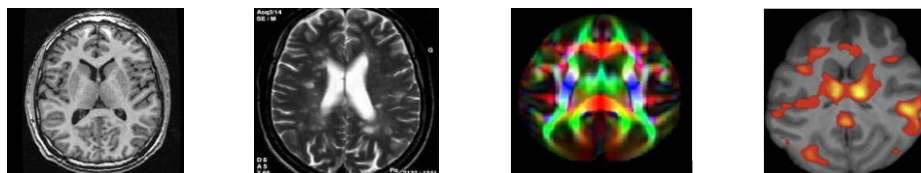
Population:

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

Evaluation Clinique:

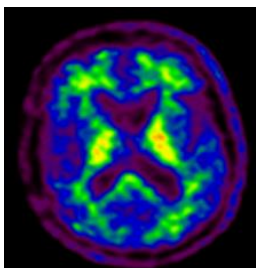
- Examen clinique neurologique
- Neuropsychologique
- Biologique (marqueurs sanguins, LCR ....)

**IRM multimodale :**  
(3 Tesla)

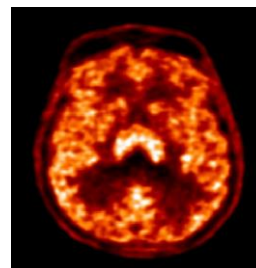


**Imagerie TEP :**  
(HRRT, Siemens  
résolution 2.5 mm)

Amyloïde :  
**[<sup>11</sup>C]-PIB**



TSPO:  
**[<sup>18</sup>F]-DPA-714**

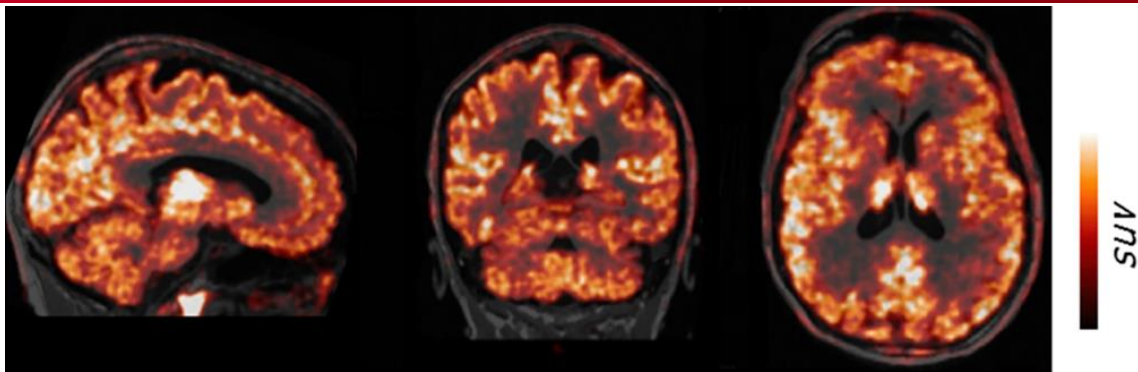


**Suivi sur 2 ans : clinique - biologie - IRM  $\pm$  TEP**

# Résultats : Activation microgliale précoce

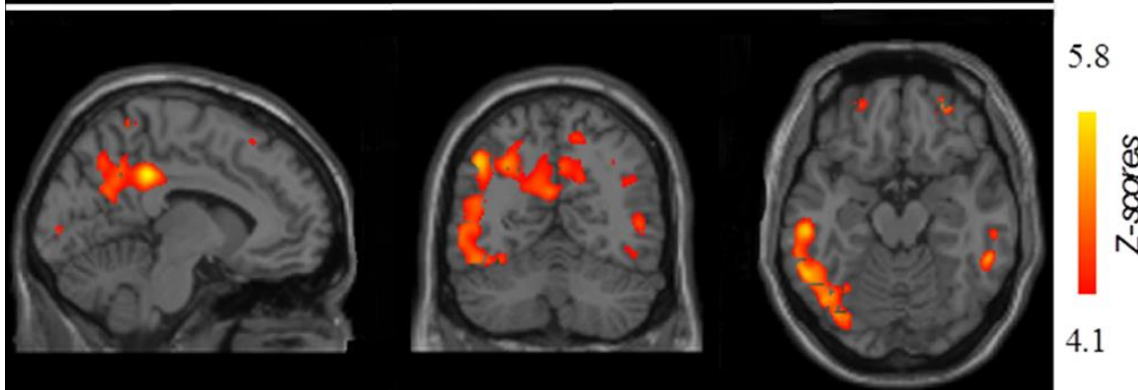
[<sup>18</sup>F]-DPA-714

Volontaire sain (SUV)  
(n=32)

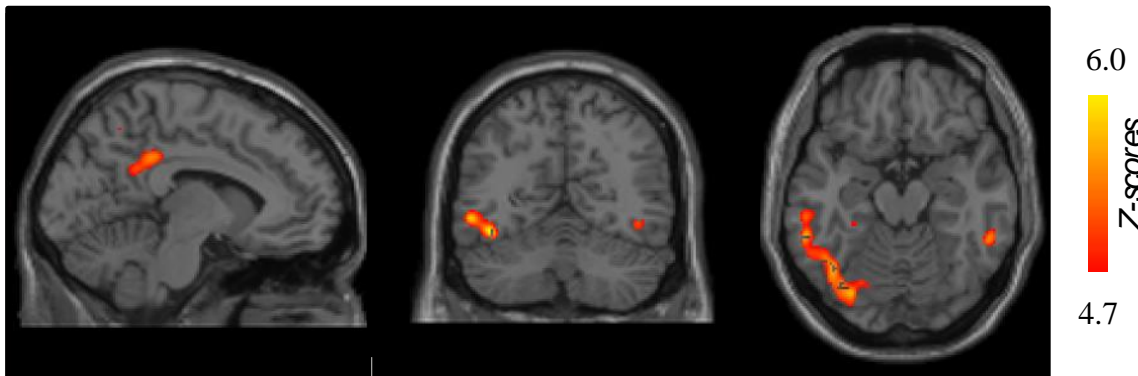


Comparaison de groupe  
Augmentation de fixation:

Stade prodromal  
(n= 38 )



Stade de démence  
(n= 26 )

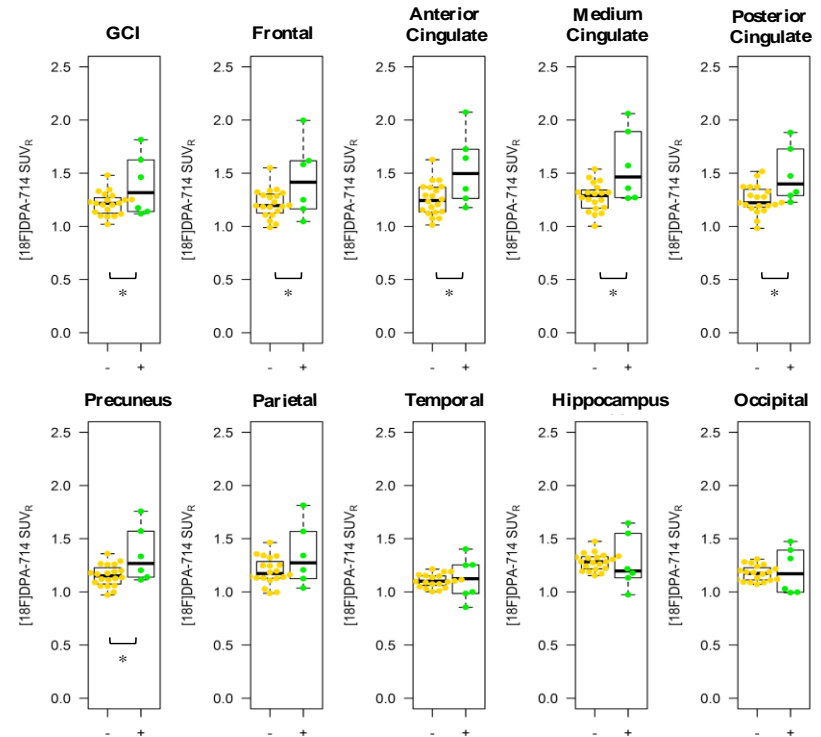




Augmentation de la fixation  
chez les volontaires sain PiB  
positifs

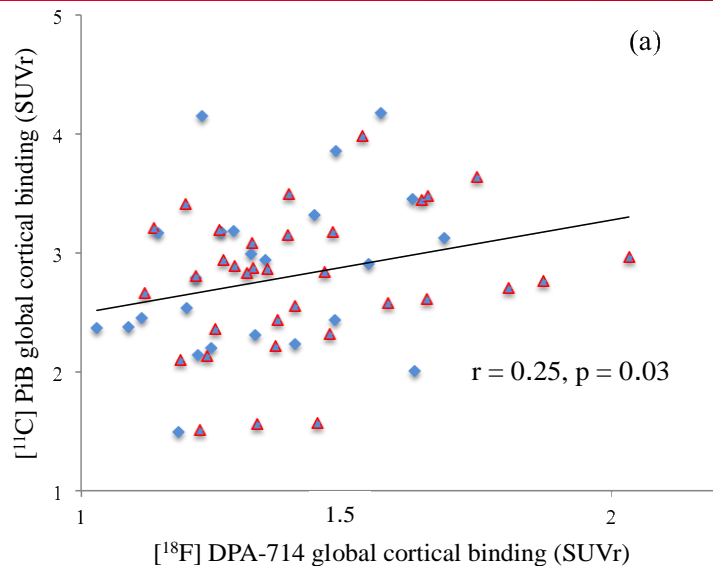
N = 20 PiB -

N = 6 PiB +

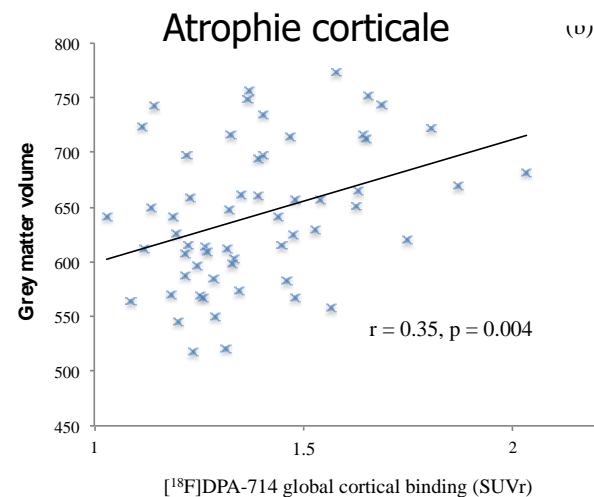
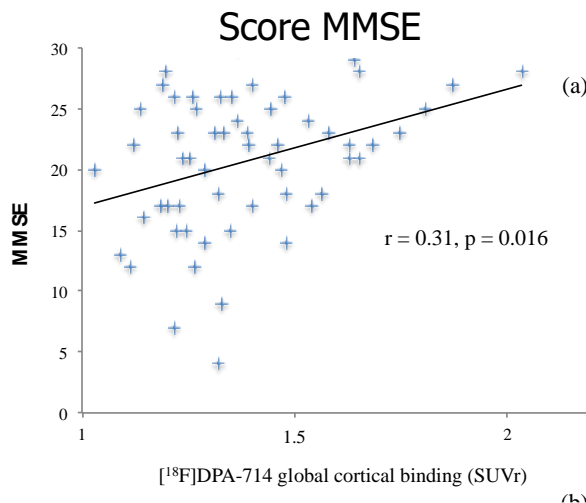


*\*p < 0.05 (ajusté pour l'âge, TSPO genotype  
et le score au MMSE)*

# Fixation du [<sup>18</sup>F]-DPA-714 chez les patients :



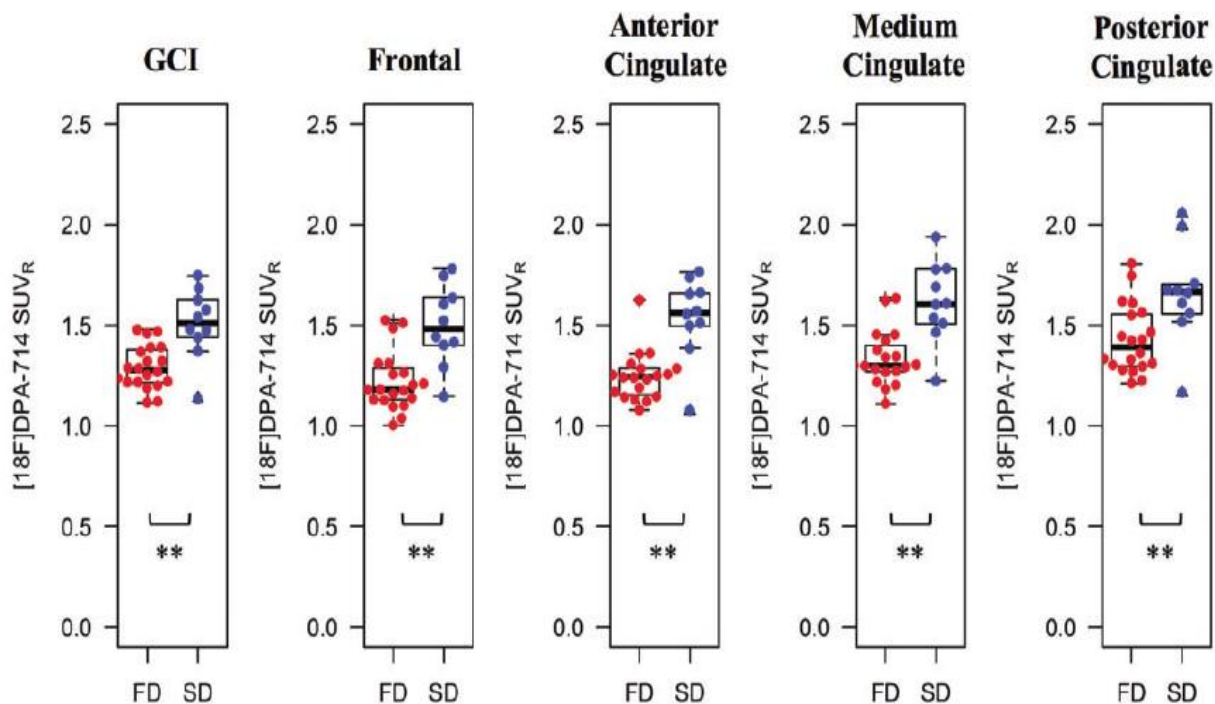
Corrélation avec les marqueurs de sévérité de la maladie :



# 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 [<sup>18</sup>F]-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 <sup>18</sup>F-DPA-714 PET imaging

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

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

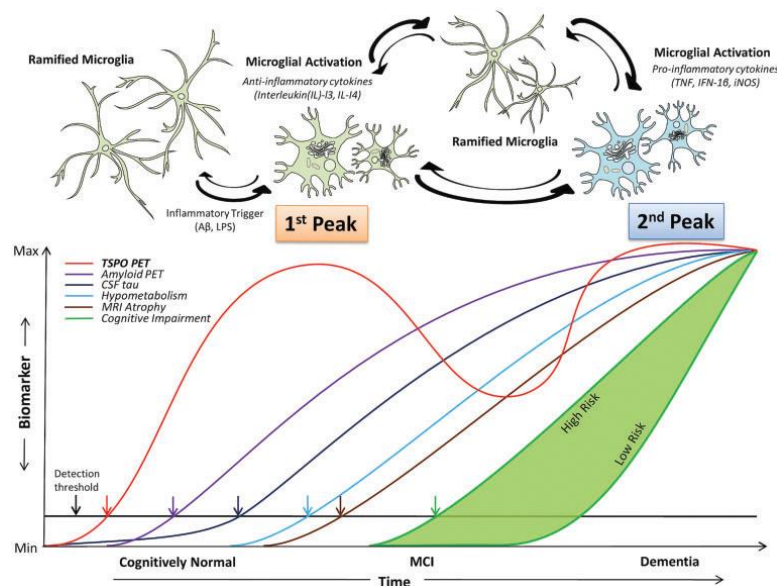
Cira Dansokho,<sup>1,2,\*</sup> Dylla Ait Ahmed,<sup>1,2,\*</sup> Saba Aid,<sup>2,3,\*</sup> Cécile Toly-Ndour,<sup>1,2,\*</sup> Thomas Chaigneau,<sup>1,2</sup> Vanessa Calle,<sup>1,2</sup> Nicolas Cagnard,<sup>4</sup> Martin Holzenberger,<sup>2,3</sup> Eliane Piaggio,<sup>5,6</sup> Pierre Aucouturier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

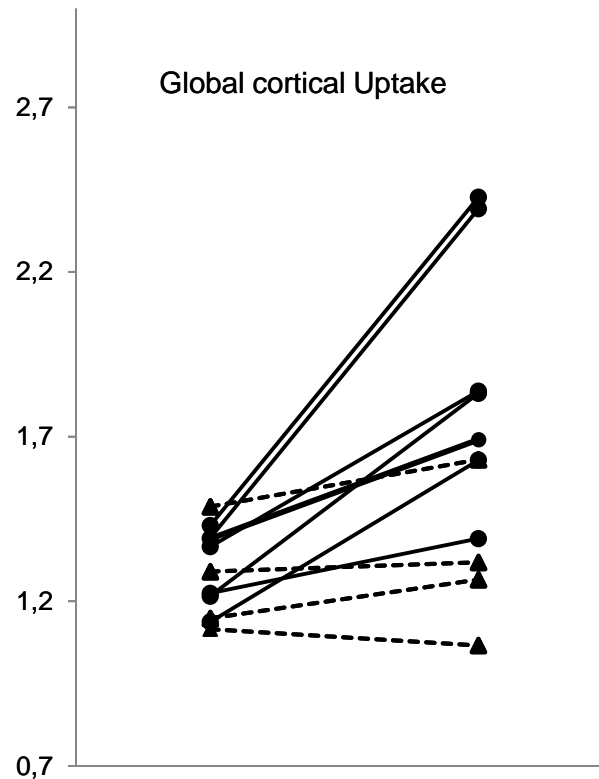
Rôle complexe de la réaction neuro-immune

**BRAIN**  
A JOURNAL OF NEUROLOGY

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

Zhen Fan,<sup>1</sup> David J. Brooks,<sup>1,2</sup> Aren Okello<sup>1</sup> and Paul Edison<sup>1</sup>





Deuxième DPA-714 à deux ans:

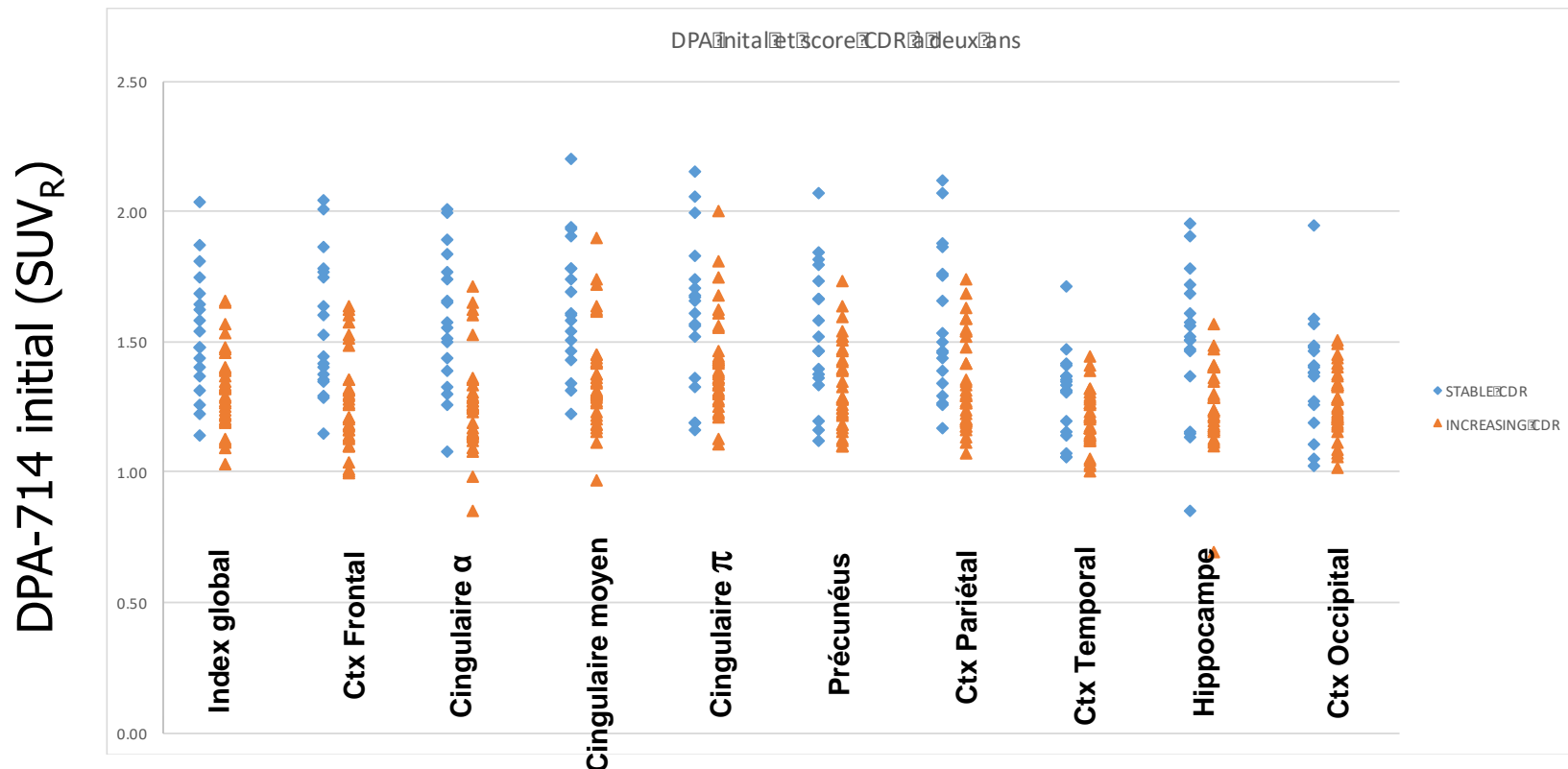
- Fixation Stable chez les volontaire sains (+4%, n=4)
- Augmentation chez les patients au stade prodromal (+44%, n=7)

# 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 [<sup>18</sup>F]-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++