

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTE DE PHARMACIE « Philippe Maupas »

Année : 2024

N° 14

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Yoko GIRARD

Née le 13 février 1995 à Uturoa (97)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16 avril 2024

Prise en compte du polymorphisme rs6971 dans l'utilisation
en recherche clinique des médicaments
radiopharmaceutiques ciblant la Protéine Translocatrice
18kDa (TSPO) : une revue de la littérature

JURY

Président :

Monsieur le Professeur ARLICOT Nicolas, PU-PH Radiopharmacie, CHRU Tours

Membres :

Madame la Docteur DUPONT Anne-Claire, PH Radiopharmacie, CHRU de Tours

Madame la Docteur SALABERT Anne-Sophie, MCU-PH Radiopharmacie, CHU de Toulouse

Monsieur le Docteur CARSUZAA Thibault, AHU Médecine nucléaire, CHRU de Tours

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat	Soledad	ANGLAIS
------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 16/04/2024

L'étudiant GIRARD Yoko

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

A mon président et directeur de thèse, monsieur le Professeur Nicolas Arlicot, merci d'avoir accepté de diriger ce travail, pour tes relectures et ton encadrement. Merci aussi de m'avoir si bien conseillée sur mon choix de filière et de ville d'internat, et merci de m'avoir aiguillée pour l'écriture de ce premier article.

Aux membres du jury,

Au Docteur Anne-Sophie Salabert, pour m'avoir fait découvrir la radiopharmacie en PACES puis pour m'avoir confortée dans l'idée de choisir cette spécialité lors de mon externat et de mon stage de Master 1 à l'Inserm. C'est un honneur que tu aies accepté de faire partie de mon jury et de juger mon travail.

Au Docteur Thibault Carsuzaa, merci pour ta bonne humeur et tes explications toujours très claires, c'était vraiment un plaisir de travailler avec toi. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury.

Au Docteur Anne-Claire Dupont, merci pour tes enseignements précieux qui m'aideront à devenir une radiopharmacienne accomplie. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et surtout merci pour ta bienveillance à mon égard, qui m'a été d'une aide inestimable pour surmonter mes épreuves.

A mes proches,

Chris, Nine, merci de m'avoir permis de faire ce qui me plaisait, de m'avoir soutenue quand j'ai trouvé ça difficile, de m'avoir épaulée quand j'ai douté, de m'avoir remise sur pied quand la vie a été un peu dure avec moi. Vous êtes les meilleurs parents du monde.

Martine, merci tatie de m'avoir aidée dans les moments difficiles, c'est une fierté pour moi de devenir une Dr Girard !

A la famille, François, Olivier, Leila, Adri, Flo, Jeff, Sophie, Chloé, Louise, Max-Pol, Elise, Claude, merci à tous de m'avoir entourée depuis toujours.

Apolline, merci d'être une meuf aussi stylée. Merci pour la motivation et la force que tu m'as transmise, j'ai vraiment hâte qu'on soit riches et célèbres.

Louise et Zoé, mes clubbeuses, la liste est longue. Merci pour les fous rires, les soirées TopChef, les soirées tout court, d'être toujours là pour moi. Loulou, nos révisions chaque année, à compter les points pour que ça passe, c'était dur mais aussi tellement bien ! Zozo, merci pour les discussions métaphysiques, on est pas loin du podcast, mais ça m'a beaucoup aidée.

Lucie, Zélie, Jorge, on a commencé ces études ensemble, merci d'avoir rendu cette première (enfin ces deux) année supportable grâce aux mots croisés, aux gaufres au sucre et à votre rire.

Cécile, mon bouquetin des plaines (et oui tout le monde va le lire), merci d'avoir autant de force et d'énergie positive et surtout de la transmettre à ceux qui ont la chance d'être tes amis. Tu va vivre une expérience géniale, mais reviens vite quand même.

Alicia, merci d'être mon amie depuis tout ce temps, ça fait long je sais et c'est pas fini en plus. Merci pour Miri-Miri, qui font partie des meilleures années de ma vie.

Lisa, merci pour ton enthousiasme pour tout, pour tes convictions qui sont inspirantes, pour ton soutien dans l'écriture de cet article, et pour les aventures qu'on prévoit.

Marie, merci pour tous les trop bons moments qu'on a passés à Raiatea, et les autres aussi qu'on continue à passer ensemble en France, bientôt aux Canaries, et un jour autour du monde (si on coule pas) !

Arii, Ol, Inès, Martin, Clément et Inès, la dream team, tout est dit dans le nom mais quand même, merci d'être là depuis le lycée, pour toutes les découvertes qu'on a pu vivre ensemble. Ça y est j'ai enfin fini mes études ! Enfin il me reste 1 an... mais après promis c'est fini.

A mes co-internes et mes collègues,

Charlotte, le début d'internat a été tellement bien grâce à toi, tel un rayon de soleil dans la brume. Merci pour tes relectures et surtout pour tout le reste, t'es vraiment une super nananas (au secours).

Elise, Dr Berthy, merci pour ton soutien pendant tous mes stages, pour la piscine, le surf, et le modèle de pharmacienne que tu représentes (si si je te jure).

Julien, merci pour ta bonne humeur sans failles, pour ton soutien et pour m'écouter quand je râle. Benji, merci à tous les deux pour tous les bons moments qu'on passe, que ça soit face à un dragon ou face à une côte de bœuf, c'est toujours un plaisir.

Justine, merci pour les rires, les verres, les discussions, les fêtes, et que ça continue encore longtemps.

Elsa, Cécile, mes vies, merci d'avoir été les meilleures co-internes pendant la rédaction de cette thèse, je me suis sentie écoutée et comprise !

Anne-Elisabeth, merci pour ta gentillesse sans limites, tes messages et ton soutien m'ont été précieux, et c'était un honneur d'être ta co-VP pendant tout ce temps.

Aymeric, Guillaume, Mathieu, Nicolas, Elise, Léa, Mari-Cap, Tristan, merci d'être aussi sympas et d'avoir toujours une oreille attentive quand il faut. Pauline, c'est un honneur d'être en co-thèse avec toi. Aurélien, merci pour ton aide précieuse, cher co-auteur.

Elodie, merci pour ton énergie contagieuse, c'est tellement un plaisir de travailler avec toi (et de ne pas travailler aussi bien sur).

Sonia, Charlène, merci beaucoup pour votre soutien pendant ce stage, j'ai pu écrire cette thèse aussi grâce à votre bienveillance et votre compréhension. Et pour les moments de craquage aussi, qui étaient les plus drôles finalement.

Merci à toutes les équipes de la pharmacie de Tours : les préparateurs, Aurore, Philippe, Julien, Audrey c'est très agréable de vous avoir comme collègues. Dominique, merci pour ton encadrement pendant mon premier stage, et pour ton soutien depuis.

Un remerciement tout particulier à toute l'équipe de la radiopharmacie,

Fanfan, merci pour ta gentillesse, ton soutien, ta compréhension, au-delà de travailler avec toi j'ai énormément de chance de te connaître.

Sylvain, merci pour les bonnes blagues, j'ai hâte de te voir en concert à l'Olympia.

Serge, merci pour ton encadrement et ta bienveillance pendant mes stages et de nous radioprotéger comme il se doit.

Molly, merci pour ton flegme et ta douceur (de poils).

Seb, merci pour ton soutien pendant tout mon internat, pour ton amour, merci d'être venu me rejoindre à Tours, pour tous les bons moments qu'on passe ensemble, et pour les innombrables à venir.

Table des matières

Glossaire.....	2
Index des figures.....	3
Index des tableaux.....	3
PARTIE 1 : INTRODUCTION	4
I. La Tomographie par Émission de Positons et les médicaments radiopharmaceutiques.....	4
A. Historique : la radioactivité et son application médicale.....	4
B. Médicaments radiopharmaceutiques	7
C. Applications de la TEP en routine et en recherche clinique	9
II. La neuro-inflammation : un processus complexe	10
A. L'implication des cellules microgliales.....	11
B. Un large spectre de pathologies	12
C. La protéine translocatrice TSPO	13
III. L'imagerie moléculaire de la TSPO	14
A. Ligands naturels et synthétiques.....	14
B. Mise en évidence du polymorphisme rs6971	18
C. État des lieux en recherche clinique et perspectives	20
PARTIE 2 : ARTICLE	22
« Consideration of the rs6971 polymorphism in clinical research use of radiopharmaceuticals targeting the 18kDa Translocator Protein (TSPO): a review. ».....	22
PARTIE 3 : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES	51
BIBLIOGRAPHIE (PARTIES 1 et 3).....	53
ANNEXES	56

Glossaire :

TEP : Tomographie par Émission de Positons

TEMP : Tomographie par Émission Monophotonique

MRP : Médicament RadioPharmaceutique

FDG : Fluoro-Désoxy-Glucose

SNC : Système Nerveux Central

PBR : Peripheral Benzodiazepine Receptor

CRAC : Cholesterol Recognition Amino Acid Consensus

HABs : High Affinity Binders

MABs : Mixed Affinity Binders

LABs : Low Affinity Binders

Index des figures :

Figure 1. Représentation graphique de la répartition des isotopes selon leur nombre de protons et de neutrons. Z=nombre de protons ; N=nombre de neutrons. Les noyaux stables sont ceux représentés en noir sur le graphique et forment la « vallée de la stabilité ».

Figure 2. Émission de deux photons gamma de 511keV en coïncidence suite à l'annihilation de l'antineutrino émis après désintégration β^+ d'un isotope avec un électron du milieu.

Figure 3. a) Structure RMN haute résolution de la TSPO avec ces 5 domaines transmembranaires (TM1, TM2, TM3, TM4 et TM5). b) Vue inférieure depuis l'espace mitochondrial de cette même structure avec les résidus constituant le motif CRAC de liaison au cholestérol et le PK11195 représenté en magenta au centre de la poche.

Figure 4. Images du corps entier d'un sujet « binder » (à gauche) et d'un sujet « non binder » (à droite). Les sujets ont été scannés avec à la fois [11C]-(R)-PK 11195 (en haut) et [11C]PBR28 (en bas). Les images ont été obtenues 10 minutes après l'injection du radioligand. Les barres de couleur représentent la concentration de radioactivité corrigée par rapport au poids corporel et à la dose injectée d'activité (valeurs normalisées de la captation). Veuillez noter que ces valeurs sont sous-estimées car les images affichées sont moyennées dans la dimension antéro-postérieure.

Figure 5. Frise chronologique représentant le développement des différents traceurs de la TSPO avec leurs avancées et leurs inconvénients.

Figure 6. Essais de compétition avec le 3H -PK11195 et un ligand TSPO non marqué réalisés en utilisant des tissus cérébraux précédemment caractérisés comme HAB, LAB ou MAB par des essais avec le PBR28. Chaque point représente la valeur moyenne d'au moins 4 sujets.

Index des tableaux :

Tableau 1. Les différents types d'instabilités et leurs caractéristiques.

Tableau 2. Expression du polymorphisme rs6971 de la TSPO et profil phénotypique associé. C=Cytosine, T=Thymine, Ala=Alanine, Thr=Thréonine.

PARTIE 1 : INTRODUCTION

I. La Tomographie par Émission de Positons et les médicaments radiopharmaceutiques

A. Historique : la radioactivité et son application médicale

La radioactivité est un phénomène physique au cours duquel certains noyaux atomiques instables subissent une désintégration spontanée, émettant ainsi de l'énergie sous forme de divers rayonnements, pour devenir plus stables. Sa découverte remonte à 1896 par Henri Becquerel à la suite d'une expérience au cours de laquelle il découvre que des sels d'Uranium émettent un rayonnement capable d'impressionner une plaque photographique. L'exploration de ce phénomène sera ensuite reprise par Pierre et Marie Curie, qui isoleront 2 ans plus le Polonium et le Radium.

Ce processus est purement nucléaire, spontané (parfois provoqué) et probabiliste avec une décroissance exponentielle du nombre de noyaux radioactifs. Les noyaux ou isotopes radioactifs instables, qu'ils soient présents dans la nature ou produits artificiellement, se transforment donc spontanément pour retrouver un état stable. Ces transformations sont des désintégrations du noyau qui s'opèrent selon différents modes et émettent différents rayonnements particuliers ou électromagnétiques (Tableau 1).

L'ensemble des nucléides peut être représenté par un graphique (Figure 1) selon leur nombre de protons (Z) et de neutrons (N):

- les noyaux stables avec une proportion de neutrons et de protons optimale (en noir sur le graphique)
- les noyaux instables avec un excès de protons (en rouge sur le graphique)
- les noyaux instables avec un excès de neutrons (en bleu sur le graphique)
- les noyaux instables avec un excès de protons et de neutrons (en jaune sur le graphique)

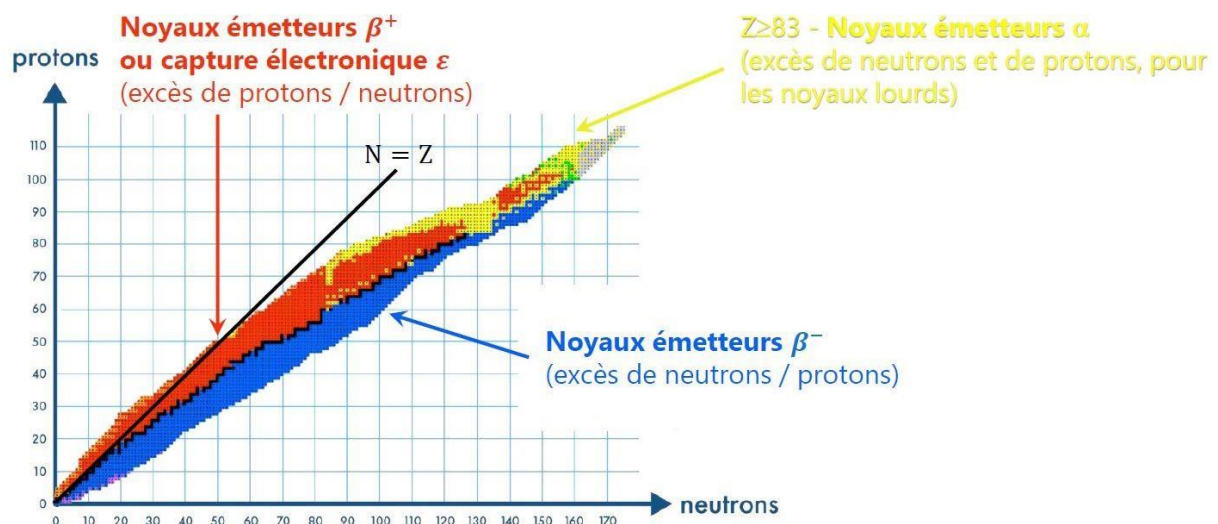


Figure 1. Représentation graphique de la répartition des isotopes selon leur nombre de protons et de neutrons. Z =nombre de protons ; N =nombre de neutrons. Les noyaux stables sont ceux représentés en noir sur le graphique et forment la « vallée de la stabilité ». (INSTN-Cours de A.DUBOIS)

Type d'instabilité	Mode de désintégration	Émission particulaire/rayonnement
Excès de protons	β^+ Capture électronique (CE)	Positron, neutrino Neutrino
Excès de neutrons	β^-	Électron, antineutrino
Excès de protons et de neutrons (noyaux lourds)	α	Particule alpha (${}^4_2\text{He}$)

Tableau 1. Les différents types d'instabilités et leurs caractéristiques.

Il existe 4 modes de désintégration, chacun présentant ses spécificités et accompagné d'une émission particulaire et/ou d'un rayonnement électromagnétique γ qui est un phénomène secondaire à n'importe quelle désintégration et qui est caractéristique du noyau formé. Chaque transformation d'un noyau « X » ou « père » formera un noyau « Y » ou « fils » plus stable et de masse plus faible, en respectant les lois de conservation de la physique générale (de la charge électrique, de la quantité de mouvement et de l'énergie totale). Une désintégration peut s'écrire sous la forme d'une équation avec les termes suivants :

A_ZX où X est l'élément père instable, A le nombre de nucléons ou nombre de masse (neutrons+protons) et Z le nombre de protons (et d'électrons) appelé aussi numéro atomique.

${}^{A'}_{Z'}Y$ où Y est l'élément fils stabilisé par la désintégration du père, avec A' et Z' différents de A et Z selon le mode de désintégration.

On retrouvera donc d'un côté de l'équation A_ZX qui se désintègre pour donner ${}^{A'}_{Z'}Y$ accompagné de l'émission de particules qui peuvent être : des électrons (e-), des positons (e+), des neutrinos (v) et des antineutrinos ($\bar{v}$), et qui diffèrent selon le mode de désintégration :

- La désintégration β^+ : ${}^A_ZX \rightarrow {}^A_{Z-1}Y + 1 e^+ + v$ *Exemple* : ${}^{18}_9F \rightarrow {}^{18}_8O + 1 e^+ + v$,
désintégration du Fluor 18 en Oxygène 18 avec émission d'un positon et d'un neutrino. C'est sur cette réaction qu'est basée la Tomographie par Émission de Positons, une technique d'imagerie fonctionnelle que nous détaillerons par la suite.
- La capture électronique : dans ce cas, le noyau père capte un électron pour se stabiliser selon l'équation : ${}^A_ZX + 1 e^- \rightarrow {}^A_{Z-1}Y + v$
- La désintégration β^- : ${}^A_ZX \rightarrow {}^A_{Z+1}Y + 1 e^- + \bar{v}$ *Exemple* : ${}^{131}_{53}I \rightarrow {}^{131}_{54}Xe + 1 e^- + \bar{v}$,
désintégration de l'Iode 131 en Xenon avec émission d'un électron et d'un antineutrino. Cette réaction est utilisée en médecine nucléaire en thérapie pour traiter les cancers de la thyroïde notamment.
- La désintégration α : ${}^A_ZX \rightarrow {}^{A-4}_{Z-2}Y + {}^4_2He$. Ici la particule émise est un noyau d'Hélium, appelé «particule α ». C'est le mode de désintégration du Radium 223, commercialisé sous la forme de chlorure de Radium (Xofigo®) qui est un médicament utilisé dans la prise en charge des cancers de la prostate avec métastases osseuses.

Chaque nucléide radioactif est caractérisé par une probabilité de désintégration par unité de temps, appelée constante radioactive (λ , exprimée en s^{-1}). Ainsi, un noyau radioactif va se désintégrer au cours du temps en suivant une loi de décroissance qui dépend de cette constante radioactive. Le temps nécessaire pour que la moitié des noyaux radioactifs d'un échantillon se désintègre est appelée période radioactive ou temps de demi-vie (T). Cette

période est caractéristique d'un isotope radioactif et varie de la fraction de seconde à des

milliards d'années : l'oxygène 15 a une demi-vie de 2,05 minutes, l'iode 131 de 8 jours et l'uranium 238 de 4,5 milliards d'années.

Les désintégrations radioactives ont des applications dans le domaine médical que ce soit en thérapie ou en imagerie diagnostique. En effet, les rayonnements émis pourront être détectés par des techniques d'imagerie (TEP, scintigraphie ou tomographie par Émission Monophotonique TEMP) ou utilisés pour leurs propriétés ionisantes dans le cas de la thérapie.

B. Médicaments radiopharmaceutiques

L'utilisation de la radioactivité à des fins médicales repose sur l'association de ces isotopes radioactifs avec des molécules d'intérêt. La détection du rayonnement émis par l'isotope permettra ainsi de qualifier et quantifier la distribution de ces molécules dans le corps.

Les isotopes utilisés en médecine nucléaire sont choisis en fonction de leurs propriétés physiques et de leur capacité à être associés à des molécules non radioactives, dites « froides », pour former des médicaments radiopharmaceutiques. Ces molécules peuvent être de diverse origine : présentes dans l'organisme, comme le glucose, ou conçues spécifiquement pour se lier à des cibles biologiques, telles que les récepteurs cellulaires qu'ils soient exprimés à l'état physiologique ou dans un contexte pathologique. Cette association permet de cibler spécifiquement certaines structures ou fonctions biologiques dans le corps, et donc de diagnostiquer, de mieux comprendre, voire de traiter des pathologies.

Un médicament radiopharmaceutique (MRP) se compose donc de ces deux éléments :

- Un radionucléide
- Une molécule d'intérêt « froide », ou vecteur

Le radionucléide choisi devra répondre à certaines exigences pour une utilisation optimale : avoir une demi-vie (T) suffisante pour réaliser l'examen et pour ne pas irradier inutilement le patient, avoir une radiochimie compatible avec une liaison stable au vecteur et un mode de production fiable.

L'un des plus courants est le Fluor-18, caractérisé par une demi-vie de 118 minutes, qui en fait un isotope idéal pour la TEP : une demi-vie à la fois assez longue pour permettre la production et la livraison avant l'injection au patient et la séance de TEP, mais assez courte pour ne pas irradier le patient trop longtemps. C'est d'ailleurs l'isotope le plus utilisé en TEP, en association à une molécule de glucose pour former le fluoro-désoxy-glucose (FDG). LeFDG est un traceur historique largement utilisé pour le diagnostic et le suivi des cancers. Les cellules qui consomment beaucoup de glucose, comme les cellules cancéreuses, captent et concentrent le FDG, ce qui permet de détecter les zones métaboliquement actives.

Le deuxième isotope qui connaît un développement très important ces dernières années est le Gallium-68, élément fils du Germanium-68 et qui a une demi-vie de 68 minutes. Il est pour l'instant principalement utilisé dans la détection des cancers de la prostate.

Le carbone-11 est également un isotope émetteur β^+ historique, mais utilisé essentiellement en recherche car sa demi-vie très courte (20 minutes) rend son utilisation en routine compliquée. Cela reste néanmoins un isotope très intéressant car la plupart des molécules endogènes contiennent des atomes de carbone.

Le technétium-99m est quant à lui le radionucléide principal utilisé en TEMP, avec l'émission secondaire d'un rayonnement γ caractéristique de 141 keV.

Le vecteur aura des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques différentes selon sa structure chimique qui conditionneront sa répartition dans l'organisme en fonction de la cible d'intérêt. De manière générale, le vecteur devra être :

- Spécifique de sa cible, qu'il s'agisse de récepteurs cellulaires ou de marqueurs pathologiques
- Stable dans des conditions physiologiques pour garantir une délivrance efficace jusqu'à la cible
- Avoir une biodistribution appropriée, c'est-à-dire être distribuée dans les zones d'intérêt dans l'organisme (passage de la barrière hémato-encéphalique par exemple si la cible se trouve dans le cerveau)

Hormis le FDG, le fluor-18 peut aussi être couplé à d'autres vecteurs comme par exemple :

- des acides aminés, pour former le Fluoro-éthyl-tyrosine (FET) pour la détection des gliomes
- des précurseurs de synthèse endogène, pour former la Fluoro-choline, dans le diagnostic des cancers de la prostate
- des ligands de récepteurs tumoraux, pour former le Fluor-PSMA, aussi utilisé dans le diagnostic des cancers de la prostate.

C. Applications de la TEP en routine et en recherche clinique

La TEP est une technique d'imagerie scintigraphique fonctionnelle basée sur la détection de rayonnements émis par un radio-isotope et permettant de visualiser et de quantifier l'activité cellulaire physiologique ou pathologique dans le corps humain pour diagnostiquer ou surveiller des pathologies notamment. Elle repose sur la détection de photons gamma (γ) émis à la suite d'une désintégration de type β^+ . Ce positon (e^+) émis va très rapidement rencontrer un électron (e^-) dans la matière environnante et cette interaction va se traduire par l'émission de deux photons γ de 511keV chacun : c'est l'annihilation. Lors de cette annihilation entre le positon et l'électron, leur masse est convertie en énergie, sous la forme de deux photons émis à 180° l'un de l'autre. Ce sont ces deux photons qui vont être détectés par la caméra qui est composée d'une couronne de détecteurs, disposés autour du patient. Ces détecteurs captent et amplifient le signal émis par les photons, pour déterminer le lieu de l'annihilation et ainsi de calculer le lieu de la désintégration (la distance entre les deux est le libre parcours), qui correspond au lieu de fixation du ligand couplé au radio-isotope. (Figure 2)

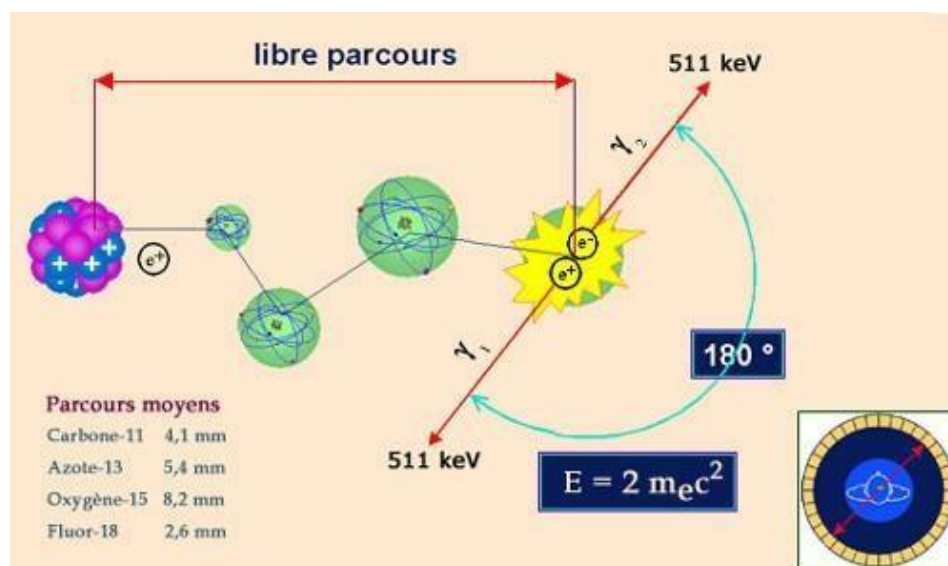


Figure 2. Emission de deux photons gamma de 511keV en coïncidence suite à l'annihilation

de l'antineutrino émis après désintégration β^+ d'un isotope avec un électron du milieu.
(https://laradioactivite.com/medecin/tep_principe)

Les photons γ sont des rayonnements électromagnétiques de haute énergie. Ils sont pénétrants, c'est-à-dire qu'ils traversent le corps du patient avant d'être détectés par la caméra TEP. Les 2 photons doivent être détectés presque simultanément par les détecteurs situés à l'opposé l'un de l'autre. Cette détection simultanée, ou "en coïncidence", doit se produire dans un intervalle de temps très court, généralement de l'ordre de quelques nanosecondes. En accumulant un grand nombre de ces coïncidences, à partir de différents angles de détection, l'ordinateur peut créer une série de coupes tomographiques. À partir de ces coupes, des algorithmes de reconstruction permettent d'obtenir une image tridimensionnelle, représentant la distribution de la radioactivité dans le corps du patient.

Pour améliorer la précision diagnostique et corriger l'atténuation du signal (lors de leur parcours, les photons peuvent être atténués par les tissus qu'ils traversent), il est courant de coupler la TEP à un scanner et ainsi de fusionner les images fonctionnelles et anatomiques.

Comme indiqué précédemment, l'application la plus courante de la TEP est le diagnostic et le suivi de pathologies cancéreuses avec le FDG. Les cellules cancéreuses sont très consommatrices de glucose, ce qui permet de les détecter après injection de glucose marqué au fluor 18.

Néanmoins, d'autres pathologies sont aussi explorées grâce à la TEP, telles que les pathologies neuro-dégénératives ou encore la psychiatrie, et de nouveaux MRP ont été développés ou sont actuellement en cours de développement.

II. La neuro-inflammation : un processus complexe

La neuro-inflammation est un processus englobant les réactions du système immunitaire en réponse à divers stimuli tels que des lésions, des maladies neurodégénératives, des infections ou d'autres agressions. Ce processus joue un rôle de protection envers les structures du système nerveux central (SNC), visant à réparer les tissus et à favoriser la survie neuronale, mais il peut aussi s'avérer délétère s'il est activé de manière excessive et/ou prolongée. Cet aspect reste encore assez méconnu mais semblerait être impliqué dans de nombreuses pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. (Sigaut, n.d.)

A. L'implication des cellules microgliales

La neuro-inflammation se caractérise par l'activation de cellules résidentes impliquées dans l'immunité innée cérébrale, les cellules microgliales. En cas d'agression cérébrale, cette population cellulaire s'active en modifiant sa structure (on parle alors d'activation microgliale) et en libérant des cytokines notamment, pour l'élimination des pathogènes ; elle participe aussi à la présentation des antigènes via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ces cellules seraient aussi impliquées dans d'autres processus physiologiques tels que la plasticité et la cognition, mais nous ne nous intéresserons ici qu'à leur rôle dans l'immunité cérébrale (Sigaut, n.d.)

Les cellules microgliales proviennent de la lignée myéloïde et migrent pour coloniser l'encéphale humain pendant l'embryogénèse. Elles demeurent ensuite principalement confinées au SNC, maintenant leur population par auto-renouvellement (Hashimoto et al., 2013). Cependant, en cas d'inflammation pathologique, des monocytes peuvent se différencier en cellules microgliales, comme observé dans certaines études (Monier et al., 2007 ; Simard et al., 2006).

Ce sont les premières à s'activer après une perturbation cérébrale, et cette activation microgliale se traduit par une modification de leur phénotype. Cette transformation s'opère par une modification morphologique, qualifiée d'amiboïde, qui peut être suivie d'une prolifération et d'une migration vers les sites lésés au niveau desquels les cellules pourront libérer des facteurs cytotoxiques ou cytoprotecteurs. La sécrétion initiale de chimiokines et de cytokines joue un rôle essentiel en attirant ultérieurement des cellules du système immunitaire adaptatif. Cela se traduit par la libération d'interleukines (IL), notamment l'IL-12 et l'IL-18 pour le versant Th1, ainsi que le TGF- β et l'IL-23 pour le versant Th17 (Goverman 2009). Ces lymphocytes activés en périphérie migrent ensuite vers le SNC, où les cellules microgliales, en présentant l'antigène via le CMH, les stimulent avec des antigènes de surface pour guider leur réponse de manière adaptée selon le pathogène (Shrikant et Benveniste en 1996).

L'activation microgliale peut s'opérer selon deux états, on nomme ce phénomène la polarisation :

- L'état pro-inflammatoire (M1) : les cellules réagissent généralement à des stimuli tels que le lipopolysaccharide (LPS) et l'interféron γ (IFN γ). Ces cellules sécrètent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-1 β et le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , favorisant ainsi l'inflammation tissulaire.
- L'état anti-inflammatoire (M2) : les cellules activées par IL-4 ou IL-13 produisent des facteurs de croissance comme le facteur de croissance insulinoïde (IGF)-1 et des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10, favorisant la réparation tissulaire et la phagocytose des débris cellulaires. D'autres cellules sécrètent de l'IL-10 et régulent la réponse immunitaire.

Les cellules microgliales jouent un rôle crucial dans la protection du cerveau contre les lésions, initiant l'inflammation cérébrale avec les astrocytes, bien que d'autres cellules participent également à ce processus.(Tronel et al. 2017)

Outre leur rôle de lutte contre les infections par la reconnaissance de motifs appelés PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns), les cellules microgliales peuvent aussi être activées par les DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns) qui sont des molécules émises lors de la mort cellulaire, et participent donc au renouvellement neuronal physiologique.

B. Un large spectre de pathologies

La neuro-inflammation est un processus qui vise à réparer et restaurer l'homéostasie cérébrale, le plus souvent après une lésion. Ce processus peut devenir pathologique dans le cas d'une activation prolongée ou en réponse à une dégénérescence. Il est donc prévisible de retrouver de la neuro-inflammation dans un éventail très large de pathologies neurologiques, qu'elle en soit la cause ou la conséquence.

Les pathologies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, sont associées à un processus inflammatoire cérébral, dans lequel le rôle de la microglie est établi (Heppner, Ransohoff, and Becher 2015). Dans la première, le fait que les cellules microgliales ne parviennent pas à éliminer efficacement les dépôts β -amyloïdes semble jouer un rôle crucial dans le développement de la maladie sur le plan physiopathologique(Krabbe et al. 2013) ; dans la seconde, c'est la mort des neurones dopaminergiques qui va stimuler les cellules de l'inflammation ce qui va entraîner un cercle

vicieux entre les deux mécanismes et ainsi contribuer à l'aggravation de la pathologie.(Rocha, De Miranda, and Teixeira 2015)

La neuro-inflammation est également centrale dans d'autres pathologies comme la sclérose en plaques dans laquelle les lésions causées sur la gaine de myéline sont le siège d'une inflammation en plus d'une démyélinisation.

En psychiatrie, même si le mécanisme semble moins évident, des données ont montré que la neuro-inflammation jouerait un rôle dans le développement précoce de la schizophrénie. (Koga et al. 2016)

Le processus neuro-inflammatoire est donc impliqué dans de nombreuses pathologies assez fréquentes et qui font l'objet de recherches actives tant sur leur mécanisme que sur des pistes thérapeutiques. Le développement de traceurs TEP semble donc une piste prometteuse pour participer à cet effort de recherche, avec notamment des cohortes de patients assez conséquentes pour permettre une interprétation précise des images.

L'activation des cellules microgliales est responsable de la libération et de l'expression de différents médiateurs de l'inflammation, qui peuvent devenir des cibles intéressantes pour la détection et le suivi du processus neuro-inflammatoire. Parmi ces cibles d'intérêt, on peut citer la protéine translocatrice (TSPO), qui est surexprimée par les cellules microgliales activées par une lésion (Cosenza-Nashat et al. 2009).

C. La protéine translocatrice TSPO

Un des biomarqueurs d'activation microgliale les plus étudiés est la protéine translocatrice (TSPO). La TSPO est une protéine transmembranaire principalement localisée sur la membrane mitochondriale externe (Anholt et al. 1986). À l'origine identifiée en tant que site de liaison périphérique au diazépam (Braestrup and Squires 1977), elle était initialement appelée récepteur périphérique des benzodiazépines (PBR).

C'est une protéine composée de 169 acides aminés, équivalant à 18kDa, et qui présente une structure formée de 5 domaines transmembranaires (TM1 à TM5, Figure 3). La structure 3D de la protéine a été obtenue grâce à un ligand synthétique, le PK11195 qui se complexe selon

un rapport stoechiométrique 1 : 1 au niveau d'une poche formée par les 5 hélices transmembranaires dans la partie supérieure cytosolique (Figure 4b).

Une forte augmentation de l'expression de la TSPO dans les cellules microgliales activées a été observée dans un large éventail de maladies neurologiques, ce qui en fait une cible intéressante pour l'étude des processus neuro-inflammatoires. En effet, son expression reste faible et limitée aux cellules gliales (astrocytes et cellules microgliales) dans un cerveau sain mais est augmentée considérablement dans la microglie activée par l'inflammation. (Chen and Guilarte 2008)

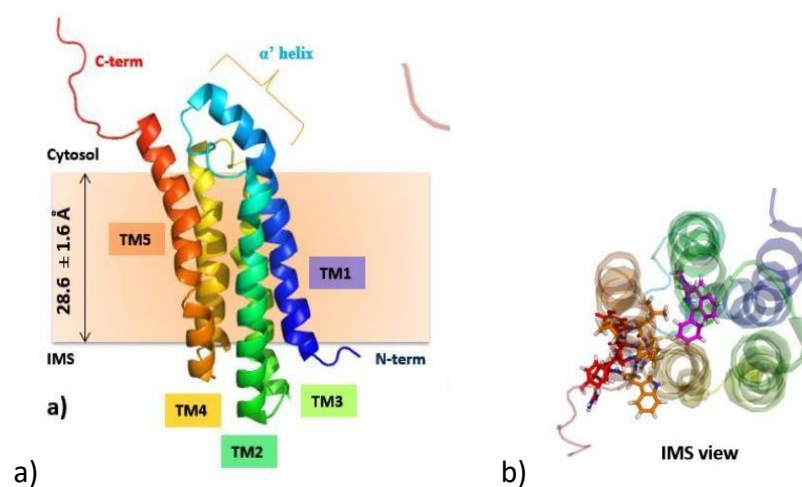


Figure 3. a) Structure RMN haute résolution de la TSPO avec ces 5 domaines transmembranaires (TM1, TM2, TM3, TM4 et TM5). b) Vue inférieure depuis l'espace mitochondrial de cette même structure avec les résidus constituant le motif CRAC de liaison au cholestérol et le PK11195 représenté en magenta au centre de la poche. (Etudes des protéines membranaires TSPO-Thèse de L.Senicourt, 2016)

Le rôle précis de la TSPO n'est pas encore totalement élucidé, et de nombreuses fonctions lui sont attribuées allant de la translocation du cholestérol, et donc de la stéroïdogénèse, à la synthèse de l'hème en passant par l'homéostasie énergétique de la mitochondrie.

III. L'imagerie moléculaire de la TSPO

A. Ligands naturels et synthétiques

La TSPO possède de nombreux ligands. On retrouve en premier lieu les benzodiazépines, qui sont à l'origine du nom historique de la TSPO : Peripheral Benzodiazepine Receptor (PBR),

suivies des isoquinolines ayant comme chef de file le PK11195, précurseur dans le développement des radiotraceurs qui nous intéressent ici. Le PK11195 a une forte affinité (de l'ordre de 0,5nM) et se lie exclusivement à la TSPO, ce qui en fait un ligand très intéressant pour l'étude de cette protéine, après radiomarquage au carbone 11. (Awad and Gavish 1987). Il existe d'autres ligands naturels de la TSPO, tels que le cholestérol et les porphyrines (impliquées dans la synthèse de l'hème), ce qui explique son rôle supposé dans la translocation du cholestérol en interagissant avec un site spécifique appelé Cholesterol Recognition Amino Acid Consensus (CRAC), qui serait lui aussi impacté par la mutation Ala147Thr et aurait donc des implications dans cette voie métabolique.

Depuis l'identification de la TSPO en 1977 au cours de la caractérisation avec le diazépam, diverses « générations » de radioligands ont été développées. Après le PK11195 marqué au carbone 11, il y a eu un intervalle de temps considérable avant l'apparition des traceurs de deuxième génération dans les années 2000 (Chauveau et al. 2008). Ce processus est d'ailleurs loin d'être abouti, puisque des traceurs de troisième génération sont encore en cours d'élaboration en 2024. Chaque génération de traceurs présente des améliorations par rapport à la précédente mais aussi des limites, comme représenté sur la Figure 5. Ainsi, Le PK11195 présentait une mauvaise pénétration cérébrale, qui a été améliorée chez les traceurs de seconde génération (DPA713, DAA1106, PBR28...) mais ces derniers ont une sensibilité au polymorphisme rs6971 de la TSPO, ce qui a amené le développement de la troisième génération (GE180...) avec des radiotraceurs insensibles au polymorphisme mais qui présentent une mauvaise biodistribution.

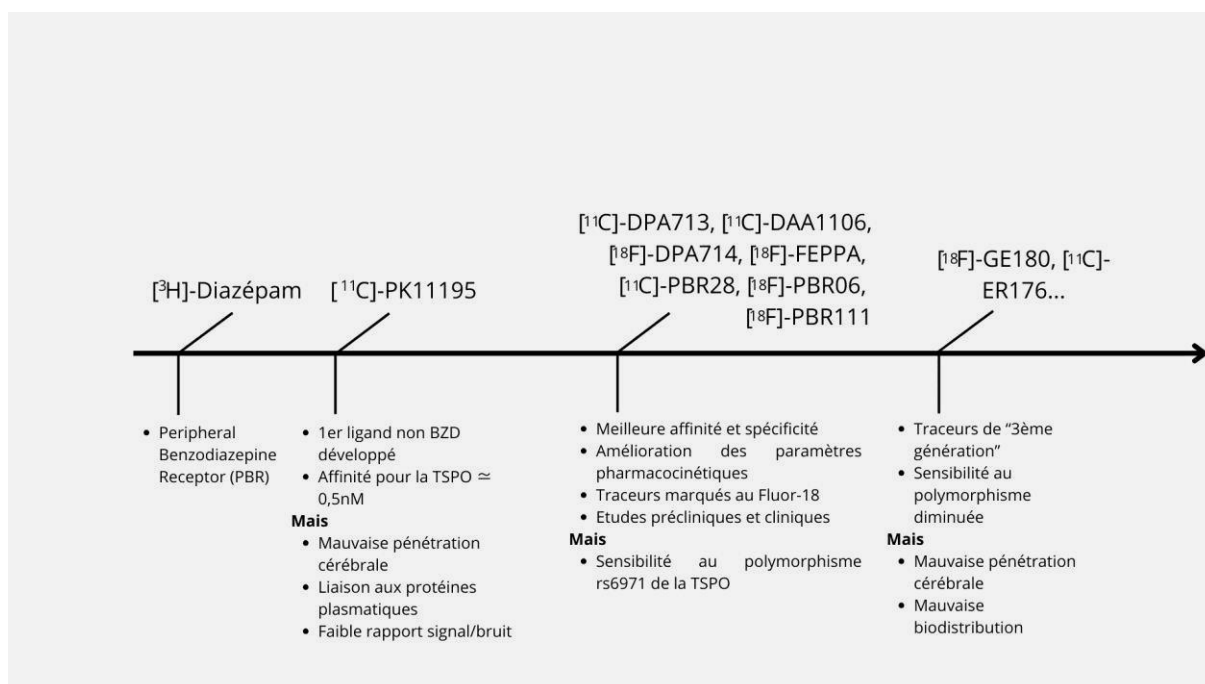


Figure 5. Frise chronologique représentant le développement des différents traceurs de la TSPO avec leurs avancées et leurs inconvénients.

On remarque ici que les deux isotopes représentés sont le carbone 11 et le fluor 18, certains traceurs ayant une structure marquée avec l'un et un homologue chimiquement similaire avec l'autre, c'est le cas du DPA713 et du DPA714 par exemple.

Concernant les ligands radiomarqués dont nous traiterons dans cette étude, nous avons recensé 7 radiotraceurs dits de « seconde génération » (la première étant celle du PK11195 marqué au carbone 11), classés selon trois classes chimiques différentes (Kim and Pae 2016):

- Les pyrazolopyridimines acétamides, représentées par le DPA713 marqué au carbone 11 et son homologue fluoré, le DPA714 ;
- les aryloxyanilides avec fonction phenoxyphényl acétamides avec le 11C-DAA1106 et le 18F-PBR06 ; les aryloxyanilides avec fonction phenoxypyridinyl acétamides avec le 18F-FEPPA et le 11C-PBR28 ;
- et enfin le PBR111 marqué au fluor 18 qui représente à lui seul la classe des imidazopyridine acétamides.

Au cours du développement de ces traceurs a été mise en évidence une variabilité interindividuelle inédite : certains sujets explorés à l'aide du PBR28 ne présentaient aucun signal TEP visible et mesurable dans les organes exprimant physiologiquement la TSPO (seuls les organes d'élimination montraient une accumulation du radiopharmaceutique)(Fujita et

al. 2008; Brown et al. 2007). Trois ans plus tard, l'équipe de Kreisl et al, (Kreisl et al. 2010) a apporté une première réponse à cette différence de signal entre les sujets (et indépendamment de tout contexte pathologique), en définissant deux populations : les « binders » et les « non binders » (i.e avec une absence de signal TEP, visible sur la figure 4 principalement en périphérie) et arrivent aux conclusions suivantes :

- Les binders et les non binders expriment bien la TSPO.
- Le PK11195 ne permet pas de différencier ces deux populations (même affinité de ce radioligand pour la TSPO dans les 2 populations).
- La liaison du ^{11}C -PBR28 à la TSPO était 50 à 75% plus faible chez les non binders que chez les binders.

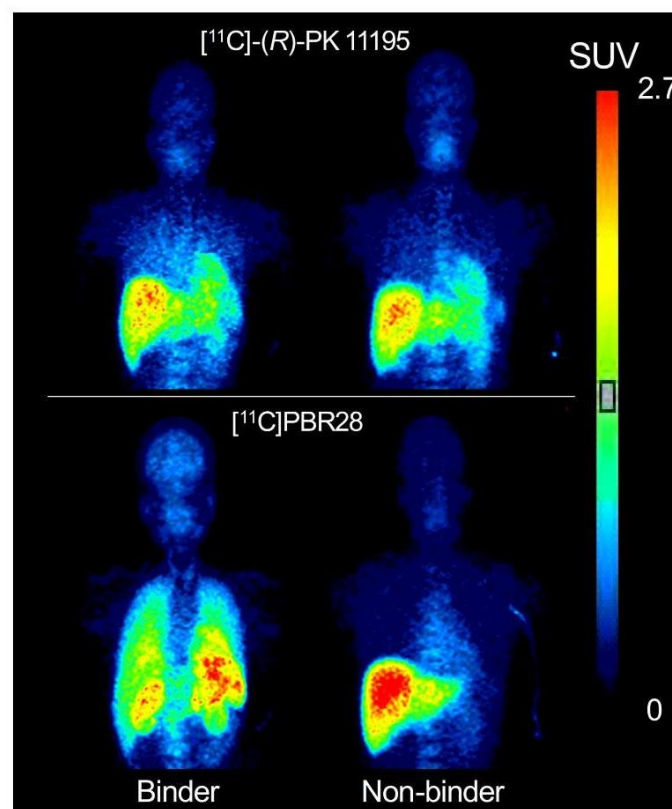


Figure 3. Images du corps entier d'un sujet « binder » (à gauche) et d'un sujet « non binder » (à droite). Les sujets ont été scannés avec à la fois ^{11}C -(R)-PK 11195 (en haut) et ^{11}C PBR28 (en bas). Les images ont été obtenues 10 minutes après l'injection du radioligand. Les barres de couleur représentent la concentration de radioactivité corrigée par rapport au poids corporel et à la dose injectée d'activité (valeurs normalisées de la captation). (Kreisl et al. 2010)

B. Mise en évidence du polymorphisme rs6971

En 2012, l'équipe d'Owen (D. R. Owen et al. 2012) démontre qu'un polymorphisme du gène de la TSPO est responsable de cette différence d'affinité des radioligands de seconde génération pour la TSPO.

Il existe un polymorphisme d'un nucléotide situé sur l'exon 4 du gène codant pour la TSPO, qui se traduit par la substitution en position 147 d'une Alanine en Thréonine (Ala147Thr) au niveau du cinquième domaine transmembranaire de la protéine. Ce polymorphisme altère la liaison de nombreux ligands de la TSPO en diminuant leur affinité, même si le mécanisme exact n'est pas encore élucidé.

La substitution 147 donne trois profils de protéine différents qui correspondent chacun à un phénotype différent d'affinité (Tableau 2) qui permet d'expliquer les différences inter-individuelles de signal TEP: les High-Affinity Binders (HABs) sont majoritaires dans la population générale et présentent le signal le plus fort, les Mixed-Affinity Binders (MABs) sont un peu moins représentés et ont un signal quantifiable mais inférieur aux HABs et les Low-Affinity Binders (LABs) correspondent eux aux « non-bindings » de Kreisl et al, et ont un signal quasiment nul.

Génotype TSPO		Phénotype		
ADN (polymorphisme rs6971)	Protéine	High-Affinity	Mixed-Affinity	Low-Affinity
	(position 147)	Binder	Binder	Binder
		(HAB)	(MAB)	(LAB)
C/C	Ala/Ala	✓		
C/T	Ala/Thr		✓	
T/T	Thr/Thr			✓

Tableau 2. Expression du polymorphisme rs6971 de la TSPO et profil phénotypique associé. C=Cytosine, T=Thymine, Ala=Alanine, Thr=Thréonine. (D. R. Owen et al. 2012)

Cette différence de liaison a aussi été testée sur des coupes de cerveaux post-mortem de donneurs atteints de sclérose en plaques, la pathologie neuro-inflammatoire la plus représentée. Les mêmes différences de signal ont été observées dans cette expérience, ce

qui montre que le polymorphisme n'est pas en lien avec la pathologie. (D. R. J. Owen et al. 2011)

Il est important de noter que chaque traceur de seconde génération présente une sensibilité au polymorphisme différente, ce qui justifie le développement de nouveaux traceurs. Le traceur le plus sensible est le PBR28, avec une différence entre les HABs et les LABs d'un facteur 50, suivi par le PBR06 avec un facteur environ égal à 17. Le DAA1106, le DPA713 et le PBR111 étaient quant à eux moins sensibles, avec une affinité seulement 4 fois plus importante pour les HABs que pour les LABs. Ces différences sont visibles sur les courbes de la figure 6, issues de l'étude d'Owen et al, (D. R. J. Owen et al. 2011) qui représentent les études de compétition in vitro réalisées avec les différents traceurs « froids » en compétition avec le PK11195 marqué au tritium (3H) sur des membranes leucocytaires.

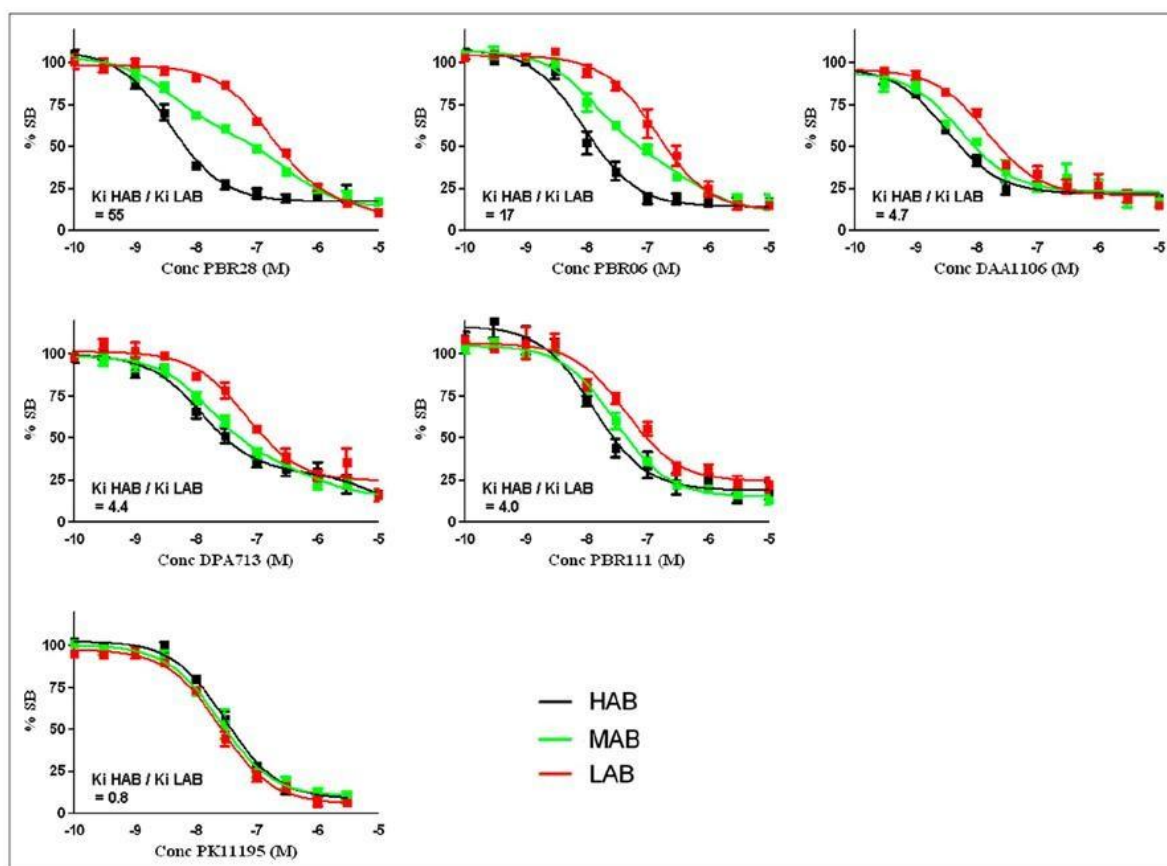


Figure 6 . Essais de compétition avec le 3H -PK11195 et un ligand TSPO non marqué réalisés

en utilisant des tissus cérébraux précédemment caractérisés comme HAB, LAB ou MAB par des essais avec le PBR28. Chaque point représente la valeur moyenne d'au moins 4 sujets. (D. R. J. Owen et al. 2011)

Cette expérience a permis de montrer que les radiotraceurs de la TSPO n'avaient pas tous la même sensibilité au polymorphisme mais aussi que les résultats de binding in vitro étaient corrélés aux résultats in vivo.

Cette mutation peut être détectée en réalisant un génotypage. La technique de référence (et utilisée au CHU de Tours) est le séquençage direct (méthode de Sanger) après amplification par PCR qui permet d'obtenir un résultat en 3 jours. La PCR est réalisée par un automate grâce à un mélange réactionnel constitué de Taq polymérase (qui est une ADN polymérase thermostable), des amorces, les 4 dNTP en excès (ATCG) et l'extrait d'ADN cible, qui vont subir plusieurs cycles de chauffage/refroidissement pour permettre aux amorces spécifiques de s'hybrider à la séquence cible pour l'amplifier de manière exponentielle.

L'ADN ainsi obtenu va être ensuite purifié pour éliminer les amorces et nucléotides en excès, et le séquençage par la méthode de Sanger pourra alors s'effectuer. Cette méthode historique utilise des amorces spécifiques marquées par des fluorophores pour permettre leur détection ultérieure. La réaction de séquençage s'effectue avec ces amorces mises en présence de dNTP (ATCG) et de ddNTP, qui vont terminer la réaction lorsqu'ils sont incorporés par la polymérase. Les produits de séquençage obtenus sont ensuite séparés par électrophorèse selon leur taille et la révélation par fluorescence permettra de déterminer la séquence d'ADN.

C. État des lieux en recherche clinique et perspectives

La prise en compte du polymorphisme rs6971 de la TSPO s'est peu à peu imposée aux équipes évaluant et utilisant des traceurs TEP de la TSPO en recherche clinique. Néanmoins, aucune recommandations n'ont à ce jour été proposées pour la prise en compte de ce polymorphisme dans les protocoles de recherche clinique, quelle que soit la pathologie ou le radiotraceur sélectionnés. C'est ce constat qui nous a amené à entreprendre ce travail : élaborer un état des lieux de la littérature sur la prise en compte du polymorphisme de la TSPO dans les études cliniques utilisant des traceurs de seconde génération, pour ensuite proposer des « guidelines », ayant pour vocation d'harmoniser la mise en place de ces études.

Dans le cas de la TSPO et de ces ligands radiomarqués, le champ de développement est très large avec l'implication de la neuro-inflammation comme mécanisme protecteur mais aussi

pathologique dans un panel de pathologies qui ne s'arrête pas aux maladies neuro-inflammatoires comme la sclérose en plaques. La mise en œuvre d'études multicentriques avec ces radiotraceurs participe donc activement à la recherche dans ce domaine clinique, mais aussi dans la compréhension et encore la découverte des fonctions intrinsèques de cette protéine. Le polymorphisme génétique qui la caractérise maintenant est un point majeur dans le bon déroulement de cette recherche clinique, car il impacte directement l'interprétation des images et donc le recrutement des sujets potentiellement inclus dans les études. Le fait qu'il ait été mis en avant directement grâce à la TEP renforce l'importance de cette technique d'imagerie fonctionnelle qui a toute sa place dans l'exploration de la neuro-inflammation.

PARTIE 2 : ARTICLE

« Consideration of the rs6971 polymorphism in clinical research use of radiopharmaceuticals targeting the 18kDa Translocator Protein (TSPO): a review. »

Introduction

Neuroinflammation is associated with the pathophysiological process of many brain disorders (1). For about 40 years, there is a strong impetus to investigate the implication of these neuroinflammatory changes using Positron Emission Tomography (PET) imaging modalities. This approach is based on the use of radiopharmaceuticals targeting the Translocator Protein 18 kDa (TSPO), formerly known as Peripheral Benzodiazepine Receptor (PBR)(2). Indeed, the density of TSPO, expressed at very low level in healthy brain, dramatically increases following any insult inducing microglial activation, making TSPO a potent biomarker of neuroinflammation and accordingly a molecular target of choice for PET imaging.

The prototypical first-generation TSPO radioligand, the isoquinoline carboxamide [^{11}C]-PK11195 (3) was and continues to be widely used for in vivo PET studies. Nevertheless, its bad signal-to-noise ratio and low brain bioavailability related to low in vivo sensibility (4) limit its potential clinical applications (5). This situation, combined with a growing interest for TSPO PET from the medical community, resulted about fifteen years ago in the development of numerous [^{11}C]-PK11195 challengers, grouped within a second generation of TSPO PET radiopharmaceuticals (6). These 2nd generation TSPO radioligands have been then in turn widely used in clinical research, in a very broad spectrum of neurological pathologies (7).

During the PET characterization in humans of one of these compounds, namely [^{11}C]-PBR28, an inter-individual heterogeneity of its in vivo binding was reported, with a minority (about 15%) of subjects exhibiting any specific binding in peripheral organs known to physiologically express TSPO (8),(9). This unexpected result was explained by a drastic decrease of the binding affinity of [^{11}C]-PBR28 for TSPO in these subjects, then identified as “Non-binder” (in vitro affinity reduced by a factor of 10 compared to “binder” subjects) (10). A head-to-head comparison with [^{11}C]-PK11195 evidenced that this latter was not sensitive to this inter-individual variability, probably due to its low in vivo specific binding. This result

observed with [^{11}C]-PBR28 was then extended to the main other 2nd generation TSPO radioligands showing i) that this heterogeneity in their affinity for TSPO was found for all or these compounds (even if [^{11}C]-PBR28 appeared to be the most sensitive) and ii) subjects must finally be categorized into three classes according to their affinity profile: high affinity binders (HABs), mixed affinity binders (MABs), and low affinity binders (LABs) (11). The following year, the same group demonstrated the existence of a genetic polymorphism associated with TSPO, and explaining differences in binding affinity of the 2nd generation TSPO radioligands (12). This polymorphism known as rs6971, is situated in exon 4 of the TSPO gene. This genetic alteration results in a nonconservative substitution of an amino acid, changing from alanine to threonine at position 147 (Ala147Thr) within the fifth transmembrane domain of the TSPO protein. The presence of this genetic variation accounts for a significant portion of the variability seen in PET outcome measures across individuals.

Therefore, knowledge of the TSPO genetic status of subjects included within clinical studies based on the use of these radioligands became required to accurately quantify TSPO expression in vivo using PET. The aim of the present systematic review was then to retrospectively investigate how was this rs6971 polymorphism considered in clinical trials using 2nd generation TSPO radioligands. Management of the different binding patterns (HABs, MABs, or LABs) was analysed and discussed, as well as the moment of the genotyping analysis within the clinical protocol, according to the particularities of the various clinical studies identified. Consequently, Guidelines intended to standardize the practices related to this genotyping are proposed.

Materials and Methods

Eligibility criteria

This systematic review follows the PRISMA guidelines 2020. The main features of the selected studies were human clinical studies using the seven most widely used second-generation PET tracers for TSPO detection, labeled with carbon-11 or fluorine-18: DPA713, DPA714, FEPPA, PBR28, PBR111, PBR06 and DAA1106. Only articles accessible via institutional subscriptions were retained.

Search strategy

Publications were identified by searching Pubmed electronic database. The same search equation was applied to each tracer of interest (here with the PBR28 example):

Firstly, the search equation was: “((PBR28) OR (PBR 28)) OR (PBR-28)” with the “results by year” filter set from 2012 to 2022 and no other filters checked. Then another search equation was used, this time with the chemical name of the tracer: “N-Acetyl-N-(2-[11C]methoxybenzyl)-2-phenoxy-5-pyridinamine” with the “results by year” filter set from 2012 to 2022 and no other filters checked.

The time frame was from 2012 because the first article highlighting the TSPO polymorphism was published in January 2012.

The “species” and “clinical trials” filters were not used because we found a few studies that were not selected, and so, sorting was done manually. Studies involving TSPO PET conducted on animals or in vitro were excluded. Additionally, studies focusing on the synthesis of radiotracers for TSPO PET and review studies on TSPO PET were not included in the analysis. Some teams reported using the same patients and/or healthy controls as other teams or reusing the same cohorts in several of their studies. To avoid counting the same subjects several times, we identified these studies and chose to include the subjects only once.

Selection process

Two authors applied the search strategy and were able to select articles by first reading the title and abstract.

After having selected the articles corresponding to the inclusion criteria, the reviewers were able to refine this selection by reading the full texts: some articles were then excluded at this stage. No contact with the authors of the records for complementary information was necessary.

The choice of whether or not to include an article in the journal was discussed between the authors, and any differences of opinion were taken into account.

Data extraction and synthesis

After reading and analyzing each article, data were extracted and grouped according to different categories of interest and by tracer:

- Demographic data, listing the characteristics of patients and healthy subjects included in the various studies, including the pathologies studied;
- Tracer-specific data, such as chemical class and isotope used for labeling;
- Polymorphism data, including the timing of genotyping if it took place, and the exclusion of patients with a low affinity binder profile, if genotyping was considered as a matching criterion between patients and healthy controls.
- Qualitative and quantitative data on PET imaging, including the reference region used, if any, and the quantification method used for the images.

If genotyping was performed, time of genotyping included the following possibilities: before study, at inclusion, after inclusion and before or after PET. If the timing was not clearly stipulated, we considered that genotyping was performed at inclusion.

The number of patients and controls included stratification on HAB/MAB/LAB phenotypes, if LAB patients or controls were excluded before tracer injection; they were not considered.

The data extraction form is provided as supplemental material.

To enable data to be grouped, pathologies have been classified into 3 main groups and 9 sub-categories. Three major classes were first separated: patients with neurological diseases, patients with non-neurological diseases, and healthy subjects. For the two classes including ill patients, the populations were divided into subclasses, attempting to group pathologies based on their physio-pathological mechanisms. For neurological diseases, six physio-pathological frameworks were selected, and three frameworks were for non-neurological diseases, linked where possible with one of the predominant physio-pathological mechanisms of each pathology, while also limiting the number of groups as much as possible. The simplified classification provided here serves solely for a statistical overview; it does not adhere to a rigorous methodology but relies on diverse criteria, including the clinical spectrum. The authors acknowledge that this classification may face scrutiny or undergo modifications based on evolving insights into specific pathologies, both current and future.

Risk of bias

The results were presented in the form of histograms and due to a very low percentage of missing results there was no need to use any method to assess risk of bias. In addition, the articles were reread by 3 different people and discussed before inclusion.

Results

Literature search

The PubMed search yielded 717 articles meeting the inclusion criteria, all tracers combined.

After two reviewers had read the abstracts, 518 articles were excluded on the basis of the following criteria: animal studies, in vitro studies, studies dealing with tracer radiosynthesis, literature reviews, and protocols. (Fig.1)

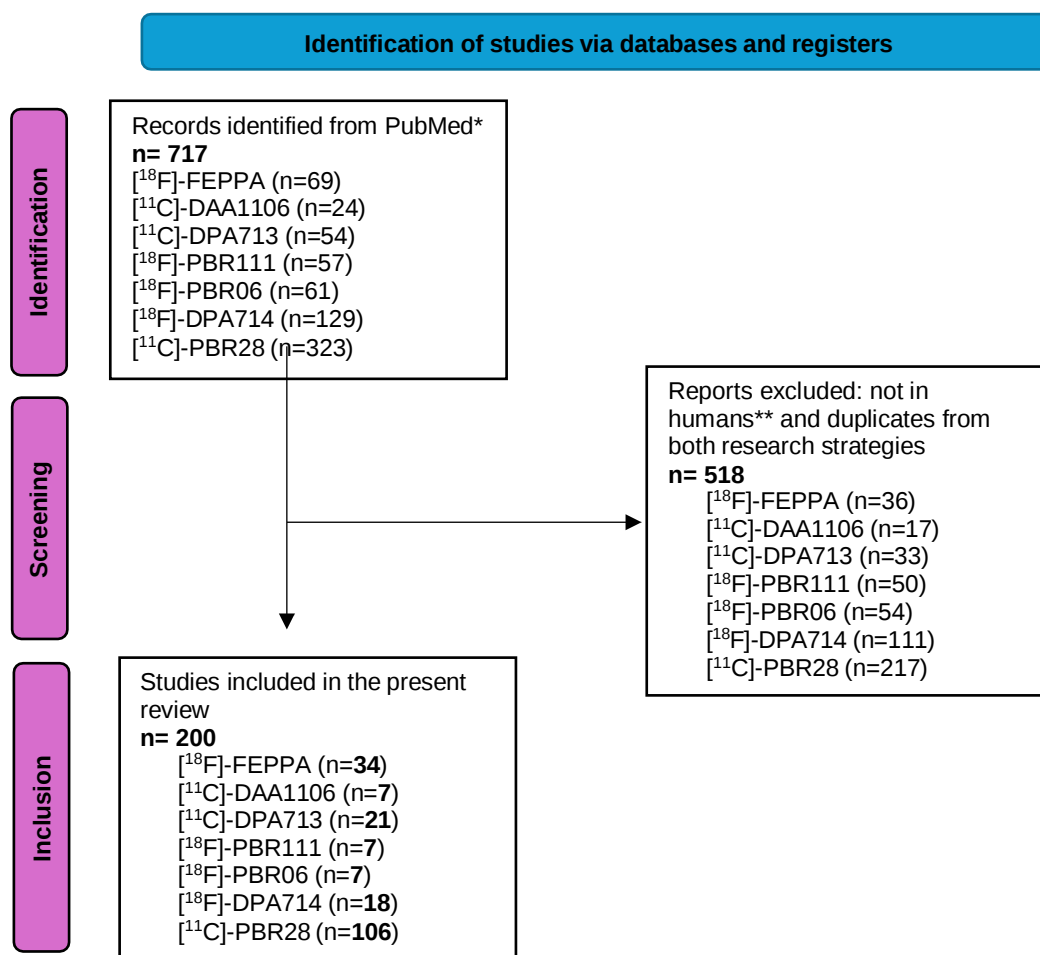


Figure1. PRISIMA flow-chart, articles selection process. For each PET tracer the same research strategy was used. Were excluded from the screening: reports on animal studies, in vitro studies, on radiosynthesis or production and reviews.

A total of 200 articles were finally analyzed, representing 5965 subjects (3307 patients and 2658 healthy controls) injected with TSPO PET radiopharmaceuticals. Table 1 shows the main data for each of the seven TSPO tracers, characterized by their chemical class and radiolabeling isotope. Two-thirds of the studies (67% i.e. 3654 subjects) were carried out using radiolabeled carbon-11 tracers, according to the following distribution: 79% for PBR28 (=106 articles), 16% for DPA713 (=21 articles), and 5% for DAA1106 (=7 articles). The other studies (33% i.e. 2275 subjects) dealt with fluorine-18 tracers: 52% for FEPPA (=34 articles), 27% for DPA714 (=18 articles), and 11 % (=7 articles) for both PBR06 and PBR111. This distribution, evidencing a clear prevalence of carbon-11 tracers, was unexpected considering clinical research setting. Thus, Carbon-11 is a short-lived β^+ emitter with a half-life of 20.4 minutes requiring a cyclotron, as well as radiochemistry and radiopharmacy facilities close to the nuclear medicine department with PET cameras. Fluorine-18, with a half-life of 110 minutes is to date the most used isotope in clinical routine practice and allows the shipping of radiopharmaceuticals over a distance of several hundred kilometers between the production site and the site of use. Therefore, fluorine-18 PET radiopharmaceuticals were expected to be more suitable for clinical research, considering more particularly multicenter studies, requiring the shipment of the radiopharmaceutical to several hospitals from the same production site. Moreover, a single radiopharmaceutical, namely PBR28, was used in more than half of the studies analyzed (53%, i.e. 106 clinical studies). This result is all the more surprising since, in addition to being radiolabeled with carbon 11, PBR28 has been described as the second-generation TSPO radiotracer the most sensitive to rs6971 polymorphism(12). Indeed, the discrepancies in PET signals observed between subjects in initial characterizations of PBR28, in relation with TSPO affinity variabilities, were at the very origin of the identification of the rs6971 polymorphism.(8– 10,12)

Considering the number of injected subjects, the same distribution was found; with almost half of the total headcount represented by PBR28 scans (52% of patients and 53% of healthy controls). [^{18}F]-FEPPA was the second most-used radiotracer, representing 22% of subjects.

TSPO tracer	DAA1106	DPA713	DPA714	FEPPA	PBR06	PBR111	PBR28	Total
Radio-isotope	¹¹ C	¹¹ C	¹⁸ F	¹⁸ F	¹⁸ F	¹⁸ F	¹¹ C	
Chemical class	AA-PPhA	PPA	PPA	AA-PA	AA-PPhA	IA	AA-PA	
Number of articles (%)	7 (4)	21 (11)	18 (9)	34 (17)	7 (4)	7 (4)	106 (53)	200
Total (subjects)	163	355	600	1298	249	128	3136	5929
Patients (%)	106 (3)	191 (6)	364 (11)	712(22)	172 (5)	47 (1)	1714 (52)	3307
Genotyped patients (%)	69 (65)	114(60)	328(90)	693 (97)	45(26)**	47(100)	1657(97)	2953(89)
HAB (%)	28 (41)*	55 (48)	204 (63)	477 (69)	34 (75)	26(55)	958(58)	1782(60)
MAB (%)	7 (10)*	54 (47)	102 (31)	214 (31)	11 (25)	9 (40)	540(32)	937(32)
LAB (%)	8 (12)	11 (9)	20 (6)	13 (1)	0 (0)	2 (5)	11(1)	65(2)
Healthy Controls (%)	57 (2)	192 (7)	243(9)	586 (22)	77 (3)	81 (3)	1422(53)	2658
Genotyped controls (%)	33(58)	135 (70)	231(95)	571(97)	39(51)	81(100)	1413(99)	2503(94)
HAB (%)	27 (82)	68 (50)	141 (61)	385 (68)	30 (77)	39(48)	795 (56)	1573(63)
MAB (%)	3 (9)*	38 (28)	80 (35)	171 (30)	9 (23)	34(42)	616(43)	951(38)
LAB (%)	0 (0)	11 (8)	11 (4)	4 (1)	0 (0)	8(10)	2(0.1)	42(2)

Table 1. Number of patients and healthy controls by genotyping profile, number of studies by tracer, the chemical class of each TSPO tracer and the isotope used for labeling. HAB=High-Affinity Binders, MAB=Medium-Affinity Binders, LAB=Low-Affinity Binders. Chemical classes: AA-PhA=Aryloxyanilides with phenoxyphenyl acetamide function; AA- PA=Aryloxyanilides with phenoxy pyridinyl acetamide function ; PPA=Pyrazolopyrimidine acetamide ; IA=Imidazopyridine acetamides. *Percentages are not representative, as several studies did not give the exact proportion of HABs and MABs.**One study (13) did not genotype a large number of patients, which is why the percentage of genotyped patients is much lower than for other tracers.

Patients, Controls and Genetic polymorphism of TSPO

Among the 5965 subjects imaged with PET TSPO radiotracers, 90% (=5456) of them were genotyped. The distribution of genotype profiles in the general population is estimated at around 65% HABs, 30% MABs and 5% LABs (according to Koshimori(14), Owen(12) and Mizrahi(15)). The distribution of genotyped subjects in our review follows the same pattern, with an average of 61% HABs, 35% MABs and 2% LABs. It is important to note that the number of LABs is low (although still consistent with the distribution in the general population), as these subjects were excluded from publications without their number being

specified in 30% of the studies excluding them. This distribution is also found for each tracer independently considered, except for the distribution of MAB subjects who received an ^{11}C -DAA1106 PET scan. This discrepancy can be explained by the fact that the distribution of HAB and MAB patients was not clearly established in a study of smoking subjects carried out by Brody et al. in 2017 (16), which represented 46% of the total number of subjects.

It seems that polymorphism has no impact on any clinical, biological or imaging parameters, other than the affinity of TSPO radioligands (and hence PET imaging quantification parameters). Indeed, only one study reports a biological difference between the genotypic profiles of rheumatoid arthritis patients with higher CRP levels in MABs than in HABs, yet offers no explanation for such a difference(17). This finding remains consistent with the lack of understanding of the fundamental role of TSPO in neuroinflammation and even in general. Two studies were able to show that there was no association between TSPO polymorphism and subject age: Suridjan et al, in 2013(18) show that genetic polymorphism does have a significant impact on V_T (Total Volume) values measured in healthy subjects, but that there is no significant interaction between age and genotype in any of the regions of interest (ROIs) examined. The team of Tuisku et al.(19) demonstrated the effect of age, BMI, and sex on TSPO expression in healthy volunteers, but found no correlation between genotypic profile and these parameters. The polymorphism only affected the measured V_T values, with HAB values being higher than MAB's.

Only two studies assessed a potential relationship between TSPO polymorphism and radiometabolism or pharmacokinetics of TSPO radiopharmaceuticals. According to the team of Ottoy et al.(20), ^{18}F -PBR111 exhibits rapid metabolism in arterial plasma (23% of the initial compound remaining at 90 minutes post-injection), and the plasma-to-whole-blood ratio was significantly lower in schizophrenia patients (SP) compared to healthy controls (HC), regardless of the genotypic profile: SP HAB < HC MAB and HC HAB and SP MAB < HC MAB ($P=0.047$). The result is clearer for the team of Guo et al.(21), who assert that the metabolic profile did not vary within the TSPO-genetic profile for their 21 healthy subjects. However, a pharmacokinetic difference is noted considering elimination parameters: in HABs, the concentration in a high-affinity binding region, such as the brainstem, decreased to 50% of the peak after 60 minutes, whereas in MABs and LABs, elimination was faster with a concentration at 50% at 20 and 40 minutes, respectively.

A wide spectrum of pathologies

The TSPO is expressed physiologically in the periphery and serves as a biomarker for central (neuroinflammation) and peripheral inflammation. As this is an extremely common and nonspecific pathophysiological process, it is not surprising to find applications of TSPO PET covering a wide and heterogeneous spectrum of pathologies, which has led us to classify them into 3 groups and 9 subgroups (for pathological groups), as represented in the figure 2.

GROUP 1 - NEUROLOGY (72%)	GROUP 2 - OUTSIDE NEUROLOGY (8%)
Neuro-degenerative (27%)	Pain (3 %)
Alzheimer's disease (43%) Parkinson's disease (25%) ALS (15%) MCI (8%) MSA (4%) FTLD (2%) Dementia (2%) Huntington's chorea (2%)	Chronic pain (80%) Fibromyalgia (20%)
Neuropsychiatry (22%)	Musculoskeletal disorders (2,5%)
Schizophrenia (45%) Psychosis Addiction (alcoholism, cannabis, cocaine and methamphetamines use) (20%) Depression (18%) PTSD (9%) OCD (2%) ASD (5%)	RA and osteoarthritis (67%) Orthopedic surgery (33%)
Neuro-inflammation (12%)	Others (3%)
MS (83%) Smoking (13%) Post-radiation leukoencephalopathy (breast cancer) (4%)	Lupus (17%) Microvascular coronary disease (17%) Inflammatory vascular disease (33%) Radiation necrosis (17%) Several seasonal allergy (17%)
Neuro-infection (4%)	
HIV (63%) Lyme disease (13%) Neurocysticercosis (13%) HTLV-1-associated myelopathy (HAM) (13%)	
Neuro-vascular (3%)	GROUP 3 - HEALTHY SUBJECTS (20%)
Acute stroke (20%) Post-stroke (20%) Migraine (40%) Cerebral vasculitis (20%)	Types of studies Quantification (56%) Dosimetry (5%) Pre-pathological (8%) Kinetics (3%) Fundamental role of TSPO (15%)
Others (5%)	
Epilepsy (78%) Traumatic brain injury (11%) Aphasia (11%)	

Figure 2. Groups of pathologies according to their nosological framework.

The use of PET data therefore varies according to the pathological group.

Group 1 represents the majority of studies (72%), and the distribution of neurological pathologies is as follows:

- Neurodegenerative pathologies (27%), mainly represented by Alzheimer's disease (and MCI prodromal to the disease) and Parkinson's disease: this result can be

explained by the significant prevalence of these two pathologies in the general population, and by the fact that the neurodegenerative process is known to activate microglia and thus cause inflammation in the brain. According to Kreisl et al.(22), TSPO is a biomarker of interest in monitoring the progression of Alzheimer's disease and the response to anti-inflammatory therapies, after correction of PET images obtained after injection of $^{11}\text{[}^{11}\text{C]}\text{-PBR28}$, based on the genotypic profile. This assertion is supported by the team of Hamelin et al.(23), who used a different tracer, $^{18}\text{[}^{18}\text{F]}\text{-DPA714}$, but reached the same conclusion. A third tracer, $^{18}\text{[}^{18}\text{F]}\text{-FEPPA}$, detected microglial activation in patients with Parkinson's disease after adjusting the data with genotypic profiles (14).

- Neuropsychiatric pathologies are the second most represented (22%), with schizophrenia leading the pack with 45% of the studies. However, an association between TSPO levels and neuroinflammation in this pathology is not found by most teams (24,25) Kenk et al.(26) genotype their patients but also do not find significant differences in VT values between patients and controls.
- Neuroinflammatory pathologies are not as prominently featured as might be anticipated, with only 12% of the studies focusing on them. The predominant pathology in this group is multiple sclerosis (83% of studies), which is expected due to its mechanism of action directly involving neuronal inflammation: an increase in $^{18}\text{[}^{18}\text{F]}\text{-PBR111}$ PET signal is indeed found in patients by Colasanti et al.(27,28), regardless of their genotypic profile. The same trend is observed with $^{18}\text{[}^{18}\text{F]}\text{-DPA714}$ by Ricigliano et al (29), on multiple sclerosis patients, where DVR values were adjusted for genotype which did not modify the differences in results between patients and controls.

Chronic pathologies therefore represented most of the pathologies studied, with only 3% of acute pathologies: stroke, post-stroke and head trauma. This distribution is characteristic of the specific problem of acute pathologies, which require a short time to perform a PET scan, versus progressive pathologies, which allow more time for the scan to be performed.

Indeed, in the case of acute pathologies requiring prompt medical or surgical intervention, the time required for genotyping before being able to perform the PET scan would result in a loss of opportunity for these patients. This also entails a restriction in terms of subject inclusion and organization, since genotyping also requires a relatively long lead time. The sequencing method used to detect polymorphism is the Sanger method. This method requires a blood sample for PCR amplification of exon 4 of the TSPO gene, which contains the rs6971 polymorphism (corresponding to an Alanine [Ala] or Threonine [Thr] at position 147). This means that patients must provide a blood sample, and the genotyping result can take up to 5 days.

Finally, healthy subjects, representing the remaining 20% of studies, are predominantly used for TSPO radiopharmaceuticals characterization and quantification studies (56%). A significant effect of polymorphism is visible on the estimated quantification parameters in Wimberley et al.'s study (V_T , V_{ND} and BP_{ND}). In Fujita et al.'s study (30), HABs subjects exhibited higher BP_{ND} (specific-to-non-displaceable ratio of distribution volumes) with [^{11}C]-DPA-713 and [^{11}C]-PBR28 compared to MABs, which in turn were higher than BP_{ND} values found with the historical tracer [^{11}C]-PK11195. BP_{ND} values for LABs were much lower with both tracers, and even non-measurable with [^{11}C]-PBR28.

Genotyping consideration in clinical studies

The discovery of the TSPO polymorphism by the team of Owen et al in 2012 (12) enabled genotyping to be included as a new element in PET studies carried out with second-generation tracers targeting TSPO. Since 2012, this practice has expanded within clinical research protocols, as indicated by the rising number of studies conducting genotyping, as depicted in figure 3: after a sharp increase between 2012 and 2014, we can observe a stabilization at a rate of around 90% of studies, showing that polymorphism is now a well-integrated parameter in clinical research involving TSPO PET. This figure also evidences that the exclusion of LAB subjects follows the same trend but with a temporal shift, starting from 2015 to stabilize around 80% until 2022. The very low percentage of studies excluding LABs (only 10%) in 2014 can be explained by the fact that LABs were not systematically excluded

because there were simply none among the pool of healthy patients and controls included in at least 3 of the 10 selected studies.(18,31,32)

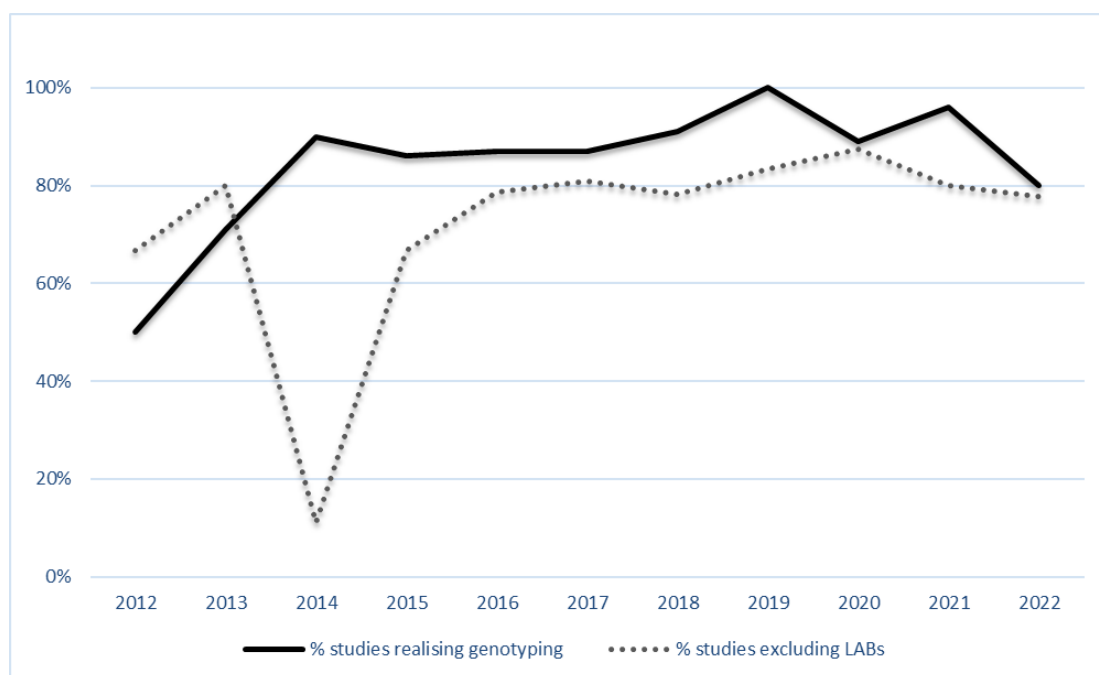


Figure 3. Percentage of studies in which genotyping was performed and percentage of studies excluding Low-Affinity Binders (LABs) by year of publication.

Regarding genotyping distribution according to pathologies, it was performed equally across the three groups, with 89% of studies for group 1 "neurology" and group 2 "outside neurology", and 87% for group 3 "healthy subjects".

The same proportion of articles excluded LABs subjects in both the neurological and non-neurological pathology groups. In the "healthy subjects" group, which consists mainly of characterization, quantification or dosimetry assessment, 49% of studies excluded LABs. This percentage is lower than that for patient groups, since studies in healthy subjects aim to characterize pharmacokinetic and dosimetric parameters and are involved in PET radiopharmaceuticals themselves as purpose of the work.

It was noted that in only 9 studies was a correction factor proposed for the PET signal between HABs and MABs, although it was interesting to note that this corrective factor remained consistent between studies : 8 out of 9 studies had a similar corrective factor, with values between 1 and 2 applying to VT results for all of them, and one also proposing a

factor for BP_{ND} results (2), which was different from that calculated for VT (1.5) but still in the same range(31). The breakdown of pathologies studied was as follows: 1 study was carried out on patients with neurodegenerative pathologies (group 1.1); 1 study on neuropsychiatric patients (group 1.2); 2 studies dealt with neuroinflammatory pathologies (group 1.3); 1 study was carried out on epileptic patients (group 1.6); the remaining 4 studies concerned healthy subjects (group 3). In terms of tracer distribution, 5 out of 9 studies used PBR28 radiolabeled with carbon11, one with PBR111(33), 2 with DPA714(34) and one with FEPPA, all labeled with fluorine 18. This distribution remains consistent with previous results, in which we showed that PBR28 was the predominant tracer. These corrective factors are consistent with the signal differences observed in vitro. Indeed, in the in vitro binding study by Owen et al, carried out on post-mortem brain tissue from multiple sclerosis donors, the same range of signal difference was found between the BPNDs of HABs and MABs versus LABs with the tracers of interest(Table2) As polymorphism is not pathology-dependent, similar results can be expected in other pathologies. Despite the small number of studies, the fact that this correction value is roughly the same between studies, invariant to tracer and consistent with in vitro results suggests that it could be used to group HABs and MABs for statistical analysis. This is what Setiawan et al. have done in their study of depression using ¹⁸[¹⁸F]-FEPPA as a tracer: the VT values of MABs are multiplied by 1.4 to adjust for the difference in genotype (35).

Study	PET signal quantification method	Corrective factor HAB/MAB	TSPO tracer	Pathology	Signal difference factor between BPND of HABs and MABs measured in vitro (Owen et al, J Nucl Med, 2012)
Owen et al, J Cereb Blood Flow Metab, 2014 (31)	VT	1,5	PBR28	group 3	1,9
	BPND	2	PBR28	group 3	
Gershon et al, JAMA Neurol., 2015 (36)	VT	1,4	PBR28	group 1.6 (epilepsy)	1,9
Guo et al, J Nucl Med, 2013 (21)	VT	1,54 and MAB/LAB=1,54	PBR111	group 3	1,6
Hagens et al, J. Neuroinflammation, 2018 (34)	VT	1,6	DPA714	group 1.3 (MS)	/
Sridharan et al, Mol Imaging Biol, 2019 (37)	VT	3,21 ±1,27 [1,94-4,48]	PBR28	group 1.3 (MS)	1,9
Paul et al, J Cereb Blood Flow Metab, 2019 (38)	VT	1,2	PBR28	group 3	1,9
Kim et al, Ann Clin Transl Neurol, 2019 (39)	VT	1,2	PBR28	group 1.1	1,9
Lavisse et al, J Nucl Med, 2015 (40)	VT	~2 (50%)	DPA714	group 3	1,6
Setiawan et al, Lancet psychiatry, 2018 (35)	VT	1,4	FEPPA	group 1.2	/

Table 2. Studies providing a correction factor between the PET signal of HABs and MABs. The last column of the table presents correction factors from the study by Owen et al, J Nucl Med, 2012 performed in vitro on brain tissue from multiple sclerosis donors with the following TSPO tracers: PBR28, PBR06, DAA1106, PBR111 and DPA713. (31,33–40)

From the perspective of second generation TSPO tracers

The isoquinoline carboxamide PK11195 and its derivatives have been explored as prospective PET or SPECT imaging agents to detect glial activation or neuroinflammation in the late 1980s. Despite being identified as a promising PET tracer, PK11195 presented several drawbacks, including high nonspecific binding, low brain uptake, and increased lipophilicity (logP=3,4 ; logP required to pass the blood-brain barrier =1,5-2,7).(41)

Researchers have since developed second-generation TSPO tracers to address these limitations and enhance the accuracy of neuroimaging studies focused on glial activation and neuroinflammation. These newer tracers aim to improve binding affinity, reduce non-displaceable binding, and optimize brain penetration, providing more reliable insights into the underlying biological processes in various neurological conditions(42).

Their usage evolves over time, as shown in Figure 4: there is a global and progressive increase in all tracers combined starting from 2012, reaching a peak in 2018. Each tracer individually follows this trend, with a clear superiority of PBR28 since 2014. The decrease observed in 2022 for PBR28, and consequently for the total since it is the predominant tracer, could be explained by the development of third-generation tracers that are less sensitive to polymorphism.

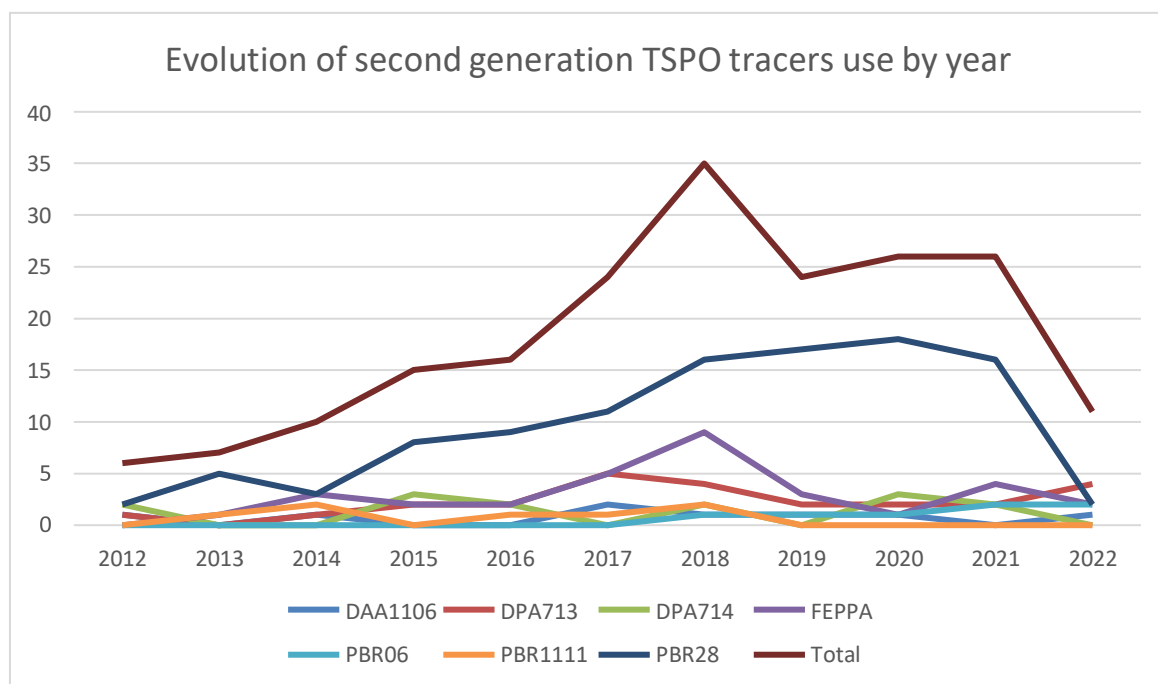


Figure 4. Evolution of the use of each second generation TSPO tracer by year (number of publications by year).

These tracers can be classified into 3 main groups according to their chemical structure, according to the review by Kim et al in 2016(43):

1. Aryloxyanilides analogs, which are 4-Chlorodiazepam derivatives (TSPO was historically known as the "Peripheral Benzodiazepine Receptor" or PBR) (44)
 - With phenoxyipyridinyl acetamide function: FEPPA and PBR28
 - With phenoxyphenyl-acetamide function: DAA1106 and PBR06

2. Imidazopyridine acetamides analogs, which are derivatives of the anxiolytic Alpidem, a peripheral benzodiazepine GABAA receptor ligand: PBR111
3. Pyrazolopyrimidine acetamides analogs, which are also derived from alpidem: DPA713 and DPA714

The differences in affinity are linked in part to the chemical class, according to a 2011 study by the team of Owen et al.(11) in which the affinity for TSPO of PBR28, PBR06, PBR111, DAA1106, DPA713 was tested by in vitro binding method on aliquots of cell membranes from brain tissue samples. The main results were as follow:

- The largest differences in affinities between HAB and LAB are observed with derivatives from the aryloxyanilide family (50-fold for PBR28 and 20-fold for PBR06).
- The smallest differences were found with DPA713 (family of pyrazolopyrimidine acetamides) and PBR111 (imidazopyridine acetamide) with approximately 4-fold for both tracers.

It is interesting to note that the chemical family containing PBR28, which accounts for over half the studies and subjects, is not the most represented when it comes to subgroup analysis of genotype profiles: there was no significant difference in the percentage of studies performing subgroup analysis between the aryloxyanilide classes PBR28 and FEPPA (50%), pyrazolopyrimidines (DPA713 and DPA714, with 59%) and imidazopyrdine acetamide represented by PBR111 alone (57%).

The same trend is observed when it comes to statistically adjusting the data based on the genotypic profile (for example, by performing an ANOVA): the aryloxyanilides PBR28 and FEPPA, and the imidazopyridines acetamides (PBR111), are the two chemical families that lead with 51% and 43% of their studies, respectively. However, when excluding LABs, the chemical class of PBR28 and FEPPA becomes predominant again (with 81% of studies), followed by the aryloxyanilides DAA1106 and PBR06, and the imidazopyridine PBR111 with 57% and 43% of studies, respectively.

This result remains consistent with the sensitivity of each tracer to polymorphism: the more sensitive the tracer, the more LABs are excluded from the studies. However, this difference is not pronounced enough to refrain from excluding LABs from the studies using tracers that are the least sensitive to polymorphism.

Conclusion

The discovery of the TSPO polymorphism, generating 3 different affinity profiles for the 2nd generation TSPO radiopharmaceuticals, was a real turning point for PET imaging of neuroinflammation.

The discrepancy in PET signal between HABs and MABs has been reported in most clinical studies, regardless of any pathological or inflammatory process, while the LAB profile is most of the time characterized by a near absence of PET signal, making undetectable any overexpression of TSPO linked to a neuroinflammatory process. These bias highlights that polymorphism is a limiting factor in the interpretation of PET imaging obtained with second-generation tracers targeting TSPO. Therefore, it justifies the systematic use of genotyping for TSPO, in order to stratify subjects according to their affinity profile, LAB representing an accurate exclusion criterion for clinical studies.

Nevertheless, genotyping performed through PCR sequencing, is time consuming, costly, and requires access to a technical platform with qualified staff, which can be a barrier, in particular for some multicenter studies. This also entails obtaining additional consent from the enrolled subjects especially considering a genetic analysis.

However, it emerges from the present work that pathophysiological features of the pathologies, as well as the main goals of the studies (treatment follow-up, diagnostic, understanding of underlying pathophysiological mechanisms...), and their related impact on the research protocol, may also significantly influence when genotyping should be performed.

Most of the time, the studied pathology belongs to the neurodegenerative / neuropsychiatric group, without diagnostic urgency or therapeutic management of the patient. Nevertheless, in some cases, an early initiation of treatment (medicinal or surgical) was required to avoid any loss of chance for the patient participating in clinical research, or acute changes in neuroinflammation (stroke, Traumatic Brain Injury...) may occur, both requiring a short delay between subject inclusion and PET procedure.

These settings led us to propose to perform PET imaging using 2nd generation TSPO PET radiopharmaceuticals according to the following guidelines:

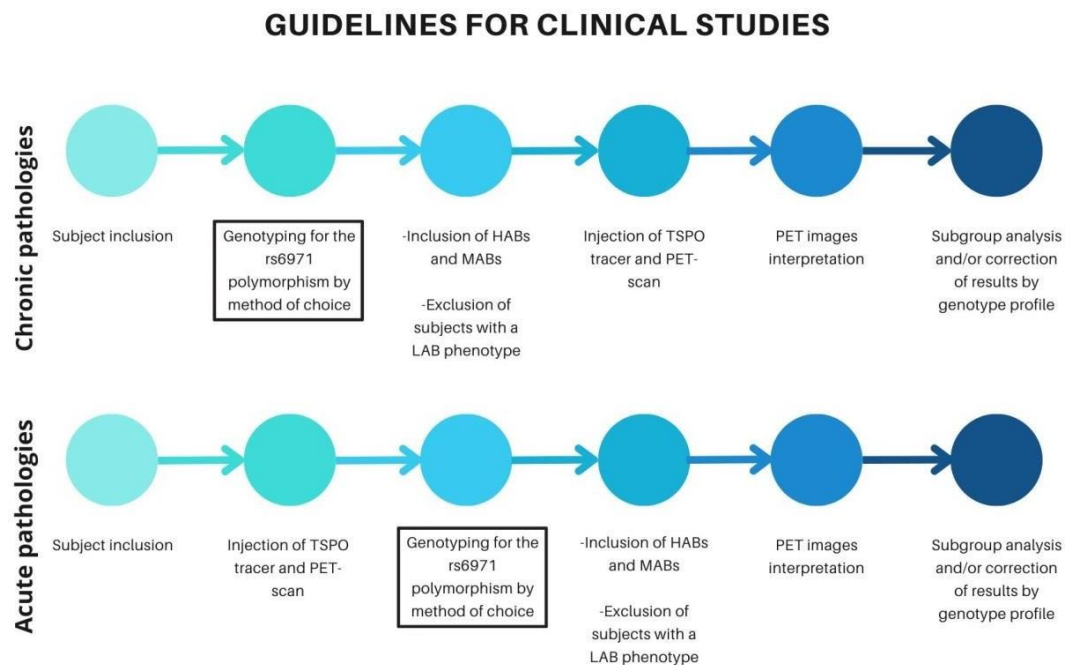


Figure 5. Proposed guidelines for genotyping in clinical trials, depending on the type of disease studied (chronic or acute).

- For chronic pathologies, it is recommended to genotype all subjects at time of inclusion, thus before TSPO PET procedure. Subsequently, it is appropriate to systematically exclude LAB subjects. This approach aims to ensure PET data quality by eliminating subjects likely to negatively influence PET results due to their genotype.
- In the second situation, when timing is tighter, it is rather recommended to perform PET as soon as the clinical situation allows, most of the time at the end of the study, when all inclusions have been performed, by pooling the genotyping of all subjects in a single analysis. Subsequently, it is considered to genotype the subjects, retrospectively excluding LABs.

Alternatively, in response to the limitations due to polymorphism related to 2nd generation TSPO radioligands use, third-generation radiotracers have been developed. Their tricyclic structure was initially discovered by Wadsworth et al. (45), who synthesized the pioneer compound of this new class, namely 18F-GE180. The first in human assessment of 18F-GE180 was conducted by Fan et al.(46) in healthy volunteers, showing no difference between HABs and MABs regarding the total plasma-to-blood ratio and the metabolism rate. However, more recent studies suggested that the insensitivity to polymorphism may be solely due to an inability to accurately quantify images, related to a lack of sensitivity. Furthermore, it appears that the tracer poorly penetrates the blood-brain barrier and tends to accumulate in areas where it is damaged, thus distorting the interpretation of images (47).

Other candidates have been synthesized and tested in humans with more promising results: [¹¹C]-ER176 showed higher BP_{ND} values than [¹¹C]-PBR28 and less variability of V_T in healthy HABs and MABs subjects (48). More recently, [¹⁸F]-LW223 shows promising results, with insensitivity to polymorphism in in vitro trials and favorable in vivo characteristics (slow metabolism and acceptable dosimetry) that could be applied in humans, especially in myocardial infarction (49) This latter point addresses the issue of genotyping within a temporarily restricted protocol, since this new tracer could be used without subject genotype status knowledge. In the developmental stage but not yet at the clinical stage, [¹⁸F]-CB251 shows very promising potential for assessing neuroinflammation. It exhibits high affinity and selectivity for TSPO, regardless of the rs6971 polymorphism. Unfortunately, it is affected by non-specific brain uptake due to radiotracer defluorination (50).

It is broadly recognized that neuroinflammation, and in particular microglia activation, plays a crucial role in various brain disorders, from acute (stroke, TBI) to chronic (neurodegenerative disorders) ones. Microglial activation has been assessed in vivo with PET radioligands targeting TSPO. Nevertheless, current limitations of TSPO as a PET microglial biomarker exist, such as low brain density, even in a neurodegenerative setting, expression by other cells than the microglia (astrocytes, peripheral macrophages in the case of blood brain barrier breakdown), genetic polymorphism, discussed in the present review and inducing a variation for 2nd generation TSPO PET radiopharmaceuticals' binding affinity, or similar expression in activated microglia regardless of its polarization (pro- or anti-

inflammatory state). Thus, other molecular biomarkers of activated microglia that would likely be complementary to TSPO PET imaging have recently been proposed. Among them, P2X7 receptor appears to be the most promising one regarding: (1) its implication in neurodegenerative diseases' pathophysiology, highlighted by numerous current clinical trials aiming at evaluating P2X7 antagonists in CNS indications; (2) the recent development of efficient dedicated radiopharmaceuticals that are currently coming available for clinical trials; (3) its implication on M1 microglial polarization.

REFERENCES

1. Zhang W, Xiao D, Mao Q, Xia H. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduct Target Ther*. 12 juill 2023;8(1):267.
2. Papadopoulos V, Baraldi M, Guilarte TR, Knudsen TB, Lacapère JJ, Lindemann P, et al. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci*. août 2006;27(8):402-9.
3. Viviano M, Barresi E, Siméon FG, Costa B, Taliani S, Da Settimo F, et al. Essential Principles and Recent Progress in the Development of TSPOPET Ligands for Neuroinflammation Imaging. *Curr Med Chem*. août 2022;29(28):4862-90.
4. Belloli S, Moresco RM, Matarrese M, Biella G, Sanvito F, Simonelli P, et al. Evaluation of three quinoline-carboxamide derivatives as potential radioligands for the in vivo pet imaging of neurodegeneration. *Neurochem Int*. mai 2004;44(6):433-40.
5. Kropholler MA, Boellaard R, Schuitemaker A, Van Berckel BN, Luurtsema G, Windhorst AD, et al. Development of a Tracer Kinetic Plasma Input Model for (R)-[¹¹C]PK11195 Brain Studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. juill 2005;25(7):842-51.
6. Chauveau F, Boutin H, Van Camp N, Dollé F, Tavitian B. Nuclear imaging of neuroinflammation: a comprehensive review of [11C]PK11195 challengers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2008;35(12):2304-19.
7. Chauveau F, Becker G, Boutin H. Have (R)-[11C]PK11195 challengers fulfilled the promise? A scoping review of clinical TSPO PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2021;49(1):201-20.
8. Brown AK, Fujita M, Fujimura Y, Liow JS, Stabin M, Ryu YH, et al. Radiation Dosimetry and Biodistribution in Monkey and Man of 11C-PBR28: A PET Radioligand to Image Inflammation. *J Nucl Med*. 1 déc 2007;48(12):2072-9.
9. Fujita M, Imaizumi M, Zoghbi SS, Fujimura Y, Farris AG, Suhara T, et al. Kinetic analysis in healthy humans of a novel positron emission tomography radioligand to image the peripheral benzodiazepine receptor, a potential biomarker for inflammation. *NeuroImage*. 1 mars 2008;40(1):43-52.
10. Kreisl WC, Fujita M, Fujimura Y, Kimura N, Jenko KJ, Kannan P, et al. Comparison of [11C]-(R)-PK 11195 and [11C]PBR28, two radioligands for translocator protein (18 kDa) in human and monkey: Implications for positron emission tomographic imaging of this inflammation biomarker. *NeuroImage*. févr 2010;49(4):2924-32.

11. Owen DRJ, Gunn RN, Rabiner EA, Bennacef I, Fujita M, Kreisl WC, et al. Mixed-Affinity Binding in Humans with 18-kDa Translocator Protein Ligands. *J Nucl Med.* janv 2011;52(1):24-32.
12. Owen DR, Yeo AJ, Gunn RN, Song K, Wadsworth G, Lewis A, et al. An 18-kDa Translocator Protein (TSPO) Polymorphism Explains Differences in Binding Affinity of the PET Radioligand PBR28. *J Cereb Blood Flow Metab.* janv 2012;32(1):1-5.
13. Ndayisaba A, Pitaro AT, Willett AS, Jones KA, De Gusmao CM, Olsen AL, et al. Clinical Trial-Ready Patient Cohorts for Multiple System Atrophy: Coupling Biospecimen and iPSC Banking to Longitudinal Deep-Phenotyping. *The Cerebellum.* 3 oct 2022;23(1):31-51.
14. Koshimori Y, Ko JH, Mizrahi R, Rusjan P, Mabrouk R, Jacobs MF, et al. Imaging Striatal Microglial Activation in Patients with Parkinson's Disease. Tansey MG, éditeur. *PLOS ONE.* 18 sept 2015;10(9):e0138721.
15. Mizrahi R, Rusjan PM, Kennedy J, Pollock B, Mulsant B, Suridjan I, et al. Translocator Protein (18 kDa) Polymorphism (rs6971) Explains *in-vivo* Brain Binding Affinity of the PET Radioligand [¹⁸F]-FEPPA. *J Cereb Blood Flow Metab.* juin 2012;32(6):968-72.
16. Brody AL, Hubert R, Enoki R, Garcia LY, Mamoun MS, Okita K, et al. Effect of Cigarette Smoking on a Marker for Neuroinflammation: A [11C]DAA1106 Positron Emission Tomography Study. *Neuropsychopharmacology.* juill 2017;42(8):1630- 9.
17. Forsberg A, Lampa J, Estelius J, Cervenka S, Farde L, Halldin C, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis is inversely related to cerebral TSPO binding assessed by [11C]PBR28 positron emission tomography. *J Neuroimmunol.* sept 2019;334:577000.
18. Suridjan I, Rusjan PM, Voineskos AN, Selvanathan T, Setiawan E, Strafella AP, et al. Neuroinflammation in healthy aging: A PET study using a novel Translocator Protein 18kDa (TSPO) radioligand, [18F]-FEPPA. *NeuroImage.* janv 2014;84:868-75.
19. HRRT [11C]PBR28 study group, Tuisku J, Plavén-Sigray P, Gaiser EC, Airas L, Al-Abdulrasul H, et al. Effects of age, BMI and sex on the glial cell marker TSPO — a multicentre [11C]PBR28 HRRT PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* oct 2019;46(11):2329-38.
20. Ottoy J, De Picker L, Verhaeghe J, Deleye S, Wyffels L, Kosten L, et al. ¹⁸F-PBR111 PET Imaging in Healthy Controls and Schizophrenia: Test–Retest Reproducibility and Quantification of Neuroinflammation. *J Nucl Med.* août 2018;59(8):1267-74.

21. Guo Q, Colasanti A, Owen DR, Onega M, Kamalakaran A, Bennacef I, et al. Quantification of the Specific Translocator Protein Signal of ¹⁸F-PBR111 in Healthy Humans: A Genetic Polymorphism Effect on In Vivo Binding. *J Nucl Med.* nov 2013;54(11):1915-23.
22. Kreisl WC, Lyoo CH, Liow JS, Wei M, Snow J, Page E, et al. 11C-PBR28 binding to translocator protein increases with progression of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* août 2016;44:53-61.
23. Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, Leroy C, Labit M, Comley RA, et al. Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using ¹⁸F-DPA-714 PET imaging. *Brain.* avr 2016;139(4):1252-64.
24. Laurikainen H, Vuorela A, Toivonen A, Reinert-Hartwall L, Trontti K, Lindgren M, et al. Elevated serum chemokine CCL22 levels in first-episode psychosis: associations with symptoms, peripheral immune state and in vivo brain glial cell function. *Transl Psychiatry.* 16 mars 2020;10(1):94.
25. Notter T, Coughlin JM, Gschwind T, Weber-Stadlbauer U, Wang Y, Kassiou M, et al. Translational evaluation of translocator protein as a marker of neuroinflammation in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* févr 2018;23(2):323-34.
26. Kenk M, Selvanathan T, Rao N, Suridjan I, Rusjan P, Remington G, et al. Imaging Neuroinflammation in Gray and White Matter in Schizophrenia: An In-Vivo PET Study With [¹⁸F]-FEPPA. *Schizophr Bull.* 1 janv 2015;41(1):85-93.
27. Colasanti A, Guo Q, Muhlert N, Giannetti P, Onega M, Newbould RD, et al. In Vivo Assessment of Brain White Matter Inflammation in Multiple Sclerosis with ¹⁸F-PBR111 PET. *J Nucl Med.* juill 2014;55(7):1112-8.
28. Colasanti A, Guo Q, Giannetti P, Wall MB, Newbould RD, Bishop C, et al. Hippocampal Neuroinflammation, Functional Connectivity, and Depressive Symptoms in Multiple Sclerosis. *Biol Psychiatry.* juill 2016;80(1):62-72.
29. Ricigliano VAG, Louapre C, Poirion E, Colombi A, Yazdan Panah A, Lazzarotto A, et al. Imaging Characteristics of Choroid Plexuses in Presymptomatic Multiple Sclerosis: A Retrospective Study. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* nov 2022;9(6):e200026.
30. Fujita M, Kobayashi M, Ikawa M, Gunn RN, Rabiner EA, Owen DR, et al. Comparison of four 11C-labeled PET ligands to quantify translocator protein 18 kDa (TSPO) in human brain: (R)-PK11195, PBR28, DPA-713, and ER176—based on recent publications that measured specific-to-non-displaceable ratios. *EJNMMI Res.* déc 2017;7(1):84.
31. Owen DR, Guo Q, Kalk NJ, Colasanti A, Kalogiannopoulou D, Dimber R, et al. Determination of [¹¹C]PBR28 Binding Potential *in vivo*: A First Human TSPO Blocking Study. *J Cereb Blood Flow Metab.* juin 2014;34(6):989-94.

32. Mabrouk R, Rusjan PM, Mizrahi R, Jacobs MF, Koshimori Y, Houle S, et al. Image Derived Input Function for [18F]-FEPPA: Application to Quantify Translocator Protein (18 kDa) in the Human Brain. Herholz K, éditeur. PLoS ONE. 30 déc 2014;9(12):e115768.
33. Guo Q, Colasanti A, Owen DR, Onega M, Kamalakaran A, Bennacef I, et al. Quantification of the Specific Translocator Protein Signal of ¹⁸F-PBR111 in Healthy Humans: A Genetic Polymorphism Effect on In Vivo Binding. J Nucl Med. nov 2013;54(11):1915-23.
34. Hagens MHJ, Golla SV, Wijburg MT, Yaqub M, Heijtel D, Steenwijk MD, et al. In vivo assessment of neuroinflammation in progressive multiple sclerosis: a proof of concept study with [18F]DPA714 PET. J Neuroinflammation. déc 2018;15(1):314.
35. Setiawan E, Attwells S, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, et al. Association of translocator protein total distribution volume with duration of untreated major depressive disorder: a cross-sectional study. Lancet Psychiatry. avr 2018;5(4):339-47.
36. Gershen LD, Zanotti-Fregonara P, Dustin IH, Liow JS, Hirvonen J, Kreisl WC, et al. Neuroinflammation in Temporal Lobe Epilepsy Measured Using Positron Emission Tomographic Imaging of Translocator Protein. JAMA Neurol. 1 août 2015;72(8):882.
37. Sridharan S, Raffel J, Nandoskar A, Record C, Brooks DJ, Owen D, et al. Confirmation of Specific Binding of the 18-kDa Translocator Protein (TSPO) Radioligand [18F]GE-180: a Blocking Study Using XBD173 in Multiple Sclerosis Normal Appearing White and Grey Matter. Mol Imaging Biol. oct 2019;21(5):935-44.
38. Paul S, Gallagher E, Liow JS, Mabins S, Henry K, Zoghbi SS, et al. Building a database for brain 18 kDa translocator protein imaged using [¹¹C]PBR28 in healthy subjects. J Cereb Blood Flow Metab. juin 2019;39(6):1138-47.
39. Kim MJ, McGwier M, Jenko KJ, Snow J, Morse C, Zoghbi SS, et al. Neuroinflammation in frontotemporal lobar degeneration revealed by ¹¹C- PBR28 PET. Ann Clin Transl Neurol. juill 2019;6(7):1327-31.
40. Lavis S, García-Lorenzo D, Peyronneau MA, Bodini B, Thiriez C, Kuhnast B, et al. Optimized Quantification of Translocator Protein Radioligand ¹⁸F-DPA-714 Uptake in the Brain of Genotyped Healthy Volunteers. J Nucl Med. juill 2015;56(7):1048-54.
41. Venneti S, Lopresti BJ, Wiley CA. THE PERIPHERAL BENZODIAZEPINE RECEPTOR IN MICROGLIA: FROM PATHOLOGY TO IMAGING. 2007;

42. Chauveau F, Becker G, Boutin H. Have (R)-[11C]PK11195 challengers fulfilled the promise? A scoping review of clinical TSPO PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2021;49(1):201-20.
43. Kim T, Pae AN. Translocator protein (TSPO) ligands for the diagnosis or treatment of neurodegenerative diseases: a patent review (2010–2015; part 1). *Expert Opin Ther Pat*. 1 nov 2016;26(11):1325-51.
44. Braestrup C, Squires RF. Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high-affinity (3H)diazepam binding. *Proc Natl Acad Sci*. sept 1977;74(9):3805-9.
45. Wadsworth H, Jones PA, Chau WF, Durrant C, Fouladi N, Passmore J, et al. [18F]GE-180: A novel fluorine-18 labelled PET tracer for imaging Translocator protein 18kDa (TSPO). *Bioorg Med Chem Lett*. févr 2012;22(3):1308-13.
46. Fan Z, Calsolaro V, Atkinson RA, Femminella GD, Waldman A, Buckley C, et al. Flutriciclamide (¹⁸ F-GE180) PET: First-in-Human PET Study of Novel Third-Generation In Vivo Marker of Human Translocator Protein. *J Nucl Med*. nov 2016;57(11):1753-9.
47. Zanotti-Fregonara P, Pascual B, Rostomily RC, Rizzo G, Veronese M, Masdeu JC, et al. Anatomy of 18F-GE180, a failed radioligand for the TSPO protein. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. sept 2020;47(10):2233-6.
48. Zanotti-Fregonara P, Pascual B, Veronese M, Yu M, Beers D, Appel SH, et al. Head-to-head comparison of 11C-PBR28 and 11C-ER176 for quantification of the translocator protein in the human brain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2019;46(9):1822-9.
49. MacAskill MG, Stadulyte A, Williams L, Morgan TEF, Sloan NL, Alcaide-Corral CJ, et al. Quantification of Macrophage-Driven Inflammation During Myocardial Infarction with ¹⁸ F-LW223, a Novel TSPO Radiotracer with Binding Independent of the rs6971 Human Polymorphism. *J Nucl Med*. avr 2021;62(4):536-44.
50. Singh P, Adhikari A, Singh D, Gond C, Tiwari AK. The 18-kDa Translocator Protein PET Tracers as a Diagnostic Marker for Neuroinflammation: Development and Current Standing. *ACS Omega*. 3 mai 2022;7(17):14412-29.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work has been supported in part by grants from the French National Agency for Research "France 2030 investment plan" Labex IRON (ANR-11-LABX-18-01).

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that they have no conflict of interests.

PARTIE 3 : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

L'imagerie moléculaire de la TSPO permet d'étudier et de suivre le processus neuro-inflammatoire à travers l'activation des cellules microgliales, qui est retrouvée dans de nombreuses pathologies. Au-delà de ce rôle de détection et d'évaluation de la neuro-inflammation, la TEP a permis de mettre en évidence un polymorphisme génétique affectant sa cible : c'est au cours du développement des radiotraceurs ciblant la TSPO que 3 profils génotypiques ont pu être identifiés (HABs, MABs et LABs) avec des différences d'affinité inter-individuelles significatives. Cette différence d'affinité habituellement inhérente aux radiotraceurs lui-même, est ici modulée par une variabilité inter-individuelle due au polymorphisme. Cette découverte est d'autant plus originale que ce polymorphisme n'affecte que la liaison des radiotraceurs et ainsi le signal TEP, ce qui illustre l'approche "fonctionnelle" de la TEP comme technique d'imagerie. Néanmoins, ce polymorphisme est une limite à l'exploration de la neuro-inflammation grâce à la TEP ciblant la TSPO, du moins avec des radiotraceurs dont la sensibilité impose de réaliser un génotypage systématique des sujets inclus dans les études cliniques. C'est en effet la recommandation que nous proposons à la suite de ce travail, en proposant des guidelines pour la prise en compte du profil génotypique des sujets inclus dans des études cliniques, en fonction notamment de la nature de la pathologie étudiée (chronique et aigue).

Le développement de traceurs dits de troisième génération pourrait pallier cette problématique du génotypage systématique car ces nouveaux traceurs sont beaucoup moins sensibles au polymorphisme. Néanmoins, ils présentent des inconvénients qui remettent un peu en cause leur intérêt en recherche clinique, notamment au regard du passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui semble moins bonne pour certains d'entre eux, notamment leur chef de file le GE180 (Zanotti-Fregonara et al. 2020). Cette mauvaise biodisponibilité cérébrale est un véritable frein à leur utilisation dans le champ de la neuro-inflammation. Un travail similaire à celui réalisé ici est en cours d'élaboration sur les traceurs de troisième génération et sera intégré à l'article de revue associé à ce travail de thèse, une fois finalisé. Plusieurs traceurs ont été identifiés, parmi lesquels nous pouvons citer : [¹¹C]-ER176, [¹⁸F]-GE180, [¹⁸F]-FEBMP et [¹⁸F]-LW233. Le recul sur les traceurs de cette nouvelle génération est moins important mais les avancées réalisées grâce aux traceurs de 2^{nde}

génération permettront probablement une optimisation de leurs applications en recherche clinique (Singh et al. 2022).

Ces améliorations ouvrent néanmoins de nouvelles perspectives pour l'étude et la compréhension des processus inflammatoires dans diverses pathologies neurologiques et psychiatriques. Une autre piste d'amélioration est l'identification de cibles moléculaires alternatives à la TSPO pour détecter la neuro-inflammation. En effet, au-delà de la problématique de son polymorphisme, la TSPO présente notamment comme autre limite de ne pas différencier les deux états d'activation de la microglie lors de sa polarisation en réponse à des stimuli pathologiques : l'état M1 pro-inflammatoire et M2 anti-inflammatoire. La caractérisation et le suivi de ces deux états et des médiateurs qu'ils impliquent dans diverses pathologies est un élément clé dans la compréhension du rôle fondamental de l'inflammation, qu'il soit protecteur ou délétère (Tronel et al. 2017). D'autres cibles moléculaires sont donc étudiées dans ce but avec notamment la cyclooxygénase (COX1 et COX2) qui est une enzyme cytoplasmique retrouvées dans les cellules microgliales (Shukuri et al. 2016) ou encore le récepteur purinergique P2X7R pour lequel un radiotraceur est en cours de développement (Morgan et al. 2023).

Pour conclure, les radiotraceurs ciblant la TSPO ont permis de caractériser et de comprendre le processus neuro-inflammatoire grâce à leur utilisation dans de nombreuses études pré-cliniques et cliniques dans les pathologies neuro-inflammatoires comme la SEP mais aussi dans les pathologies neurodégénératives et les troubles psychiatriques. Malgré ces limites, l'imagerie moléculaire TEP de la TSPO est aujourd'hui reconnue comme étant un moyen d'étudier ce biomarqueur des cellules microgliales activées dans le SNC, et ainsi de détecter, surveiller et évaluer la composante neuro-inflammatoire de ces pathologies. Le polymorphisme rs6971 de la TSPO est un facteur incontournable dans l'exploration fonctionnelle de la neuro-inflammation par la TEP ciblant la TSPO, sa prise en considération dans les études cliniques est donc obligatoire pour la validation des résultats.

BIBLIOGRAPHIE (PARTIES 1 et 3) :

- Anholt, R R, P L Pedersen, E B De Souza, and S H Snyder. 1986. 'The Peripheral-Type Benzodiazepine Receptor. Localization to the Mitochondrial Outer Membrane.' *Journal of Biological Chemistry* 261 (2): 576–83.
[https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)36131-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)36131-8).
- Awad, M., and M. Gavish. 1987. 'Binding of [³H]Ro 5–4864 and [³H]PK 11195 to Cerebral Cortex and Peripheral Tissues of Various Species: Species Differences and Heterogeneity in Peripheral Benzodiazepine Binding Sites'. *Journal of Neurochemistry* 49 (5): 1407–14.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1987.tb01007.x>.
- Braestrup, C, and R F Squires. 1977. 'Specific Benzodiazepine Receptors in Rat Brain Characterized by High-Affinity (3H)Diazepam Binding.' *Proceedings of the National Academy of Sciences* 74 (9): 3805–9.
<https://doi.org/10.1073/pnas.74.9.3805>.
- Brown, A. K., M. Fujita, Y. Fujimura, J.-S. Liow, M. Stabin, Y. H. Ryu, M. Imaizumi, J. Hong, V. W. Pike, and R. B. Innis. 2007. 'Radiation Dosimetry and Biodistribution in Monkey and Man of 11C-PBR28: A PET Radioligand to Image Inflammation'. *Journal of Nuclear Medicine* 48 (12): 2072–79.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.107.044842>.
- Chauveau, Fabien, Hervé Boutin, Nadja Van Camp, Frédéric Dollé, and Bertrand Tavitian. 2008. 'Nuclear Imaging of Neuroinflammation: A Comprehensive Review of [11C]PK11195 Challengers'. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 35 (12): 2304–19.
<https://doi.org/10.1007/s00259-008-0908-9>.
- Chen, Ming-Kai, and Tomás R. Guilarte. 2008. 'Translocator Protein 18 kDa (TSPO): Molecular Sensor of Brain Injury and Repair'. *Pharmacology & Therapeutics* 118 (1): 1–17.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.12.004>.
- Cosenza-Nashat, M., M.-L. Zhao, H.-S. Suh, J. Morgan, R. Natividad, S. Morgello, and S. C. Lee. 2009. 'Expression of the Translocator Protein of 18 kDa by Microglia, Macrophages and Astrocytes Based on Immunohistochemical Localization in Abnormal Human Brain'. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 35 (3): 306–28. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2008.01006.x>.
- Fujita, Masahiro, Masao Imaizumi, Sami S. Zoghbi, Yota Fujimura, Amanda G. Farris, Tetsuya Suhara, Jinsoo Hong, Victor W. Pike, and Robert B. Innis. 2008. 'Kinetic Analysis in Healthy Humans of a Novel Positron Emission Tomography Radioligand to Image the Peripheral Benzodiazepine

- Receptor, a Potential Biomarker for Inflammation'. *NeuroImage* 40 (1):43–52. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.011>.
- Heppner, Frank L., Richard M. Ransohoff, and Burkhard Becher. 2015. 'Immune Attack: The Role of Inflammation in Alzheimer Disease'. *Nature Reviews Neuroscience* 16 (6): 358–72. <https://doi.org/10.1038/nrn3880>.
- Kim, TaeHun, and Ae Nim Pae. 2016. 'Translocator Protein (TSPO) Ligands for the Diagnosis or Treatment of Neurodegenerative Diseases: A Patent Review (2010–2015; Part 1)'. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 26 (11): 1325–51. <https://doi.org/10.1080/13543776.2016.1230606>.
- Koga, Minori, Anthony V. Serritella, Akira Sawa, and Thomas W. Sedlak. 2016. 'Implications for Reactive Oxygen Species in Schizophrenia Pathogenesis'. *Schizophrenia Research* 176 (1): 52–71. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.022>.
- Krabbe, Grietje, Annett Halle, Vitali Matyash, Jan L. Rinnenthal, Gina D. Eom, Ulrike Bernhardt, Kelly R. Miller, Stefan Prokop, Helmut Kettenmann, and Frank L. Heppner. 2013. 'Functional Impairment of Microglia Coincides with Beta-Amyloid Deposition in Mice with Alzheimer-Like Pathology'. Edited by Josef Priller. *PLoS ONE* 8 (4): e60921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060921>.
- Kreisl, William C., Masahiro Fujita, Yota Fujimura, Nobuyo Kimura, Kimberly J. Jenko, Pavitra Kannan, Jinsoo Hong, et al. 2010. 'Comparison of [11C]-(R)-PK 11195 and [11C]PBR28, Two Radioligands for Translocator Protein (18 kDa) in Human and Monkey: Implications for Positron Emission Tomographic Imaging of This Inflammation Biomarker'. *NeuroImage* 49 (4): 2924–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.056>.
- Morgan, James, Oscar Moreno, Mariana Alves, Zuriñe Baz, Aida Menéndez Méndez, Hanna Leister, Ciara Melia, et al. 2023. 'Increased Uptake of the P2X7 Receptor Radiotracer ¹⁸F-JNJ -64413739 in the Brain and Peripheral Organs According to the Severity of Status Epilepticus in Male Mice'. *Epilepsia* 64 (2): 511–23. <https://doi.org/10.1111/epi.17484>.
- Owen, David R, Astrid J Yeo, Roger N Gunn, Kijoung Song, Graham Wadsworth, Andrew Lewis, Chris Rhodes, et al. 2012. 'An 18-kDa Translocator Protein (TSPO) Polymorphism Explains Differences in Binding Affinity of the PET Radioligand PBR28'. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 32 (1):1–5. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.147>.
- Owen, David R.J., Roger N. Gunn, Eugenii A. Rabiner, Idriss Bennacef, Masahiro Fujita, William C. Kreisl, Robert B. Innis, et al. 2011. 'Mixed-Affinity Binding in Humans with 18-kDa Translocator Protein Ligands'. *Journal of Nuclear Medicine* 52 (1): 24–32. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.079459>.

- Rocha, Natália Pessoa, Aline Silva De Miranda, and Antônio Lúcio Teixeira. 2015. 'Insights into Neuroinflammation in Parkinson's Disease: From Biomarkers to Anti-Inflammatory Based Therapies'. *BioMed Research International* 2015: 1–12. <https://doi.org/10.1155/2015/628192>.
- Shukuri, Miho, Aya Mawatari, Masahiro Ohno, Masaaki Suzuki, Hisashi Doi, Yasuyoshi Watanabe, and Hirotaka Onoe. 2016. 'Detection of Cyclooxygenase-1 in Activated Microglia During Amyloid Plaque Progression: PET Studies in Alzheimer's Disease Model Mice'. *Journal of Nuclear Medicine* 57 (2): 291–96. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.166116>.
- Sigaut, Par Stéphanie. n.d. 'Activation microgliale : Mécanismes et conséquences à long terme'.
- Singh, Priya, Anupriya Adhikari, Deepika Singh, Chandraprakash Gond, and Anjani Kumar Tiwari. 2022. 'The 18-kDa Translocator Protein PET Tracers as a Diagnostic Marker for Neuroinflammation: Development and Current Standing'. *ACS Omega* 7 (17): 14412–29. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00588>.
- Tronel, Claire, Bérenger Largeau, Maria Santiago Ribeiro, Denis Guilloteau, Anne-Claire Dupont, and Nicolas Arlicot. 2017. 'Molecular Targets for PET Imaging of Activated Microglia: The Current Situation and Future Expectations'. *International Journal of Molecular Sciences* 18 (4): 802. <https://doi.org/10.3390/ijms18040802>.
- Zanotti-Fregonara, Paolo, Belen Pascual, Robert C. Rostomily, Gaia Rizzo, Mattia Veronese, Joseph C. Masdeu, and Federico Turkheimer. 2020. 'Anatomy of 18F-GE180, a Failed Radioligand for the TSPO Protein'. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 47 (10): 2233–36. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04732-y>.

ANNEXES

Annexe 1 : Tableau de synthèse des données extraites des articles sélectionnés pour la revue.

TraceurTEP	Isotope	Famille chimique	Titre de l'article	Année de publication	Pathologie étudiée	Groupe de pathologie	Moment du génotypage	LAB = Critère d'exclusion	Nombre de patients	TEP	Nombre de contrôles	TEP	Moyen de quantification (BP,SUV ou VT)	Région de référence	Génotypage = critère d'appariement	Analyse en sous groupe	MAB # HAB clinique ou biologique	Résultats				
								oui/non	HAB	MAB	LAB	Total	HAB	MAB	LAB	Total	si DVR ou SUVr	oui/non	oui/non			
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Attwells - A double-blind placebo-controlled trial of minocycline on translocator protein distribution volume in treatment-resistant major depressive disorder	2021	Dépression	Neuropsychiatrie	Après la TEP	oui	15	6	3	21	0	0	0	0	VT	oui	oui	non	Critère d'inclusion supplémentaire : que les VT des HAB patients soient >10,5 fois les HC, et VT MAB>8,5HC dans les ROIs primaires (cortex préfrontal, cortex cingulaire antérieur et insula). Pas de différence significative du TSPO VT entre les patients sous minocycline et les placebos. Le génotype est une variable ajoutée à posteriori sur les résultats d'imagerie pour voir la corrélation entre le changement de VT et la sévérité de l'épisode dépressif --> pas significatif en tant que prédicteur de la mesure répétée et n'a donc pas été inclus dans les analyses. Des analyses supplémentaires évaluant l'interaction entre HDRS (score de dépression) et le génotype ou l'inclusion du génotype ont été de même non significatives.	
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Mizrahi - Whole Body Biodistribution and Radiation Dosimetry in Humans of a new PET ligand 18F-FEPPA to image TSPO	2012	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	non	0	0	0	0	5	0	1	6	VT	non	oui	non	Résultats TEP du patient LAB : Les poumons, les reins et le cerveau entier présentaient un pic dans la première image soit 21,3, 2,4 et 2,7 % de l'activité injectée, ce qui est inférieur à l'absorption moyenne des HAB. La TAC (Time Activity Curve) de la vessie a atteint son maximum au bout de 80 minutes, comme dans le cas des HAB, mais avec des valeurs trois fois plus élevées (0,27 contre 0,88 % ID). Les estimations dosimétriques pour le LAB reflètent une biodistribution différente de celle des HAB, qui tendent à réduire la charge de rayonnement sur les organes à forte densité de TSPO, mais à augmenter la charge de rayonnement dans les organes associés à l'excrétion. La dose efficace calculée et la prise en compte du LAB et de la modélisation des données avec OLINDA/EXM 1.1 comme fantôme mâle adulte hermaphrodite, était de 20,2±3,0 µSv/MBq. Ces estimations sont suffisamment basses pour permettre au moins deux scintigraphies annuelles avec un bolus de 185 MBq chez le même sujet tout en restant dans les limites réglementaires.	
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Owen-Determination of 11CPBR28 binding potential in vivo a first human TSPO blocking study	2014	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	oui	0	0	0	0	16	10	0	26	VTND BPND	NA	non	oui	non	But de l'étude : déterminer VTND grâce à l'administration d'un antagoniste (XDB173 = ligand de TSPO) pour estimer BPND. TSPO = partout dans le cerveau donc difficile de déterminer BPND avec une région de référence. VT total MAB < VT total HAB 1,5 VT total MAB = VT total HAB2 BPND MAB = BPND HAB
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Mizrahi-TSPO polymorphism explains in vivo brain binding affinity of the PET radioligand 18F-FEPPA	2012	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	non	0	0	0	0	13	6	1	20	VT	NA	oui	non	VT HAB > VT MAB significativement dans toutes les régions, pareil pour les TAC (Time Activity Curves) Démontrent que le polymorphisme prédit le VT.	
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Kreisl- A genetic polymorphism for translocator protein 18 kDa affects both in vitro and in vivo radioligand binding in human brain to this putative biomarker of neuroinflammation	2012	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	A l'inclusion	oui	0	0	0	0	9	18	0	27	VT	NA	non	oui	non	Seuls les HC ont reçu une TEP au PBR28. Les sujets HH présentaient une fixation du [11C]PBR28 40 % plus importante que les sujets HL dans toutes les régions mesurées : VT HAB>40%VT MAB Le polymorphisme de la TSPO est associée à une diminution du 11C-PBR28 in vivo. Le marquage des leucocytes prédit de manière précise le polymorphisme et peut être utilisé comme une alternative du génotypage. Contrôler le génotypage permettrait d'obtenir une meilleure qualification du 11C-PBR28 mais aussi d'augmenter la puissance statistique et de réduire la taille des échantillons dans les études utilisant le 11C-PBR28 Les patients schizophrènes ont une plus grande liaison au TSPO.

FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Da Silva - Mitochondrial function in individuals at clinical high risk for psychosis	2018	Schizophrénie	Neuropsychiatrie	Après la TEP	non	14	12	0	26	10	4	0	14	VT		non	non	non	Il n'y avait pas de différences significatives dans la fonction du complexe mitochondrial entre les CHR et les contrôles sains. Et pas de corrélation entre la fonction du complexe et la cognition (=chaîne de transport des électrons mb interne mitochondriale). Association négative significative entre la fonction mitochondriale complexe IV et le VT du [18F]FEPPA dans l'hippocampe des CHR. Pas de différences significatives entre les taux de lactate et de pyruvate périphériques entre les CHR et les HC (des taux de lactate et de pyruvate élevés ont été rapportés chez des schizophrènes, témoins du dysfonctionnement mitochondrial et d'un shift vers un métabolisme anaérobie).
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Gershen-Neuroinflammation in Temporal Lobe Epilepsy Measured Using Positron Emission Tomographic Imaging of Translocator Protein	2015	Epilepsie	Neurologie- Autres	A l'inclusion	oui	7	4	0	11	5	6	0	11	VT/fp SUV	NA	non	non	non	Utilisent aussi le 11C-DPA713 mais pas sur les mêmes patients. Problème avec le nombre de patients inclus, 23 dont 12 inclus dans une autre étude (Hirvonen-Increased in vivo expression of an inflammatory marker in temporal lobe epilepsy) mais uniquement 11 génotypés. Les valeurs de VT des MABs ont été multipliées par 1,4 car la liaison du PBR28 chez les HABs est approximativement 40% plus élevée que chez les MABs. Comparaison du PBR28 et du DPA713 en utilisant des indices d'Asymétrie régionale (calculés à partir du SUV). Augmentation du signal chez les patients souffrant d'épilepsie du lobe temporal dans les régions temporales ipsilatérales, dans l'hippocampe, dans l'amygdale et dans le lobe temporal.
PBR111	18F	Imidazopyridine acétamides	Guo - Quantification of the Specific Translocator Protein Signal of 18F-PBR111 in Healthy Humans: A Genetic Polymorphism Effect on In Vivo Binding	2013	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	non	0	0	0	0	9	8	4	21	VT VND	Noyau caudé	non	oui	non	Le profil du métabolite du PBR111 (acide 18F-fluoropropionique) est le même pour les 3 groupes génétiques. La fp n'est pas différente entre les 3 groupes génétiques. <u>Analyse cinétique</u> : les taux d'élimination du ligand sont différents (mais pic de ligand à 2 min pour les 3 gpes) --> washout plus rapide pour les LABs que pour les MAB que pour les HABs. <u>Liaison in vivo</u> : VT/fp des HABs était significativement différent des MABs et LABs dans toutes les ROIs. Mais les MABs étaient significativement différents des LABs seulement dans certaines ROIs (hippocampe et tronc cérébral). La différence moyenne absolue de VT est de 1,54 entre HAB/MAB et MAB/LAB --> concordant avec l'hypothèse que les MAB expriment moitié des sites HAB et moitié LAB.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Hines-Propofol Decreases In Vivo Binding of 11C-PBR28 to Translocator Protein (18 kDa) in the Human Brain	2013	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	oui	0	0	0	0	3	7	0	10	VT	NA	NA	non	non	Après injection de propofol, baisse du signal dans toutes les régions du cerveau. Le profil génotypique n'a pas d'effet statistique ici puisque le design de l'étude est "intrasujets" = tous les participants reçoivent le même traitement. Le propofol entraîne une augmentation du VT de 26% (quelque soit le profil génotypique).
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Kim-PARP1 gene variation and microglial activity on [11C]PBR28 PET in older adults at risk for Alzheimer's disease	2013	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	A l'inclusion	oui	17	9	0	26	0	0	0	0	SUV	NA	non	non	non	Les patients de génotype C et A montrent une augmentation de signal aux patients sans ces allèles. Les patients de génotype GG montrent l'effet inverse.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Mabrouk-Image derived input function for 18F FEPPA application to quantify TSPO in the human brain	2014	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	non	0	0	0	0	9	9	0	18	VT		non	oui	non	Developpement d'un nouvel algorithme pour la méthode ICA (independent component analysis) afin d'extraire l'IF (input function) nécessaire à la quantification de la TSPO, en plus de la méthode CS (internal carotid signal) utilisée dans d'autres études. Au sein de chaque groupe, la RMANOVA n'a révélé aucune différence significative dans les estimations du VT par les méthodes ICA, CS et ABSS pour les HAB et les MAB, respectivement
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Suridjan - Neuroinflammation in healthy aging: A PET study using a novel Translocator Protein 18 kDa (TSPO) radioligand, [18F]-FEPPA	2014	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	non	0	0	0	0	0	0	0	0	VT		non	oui	non	Les analyses ANOVA n'ont révélé aucune interaction significative entre l'âge et le génotype dans toutes les ROI examinées. Le modèle global avec l'âge et le groupe génétique comme variables prédictives expliquait une partie importante de la variation totale observée dans le VT régional du [18F]-FEPPA. Nous avons constaté que chez les HAB, le VT du [18F]-FEPPA n'était pas associé à l'âge, à l'exception des zones du cortex préfrontal où l'âge était associé à une augmentation de l'intensité du VT. Parmi les MAB, l'âge n'était pas associé à la VT du [18F]-FEPPA dans aucune des régions examinées avant ou après la PVEC.

FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Suridjan - Quantitative Imaging of Neuroinflammation in Human White Matter: A Positron Emission Tomography Study with Translocator Protein 18 kDa Radioligand, [18F]-FEPPA	2014	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	non	0	0	0	0	22	11	0	32	VT		non	oui	non	Les HC sont inclus dans Suridjan - Neuroinflammation in healthy aging: A PET study using a novel Translocator Protein 18 kDa (TSPO) radioligand, [18F]-FEPPA. Les valeurs de VT étaient 15% plus élevées chez les HAB que chez les MAB, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative. Le SUV moyen a montré un chevauchement presque complet entre les sujets HAB et MAB dans toutes les ROIs (Fig. 1). Un résumé des paramètres cinétiques séparés par HAB et MAB est également présenté dans le tableau I, ne montrant aucune différence dans la moyenne et l'identifiabilité des valeurs VT du [18F]- FEPPA dans les quatre WM-ROI. De manière surprenante, nous n'avons pas trouvé de différence significative dans la liaison du [18F]-FEPPA entre les groupes génétiques du polymorphisme TSPO dans la MW.
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Coughlin - Regional brain distribution of translocator protein using [11C]DPA-713 PET in individuals infected with HIV	2014	VIH	Neuroinfection	A l'inclusion	non	12	8	3	23	8	3	1	12	VT	SG	non	oui	non	VT plus élevé chez HIV dans Substance blanche, cortex cingulaire, gyrus supramarginal. Augmentation significative VT du cortex frontale chez patient avec démence associé HIV. GM = grey matter, WM : White Matter, WB : Whole Brain // * significativité démontrée dans le cingulum plutôt que dans la région temporale quand on ajoute les LAB à l'analyse comparant HIV et sains
PBR111	18F	Imidazopyridine acétamides	Colosanti - In Vivo Assessment of Brain White Matter Inflammation in Multiple Sclerosis with 18F-PBR111 PET	2014	SEP	Neuroinflammatoire	A l'inclusion	non	7	2	2	11	7	2	2	11	DVR VT	SB	oui	non	non	Il y a un effet significatif du génotype TSPO sur la liaison de la WM au 18F-PBR111 sur l'ensemble de la population : VT HAB > VT MAB > VT LAB. Chez les patients atteints de SEP, le VT WM était corrélé avec la durée de la maladie chez les HAB.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Yoder-Influence of TSPO genotype on 11CPBR28 standardized uptake values	2015	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	A l'inclusion	non	19	12	1	32	0	0	0	0	VT SUV		non	oui	non	Les patients sont issus d'une cohorte commune à plusieurs études mais études antérieures à 2014. On sait que le génotype tsipo influe sur la liaison à PBR28 qui est mesurée par le VT. Ici ils veulent démontrer que le SUV permet aussi de détecter les différences de liaison dues au génotype. Résultat : le SUV MAB < 30% SUV HAB
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Ko - Voxel-based imaging of translocator protein 18kDa (TSPO) in high-resolution PET	2013	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	PAS DE GENOTYPE EFFECTUÉ	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	15	VT		NA	NA	NA	Augmentation de la TSPO et du VT FEPPA dans la zone cérébrale du méningiome : le seul patient inclus est Alzheimer mais a été exclu d'une autre étude pour suspicion de méningiome.
PBR111	18F	Imidazopyridine acétamides	Guo - A graphical method to compare the in vivo binding potential of PET radioligands in the absence of a reference region: application to [11C]PBR28 and [18F]PBR111 for TSPO imaging	2014	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	non	0	0	0	0	0	0	0	0	BPND VT		non	oui	non	Analyse des images TEP d'un sujet HAB : la distribution des deux radioligands est similaire dans le cerveau. Les valeurs de VT et de BPND obtenues avec le PBR28 étaient supérieures au PBR111 chez les HAB et chez les MAB, toutes régions confondues. Calcul des ratios d'affinité in vivo : Kd111/Kd28 HAB > MAB (pareil pour les Ki). Après application de la méthode graphique au VT de tous les sujets (HAB et MAB), une relation linéaire montre que les deux ligands se lient à la même cible.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Guo-A graphical method to compare the in vivo binding potential of PET radioligands in the absence of a reference region application to 11CPBR28 and 18FPBR11 for TSPO imaging	2014	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	non	0	0	0	0	3	4	0	7	VT BPND	aucune : c'est le sujet de l'étude --> mise au point d'une méthode graphique qui permet de déterminer le BPND à partir du VT	non	oui	non	Les mêmes sujets ont un TEP au PBR28 le matin et un TEP au PBR111 l'après-midi du même jour. Résultats du TEP chez un seul patient HAB : distribution cérébrale similaire avec le PBR28 et le PBR111. VT (PBR28) HAB et MAB > VT (PBR111) HAB et MAB BPND (PBR28) HAB et MAB > BPND (PBR111) HAB et MAB Les deux ligands se lient à la même cible chez les HAB et chez les MAB.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Narendran-Vovaine abuse in humans is not associated with increased microglial activation.pdf	2014	Consommateurs de cocaïne	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	non	8	5	2	15	12	4	1	17	VT	NA	NON	NON	NON	Aucune différence significative dans [11C]PBR28 VT n'a été observée dans les régions corticales et sous-corticales chez les cocaïnomanes par rapport aux témoins sains.

FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Kenk - Imaging neuroimaging in gray and white matter in schizophrenia	2015	Schizophrénie	Neuropsychi atrie	A l'inclusion	oui	10	6	1	16	19	8	0	27	VT		non	oui	non	14 HC utilisés dans une autre cohorte : Hafizi - Imaging Microglial Activation In Untreated Frist-Episode Psychosis. Pas de différences significatives entre les groupes génotypés (VT). Les différences voxeliques entre les images des participants HC et SCZ ont été évaluées à l'aide d'un test t à 2 échantillons, en incluant le polymorphisme rs6971 comme covariable. Aucune preuve d'une augmentation de la neuroinflammation telle qu'elle est indexée par la liaison du [18F]-FEPPA dans les régions cérébrales de la substance grise et de la substance blanche de patients atteints de SCZ qui présentaient des symptômes psychotiques malgré un traitement aux antipsychotiques.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Koshimori - Imaging Striatal Microglial Activation in Patients with Parkinson's Disease	2015	Maladie de Parkinson	Neurodégén ératif	A l'inclusion	oui	8	8	3	19	8	8	1	17	VT		non	oui	non	Proportion de LAB dans population caucasienne <5% Dans le groupe HAB, la différence de pourcentage entre PD et HC était de 16% dans le noyau caudé et le putamen ; dans le groupe MAB, elle était de -8% et 3%, respectivement. Un effet principal significatif du génotype sur les valeurs de VT du [18F]-FEPPA dans le noyau caudé (p = 0,001) et le putamen (p < 0,001), mais aucun effet principal de la maladie ou de l'interaction maladie x génotype dans les deux ROI. En testant l'effet de la maladie, ni le groupe PD-MAB ni le groupe PD-HAB n'ont montré une augmentation significative des valeurs VT dans n'importe quelle ROI par rapport aux groupes HC-MAB et HC-HAB, respectivement (Fig 1B). Il n'y avait aucune corrélation entre les scores LEDD, UPDRS ou la durée de la maladie avec les valeurs VT dans le striatum dans les groupes PD-HAB ou PD-MAB, ce qui exclut tout rôle de ces variables dans les résultats du VT.
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Coughlin - Neuroinflammation and brain atrophy in former NFL players: An in vivo multimodal imaging pilot study	2015	Sujets sains (NFL)	Sujets sains	A l'inclusion	non	5	4	0	9	5	4	0	9	VT		NON	OUI	NON	Augmentation singnificative du VT chez les anciens joueurs NFL avec TC répétés, associée à des diminutions de performances sur les tests cognitifs.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Colliste-Test-retest reproducibility of 11CPBR28 binding to TSP0 in healthy control subjects	2015	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	oui	0	0	0	0	6	6	0	12	VT SUV		non	oui	non	VT HAB (4.3±1.8) > VT MAB (2.6±1.1) Un sujet HAB présente des valeurs beaucoup plus élevées de VT 7,7 PET1 et 7,8 PET2 (TEP réalisés le matin et le soir sur deux jours différents). Il n'y a aucun effet du génotype sur la variabilité absolue : 17,6% chez les MAB VS 19,1% chez les HAB (p=1,00)
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Bloomfield-Microglial activity in people at ultra high risk of psychosis and in schizophrenia : an 11CPBR28 PET brain imaging study	2016	Schizophrénie	Neuropsychi atrie	A l'inclusion	oui	20	8	0	28	24	4	0	28	DVR	Cerveau entier	non	oui	non	Regroupement des profils polymorphiques dans l'analyse statistique. L'augmentation du VT chez les UHR (Ultra High Risk of psychosis) est indépendante du statut HAB ou MAB.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Zurcher-Increased in vivo glial activation in patients with amyotrophic lateral sclerosis assessed with 11CPBR28	2015	SLA	Neurodégén ératif	A l'inclusion	oui	6	4	0	10	6	4	0	10	SUV		oui	non	non	Augmentation de la liaison in vivo du [11C]-PBR28 dans les cortex moteurs et le tractus corticospinal des patients atteints de SLA.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Mabrouk-Feasibility study of TSP0 quantification with 18FEPPA using population- based input function	2016	Maladie d'Alzheimer Maladie de Parkinson	Neurodégén ératif	A l'inclusion	oui	18	16	0	34	22	15	0	39	VT		non	oui	non	Les patients et les HC viennent d'autres études : une de 2011 donc non incluse ici et deux autres Koshimori - Imaging Striatal Microglial Activation in Patients with Parkinson's Disease et Suridjan - In-vivo imaging of grey and white matter. Chez les HAB, les échantillons veineux ont sous-estimé la concentration donnée par les échantillons artériels plus que dans les MAB. Un seul échantillon de sang artériel prélevé 75 minutes après l'injection contient suffisamment d'informations pour individualiser l'IF dans les groupes de sujets étudiés.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Setiawan - Increased Translocator Protein Distribution Volume, A Marker of Neuroinflammation, in the Brain During Major Depressive Episodes	2016	Dépression	Neuropsychi atrie	A l'inclusion	oui	15	5	0	20	14	6	0	20	VT		oui	non	non	Dans les deux groupes, l'effet du polymorphisme rs6971 était significatif. VT HAB > MAB.

FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Shakory - Hippocampal glutamate metabolites and glial activation in clinical high risk and first episode psychosis	2018	Schizophrénie	Neuropsychiatrie	Après la TEP	oui	?	?	?	41	?	?	?	31	VT		non	non	non	3 FEP, 11 CHR et 10 HC inclus dans deux autres études : Hafizi - Imaging microglial activation in individuals at clinical high risk for psychosis et Hafizi - Imaging Microglial Activation In Untreated First-Episode Psychosis. Pas de données HAB MAB LAB --> regarder dans les autres études --> pas possible de connaître les proportions... Lorsque tous les groupes ont été combinés (n = 56), nous n'avons trouvé aucune association entre le VT [18F]FEPPA de l'hippocampe gauche et les métabolites du glutamate, en contrôlant le génotype TSPO. L'étude actuelle suggère que les métabolites du glutamate diffèrent selon les groupes du spectre de la psychose. Aucune association n'a été trouvée entre les métabolites du glutamate et l'expression de la TSPO.
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Coughlin - In vivo markers of inflammatory response in recent-onset schizophrenia: a combined study using [11C]DPA-713 PET and analysis of CSF and plasma	2016	Schizophrénie	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	OUI	8	4	2	14	9	5	2	16	VT		NON	OUI	NON	Pas de majoration d'expression de TSPO chez les patients avec une schizophrénie de découverte récente, même en cas d'élévation d'IL-6 dans le LCR et le plasma (hypothèse que traceur de la TSPO = mauvais marqueur dans le cadre de la schizophrénie débutante)
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Alshikho-Glial activation colocalizes with structural abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis	2016	SLA	Neurodégénératif	A l'inclusion	oui	6	4	0	10	6	4	0	10	SUVR		oui	non	non	Utilisent les données d'une autre étude : Zürcher-Increased in vivo glial activation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: assessed with [11 C]-PBR28. Confirment les résultats de Albrecht-Pseudoreference region for glial imaging with 11CPBR28 : investigation in 2 clinical cohorts. Une augmentation de l'uptake de PBR28 est co-localisé avec des modifications de la densité (anisotropie fractionnelle) et un amincissement cortical.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Dimber-Evidence of brain inflammation in patients with human T-lymphotrophic virus type 1-associated myelopathy (HAM) : a pilot, multimodal imaging study using 11CPBR28 PET, MR T1-weighted, and diffusion weighted imaging	2016	Myélopathie associée au virus T-lymphotrophique de type 1 (HAM)	Neuroinfection	A l'inclusion	oui	7	0	0	7	?	?	?	8	DVR	SG	non	oui	non	Signal (liaison) patients > contrôles dans tout le cerveau. L'intensité de la liaison était proportionnelle à la sévérité de la maladie. Une augmentation spécifique de la liaison à TSPO est observée dans le thalamus et le tronc cérébral chez les patients atteints de manière modérée et sévère, cette augmentation n'est pas observée chez les porteurs asymptomatiques qui présentent la même liaison que les volontaires sains. Ethnicité précisée : caucasien/afro-caribéen.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Yilmaz - Serum Inflammatory Profile for the Discrimination of Clinical Subtypes in Parkinson's Disease	2018	Maladie de Parkinson	Neurodégénératif	Non précisé	Non précisé	?	?	?	18	0	0	0	0	VT		non	non	non	Précisent bien qu'ils incluent le génotype dans l'analyse stat mais pas de données sur le nombre de sujets HAB, MAB... Aucune différence significative n'a été détectée entre les individus présentant des valeurs élevées ou faibles d'IL-12p40 en ce qui concerne l'activation microgliale dans différentes régions du cerveau.
DAA1106	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxyphényl-acétamide)	Brody - Effect of Cigarette Smoking on a Marker for Neuroinflammation: A [11C]DAA1106 Positron Emission Tomography Study	2017	Tabagisme	Neuroinflammatoire	Après la TEP	oui	?	?	4	30	?	?	?	3	SUV		non	non	non	Génotypage réalisé mais pas de détails des proportions de HAB et MAB. Mais le génotype est intégré dans l'analyse statistique.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Kreisl-11C-PBR28 binding to translocator protein increases with progression of Alzheimer's disease	2016	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	A l'inclusion	oui	5	9	0	14	3	5	0	8	SUVR DVR VT	cervelet	non	non	non	Le changement de liaison à la TSPO est corrélé à l'aggravation cognitive. L'augmentation annuelle de la liaison à la TSPO dans les régions temporo-pariétales est 5 fois plus élevée chez les patients avec une aggravation clinique que chez les patients stables. La TSPO pourrait servir de marqueurs de progression de la maladie d'Alzheimer et de réponse aux thérapies anti-inflammatoires.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Kanegawa-In vivo evidence of a functional association between immune cells in blood and brain in healthy human subjects	2016	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	non	0	0	0	0	18	13	1	32	VT	NA	non	oui	non	Tous les sujets font un PET1 puis sont séparés en deux cohortes qui ont un PET2 mais pas au même moment. Mesure du VT dans le cerveau et dans les cellules sanguines (leucocytes : PNN, lymphocytes et monocytes). Vtcerveau moyen PET1 MAB=67% HAB. VtGR moyen PET1 MAB=76% HAB. Les valeurs de VT du sujet LAB étant < 1 pour PET1 et PET2 --> exclusion pour la suite des résultats. Après séparation par génotype de l'échantillon : une association entre ΔVTcerveau et ΔVTcellules sanguines est retrouvée uniquement chez les HAB. Après normalisation de la liaison TSPO dans le cerveau par rapport aux cellules sanguines : les valeurs normalisées étaient plus élevées chez les HAB. Les statuts HAB, MAB et LAB affectent la liaison non seulement dans le cerveau, mais aussi dans les cellules sanguines, ce qui supporte l'idée que le [11C]PBR28 se lie spécifiquement à la TSPO dans les cellules sanguines.

DAA1106	11C	Aryloxyaniilides (avec fonction phénoxyphényl-acétamide)	Brody - Radiation Dosimetry and Biodistribution of the Translocator Protein Radiotracer [11C]DAA1106 Determined with PET/CT in Healthy Human Volunteers	2014	Sujets sains	Sujets sains	PAS DE GENOTY PAGE EFFECTUE	NA	0	0	0	0	0	0	0	12	TAC		NA	NA	NA	La biodistribution et la dosimétrie du [11C]DAA1106 sont similaires à celles des autres radiotraceurs [11C] utilisés pour la TEP. En outre, la DE (dose équivalente) et la DEE (dose efficace équivalente) du [11C]DAA1106 sont légèrement inférieures à celles d'autres radiotraceurs actuellement utilisés pour examiner la neuroinflammation, ce qui est une caractéristique favorable. Ces propriétés font que le [11C]DAA1106 convient à l'examen de la
DAA1106	11C	Aryloxyaniilides (avec fonction phénoxyphényl-acétamide)	Yasuno - Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in mild cognitive impairment-dementia	2012	Trouble Cognitif Léger	Neurodégénératif	PAS DE GENOTY PAGE EFFECTU	NA	NA	NA	NA	17	NA	NA	NA	10	BP		NA	NA	NA	N'ont pas trouvé de différence significative du BP entre les patients MCI et AD. Dans la discussion ils évoquent comme limite la découverte des liaisons "high and low affinity" par l'équipe de Owen mais ne vont pas plus loin.
DAA1106	11C	Aryloxyaniilides (avec fonction phénoxyphényl-acétamide)	Ito - Visual evaluation of kinetic characteristics of PET probe for neuroreceptors using a two-phase graphic plot analysis	2017	Sujets sains	Sujets sains	PAS DE GENOTY PAGE EFFECTUE	NA	0	0	0	0	0	0	0	2	BPND VT		NA	NA	NA	Pour décrire ces caractéristiques cinétiques, la même équipe a précédemment développé une analyse graphique en deux phases dans laquelle VND et VT peuvent être estimés à partir de l'intersection des lignes de régression pour les phases précoce et tardive, respectivement. Dans l'étude sélectionnée ici, ils ont appliqué cette analyse graphique à l'évaluation visuelle des caractéristiques cinétiques des radioligands pour les neurotransmetteurs, et ont étudié la relation entre la forme de ces graphiques et la stabilité des paramètres de liaison estimés par l'analyse cinétique avec 2-TCM dans des courbes d'activité
DAA1106	11C	Aryloxyaniilides (avec fonction phénoxyphényl-acétamide)	Okita-Potential treat-to-target approach for methamphetamine use disorder	2022	Consommateurs de méthamphétamine	Neuropsychiatrie	PAS DE GENOTY PAGE EFFECTUE	NA	0	0	0	20	0	0	0	0	BPND		NA	NA	NA	Hypothèse de recherche : l'istradéflyline (métamphétamine) augmentera le BPND de type D2 striatal et atténuera la neuroinflammation. Vingt participants présentant un trouble de l'utilisation de la méthamphétamine, âgés de 20 à 65 ans, seront recrutés pour subir une TEP [11C]raclopride (pour chaque participant) et une TEP [11C]DAA1106 (si applicable) une fois avant et une fois après l'administration de 40 mg/jour d'istradéflyline pendant 2 semaines. Des mesures neuropsychologiques seront effectuées les mêmes jours que les scans TEP. Résultats : L'augmentation de la densité des récepteurs de type D2 de la dopamine pourrait être bénéfique en rendant les systèmes de récompense des individus dépendants de la méthamphétamine plus réactifs à d'autres stimuli
PBR28	11C	Aryloxyaniilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Vera-Neuroinflammation in treated HIV positive individuals	2016	VIH	Neuroinfection	A l'inclusion	oui	8	4	0	12	6	4	0	10	VT DVR		non	oui	non	Augmentation globale du VT chez les HAB et MAB HIV+ comparés aux HIV-. Cette augmentation est retrouvée principalement dans les cortex pariétaux et occipitaux ainsi que dans le globus pallidus. Après ajustement par le génotype : une corrélation entre l'augmentation du DVR du [11C]PBR28 et la diminution du ratio CD4/CD8 a été observée.
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Terada - Extrastriatal spreading of microglial activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study	2016	Maladie de Parkinson	Neurodégénératif	PAS DE GENOTY PAGE EFFECTUE	NA	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	12	BPND	NA	NA	NA	NA	Le génotypage n'est pas réalisé car le polymorphisme serait rare dans la population asiatique. Une augmentation significative du BPND [11C]DPA713 a été observée de manière extrastriale dans le cortex occipital, temporal et pariétal chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, et le degré de BPND est devenu beaucoup plus élevé dans les régions cérébrales principalement dans le cortex temporal et occipital un an plus tard. Conclusion : Les résultats actuels indiquent qu'une propagation extrastriale de l'activation microgliale reflète l'une des physiopathologies de la maladie de Parkinson se produisant à un stade précoce.
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Bruijnen-Imaging disease activity of rheumatoid arthritis by macrophage targeting using second generation translocator protein positron emission tomography tracers	2019	Polyarthrite Rhumatoïde	Hors neurologie-Pathologies ostéoarticulaires	Non précisé	non	6	5	2	13	0	0	0	0	SUV	métacarpe sain	NON	OUI	NON	Fixation visuelle des traceurs corrélée à des signes cliniques d'arthrite dans 80% des cas. Captation non spécifique moins importante qu'avec le PK11195, avec un rapport signal sur bruit 2x plus grand avec le DPA 713. Opportunité de suivi et d'évaluation thérapeutique de la PR avec TEP au 11C DPA 713. mean SUV per patient of [11C]DPA-713 showed a very strong correlation with CRP
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Coughlin - Imaging glial activation in patients with post-treatment Lyme disease symptoms: a pilot study using [11C]DPA-713 PET	2018	Maladie de Lyme	Neuroinfection	Après la TEP	OUI	4	8	0	12	13	6	0	19	VT	NON	NON	OUI	NON	DPA 713 semble être un outil intéressant pour visualiser l'inflammation/l'activation microgliale dans les Neurolyme et pour étudier son association avec les symptômes cognitifs éventuels
PBR28	11C	Aryloxyaniilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Lyoo-Cerebellum can serve as a pseudo reference region in Alzheimer's disease to detect neuroinflammation measured with PET radioligand binding to TSPO	2016	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	A l'inclusion Avant l'étude	OUI	16	20	0	36	7	14	0	21	SUVR DVR VT	cervelet	NON	NON	NON	La liaison TSPO (VT/FP) : 1) était plus élevée chez les patients atteints de MA que chez les témoins sains dans les régions temporo-pariétales attendues, et 2) n'était pas significativement différente entre les trois groupes dans le cervelet. SUVR pourrait avoir une plus grande sensibilité que la quantification absolue avec calcul du VT. Certains sujets déjà inclus dans : Kreisli WC, Lyoo CH, McGwier M, et al. In vivo radioligand binding to translocator protein correlates with severity of Alzheimer's disease. Brain. 2013; 136:2228–2238. [PubMed: 23775979] sans plus de précision.
FEPPA	18F	Aryloxyaniilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Attwells- Inflammation in the neurocircuitry of obsessive-compulsive disorder.	2017	Trouble obsessionnel compulsif	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	13	7	0	20	13	7	0	20	VT		oui	oui	non	MANOVA avec le génotype comme variable indépendante additionnelle. VT patients > VT HC

DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Peters - Characterizing the Link Between Glial Activation and Changed Functional Connectivity in National Football League Players Using Multimodal Neuroimaging	2020	Sujets sains (NFL)	Sujets sains	PAS DE GENOTYPAGE EFFECTUE	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	0	VT	NA	NA	NA	NA	Population issue des 2 études de Coughlinet al.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Ghadery - Microglial activation in Parkinson disease using FEPPA	2017	Maladie de Parkinson	Neurodégénératif	A l'inclusion	oui	16	14	0	30	11	11	0	22	VT		non	oui	non	Les résultats ont révélé un effet principal significatif du génotype sur le VT [18F]-FEPPA dans chaque région du cerveau, mais aucun effet principal de la maladie ou de l'interaction maladie x génotype dans aucune région du cerveau. La différence globale en pourcentage du VT moyen entre les HC-MAB et les HC-HAB était de 32,6 % et entre les PD-MAB et les PD-HAB de 43,1 %. Analyse stat : génotype considéré comme une co-variable. Pour évaluer les différences entre les sous-groupes dans les valeurs de VT, nous avons utilisé une ANOVA factorielle avec le génotype TSPO (HAB et MAB) et la maladie (PD et HC) comme facteurs fixes dans le cerveau cortical et sous-cortical. Les HC-HAB ont montré des valeurs de VT significativement plus élevées dans chaque région du cerveau, à l'exception du cortex cingulaire, l'hippocampe et le thalamus, par rapport au groupe HC-MAB. VT PD-HAB > VT PD-MAB dans toutes les régions. Il n'y avait pas de corrélation entre la LEDD, les scores UPDRS et la durée de la maladie avec les valeurs de VT dans n'importe quelle région du cerveau, que ce soit dans les groupes PD-MAB ou PD-HAB.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Hafizi - Imaging microglial activation in individuals at clinical high risk for psychosis	2017	Schizophrénie	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	19	4	1	24	18	6	1	24	VT DVR	cervelet, matière grise, cerveau entier	non	oui	non	15 HC communs avec : Hafizi - Imaging Microglial Activation In Untreated First-Episode Psychosis. Augmentation globale et régionale de la liaison FEPPA-TSPO (VT) dans l'hippocampe et le cortex frontal corrélée à la sévérité des symptômes du PTSD - -> ajusté au génotype. Analyse stat : Les analyses multivariées comprenaient le statut du génotype.
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Rubin - Microglial activation is inversely associated with cognition in individuals living with HIV on effective antiretroviral therapy	2018	VIH	Neuroinfection	Après la TEP	non	1	0	0	1	0	0	0	0	VT	SG	NON	NON	NON	[11C]DPA-713 plus élevée était associée à une cognition plus faible chez les personnes VIH+VS dans certains domaines spécifiques selon les régions touchées, mais la fixation globale n'était pas associée aux performances cognitives globales. 21 patients dont 20 issus de l'étude : "Coughlin - Regional brain distribution of translocator protein using [11C]DPA-713 PET in individuals infected with HIV" ajustement sur le génotype dans l'analyse statistique (pris en compte comme covariable)
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Endres - Radiation Dosimetry and Biodistribution of the TSPO Ligand 11C-DPA-713 in Humans	2012	Sujets sains	Sujets sains	PAS DE GENOTYPAGE EFFECTUE	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	6	TAC (percent age of the injected dose x organ volume)	NA	NA	NA	NA	Le 11C-DPA-713 présente un modèle de captation qui est cohérent avec la biodistribution de la protéine translocatrice et produit une charge de dose comparable à celle d'autres traceurs PET marqués au 11C. La biodistribution du 11C-DPA-713 s'est révélée généralement cohérente avec la distribution connue de la TSPO (protéine translocatrice).
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Hafizi - Imaging Microglial Activation in Untreated First-Episode Psychosis	2017	Schizophrénie	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	14	5	2	21	14	6	0	20	VT DVR	cervelet, matière grise, cerveau entier	oui	oui	non	14 HC communs avec : Kenk - Imaging neuroimaging in gray and white matter in schizophrenia. Mais pas de patients communs. Différence non significative entre les VT et les DVR des deux groupes. Après prise en compte du polymorphisme rs6971, aucun effet significatif du groupe (volontaires sains ou patients) n'a été observé sur les valeurs VT du [18F]FEPPA
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Gershen - Neuroinflammation in Temporal Lobe Epilepsy Measured Using Positron Emission Tomographic Imaging of Translocator Protein	2015	Epilepsie	Neurologie-Autres	Après inclusion	Non précisé	?	?	?	8	?	?	?	7	VT	NON	NON	NON	NON	le polymorphisme a été découvert au cours de l'étude *ajustement effectué (génotype comme co variable) pour les patients ou c'était disponible (dans le PBR28)
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Kagitani-Shimono - Clinical evaluation of neuroinflammation in childhood focal epilepsy: a translocator protein PET study	2021	Epilepsie	Neurologie-Autres	Non précisé	non	26	1	0	27	0	0	0	0	SUVR	cervelet	oui	non	non	La captation de [11C] DPA713 présente une sensibilité précieuse dans l'identification des foyers épileptiques dans l'épilepsie focale débutant dans l'enfance, et l'inflammation est impliquée dans la physiopathologie des foyers épileptiques causés par diverses étiologies. Une étude précédente a révélé que les LABS représentaient 4% de la population japonaise, cependant il n'y avait aucun LAB dans la cohorte incluse ici. Ils en déduisent que la TEP de la TSPO pourrait être très utile pour l'imagerie de la neuroinflammation, notamment dans les populations d'Asie de l'Est. (à confronter avec le pourcentage de LABS dans la population "caucasienne" qui est aussi aux alentours de 5%, pourtant exclusion des LABS quand même réalisée dans d'autres études).

DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Kobayashi - 11C-DPA-713 has much greater specific binding to translocator protein 18 kDa (TSPO) in human brain than 11C-(R)-PK11195	2017	Sujets sains	Sujets sains	Avant l'étude	non	0	0	0	0	14	5	3	22	BPND	NON	NON	OUI	NON	Invitro affinity ratio of HAB to LAB of about 4:1 for DPA713 and 50:1 for PBR28. liaison spécifique de 11C-DPA-713 bien supérieure à celle de 11C-(R)-PK11195. 10x de liaison spécifiques chez les HAB. accumulation de radiométabolites dans le cerveau.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Li - Translocator Protein (18 kDa TSPO) Binding, a Marker of Microglia, is Reduced in Major Depression during Cognitive-Behavioral Therapy	2017	Dépression	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	40	3	0	40	20	0	0	20	VT		non	non	non	Exclusion des MAB et LAB n=3 en tout. Pas de prise en compte du génotype dans les résultats. La TSPO VT était significativement diminuée pendant CBT (cognitive behavioral therapy), mais pas pendant la SPT (supportive psychotherapy) chez les patients atteints de TDM.
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Yaqub - Quantitative Assessment of Arthritis Activity in Rheumatoid Arthritis Patients Using [11C]DPA-713 Positron Emission Tomography	2020	Polyarthrite Rhumatoïde	Hors neurologie-Pathologies ostéoarticulaires	PAS DE GENOTYPAGE EFFECTUE	NA	NA	NA	NA	5	NA	NA	NA	0	SUV	NA	NA	NA	NA	Le [11C]DPA-713 a montré une captation accrue dans les articulations cliniquement actives des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Le Ki a été en mesure de distinguer entre différents niveaux d'activité de la polyarthrite rhumatoïde. De plus, le SUV a montré des propriétés similaires au Ki, et semble donc être une méthode simplifiée valide pour les études du [11C]DPA-713 sur l'ensemble du corps. Une corrélation du SUV avec l'activité arthritique clinique au niveau des articulations a été trouvée, et les données suggèrent que le SUV est également très sensible aux degrés d'inflammation (sous)-clinique.
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Yokokura - Depiction of microglial activation in aging and dementia: Positron emission tomography with [11C]DPA713 versus [11C](R)PK11195	2017	Démence	Neurodégénératif	PAS DE GENOTYPAGE EFFECTUE	NA	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	25	BPND	NA	NA	NA	NA	Le [11C]DPA713 détecte une densité accrue de TSPO liée au vieillissement normal et aux stades de la maladie d'Alzheimer dans des régions plus étendues du cerveau que le 11CPK11195 ou d'autres traceurs de la TSPO de deuxième génération. Étant donné que tous les sujets de notre étude étaient japonais, il est peu probable que la question du polymorphisme génétique affecte l'interprétation actuelle de la sensibilité du traceur 11CPK11195 et [11C]DPA713.
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Coughlin - Imaging of Glial Cell Activation and White Matter Integrity in Brains of Active and Recently Retired National Football League Players	2017	Sujets sains (NFL)	Sujets sains	A l'inclusion	OUI	7	5	2	14	5	6	5	16	VT	NON	NON	OUI	NON	DPA 713 avec signal + élevé dans la majorité des régions cérébrales chez les jeunes joueurs de la NFL que chez les contrôles.
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Wang - Neuroimaging of Translocator Protein in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Pilot Study Using [11C]DPA-713 Positron Emission Tomography	2017	Lupus	Hors neurologie-Autres	A l'inclusion	non	5	5	0	10	8	3	0	11	VT	SG	NON	OUI	NON	diminution de la captation cérébelleuse et hippocampique du DPA quand atteinte par LES, et réaugmentation de cette même captation lors de l'apparition de troubles cognitifs chez les LES
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Tollefson - Imaging the influence of red blood cell docosahexaenoic acid status on the expression of the 18kDa translocator protein in the brain: a 11C-PBR28 PET study in young healthy males	2022	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	oui	NA	NA	NA	NA	49	21	0	70	VT	NA	NA	oui	non	DHA=Docosahexaenoic acid : effet anti-inflammatoire dans le cerveau. L'augmentation du DHA dans les globules rouges (red blood cells=RBC) est associée à de meilleures performances cognitives et un risque de suicide diminué. Le génotypage a été réalisé chez 320 sujets sains (que des hommes) et la répartition est cohérente avec la population générale mais ne font passer la Tép qu'à 70 sujets. Les valeurs de Vt étaient significativement inférieures chez les sujets "low RBC DHA" comparés aux "high RBC DHA" : Vt inférieur de 12% chez les MABs et de 20% chez les HABs, contrairement à ce qui était attendu. Le rôle de la TSPO par rapport à l'inflammation dans cette étude n'est pas très clair, finalement d'autres études sont nécessaires pour confirmer les résultats.
DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acétamide	Golla - Parametric binding images of the TSPO ligand [18F]DPA-714	2016	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	PAS DE GENOTYPAGE EFFECTUE	NA	NA	NA	NA	9	NA	NA	NA	6	BPND VT	NA	NA	NA	NA	Une limitation de l'étude actuelle était le manque d'informations sur le génotype de la TSPO des sujets. Malheureusement, il n'était pas possible d'obtenir ces informations en post-traitement en raison des règles et réglementations de l'organisme commanditaire et du comité d'éthique. À la fois l'analyse de Logan et l'analyse spectrale sont des méthodes appropriées basées sur l'entrée plasmatique pour générer des images paramétriques VT avec une précision quantitative élevée. Dans le cadre des approches de tissu de référence, l'analyse de Logan de référence ou le SRTM2 peuvent être utilisés pour générer des images paramétriques BPND.

DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acétamide	Golla-Quantification of [18F]DPA-714 binding in the human brain:initial studies in healthy controls and Alzheimer's disease patients	2015	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	PAS DE GENOTYPAGE EFFECTUE	NA	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	6	BPND VT	NA	NA	NA	NA	Aucune différence significative dans la liaison du traceur régional n'a été observée entre les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et les témoins sains, ce qui indique que [18F]DPA-714 peut ne pas être adapté au diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Cependant, des études supplémentaires intégrant le génotypage de la TSPO sont nécessaires pour fournir une évaluation définitive du rôle potentiel de [18F]DPA-714 dans les études cliniques.
DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acétamide	Ribeiro-Could 18 F-DPA-714 PET imaging be interesting touse in the early post-stroke period ?	2015	AVC	Neurovasculaire	PAS DE GENOTYPAGE EFFECTUE	NA	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	0	TAC		NA	NA	NA	Aucune corrélation n'a été identifiée entre la captation du 18F-DPA-714 et le volume de l'infarctus. La captation du 18F-DPA-714 dans la lésion ischémique (principalement associée à l'expression de la TSPO dans la zone de l'infarctus et dans les zones environnantes) a lentement diminué de 10 minutes après l'injection jusqu'à la fin de l'acquisition TEP, restant plus élevée que celle dans la région controlatérale et le cervelet ipsilatéral.
DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acétamide	Hamelin- Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging	2016	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	Avant l'étude	non	29	29	6	64	13	13	6	32	SUVr DPA-GCI	cervelet	non	oui	non	Le DPA-GCI et le SUVr sont significativement plus importants chez les HAB, MAB, et HAB+MAB atteints d'Alzheimer par rapport aux sujets sains. Chez lesHAB, on a une augmentation du DPA-GCI même au stade prodromal (38 patients avec CDR = 0,5). Chez les sujets LAB, il n'y a pas de différence significative au niveau du DPA-GCI et SUVr chez les patients d'Alzheimer par rapport aux sujets sains
DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acétamide	Ricigliano-Choroid Plexus Enlargement in Inflammatory Multiple Sclerosis: 3.0-T MRI and Translocator Protein PET Evaluation	2021	SEP	Neuroinflammatoire	Avant la TEP	OUI	22	15	4	41	10	9	1	20	SUVr DVR	cervelet	non	oui	non	Les patients MAB et HAB présentent un signal TEP DPA714 supérieur auxcontrôles MAB et HAB au niveau des plexus choroïdes. Tous les patients et les HC sont inclus dans : Bondini-Individual Mapping ofInnate Immune Cell Activation Is a Candidate Marker of Patient-Specific Trajectories of Worsening Disability in Multiple Sclerosis
DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acétamide	Bodini-Individual Mapping of Innate Immune Cell Activation Is a Candidate Marker of Patient-Specific Trajectories of Worsening Disability in Multiple Sclerosis	2020	SEP	Neuroinflammatoire	Après inclusion	OUI	22	15	4	41	9	10	1	20	DVR	?	non	oui	non	Chez les patients MS HAB et MAB, il y a une augmentation significative du DVRpar rapport aux HAB et MAB sains, et cette augmentation est définie comme seuil de détection des voxels DPA+ (20%). 19,34% pour les HAB / 17,29% pour les MAB, arrondie à 20% pour les deux et utilisé comme seuil de détection : lespatients HAB et MAB ont un signal 20% supérieur aux HC = si le signal est > ou égal à 20% cest donc DPA+.
DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acétamide	Hagens-In vivo assessment of neuroinflammation in progressive multiple sclerosis: a proof of concept study with [18F]DPA714 PET	2018	SEP	Neuroinflammatoire	Après inclusion	OUI	4	4	0	8	3	4	0	7	BP VT	NAWM = Normal Appearing White Matter	oui	oui	non	Les valeurs moyennes des ratios des volumes de distribution (VT) des sujets HABsont supérieures d'un facteur 1,6 comparées aux valeurs obtenues pour les MAB. Le même ordre de grandeur d'augmentation est retrouvé pour le BPND des HABversus MAB. Aucune différence significative du Volume de distribution (Vt) n'est observée entre les HAB et MAB atteints de MS et contrôles. Le BPND des patients MS-HAB est supérieur à celui des C-HAB dans les différentes régions d'intérêt. Cette différence n'est pas observée chez le groupeMAB. Donc pour l'analyse des données, il faudra utiliser le BPND et non le VT qui ne montrera aucune différence entre les patients et les contrôles HAB et MAB. Pour les patients MS-HAB, le BPND permet de visualiser des lésions dans la matière grise et la matière blanche non lésée.
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Notter - Translational evaluation of translocator protein as a marker of neuroinflammation in schizophrenia	2017	Schizophrénie	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	0	0	0	0	0	0	0	0	VT		non	oui	non	Conformément aux études précédentes les HAB (génotype C/C) TSPO faicche généralement des VT plus élevées pour [11C] DPA-713 par rapport aux MAB (génotype C/T). Cohorte de patients idem que étude CSF and plasma (Coughlin), réinterprétés
PBR111	18F	Imidazopyridine acétamides	Datta - 11C-PBR28 and 18F-PBR111 Detect White Matter Inflammatory Heterogeneity in Multiple Sclerosis	2017	SEP	Neuroinflammatoire	A l'inclusion	OUI	7	3	0	10	7	3	0	10	DVR VT	Noyau caudé				Réanalysent les résultats de Colosanti-In Vivo Assessment of Brain White Matter Inflammation in Multiple Sclerosis with 18F-PBR111 PET --> trouvent des résultats similaires

DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acétamide	Bruijnen-Imaging disease activity of rheumatoid arthritis by macrophage targeting using second generation translocator protein positron emission tomography tracers	2019	Polyarthrite Rhumatoïde	Hors neurologie- Pathologies ostéoarticulaires	Avant l'étude	non	6	5	2	13	0	0	0	0	SUV	métacarpe sain	non	oui	non	La correction des mesures quantitatives groupées de la TEP en fonction du génotype n'a pas modifié les résultats concernant les différences significatives du SUV ou du ratio Target/Background (T/B). Dans cette étude, le génotype de TSPO n'affecte pas la comparaison entre les différents traceurs TSPO pour l'imagerie des articulations atteintes. Les deux traceurs DPA (F-DPA714 et 11CDAP-713) évalués permettent de visualiser les articulations arthritiques indépendamment du statut polymorphique, ce qui suggère une absence d'effet du génotype de TSPO sur la détection de la PR en périphérie. Ceci est donc un avantage pour ce genre d'études
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Datta-11CPBR28 and 18FPBR111 detect white matter inflammatory heterogeneity in multiple sclerosis	2017	SEP	Neuroinflammatoire	A l'inclusion	oui	13	11	0	24	12	8	0	20	DVR	noyau caudé	non	oui	non	Signal HAB/MAB patients MS > HC MAB/HAB Les mesures brutes du SUVR sont corrélées avec le DVR en utilisant une région de pseudo-référence caudée pour toutes les régions cérébrales étudiées, pour les deux traceurs et pour les volontaires sains et atteints de sclérose en plaques.
DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acétamide	Wimberley- Impact of Endothelial 18-kDa Translocator Protein on the Quantification of 18F-DPA-714	2018	Sujets sains	Sujets sains	Avant l'étude	non	0	0	0	0	9	6	0	15	VT VND BPND	NA	non	oui	non	L'objectif de cette étude était d'évaluer un modèle compartimental qui tienne compte de l'effet de la fixation de la TSPO endothéliale sur la quantification des scans TEP 18F-DPA-714 d'une cohorte de sujets sains. L'ANOVA à une voie a montré un effet significatif de l'affinité des sujets (HAB ou MAB) pour les macroparamètres estimés (VT, VND, BPND et Kb) pour les deux modèles compartimentaux.
DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acétamide	Peters Van Ton- Human in vivo neuroimaging to detect reprogramming of the cerebral immune response following repeated systemic inflammation	2021	Sujets sains	Sujets sains	Avant l'étude	OUI	0	0	0	0	4	2	0	6	BPND		non	non	non	En raison de la petite taille de l'échantillon, les sujets HAB et MAB ont été analysés comme un seul groupe. Pas de conclusion par rapport à l'impact du polymorphisme
DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acétamide	Lavisse - Optimized Quantification of Translocator Protein Radioligand 18F-DPA-714 Uptake in the Brain of Genotyped Healthy Volunteers	2015	Sujets sains	Sujets sains	Avant l'étude	non	0	0	0	0	7	3	1	11	VT BPND SUV	cervelet	non	oui	non	VT était plus élevé (de 47,6%) chez les HAB que les MAB dans les régions d'intérêt. Le pic de concentration est plus important et l'élimination plus rapide chez les MAB
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Kreisl-Distinct patterns of increased translocator protein in posterior cortical atrophy and amnesic Alzheimer's disease	2017	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	A l'inclusion	oui	10	12	0	22	4	11	0	15	VT/fp SUVR	cervelet	non	oui	non	Déterminent le génotype par étude in vitro du binding tsposur leucocytes périphériques puis confirment par génotypage sur 21 sujets. Les patients PCA montrent une liaison au PBR28 plus importante que les contrôles dans les régions occipitales, temporales et pariétales postérieures. De plus, les patients amnésiques Alzheimer montrent une plus forte liaison au PBR 28 cortex temporal inférieur et médian. L'augmentation de la liaison 11C-PBR28 coïncide avec la réduction du volume cortical chez les patients PCA et les patients amnésiques Alzheimer, ainsi qu'avec les zones de métabolisme réduit du glucose chez les patients PCA
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Narayan-Translocator protein as an imaging marker of macrophage and stromal activation in rheumatoid arthritis pannus.pdf	2017	Polyarthrite Rhumatoïde	Hors neurologie- Pathologies ostéoarticulaires	A l'inclusion	OUI	6	0	0	3	6	0	0	3	SUV	NA	oui	NA	NA	Le signal TEP 11C-PBR28 était significativement plus élevé dans les articulations PR que dans les articulations saines (SUV moyen, 0,82 ± 0,12 contre 0,03 ± 0,004 ; P = 0,01). De plus, la liaison spécifique de 3H-PBR28 dans le tissu synovial était environ 10 fois plus élevée chez les patients atteints de PR que chez les témoins sains. Uniquement des HABs.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Da Silva - GABA levels and TSPO expression in people at clinical high risk for psychosis and healthy volunteers - a PET-MRS study	2018	Schizophrénie	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	OUI	16	13	0	29	11	4	0	15	VT		non	non	non	Il n'y a pas de différence significative entre les niveaux de GABA+ et les VT TSPO dans le cortex médial préfrontal (mPFC). Il existe une association négative significative entre les niveaux de GABA+ et l'expression de la TSPO dans le mPFC → Indépendamment du diagnostic clinique, une expression plus élevée de TSPO est associée à des niveaux de GABA inférieurs. 26 patients et 13 HC inclus dans la cohorte de l'étude : Hafizi - Imaging microglial activation in individuals at clinical high risk for psychosis.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Hafizi - Interaction between TSPO—a neuroimmune marker—and redox status in clinical high risk for psychosis—a PET–MRS study(1)	2018	Schizophrénie	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	15	12	0	27	16	5	0	21	VT		non	non	non	16 CHR et 10 HC inclus dans la cohorte de Hafizi - Imaging microglial activation in individuals at clinical high risk for psychosis. Analyse stat : chi2 (=omnibus model) en prenant le génotype comme covariable. Pas d'effet de groupe sur le VT du 18F]FEPPA dans le cortex préfrontal médial (mPFC). Relation différente entre le VT 18F]FEPPA et le taux de glutathion (=marqueur redox et antioxydant cérébral) dans chaque groupe clinique : association négative chez les volontaires sains mais pas chez les CHR.

FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Hafizi - TSPO Expression and Brain Structure in the Psychosis Spectrum	2018	Schizophrénie	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	non	44	18	0	62	20	8	0	28	VT	non	non	non	24 CHR, 19 first-episode et 25 HC inclus dans : Hafizi - Imaging microglial activation in individuals at clinical high risk for psychosis et Hafizi - Imaging Microglial Activation In Untreated First-Episode Psychosis. Pas de différences significatives entre les groupes (VT, volume cortical, épaisseur corticale...) Il n'y avait pas d'association significative entre le volume de l'hippocampe et le VT du [18F]FEPPA dans aucun des groupes de diagnostic tout en contrôlant le polymorphisme de la TSPO et le sexe (tous les p >0,18). L'interaction [18F]FEPPA VT par groupe n'était pas significative pour prédire les mesures morphologiques du DLPFC tout en contrôlant l'âge, le sexe, la force de l'aimant et le polymorphisme TSPO rs6971.	
PBR06	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxyphényl-acétamide)	Ndayisaba-Clinical trial-ready patient cohorts for multiple system atrophy coupling biospecimen and iPSC banking to longitudinal deep-phenotyping	2022	Atrophie multisystématisée	Neurodégénératif	PAS DE GENOTYPAGE EFFECTUE	NA	NA	NA	NA	127	NA	NA	NA	38	?	NA	NA	NA	Veulent établir une cohorte de patients MSA disponible pour être incluse dans des essais cliniques. Ils font bien des TEP scans aux patients/contrôles mais pas vraiment de résultats à part que le PET avec PBR06 permet bien de détecter les lésions caractéristiques de la MSA. Pas de génotypage du gène tsपो mais génotypage d'autres mutations impliquées dans la pathologie. Intérêt de garder l'article ???	
PBR06	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxyphényl-acétamide)	Schollhammer - In vitro and pilot in vivo imaging of 18 kDa translocator protein (TSPO) in inflammatory vascular disease	2021	Maladie vasculaire inflammatoire	Hors neurologie- Autres	Après la TEP	oui	1	1	0	2	0	0	0	0	SUV	non	non	non	Sur la partie in vivo qui nous intéresse, il y a 6 patients mais seulement 2 font un TEP au PBR06 (PBR28 pour les autres). L'imagerie PET/CT était négative chez tous les patients, qu'ils soient scannés avec le PBR06 ou avec le PBR28.	
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Hillmer-In Vivo Imaging of Translocator Protein, a Marker of Activated Microglia, in Alcohol Dependence	2017	Alcoolisme	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	8	7	0	15	8	7	0	15	VT	NA	oui	non	Signal faible chez les patients les plus dépendants. Corrélation négative entre sévérité de l'alcoolisme et niveau de TSPO dans l'hippocampe et le striatum.	
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Kalk-Decreased hippocampal translocator protein (18kDa) expression in alcohol dependence: a [11C]PBR28 PET study	2017	Alcoolisme	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	3	6	0	9	10	10	0	20	VT	NA	non	oui	Baisse du signal dans l'hippocampe chez les patients en sevrage alcoolique par rapport aux contrôles. Corrélation positive entre signal dans l'hippocampe et score de mémoire verbale ce qui suggère la possibilité que des anomalies dans la fonction gliale contribue aux déficiences cognitives chez les patients en sevrage alcoolique.	
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Scott-Minocycline reduces chronic microglial activation after brain trauma but increases neurodegeneration	2017	Traumatisme crânien	Neurologie- Autres	A l'inclusion	oui	9	6	0	15	16	12	0	28	VT DVR	SG du cervelet SG du cortex	oui	oui	non	Etude en deux temps : d'abord mesure du VT PBR28 et superposition à l'IRM chez les patients et les HC puis deux groupes de patients sont formés (un prend 100mg de minocycline par jour l'autre ne reçoit pas de traitement). La minocycline réduit l'activation microgliale mais a augmenté les niveaux de NFL plasmatique (un marqueur de des lésions axonales et de la neurodégénérescence). Ces résultats suggèrent que l'activation microgliale a un effet réparateur dans la phase chronique du traumatisme crânien. Des régions de DVR 11C-PBR28 anormalement élevées ont été trouvées chez tous les patients ayant subi un traumatisme crânien (ajusté au génotype).
PBR06	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxyphényl-acétamide)	Singhal - Widespread Glial Activation in Primary Progressive Multiple Sclerosis Revealed by 18F-PBR06 PET	2021	SEP	Neuroinflammatoire	Après la TEP	non	0	1	0	1	0	1	0	1	Z-score		oui	non	non	Ce cas confirme la capacité de la TEP au 18F-PBR06 à révéler une neuroinflammation dans la substance blanche d'apparence normale (NAWM) en l'absence d'anomalies IRM et dans la substance blanche lésionnelle et périlésionnelle, ce qui est cohérent avec la neuropathologie de la SEP-PP (primaire progressive).
PBR111	18F	Imidazopyridine acétamides	Colasanti - Hippocampal Neuroinflammation, Functional Connectivity, and Depressive Symptoms in Multiple Sclerosis	2016	SEP	Neuroinflammatoire	Après la TEP	non	0	0	0	0	3	6	2	11	DVR VT	Thalamus	non	non	non	DVR hippocampal des patients MS > DVR contrôles. Le DVR hippocampal est fortement corrélé avec le score de dépression (BDI). Le génotype est considéré comme un effet fixe (ANOVA) et ne modifie pas les différences de résultats entre les patients MS et les contrôles.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Li - Microglial markers in the frontal cortex are related to cognitive dysfunctions T in major depressive disorder	2018	Dépression	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	50	5	0	10	30	0	0	10	VT		non	non	non	Exclusion des MAB et LAB n=5 en tout. 40 patients et 20 contrôles (cad toute la cohorte) venant de l'étude de Li - Translocator Protein (18 kDa TSPO) Binding, a Marker of Microglia, is Reduced in Major Depression during Cognitive-Behavioral Therapy.

FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Setiawan - Association of translocator protein total distribution volume with duration of untreated major depressive disorder:a cross-sectional study	2018	Dépression	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	37	13	0	50	22	8	0	30	VT		non	oui	non	Les données TEP de 20 patients et 25 contrôles viennent de deux autres études : Setiawan - Increased Translocator Protein Distribution Volume, A Marker of Neuroinflammation, in the Brain During Major Depressive Episodes et Attwells- Inflammation in the neurocircuitry of obsessive-compulsive disorder. Les résultats primaires étaient les associations entre TSPO VT dans le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur et l'insula avec la durée de la dépression majeure non traitée, ainsi que l'association entre la TSPO VT dans ces régions avec à la fois la durée totale de la maladie et la durée du traitementantidépresseur. La durée de la maladie non traitée et le génotype rs69711 prédisaient de manière significative le TSPO VT dans l'ANCOVA. La durée du trouble dépressif majeur, la durée totale de l'exposition aux antidépresseurs et le génotype rs6971 étaient des prédicteurs de la valeur VT régionale de la TSPO qui étaient d'ampleur similaire mais d'effet opposé. La durée du trouble dépressif majeur non traité et le génotype étaient des variables prédictives significatives dans une ANCOVA multivariée avec le TSPO VT comme variable dépendante.
PBR111	18F	Imidazopyridine acétamides	De Picker - State-associated changes in longitudinal [18F]-PBR111 TSPO PET Imaging of psychosis patients: evidence for the accelerated ageing hypothesis?	2018	Schizophrénie	Neuropsychiatrie	Avant la TEP	OUI	8	6	0	14	7	10	0	17	VT		non	oui	non	Génotype considéré comme un facteur fixe. Le VT augmente avec l'âge mais cela pourrait s'expliquer par le fait que la moyenne d'âge chez les patients HAB et MAB était significativement différente chez les contrôles, mais pas chez les patients. Après ajustement du génotype et de l'âge, les patients schizophrène présentent un VT plus élevé dans toutes les régions étudiées.
DAA1106	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxyphényl-acétamide)	Brody - Effect of Overnight Smoking Abstinence on a Marker for Microglial Activation: A [11C]DAA1106 PositronEmission Tomography Study	2018	Tabagisme	Neuroinflamatoire	A l'inclusion	oui	17	7	4	28	15	3	0	18	SUV		non	oui	non	13 des 18 contrôles viennent de l'étude précédente : Brody - Effect of CigaretteSmoking on a Marker for Neuroinflammation: A [11C]DAA1106 Positron Emission Tomography Study Les fumeurs à l'état d'abstinence nocturne ont une disponibilité de TSPO plus faible que les témoins non fumeurs.
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Foss - Biodistribution and Radiation Dosimetry of 124I-DPA-713, a PET Radiotracer for Macrophage-Associated Inflammation	2018	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	non	0	0	0	0	2	4	0	6	courbes temps-activité	NON	NON	NON	NON	élimination pulmonaire correcte, élimination principalement hépatique, sur entente de dosimétrie et bien toléré
PBR111	18F	Imidazopyridine acétamides	Ottoy - 18F-PBR111 PET Imaging in Healthy Controlsand Schizophrenia: Test-Retest Reproducibility and Quantification of Neuroinflammation	2018	Schizophrénie	Neuropsychiatrie	Avant la TEP	OUI	4	8	0	12	6	5	0	11	VT		non	oui	non	La variabilité absolue moyenne du VT allait de 16%±14% (19% ± 20% HAB ; 15% ± 11% MAB) dans la matière grise corticale à 22% ± 15% (23% ± 15% HAB ; 22% ± 16% MAB) dans l'hippocampe. Il y avait un effet significatif du génotype sur la liaison TSPO, et le VT des HAB était supérieur de 31 % ± 8 % (HC : 17 % ± 5 %, SP : 61 % ± 14 %) par rapport aux MAB. → L'activation microgliale est présente dans la schizophrénie et doit être ajustée à l'âge et au génotype. <u>Métabolisme</u> : L'évolution dans le temps du métabolisme chez les SP HAB était significativement inférieure à celle du métabolisme des HC MAB et des HC HAB. La constante de vitesse de liaison endothéliale. Kb était significativement augmentée chez les SP HAB par rapport aux autres groupes dans toutes les régions (sauf l'amygdale l'hippocampe et le thalamus). L'effet du génotype était significatif dans la plupart des régions cérébrales, et le VT non ajusté des HAB était 31% plus élevé que celui des MAB dans les différentes régions. Il n'y avait pas d'effet significatif de l'affinité de liaison sur la reproductibilité de

PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Albrecht-Brain glial activationin fibromyalgia-a multisite PET investigation	2019	Fibromyalgie	Hors neurologie- Douleurs	Avant l'étude	oui	22	9	0	31	18	9	0	27	SUV VT	cortex moteur/s omatose nsoriei primaire (M1/S1), cortex préfront al dorsolat éral (dlPFC), cortex précuréné en et cortex cingulaire moyen antérieur	oui	non	non	VT et SUVr patients > HC (+++ sur les murs latéraux et médiaux des lobes frontalet pariétal) Premiere étude in vivo démontrant le rôle de l'activation microgliale dans la fibromyalgie Différenciation entre l'activation microgliale et astrocytaire (comparaison dessignaux PBR28 et [11C]-L-deprenyl-D2 = traceur astrocytaire)
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Knezevic - l'maging microglial activation and amyloid burden in amnesitic mild cognitive impairment	2018	Trouble Cognitif Léger	Neurodégén ératif	A l'inclusion	oui	11	0	0	11	14	0	0	14	VT SUVr	cervelet	non	non	non	Aucune différence significative dans la fixation du [18F]-FEPPA n'a été observéeentre les aMCI et les volontaires sains dans toutes les zones d'intérêt (VT et SUVr). Pas de corrélation entre les mesures cognitiveset la rétention du [11C]-PIB ou lafixation du [18F]-FEPPA dans notre groupe aMCI. --> le dépôt amyloïde, et non la neuroinflammation, est présent au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer.
PBR06	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxyphényl- acétamide)	Singhal - 18F-PBR06 Versus 11C-PBR28 PET for AssessingWhite Matter Translocator Protein Binding in Multiple Sclerosis	2018	SEP	Neuroinflam matoire	A l'inclusion	oui	4	2	0	6	0	0	0	0	SUVr		non	oui	non	Il n'y a pas eu de différences nettes entre les sujets HAB et MAB sur l'analyse visuelle et numérique bien qu'une analyse statistique formelle n'a pas été réalisée en raison de la petite taille de l'échantillon dans chaque groupe (2 MABet 4 HAB). Nous pensons que la normalisation de la captation lésionnelle avec la captation globale du cerveau, pour obtenir le SUVr, permettrait de tenir compte de toute différence systématique due au génotype.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Albrecht-Pseudoreference region for glial imaging with 11CPBR28 : investigation in 2clinical cohorts	2018	Douleur chonique SLA	Neurodégén ératif	A l'inclusion Avant la TEP	oui	13	6	0	20	8	1	0	9	SUV VT	cortex occipital cervelet cerveau entier	oui	oui	non	Utilisent les données de deux autres études : Loggia-Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. Zürcher-Increased in vivo glial activation in patients with amyotrophic lateralsclerosis: assessed with [11 C]-PBR28. L'utilisation de ratios métriques donne les même résultats qu'avec une fonction d'entrée pour ces deux populations. Le cortex occipital apparait comme la meilleure région de référence.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Dani-Microglial activation correlates in vivo with bothtau and mayloid in Alzheimer's disease	2018	Maladie d'Alzheimer	Neurodégén ératif	A l'inclusion	oui	19	13	0	32	11	7	0	18	VT		non	oui non	non	Calcul des z-scores : fonction du VT moyen des contrôles en fonction du génotype --> Z-maps (mean uptake des HAB et MAB contrôles comparé aux HABet MAB Alzheimer et MCI). Après avoir généré les z-maps--> combinaison des HAB et MAB et analyse comme un groupe unique. Pas de différences moyennes significatives entre les groupes entre le groupe atteint de la maladie d'Alzheimer et le groupe négatif à l'amyloïde et les HC
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Kim-Influence of alcoholismand cholesterol on TSPO binding in brain: PET [11C]PBR28 studies in humans androdents	2018	Alcoolisme	Neuropsychi atrie	A l'inclusion	oui	11	8	0	19	11	6	0	17	SUV VT	NA	oui	oui	oui mais non significatif	Les patients MAB alcooliques ont un signal plus faibles que les contrôles sains.Pas de différence entre les groupes HAB Corrélation négative entre les taux de cholestérol et la liaison au 11C-PBR28dans les groupes combinés. La faible liaison au 11C-PBR28 Indique une faible activité de la microglie chez lespatients alcooliques mais peut aussi suggérer une compétition des ligands endogènes de la TSPO comme le cholestérol. Comme le polymorphisme de la TSPO touche la liaison du cholestérol, cela pourrait expliquer que les différencesn'aient été observées uniquement chez les MAB. Tabagisme plus fréquent chez les HAB que ce soit dans le groupe patients que dans le groupe contrôles sains (cependant la différence n'est pas significative).
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Zanotti-Head-to-head comparison of 11CPBR28 and 18FGE180 for the quantification of TSPO in the human brain	2018	SLA	Neurodégén ératif	A l'inclusion	non	0	1	0	1	1	3	0	4	VT		non	oui	non	Le VT du 18F-GE180 est environ 20 fois plus petit que celui du 11C-PBR28, enraison d'une faible pénétration dans le cerveau à partir du compartiment vasculaire. -->18F-GE180 n'est pas adapté pour la TEP tsपो.

PBR28	11C	Aryloxyaniilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Alshikho-Integrated MRI and 11CPBR28 PET imaging in amyotrophic lateral sclerosis	2018	SLA	Neurodégénératif	Avant l'étude	oui	53	11	0	64	10	11	0	21	SUVr		non	non	non	Signal patients HAB/MAB > signal HC MAB/HAB L'activation microgliale est augmentée dans des régions pertinentes des patients SLA et est corrélée aux mesures cliniques. Ajustement des résultats au génotype. Confirment les résultats de Alshikho-Glial activation colocalizes with structural abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis.
PBR28	11C	Aryloxyaniilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Babu-Ibudlast (MN-166) in amyotrophic lateral sclerosis : an open-label, safety and pharmacodynamic trial	2021	SLA	Neurodégénératif	Avant l'étude	oui	?	?	0	19	0	0	0	0	SUVr		non	non	non	Essai clinique de phase Ib. Exclusion des LAB mais pas de précision sur la proportion des HAB et MAB.
PBR28	11C	Aryloxyaniilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Richards-PET radioligand binding to TSPO in increased in unmedicated depressed subjects	2018	Dépression	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	OUI	19	9	0	28	12	8	0	20	VT/tp	cerveau entier	NON	OUI	NON	la liaison de TSPO était plus élevée dans le MDD que dans le HC dans le sgPFC (Cohen d = 0,64, p = 0,038, IC à 95 % 0,04–1,24) et ACC (d = 0,60, p = 0,049, IC à 95 % 0,001–1,21) , bien que ces comparaisons n'aient pas atteint le seuil corrigé de signification statistique ($\alpha = 0,025$). Des analyses exploratoires ont démontré que les sujets MDD non médicamenteux avaient le niveau le plus élevé de liaison TSPO, suivis des sujets MDD médicamenteux, qui ne différaient pas des HC. La liaison de TSPO était corrélée à l'interleukine-5 dans le liquide céphalo-rachidien
PBR28	11C	Aryloxyaniilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Selvaraj-Brain TSPO imaging and gray matter volume in schizophrenia patients and in people at ultra high risk of psychosis an 11CPBR28 study	2018	Schizophrénie	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	20	8	0	28	24	4	0	28	DVR VT	SG corticale	oui	non	non	Patients et HC communs à : Bloomfield-Microglial activity in people at ultra highrisk of psychosis and in schizophrenia : an 11CPBR28 PET brain imaging study. MANCOVA avec génotype en co facteur. La régression n'a révélé aucune relation significative entre le DVR total de la matière grise corticale et les volumes de matière grise corticale chez les HC appariés. Dans la schizophrénie, la réduction du volume cortical est associée à une activation microgliale élevée en utilisant une approche de neuro-imagerie multimodale. Cette relation a également été observée à un niveau marginal chez les sujets à haut risque de développer une schizophrénie, ce qui suggère que la relation pourrait se renforcer avec le développement de la maladie.
PBR28	11C	Aryloxyaniilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Tamm-Evidence of fatigue, disordered sleep and peripheral inflammation but not increased brain TSPO expression in seasonal allergy a 11CPBR28 PET study	2018	Allergie saisonnière sévère	Hors neurologie- Autres	A l'inclusion	oui	9	7	0	16	5	8	0	13	VT	NA	oui	oui	non	Les données TEP d'un sous-groupe des HC vient d'une autre étude (mais on ne sait pas la proportion) : Kanegawa-In vivo evidence of a functional association between immune cells in blood and brain in healthy human subjects. Comme prévu, le génotype HAB était associé à une fixation plus importante du [11C]PBR28 dans l'ensemble de la matière grise du cerveau par rapport au génotype MAB. Le polymorphisme de la TSPO et le sexe ont été ajoutés comme covariable dans toutes les analyses concernant les effets sur la liaison du [11C]PBR28.
PBR28	11C	Aryloxyaniilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Boerwinkle-Comparison of 11CPBR28 binding between persons living HIV and HIV-uninfected individuals	2020	VIH	Neuroinfection	Avant la TEP	oui	13	11	0	24	7	6	0	13	BP SUV	le cortex cérébelleux (CB), la MG totale et la matière blanche non segmentée (UWM) L'UWM est une région	non	non	non	Pas de différence significative de signal entre les patients et les contrôles. Mais patients VIH+ sous traitement antirétroviral : est-ce que le traitement diminue la neuroinflammation ? Analyse statistique : ajustement des valeurs de BPND et de SUVr par régression linéaire avec comme variable catégorielle le génotype (=variable qualitative avec laquelle on ne peut pas faire de calculs genre homme/femme)
FEPPA	18F	Aryloxyaniilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Da Silva - In Vivo Imaging of Translocator Protein in Long-term Cannabis Users	2019	Consommateurs de cannabis	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	18	6	0	24	19	8	0	27	VT		non	oui	non	24 HC inclus dans deux autres cohortes : Hafizi - Imaging microglial activation in individuals at clinical high risk for psychosis et Hafizi - Imaging Microglial Activation in Untreated First-Episode Psychosis. 13 fumeurs de cannabis inclus dans une autre étude : Shakory - Hippocampal glutamate metabolites and glial activation in clinical high risk and first episode psychosis. Le VT moyen fumeurs de cannabis est significativement > HC. Pas de corrélation entre VT TSPO et les taux de cytokines pro-inflammatoires chez les fumeurs. Corrélation positive entre VT TSPO et taux de CRP chez les fumeurs ainsi que le niveau de stress et d'anxiété.

FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Ghadery - The Interaction Between Neuroinflammation and β -Amyloid in Cognitive Decline in Parkinson's Disease	2019	Maladie de Parkinson	Neurodégénératif	A l'inclusion	oui	18	11	0	29	11	1	0	12	VT		non	non	non	Comparaison avec les zones PIB-positives et PIB-négatives (11C-PIB TEP). Pour les analyses stats, le génotype est ajouté comme covariable. Comparaison VT FEPPA / régions PIB+ (DVR) --> effet de PIB+ (<i>est ce que si la région est PIB+, le VT sera plus élevé : c'est le cas chez les PD-MCI dans le striatum et le lobe temporal et dans le cortex préfrontal pour les PD et les HC</i>). Comparaison groupes selon la durée de la maladie pour évaluer l'effet de la durée de la VT et PIB+ : pas de corrélation.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Paganoni-Imaging of glia activation in people with primary lateral sclerosis	2018	SLA	Neurodégénératif	A l'inclusion	OUI	4	6	0	10	4	6	0	10	SUVR	cerveau entier	non	NON	NON	les données TEP ont montré une augmentation de l'absorption de [11C]-PBR28 dans les régions motrices anatomiquement pertinentes qui se sont co-localisées avec des zones d'atrophie régionale de la matière grise et une diminution de l'anisotropie fractionnelle sous-corticale.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Schifani - Preliminary data indicating a connection between stress- induced prefrontal dopamine release and hippocampal TSP0 expression in the psychosis spectrum	2019	Schizophrénie	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	12	3	0	15	0	0	0	0	VT		non	oui	non	Patients inclus dans deux autres études : Hafizi - Imaging microglial activation in individuals at clinical high risk for psychosis et Hafizi - Imaging Microglial Activation In Untreated Frist-Episode Psychosis. Nous avons observé une association négative significative entre [11C]FLB457 Δ BPND dans le cortex préfrontal et [18F]FEPPA VT dans l'hippocampe (contrôlé pour le génotype TSP0).
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Dickstein - Neuroinflammation in neocortical epilepsy measured by PET imaging of translocator protein	2019	Epilepsie	Neurologie- Autres	A l'inclusion	OUI	6	5	0	11	?	?	0	11	VT/fp		non	non	non	Résultat principal : TSP0 PET semble montrer une hyperfixation focale dans l'épilepsie partielle symptomatique réfractaire potentiellement utile pour la chirurgie (9/11, à noter que pour 3 patients sur 11 l'IRM était normale) // "matché sur l'âge mais pas le génotype " pas de LAB exclus chez les patients (que des HAB et MAB dans le screening) et 5% de LAB exclus chez les contrôles (35 contrôles parmi lesquels 11 ont été sélectionnés en faisant un appariement sur l'âge).
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Singhal - 18F-PBR06 Versus 11C-PBR28 PET for Assessing White Matter Translocator Protein Binding in Multiple Sclerosis	2018	SEP	Neuroinflammatoire	A l'inclusion	oui	4	2	0	6	0	0	0	0	SUVR		non	oui	non	Il n'y a pas eu de différences nettes entre les sujets HAB et MAB sur l'analyse visuelle et numérique bien qu'une analyse statistique formelle n'a pas été réalisée en raison de la petite taille de l'échantillon dans chaque groupe (2 MAB et 4 HAB). Nous pensons que la normalisation de la captation lésionnelle avec la captation globale du cerveau, pour obtenir le SUVR, permettrait de tenir compte de toute différence systématique due au génotype.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Barletta-Evidence of diffuse cerebellar neuroinflammation in multiple sclerosis by 11CPBR28 MR-PET	2019	SEP	Neuroinflammatoire	A l'inclusion	oui	15	13	0	28	8	8	0	16	SUV		non	oui	non	27/28 patients et 13/16 HC sont inclus dans une autre étude : Herranz-The neuroinflammatory component of gray matter pathology in multiple sclerosis. Signal patients HAB/MAB > HC MAB/HAB. Modèle de régression linéaire corrigé par le génotype (et l'âge, le sexe...) Ethnicité précisée : caucasienne.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Fan-Parametric mapping using spectral analysis for 11CPBR28 PET reveals neuroinflammation in mild cognitive impairment subjects	2018	Trouble Cognitif Léger	Neurodégénératif	PAS DE GENOTYPAGE EFFECTUE	NA	13	0	0	13	9	0	0	9	VT	NA	NA	NA	NA	Se basent sur une étude réalisée par la même équipe en 2015 (Fan-Can studies of neuroinflammation in in a TSP0 génétic subgroup (HAB or MAB) be applied to the entire AD cohort ?) où ils démontrent que le génotype de TSP0 n'a pas d'impact sur l'imagerie des plaques amyloïdes dans une large cohorte de patients Alzheimer. Mais l'imagerie est réalisée avec 11C-Pittsburg compound B qui est un radiomarqueur des plaques amyloïdes. Les patients ne reçoivent pas de TEP avec des traceurs de TSP0...
PBR06	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxyphényl -acétamide)	Singhal-Gray matter microglial activation in relapsing vs progressive MS	2019	SEP	Neuroinflammatoire	A l'inclusion	oui	7	5	0	12	2	3	0	5	SUVR		non	non	non	Cette étude suggère que la TEP au [F-18]PBR06 détecte une activation microgliale anormale généralisée dans la substance grise cérébrale dans la SEP, et qu'une activation accrue dans les régions de la substance grise sous-corticale est associée à l'atrophie cérébrale et à l'incapacité physique. Chez des patients HAB, les taux de captation thalamiques sont plus élevés que chez un HC et sont positivement corrélés à la gravité du handicap (images TEP).
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Albrecht-In vivo imaging of human neuroinflammation in migraine with aura	2019	Migraine	Neurovasculaire	A l'inclusion	oui	7	6	0	13	8	8	0	16	SUV	cerveau entier	oui	non	non	Les HC viennent d'autres études de la même équipe mais non précisé lesquelles. Profil génotypique inclus dans l'analyse statistique. whole-brain voxelwise group SUV comparisons were conducted independently for high-affinity and mixed-affinity binders, L'activation microgliale est corrélée à l'apparition de crises migraineuses La neuroinflammation est associée à la fréquence des crises. Pas de différences entre les HAB/MAB chez les patients et les HC. Le signal est augmenté chez les patients VS HC.

PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Fujita-Comparison of four 11C-labeled PET ligands to quantify TSPo in human brain PK11195, PBR28, DPA713 and ER176 based on recent publications that measured specific to non displaceable ratios	2017	Sujets sains	Sujets sains	Après la TEP	non	0	0	0	0	16	10	0	26	VT BPND		non	oui	non	Utilisent les données d'autres études : pour le PBR28 c'est Owen-Determinationof 11CPBR28 binding potential in vivo a first human TSPo blocking study Les résultats de valeurs de VT et de temps de stabilité du VT de sont pas mesurables pour les LAB avec le 11C-PBR28 --> intérêt de les exclure dans les études avec le PBR28. Le problème n'est pas retrouvé avec les HAB et MAB, la liaison spécifique est même tellement élevée que le génotype n'empêche pas sa quantification. Surtout les traceurs étudiés, seul ER176 permettrait d'inclure les LABs.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Fujita-PET reveals inflammation around calcified taenia solium granulomas with perilesional edema	2013	Neurocystercose	Neuroinfection	PAS DE GENOTYPAGE EFFECTUE	NA	0	0	0	9	0	0	0	0	VT	NA	NA	NA	NA	La liaison au 11C-PBR28 est augmentée de 13% chez les patients ayant une oedème périlésionnel ou un kyste en dégénérescence. Parmi ces 13 lésions, les oedèmes périlésionnels montrent une légère augmentation de 10% comparé au coté controlatéral par rapport aux 3 kystes en dégénérescence.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Femminella-Microglial activation in early Alzheimer trajectory is associated with higher gray matter volume	2019	Trouble Cognitif Léger	Neurodégénératif	A l'inclusion	oui	22	15	0	37	11	7	0	18	VT	NA	oui	oui	non	Le VT mesuré avec 11CPBR28 est positivement corrélé à une augmentation du volume hippocampal et de matière grise chez les patients MCI, quelque soit leur profil polymorphique (séparation des patients en 2 cohortes : MAB MCI et HAB MCI). L'activation microgliale serait donc protectrice dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer. Ils concluent que le polymorphisme TSPo n'affecte pas les marqueurs cliniques, neuropsychologiques ou biomarqueurs caractéristiques de la maladie d'Alzheimer : les résultats peuvent donc être appliqués à l'ensemble de la cohorte MCI. (citent l'étude de Fan aussi, c'est la même équipe)
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Datta-Translocator PET and magnetic resonance spectroscopy imaging of brain glial cell activation in multiple sclerosis	2019	SEP	Neuroinflammatoire	A l'inclusion	oui	?	?	0	23	0	0	0	0	DVR	noyau caudé	non	non	non	Magnetic resonance spectroscopy = RMN appliquée à la médecine. Pas de conclusion sur le génotype, uniquement comparaison des signaux entre PET et MRS. Le [myo-inositol] SRM et le [11C]PBR28 TEP mesurent des processus inflammatoires indépendants qui peuvent être plus souvent associés à une maladie inflammatoire plus grave. L'activation microgliale mesurée par l'absorption du [11C]PBR28 était associée à la perte de l'intégrité neuronale et à l'atrophie de la matière grise.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Forsberg-Disease activity in rheumatoid arthritis is inversely related to cerebral TSPo binding assessed by 11CPBR28 PET	2019	Polyarthrite Rhumatoïde	Hors neurologie-Pathologies ostéoarticulaires	A l'inclusion	oui	9	6	0	15	9	6	0	15	VT	NA	oui	oui	oui (CRP différentes)	Génotypage Tacman avec échantillon de salive. Pas de différence significative de signal entre les patients et les contrôles. Mais chez les patients atteints de PR, on trouve une forte association négative entre le signal de TSPo et l'activité de la maladie, suggérant que la TSPo ait un rôle de protection et remodelage chez les patients atteints de PR Pas d'association entre inflammation systémique ou "autonomic activity" et TSPo cérébrale Analyse en sous groupe HAB/MAB et analyse globale (HAB + MAB)
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Hannestad-The neuroinflammation marker translocator protein is not elevated in individuals with mild-to-moderate depressionA PBR28 PET study	2013	Dépression	Neuropsychiatrie	Après inclusion	oui	6	3	1	12	7	3	0	10	VT VT/fp		oui	oui	non	Dans l'ensemble de la cohorte (dépressifs et témoins), il y avait une différence statistiquement significative dans la liaison moyenne (VT) entre les génotypes HAB et MAB dans les deux groupes dans toutes les régions car la liaison était plus faible chez les MAB que chez les HAB. Comme le montre la Fig. 3, les sujets MAB (représentés par des triangles) ont une liaison plus faible que tous les sujets HAB à l'exception d'un seul.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Sridharan-Confirmation of specific binding of the TSPo radioligand 18F-GE180 a blocking study using XDB173in MS	2019	SEP	Neuroinflammatoire	A l'inclusion	oui	3	3	0	6	0	0	0	0	VND VT	NA	non	oui	non	Estimation du VND du 18F-GE180 et du PBR28 avec blocage par XBD713 et sans blocage chez HAB et MAB. Liaison spécifique (Vs=Vt-VND) : VS HAB = 37% du VT VS MAB = 25% du VT L'utilisation d'un diagramme de polymorphisme (Guo et al.), qui suppose que les MAB expriment un pourcentage égal de sites de liaison à forte et faible affinité (50% HAB et 50% LAB), permet de dériver le VND de l'ordonnée à l'origine du VHAB vs VHAB-VMAB. Le BPND a été utilisé pour calculer le rapport moyen des signaux HAB/MAB pour chaque traceur en utilisant ces valeurs VND moyennes : HAB/MAB = 3,21 ± 1,27

PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Herranz-Profiles of cortical inflammation in multiple sclerosis by 11C-PBR28 MR-PET and 7 Tesla imaging	2019	SEP	Neuroinflam matoire	Avant l'étude	oui	11	8	0	19	7	7	0	14	SUVR	régions de pseudoré férence = (SUV moyen des patients/ SUV moyen des contrôles)	oui	non	non	Augmentation du signal chez les patients SEP-RR et SEP-SP au niveau des lésions corticales. Chez les patients SEP-SP le signal était également plus élevé au niveau du cortex apparemment normal. Les patients avec un niveau d'inflammation plus élevé avaient la pire évolution clinique et des lésions intracorticales plus importantes que les patients avec une inflammation plus faible.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Herranz-The neuroinflammatory component of gray matter pathology in multiple sclerosis	2017	SEP	Neuroinflam matoire	Avant l'étude	oui	16	11	0	27	7	7	0	14	SUVR VT	régions de pseudoré férence = (SUV moyen des patients/ SUV moyen des contrôles)	non	oui	non	Augmentation du signal chez les patients SEP. Meilleure absorption du 11C-PBR28 chez les patients SEP-SP que chez les patients SEP-RR sauf au niveau des lésions corticales où elle est équivalente
DAA1106	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxyphényl-acétamide)	London - No significant elevation of translocator protein binding in the brainsof recently abstinent methamphetamine users	2020	Consommate urs de méthamphét amine	Neuropsychi atrie	A l'inclusion	oui	11	0	0	11	12	0	0	12	SUV		non	non	non	Le SUV du cerveau entier pour le [11C]DAA1106 ne différait pas significativement entre les groupes (HAB patients VS HAB HC). La liaison TSPO n'était pas significativement élevée dans le cerveau de 12 participants abstinents dépendants de la méthamphétamine par rapport à 11 témoins --> ce qui remet en question le rôle de la neuroinflammation dans les problèmes comportementaux présentés par cette population.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Hillmer-Tobacco Smoking in People Is Not Associated with Altered 18-kDa Translocator Protein Levels: A PET Study	2020	Tabagisme	Neuroinflam matoire	Avant la TEP	oui	15	5	0	20	11	9	0	20	VT SUV	NA	non	oui	non	Pas de différence significative de signal entre les fumeurs et les non fumeurs malgré une puissance adaptée pour détecter les effets modérés
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Paul-Building a database for brain 18kDa translocator protein imaged using 11CPBR28 in healthy subjects	2019	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	oui	0	0	0	0	23	25	0	48	VT BPND VND	NA	non	oui	non	Sur 41 ROIs : le VT moyen des MAB a été soustrait du VT moyen des HAB, et la différence a été reportée sur le VT moyen des HAB. Une régression linéaire a été effectuée et l'ordonnée à l'origine de la ligne ajustée a permis d'estimer la VND. À partir de cette VND et des VT des HAB et des MAB, un rapport spécifique/indisponible (BPND) entre les HAB et les MAB a été calculé. Le rapport attendu de BPND entre les HAB et les MAB est de deux, car les MAB présentent à la fois des phénotypes de haute et de basse affinité et que le phénotype à faible affinité n'a pas de liaison spécifique à la [11C]PBR détectable par TEP. Association entre l'IMC ou l'âge et le VT : les VT des MAB ont été multipliés par 1,2 pour les rendre équivalents à ceux des HAB. BPND (cerveau entier) HAB > 31% MAB
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Hirvonen-Increased In Vivo Expression of an Inflammatory Marker in Temporal Lobe Epilepsy	2012	Epilepsie	Neurologie- Autres	PAS DE GENOTY PAGE EFFECTUE	oui	NA	NA	NA	16	NA	NA	NA	30	SUV	Hémisph ère cotrolaté ral et ipsilatéra l	NA	NA	NA	Augmentation du signal chez les patients souffrant d'épilepsie temporale, ce qui suggère une augmentation de l'expression de la TSPO.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl-acétamide)	Jucaite-Effect of the myeloperoxidase inhibitor AZD3241 on microglia: a PET study in Parkinson's disease	2015	Maladie de Parkinson	Neurodégén ératif	Après la TEP	oui	13	10	0	23	0	0	0	0	VT	NA	non	non	non	Baisse du signal au cours du temps par rapport au signal de départ chez les patients ayant reçu la molécule AZD3241. Pas de baisse du signal chez les patients placebos. Pas de différence de signal entre les 2 groupes de traitement.
PBR06	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxyphényl-acétamide)	Singhal - Regional microglial activation in the substantia nigra is linked with fatigue inMS	2020	SEP	Neuroinflam matoire	A l'inclusion	oui	0	0	0	0	6	4	0	10	SUVR		non	non	non	Il n'y avait aucune corrélation entre les scores de fatigue et l'atrophie cérébrale et la charge lésionnelle chez les patients atteints de SEP. Les principaux résultats de notre étude sont les suivants : l'activation microgliale de la substance noire est liée aux scores de fatigue des patients atteints de SEP et que les patients atteints de SEP et souffrant de fatigue ont une activation microgliale de la substance noire plus élevée que chez les HC.

PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Alshell-In vivo imaging of neuroinflammation in veterans with gulf war illness	2020	Syndrome de stress post traumatique	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	5	10	0	15	21	12	0	33	SUV DVR (VT)	cortex moteur/somatose nsoriel primaire (M1/S1), cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC), cortex présumé en et cortex cingulaire moyen antérieur	non	non	non	Signal patients HAB/MAB > HC HAB/MAB Augmentation du signal TSPO (cad de la neuroinflammation) pour la première fois démontrée dans cette pathologie. Neuroinfla = potentielle cible thérapeutique. Les résultats sont ajustés au profil génotypique et au sexe.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Bhatt-PTSD is associated with neuroimmune suppression : evidence from PET imaging and postmortem transcriptomic studies	2020	Syndrome de stress post traumatique	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	18	5	0	23	17	9	0	26	VT		oui	oui	non	Signal patients HAB/MAB < HC HAB/MAB et négativement corrélé à l'élévation de marqueurs inflammatoires périphériques (CRP). Le syndrome de stress post-traumatique serait donc plutôt associé à une diminution voire disparition de la microglie. Les données sont ajustées au génotype (ANOVA et MANOVA). Ethnicité précisée : % caucasien, hispanique..
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Dickstein-Neuroinflammation neocortical epilepsy measured by PET imaging of translocator protein	2020	Epilepsie	Neurologie- Autres	A l'inclusion	oui	6	5	0	11	?	?	0	31	SUV VT		non	non	non	Utilisation du 11CPBR28 et du 11CDPA713. Sur les 11 patients et les 31 contrôles inclus, une mesure de VT/fp (metabolite- corrected arterial input functions) à été réalisée sur 9 patients (SHAB et 4MAB) et 11 contrôles (SHAB et 6MAB) -> pas de différence significative entre les deux groupes. Il y avait des tendances faibles et non significatives pour les patients HAB à avoir un indice d'asymétrie (AI) plus élevé, tant pour la SUV que pour la mesure quantitative de la liaison. mANOVA mais pas avec le génotype comme facteur.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Hadjikhani-Extra-axial inflammatory signal in parameninges in migraine with visual aura	2020	Migraine	Neurovasculaire	A l'inclusion	oui	7	4	0	11	14	8	0	22	SUVR	régions de pseudoréférence	oui	non	non	Les patients sont issus de l'étude Albrecht - Imaging of neuroinflammation in migraine with aura Augmentation du signal chez les patients migraineux uniquement dans le cortex occipital. Une corrélation a aussi été mise en évidence dans le nombre d'auras visuelles et la fixation du traceur dans le cortex occipital
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Kim-Neuroinflammation in frontotemporal lobar degeneration revealed by 11C-PBR28 PET	2019	Dégénérescence lobaire fronto-temporale	Neurodégénératif	A l'inclusion	oui	2	2	0	4	8	14	0	22	VT/fp	NA	non	non	non	En fait ne réalisent pas un génotype à proprement parler par PCR mais déterminent l'affinité par test in vitro de binding pour trouver les LAB. considéré comme à l'inclusion. Augmentation du signal chez les patients. Pour corriger l'affinité de la liaison à la TSPO, chaque valeur ROI du 11C-PBR28 VT/fp chez les MAB a été multipliée par 1,2 avant la comparaison, sur la base d'une étude précédente qui a déterminé le rapport de la liaison au 11C-PBR28 pour les HAB et les MAB.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Zanotti-Automatic extraction of a reference region for the noninvasive quantification of translocator protein in brain using 11C-PBR28	2019	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	A l'inclusion	oui	16	20	0	36	7	14	0	21	VT/fp DVR		non	oui	non	Toutes les données TEP sont réanalysées à partir de l'étude Lyoo-Cerebellum can serve as a pseudo reference region in Alzheimer's disease to detect neuroinflammation measured with PET radioligand binding to TSPO. Une alternative largement utilisée à l'échantillonnage artériel est un algorithme de regroupement supervisé (SVCA), qui identifie les voxels présentant une liaison spécifique minimale dans les images TEP ce qui permet d'extraire une région de référence pour la modélisation cinétique non invasive. But de l'étude : comparer SVCA avec le gold standard VT/fp estimé par échantillonnage artériel. -> Dans toutes les populations, l'aire sous la courbe était significativement plus élevée pour HAB, ce qui suggère que la courbe de référence du SVCA n'est pas complètement exempte d'absorption spécifique et que la quantité de cette absorption dépend du statut génotypique.

PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Helo-Specificity of translocator protein-targetedpositron emission tomography in inflammatory joint disease	2020	Maladie articulaire inflammatoire : Polyarthrite rhumatoïde + ostéoartrite	Hors neurologie- Pathologies ostéoarticulaires	A l'inclusion	oui	1	2	0	3	0	0	0	0	VT SUVR	sang et os spongieux	non	non	non	La baisse de signal après administration orale d'emapunil ce qui confirme laspécificité du 11C-PBR28 pour la TSPO Pas de conclusion sur le génotype : mêmes résultats avec MAB et HAB. Seulement 3 patients pas de contrôles sains...
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Zanotti-Head-to-head comparison of 11CPBR28 and 11CER176 for the quantification of TSPO in the human brain	2019	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	oui	3	4	0	7	0	0	0	0	VT BPND VND		non	oui	non	Le BPND du 11C-ER176 était plus de 4 fois supérieur à celui du 11C-PBR28 pourles HAB, et plus de 9 fois supérieur pour les MAB. Estimation du VTND en utilisant deux techniques de la littérature : genomic plotet polymorphism plot. --> Le 11C-ER176 a une liaison spécifique plus élevée et une variabilité intersujets plus faible que le 11CPBR28
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	KreisI- 11C-PBR28 PET DETECTS TRANSLOCATOR PROTEIN IN A PATIENT WITHASTROCYTOMA AND ALZHEIMER DISEASE	2017	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	PAS DE GENOTY PAGE EFFECTU E	NA	0	0	0	1	0	0	0	0	SUVR		NA	NA	NA	La liaison à la TSPO augmente avec la gravité et la progression de la maladie.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Gerritsen - Personality traitsin psychosis and psychosis risk linked to TSPO expression- a neuroimmune marker	2020	Schizophrénie	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	34	13	0	47	10	4	0	14	VT		non	non	non	TOUS les participants sont déclarés dans deux autres études : Hafizi - ImagingMicroglial Activation in Untreated First-Episode Psychosis et Hafizi - Imaging microglial activation in individuals at clinical high risk for psychosis. Analyse stat : MANOVAs (ANOVA multimodale) génotype comme variable indépendante qualitative (catégorielle). L'hypothèse d'un lien positif entre le névrosisme (=tendance persistante à l'expérience des émotions négatives) et l'expression de la TSPO a été confirmée dans le groupe HV, mais pas dans les groupes CHR ou FEP qui ont en fait montrédés associations nulles ou significativement négatives.
DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acétamide	Lavisse- Increased microglial activation in patients with Parkinson disease using [18F]DPA-714 TSPO PET imaging	2020	Maladie de Parkinson	Neurodégénératif	A l'inclusion	non	7	13	3	23	13	12	1	26	BP	cervelet	non	oui	non	Globalement, il y a un effet significatif du génotype de TPSO chez les sujets et chez les patients PD, avec une augmentation significative du BPND chez les HABcomparés aux MAB. Aucune différence dans la durée, la gravité de la maladie et la liaison aux transporteurs présynaptiques dopaminergiques (DAT) n'a été retrouvée entreles groupes HAB et MAB. La proportion de patients LAB dans l'étude est proche de celle de la population caucasienne (5-10%), ce qui n'induit qu'une perte négligeable de la représentativité dans la population générale. Il devient donc obligatoire de classer les participants en groupes selon leur génotype pour pouvoir comparer les patients et les contrôles mais cela implique de génotyper tous les participants et d'exclure les LABs, pour qui le signal PET DPA714 n'est pas quantifiable
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	KreisI-In vivo radioligandbinding to translocator protein correlates with severity of Alzheimer's disease	2013	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	Après la TEP	oui	13	16	0	29	5	8	0	13	VT/fp	NA	non	oui	non	Génotypage seulement de 29 sujets car les autres avaient déjà fini l'étude quand le papier d'Owen est sorti. Démontrent que le génotypage est 100% corrélé à l'affinité in vitro et détaillent la méthode utilisée sur des membranesleucocytaire in vitro. La neuroinflammation, indiquée par une liaison accrue du 11C-PBR28 à la TSPO,apparaît après la conversion de la déficience cognitive légère en maladie d'Alzheimer et s'aggrave avec la progression de la maladie. Une inflammation plus importante peut contribuer à l'évolution précipitée de la maladie, généralement observée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce. Le 11C-PBR28 peut être utile dans les études longitudinales pour marquer la conversion de la déficience cognitive légère ou pour évaluer la réponse aux traitements expérimentaux de la maladie d'Alzheimer.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Laurell-Non-displaceable binding is a potential confounding factor in 11C-PBR28 TSPO PET studies	2020	Alcoolisme, Psychose, Parkinson, sujets sains	Neuropsychiatrie	Avant l'étude	oui	14	18	0	32	17	15	0	32	VT	NA	non	oui	non	Le VND peut potentiellement être un cofacteur dans les études au 11-C PBR28.Ces résultats justifient des études supplémentaires pour établir les différences observées de VND et si possible leurs causes. Il est recommandé d'utiliser le volume de distribution spécifique comme paramètre de résultats supplémentaires dans les études PET TSPO car samesure reflète plus directement la liaison au PBR28. Dans chaque ensemble de données, les estimations régionales du VT ont été obtenues à l'aide d'un modèle standard à deux compartiments tissulaires, et le VND à l'échelle du cerveau a été estimé avec SIME. Le VS a ensuite été calculée comme VT-VND. Le VND et la VS ont ensuite été comparés entre les groupes, dans chaque ensemble de données.

PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Lindgren-Association of neuroinflammation with episodic memory: A [11C]PBR28 PET study in cognitively discordant twin pairs	2020	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	Avant la TEP	oui	6	5	0	11	8	3	0	11	SUV VT	NA	non	oui	non	Jumeaux de même sexe : 1 alzheimer + 1 contrôle dans chaque paire. Pastoujours le même génotype TSPO. Les jumeaux ayant une moins bonne mémoire épisodique avaient une fixation corticale du [11C]PBR28 environ 20 % plus élevée que les jumeaux plus performants. Le résultat est resté le même en incluant toutes les paires discordantes et en contrôlant le génotype de la TSPO. Pour les paires dont le génotype était discordant → analyse stat avec génotype comme facteur fixe.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Katsumi-The Role of Inflammation after Surgery for Elders (RISE) study: Examination of [11C]PBR28 binding and exploration of its link to post-operative delirium	2020	Chirurgie orthopédique	Hors neurologie-Pathologies ostéoarticulaires	A l'inclusion	oui	?	?	0	36	0	0	0	0	SUV	NA	non	non	non	Baisse du signal 1 mois post opératoire suggérant une baisse du système immunitaire du cerveau. Pas de lien significatif entre délire post opératoire et la liaison au 11C-PBR28 (peut être du au faible effectif de délire) Pas de lien entre bloqueurs de l'inflammation dans le plasma et le LCR et liaison au 11C-PBR28.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Woodcock-Quantification of 11CPBR28 data after systemic lipopolysaccharide challenge	2020	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	oui	0	0	0	0	3	5	0	8	VT SUVR VTND		non	oui	non	Les approches analytiques qui intègrent l'AIF (arterial input function) sont nécessaires pour détecter les effets du LPS sur les niveaux de TSPO dans le cerveau. Les résultats mettent en évidence l'importance de l'AIF corrigé du métabolisme pour la quantification des modifications cérébrales du [11C]PBR28 induites par les LPS.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Pascual-Neuroinflammation is highest in areas of disease progression in semantic dementia	2021	Aphasie	Neurologie- Autres	Après la TEP	oui	7	1	3	8	5	7	0	12	VT	NA	non	oui	non	L'analyse de la corrélation spatiale entre l'absorption du 11C-PBR28 et du 18Fflortaucipir en utilisant la correction du volume partiel pour les deux traceurs n'a pas montré d'association significative entre les deux traceurs, que ce soit au niveau du cerveau entier (non montré) ou dans les 14 régions d'intérêt dans les zones affectées par la svPPA.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Sander-PBR28 radiotracer kinetics are not driven by alterations in cerebral blood flow	2021	Douleur chronique	Hors neurologie- Douleurs	Avant l'étude	oui	12	3	0	15	12	7	0	19	VT SUVR SUV	cerveau entier	non	oui	non	Toute la cohorte provient d'autres études : Loggia et Albrecht. Aucune corrélation significative n'a été détectée entre les ratios tissulaires ou le SUV du [11C]PBR28 et le débit sanguin, après ajustement pour le génotype, ce qui suggère que les élévations du signal TSPO ne s'accompagnent pas d'une augmentation du débit sanguin cérébral chez les patients atteints de CLBP ou chez les témoins.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Schain-Non invasive estimation of 11CPBR28 binding potential	2017	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	Après la TEP	non	8	13	0	21	4	11	0	15	BPND VT	NA	non	oui	non	Les valeurs VT/fp étaient en moyenne plus élevées pour les HAB que pour les MAB, tant dans le cervelet que dans le cortex temporal inférieur. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les estimations de VND entre les patients et les HC, ou entre les HAB et les MAB. Le BPND peut être estimé pour le [11C]PBR28 à l'aide du SIME (L'estimation simultanée (SIME) utilise les courbes d'activité temporelle de plusieurs régions du cerveau pour estimer le potentiel de liaison (BPND)) et qu'il peut être utile dans les études cliniques. En outre, l'échantillonnage artériel n'est peut-être pas nécessaire si les tIF (template input functions) peuvent être estimés de manière fiable.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Schollhammer - In vitro and pilot in vivo imaging of 18 kDa translocator protein (TSPO) in inflammatory vascular disease	2021	Maladie vasculaire inflammatoire	Hors neurologie- Autres	Après la TEP	oui	NA	NA	0	4	0	0	0	0	SUV	NA	non	non	non	Sur la partie in vivo qui nous intéresse, il y a 6 patients mais seulement 2 font un TEP au PBR06 (PBR28 pour les autres). L'imagerie PET/CT était négative chez tous les patients, qu'ils soient scannés avec le PBR06 ou avec le PBR28.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Zou-Microglial activation but not tau pathology is independently associated with amyloid positivity and memory impairment	2020	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	A l'inclusion	oui	19	15	0	33	15	9	0	24	SUVR	cervelet	oui	non	non	Le fait d'être amyloïde +, les troubles cognitifs, l'âge élevé et le génotype TSPO HAB avaient tous des associations positives avec la liaison globale 11C-PBR28.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Zurcher-11CPBR28 MR-PET imaging reveals lower regional brain expression of TSPO in young adult males with autism spectrum disorder	2020	Trouble du spectre autistique	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	8	7	0	15	13	5	0	18	SUV		non	oui	non	Expression anormale de tsपो chez les patients. SUV HAB > MAB
DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acetamide	Backhaus-Initial experience with [18F]DPA-714 TSPO-PET to image inflammation in primary angitis of the central nervous system	2020	Angiite du SNC	Neurovasculaire	A l'inclusion	non	3	4	0	7	0	0	0	0	SUV		non	oui	non	La liaison du F-DPA-714 est supposée dépendre du polymorphisme Thr147Ala, mais le séquençage des patients de l'étude n'a relevé que des MAB et HAB, l'équipe conclut donc que le génotype ne peut pas être considéré comme un facteur de confusion important.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Nettis-PET imaging shows no changes in TSPO brain density after IFN α immune challenge in healthy human volunteers	2020	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	OUI	0	0	0	0	7	0	0	7	VT	NA	NON	NON	NON	d'IFN-α a diminué le volume de distribution tissulaire (Vt) du [11C]PBR28 PET dans le cerveau (-20 ± 4 %) Aucune association n'a été trouvée entre les modifications de l'inflammation périphérique et les modifications de la TEP ou des mesures de l'humeur.

PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Theodore-Human herpesvirus 6 and epilepsy	2021	Epilepsie	Neurologie- Autres	PAS DE GENOTY PAGE EFFECTUE	NA	0	0	0	13	0	0	0	0	VT	NA	NA	NA	NA	Les patients atteints de sclérose ltemporale méasiale étaient plus susceptibles de avoir le HHV-6 détecté dans les résections chirurgicales que ceux présentant une autre pathologie. Il y avait une tendance à ce que les patients HHV-6 + aient un taux de liaison plus élevé dans leurs foyers de crise, ce qui suggère une inflammation.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Tonietto-Plasma radiometabolite correction indynamic PET studies insights on the available modeling approaches	2016	Sujets sains	Sujets sains	Avant l'étude	oui	0	0	0	0	3	7	0	10	VT	NA	NA	non	non	11 HC qui viennent d'une autre étude (Hines-Propofol) dans laquelle il y a 10 HC -> choix de ne garder que 10 HC. Ce travail présente une analyse complète des différents modèles proposés dans la littérature pour décrire la fraction mère plasmatique (PPF) et des approches alternatives pour la correction des radiométabolites. Réalisent un case-study sur le PBR28.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Toppala-Association of early beta amyloid accumulation and neuroinflammation measured with 11CPBR28 inelderly individuals without dementia	2021	Sujets sains	Sujets sains	Avant la TEP	oui	0	0	0	0	29	25	0	54	SUV VT DVR	cervelet	non	non	non	Pas d'association significative retrouvée entre les scores de 11C-PIB (traceur amyloïde) et de PBR28 dans tous les groupes (amyloïde+ et -).
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Tran-11CMethionine and 11CPBR28 as PET imaging tracers to differentiate metastatic tumor recurrence or radiation necrosis	2020	Nécrose radique	Hors neurologie- Autres	PAS DE GENOTY PAGE EFFECTUE	NA	0	0	0	5	0	0	0	0	DVR		NA	NA	NA	Comparaison du PBR28 avec la 11Méthionine pour différencier les lésions cérébrales dues à de la nécrose post-radique des lésions dues à une récurrence métastatique : le PBR28 n'est pas adapté pour cette différenciation.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Tuisku-Effects of age, BMI and sex on the glial cell marker TSPO, a multicentre 11CPBR28 HRRT PET study	2019	Sujets sains	Sujets sains	Avant la TEP	oui	0	0	0	0	78	62	0	140	VT	NA	non	oui	non	Utilisation de HC provenant de 3 centres différents. Le but de l'étude est de trouver une association entre la liaison PBR28 avec l'âge, le sexe et l'IMC grâce à un modèle linéaire à effets mixtes, avec le génotype TSPO et le centre PET spécifiés comme effets aléatoires. --> effet positif du vieillissement sur la liaison TSPO, et association entre liaison TSPO avec le sexe et l'IMC.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Laurikainen-Elevated serum chemokine CCL22 levels in first episode psychosis: associations with symptoms, peripheral immune state and in vivo brain glial cell function	2020	Schizophrénie	Neuropsychi atrie	A l'inclusion	oui	8	5	0	14	9	6	0	15	VT	NA	non	oui	non	Le volume de distribution (VT) du [11C]PBR28 était plus faible chez les patients que chez les témoins, sans effets régionaux spécifiques, et était inversement associé aux niveaux sériques de CCL22 et CCL17 (=chimokines pro- inflammatoires). Fig 4 : L'analyse de la cartographie statistique paramétrique (SPM) montre une un groupe étendu de VT plus faibles dans les patients (n=13) que dans les HC (n=15), visualisé par un gradient du rouge au jaune représentant les valeurs de T-score à l'échelle du voxel.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Veronese-Kinetic modelling of 11CPBR28 for 18kDa translocator protein PET data a validation study of vascular modelling in the brain using XBD173 and tissue analysis	2018	Schizophrénie	Neuropsychi atrie	Après la TEP	oui	7	0	0	7	0	0	0	0	VT	Na	non	non	NA	1 TEP à l'inclusion puis 1 TEP après administration de XDB173 = ligand de TSPO. Pas vraiment de conclusion sur le génotypage puisque tous les patients sont HAB.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Veronese-Parametric mapping for TSPO PET imaging with spectral analysis impulsive response function	2021	Sujets sains	Sujets sains	Avant l'étude	oui	7	0	0	7	20	8	0	28	VT	NA	non	oui	non	Etude (1) : Tous les HC sont issus de Bloomfield-Microglial activity in people at ultra high risk of psychosis and in schizophrenia : an 11CPBR28 PET brain imaging study. Etude (2) : Les patients sont issus de Owen-Determination of 11CPBR28 binding potential in vivo a fist human TSPO blocking study. Etude (3) : Tous les HC sont issus de Zanotti-Fregonara-Head-to-head comparison of 11CPBR28 and 11CER176 for the quantification of TSPO in the human brain. La fonction de réponse impulsionnelle (IRF) de l'analyse spectrale calculée 90 minutes après l'injection du traceur a été utilisée comme principal paramètre d'intérêt dans 3 études indépendantes d'imagerie TEP pour étudier sa sensibilité (1) à un polymorphisme génétique TSPO (rs6971) (2) à la densité TSPO avec administration d'un 'bloqueur' XDB173 et (3) à un second radiotraceur 11CER176. --> SA-IRF a produit des cartes paramétriques de bonne qualité visuelle. Celles-ci étaient sensibles au génotype TSPO (différence relative moyenne entre les HAB et les MAB = 25 %--> citent l'étude de Fan-Parametric mapping qui eux mêmes citent l'étude de Yoder). --> SAIRF (1) a la capacité de différencier les groupes d'affinité de liaison en
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxy pyridinyl -acétamide)	Woodcock-Acute neuroimmune stimulation impairs verbal memory in adults a PET brain imaging study	2020	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	oui	0	0	0	0	11	7	0	18	VT		non	oui	non	8 HC issus de Sandiego-Imaging robust microglial activation after lipopolysaccharide administration in humans with PET. Les résultats de cette étude ont confirmé que le LPS (stimulus neuroimmunitaire ?) augmentait la disponibilité de la TSPO dans le cerveau, indiquant l'activation/prolifération microgliale, et entraînait une perturbation substantielle et spécifique des processus de mémorisation. Génotype inclus comme facteur dans l'analyse stat mais pas vraiment de conclusion sur l'impact du polymorphisme...

FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Suridjan - In-vivo imaging of grey and white matter neuroinflammation in Alzheimer's disease a PET study with a novel radioligand, 18F-FEPPA	2021	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	A l'inclusion	non	10	8	3	21	14	7	0	21	VT		non	oui	non	Dans les zones de matière grise, le [18F]-FEPPA était significativement plus élevé chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer que chez les sujets sains. Dans les deux groupes, l'effet du polymorphisme rs6971 était également significatif dans toutes les zones d'intérêt de la matière grise, où les HAB présentaient un VT [18F]-FEPPA plus élevé que les MAB.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Deri - Neuroinflammation in World Trade Center responders at midlife A pilot study	2021	Syndrome de stress post traumatique	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	9	11	0	20	0	0	0	0	VT		oui	oui	non	Augmentation globale et régionale de la liaison FEPPA-TSPO (VT) dans l'hippocampe et le cortex frontal corrélée à la sévérité des symptômes du PTSD -> ajusté au génotype. Analyse stat : Les analyses multivariées comprenaient le statut du génotype (MABs contre HABs) comme effet fixe pour ajuster l'effet du polymorphisme TSPO rs6971 sur l'affinité de liaison du radioligand. Aucune différence n'est apparue entre les répondants atteints de MCI (troubles cognitifs légers) et ceux qui n'en sont pas atteints dans les analyses non ajustées et dans celles ajustées en fonction du génotype.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Wright-Patterns of mitochondrial TSPO binding in cerebral small vessel disease an in vivo PET study with neuropathological comparison	2020	Maladie microvasculaire coronaire	Hors neurologie- Autres	Avant l'étude	oui	9	2	0	11	18	3	0	21	VT	NA	non	non	non	Pas de prise en compte ni de conclusion sur l'impact du génotype sur les résultats. Patients recrutés dans une cohorte de l'étude longitudinale STRATEGIC sur les fonctions cognitives après un accident vasculaire cérébral. Il n'y a pas de preuve que la liaison de la TSPO différerait entre les individus symptomatiques et asymptomatiques. La fixation élevée de la TSPO est la preuve d'une activation inflammatoire localisée sur les parois des vaisseaux et les espaces périvasculaires dans la SVD.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Rathitharan -Microglia Imaging in Methamphetamine Use Disorder: a Positron Emission Tomography Study with the 18-kDa Translocator Protein Radioligand [F-18]FEPPA	2021	Consommateurs de méthamphétamine	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	non	5	6	0	11	8	18	0	26	VT		non	oui	non	Le polymorphisme est inclus dans l'analyse statistique (ANOVA à mesures répétées). Aucune corrélation significative n'a été observée entre la VT du [F-18]FEPPA et la durée de la consommation de méthamphétamine, la dose hebdomadaire, les concentrations sanguines, les volumes cérébraux régionaux et l'état de manque auto-déclaré. Il y avait un effet principal du génotype TSPO suggérant que les sujets du génotype HAB présentaient des valeurs de VT [F-18]FEPPA significativement plus élevées que les sujets MAB.
DPA713	11C	Pyrazolopyrimidine acétamide	Akerle - Population-based input function for TSPO quantification and kinetic modeling with [11C]-DPA-713	2021	Maladie de Parkinson	Neurodégénératif	A l'inclusion	OUI	7	5	0	12	4	2	0	6	VT	NON	NON	OUI	NON	Les études quantitatives de tomographie par émission de positons (TEP) des maladies neurodégénératives nécessitent généralement la mesure des fonctions d'entrée artérielles (AIF), une procédure invasive et risquée. Cette étude vise à évaluer la reproductibilité de l'analyse cinétique de la TEP [11C]DPA-713 en utilisant une fonction d'entrée basée sur la population (PBIF). L'objectif final est potentiellement d'éliminer le besoin d'AIF. Conclusion : Les résultats cinétiques de la PSAIF sont reproductibles avec la PBIF, avec une variabilité dans le VT similaire à celle obtenue pour les études de test-retest. Par conséquent, le VT évalué à l'aide d'un modèle cinétique basé sur la PBIF est cliniquement réalisable et peut constituer une alternative à la PSAIF.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Cheng-Association of the tissue microstructural diffusivity and translocator protein PET in Gulf War illness	2021	Syndrome de stress post traumatique	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	non	?	?	?	10	?	?	?	19	SUVr		non	non	non	Dans les régions évaluées, les élévations du signal TSPO étaient associées à une diffusivité restreinte dans le compartiment extracellulaire, tandis que les mesures cliniques étaient mieux expliquées par les mesures de densité des neurites et de complexité de la structure cellulaire. Notre étude est la première à fournir des preuves d'une relation entre les anomalies TEP et l'IRMd dans la maladie de la Guerre du Golfe et suggère que les changements microstructuraux dans l'ACC (cortex cingulaire antérieur) et le MCC (cortex médiant) sont corrélés aux symptômes de l'humeur et aux performances cognitives dans le GWI. Pas de conclusions sur le génotype bien qu'il soit pris en compte dans l'analyse statistique. HC et patients communs avec l'étude : Alshel-In vivo imaging of neuroinflammation in veterans with Gulf War illness.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Win-Systematic evaluation of kinetics and distribution of muscle and lymph node activation measured by 18FDG and 22CPBR28 PET CT imaging	2021	Sujets sains	Sujets sains	A l'inclusion	oui	0	0	0	0	7	3	0	10	SUV	NA	NA	non	non	Exclusion des LAB mais pas de précision sur la proportion HAB/MAB -> j'ai choisi de considérer la même répartition que dans la population générale cad 7 HAB et 3 MAB.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Albrecht-The neuroinflammatory component of negative effect in patients with chronic pain	2021	Douleur chronique	Hors neurologie- Douleurs	A l'inclusion	oui	?	?	0	25	?	?	0	27	SUV DVR	cerveau entier	non	non	non	10 patients et 9 HC viennent de Loggia-Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. Signal patients HAB/MAB > HC HAB/MAB Rôle de l'activation gliale démontré dans les syndromes dépressifs concomitants à la douleur chronique. Neuroinflammation impliquée dans l'effet négatif.

PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Alshelh-Neuroimmune signatures in chronic lowback pain subtypes	2021	Douleur chronique	Hors neurologie- Douleurs	A l'inclusion	oui	43	11	0	54	0	0	0	0	SUVR VT	cerveau entier	non	oui	non	données TEP communes à Loggia-Evidence for brain glial activation in chronic pain patients Chez des patients souffrant de douleurs diffuses (fibromyalgie), nous avons observé des élévations du signal TSPO dans de larges portions de S124 , alors que seules des portions ventrales ou dorsales de cette région étaient impliquéeschez les migraineux et les cLBP21 , ce qui est compatible avec les représentations tête/visage et dos/jambes, respectivement. Pas de conclusion sur les différences potentielles entre HAB et MAB.
DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acétamide	Schroyen- Neuroinflammation as potential precursor of leukoencephalopathy in early-stage breast cancer patients	2022	Leucoencéphalopathie post-radique dans le cancer du sein	Neuroinflam matoire	A l'inclusion	oui	16	14	0	30	6	7	0	13	VT	NAWM = Normal Appearing White Matter	NON	NON	NON	Pour l'ensemble des participants, la concentration sanguine de NfL n'était pas associée au volume total d'hyperintensité de la substance blanche FLAIR, ni au VT [18F]DPA-714 juxtacortical bien qu'une tendance est observable dans ce dernier. Pas de différence significative entre les patients / HC quelque soit le génotype.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Loggia-Evidence for brainlglial activation in chronic pain patients	2015	Douleur chronique	Hors neurologie- Douleurs	Avant la TEP	OUI	?	?	0	9	?	?	0	9	SUVR	cerveau entier	oui	NON	NON	Les valeurs d'absorption standardisées normalisées pour l'ensemble du cerveau étaient significativement plus élevées chez les patients que chez les témoins dans plusieurs régions du cerveau, y compris le thalamus et les représentations somatosensorielles putatives de la colonne lombaire et de la jambe. Les niveaux thalamiques de TSPO étaient corrélés négativement avec la douleur clinique et les niveaux circulants de la cytokine pro-inflammatoire interleukine-6, ce qui suggère que l'expression de TSPO exerce des effets anti-douleur/anti- inflammatoires chez l'homme, comme le prédisent les études sur les animaux. Compte tenu du rôle putatif de la glie activée dans l'établissement et/ou le maintien de la douleur persistante, les présents résultats offrent des implications cliniques qui pourraient servir à guider de futures études sur la physiopathologie et la gestion d'une variété de conditions de douleur persistante. Répartition HAB et MAB indisponible, mais matchés I et O LAB car exclus
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Lois-Neuroinflammation in Huntington's disease new insights with CPBR28 PET MRI	2018	Chorée de Huntington	Neurodégén ératif	Avant la TEP	OUI	6	1	0	7	3	3	0	6	SUVR	cerveau entier	NON	NON	NON	Le résultat principal est un score objectif, basé uniquement sur les mesures de 11C-PBR28, qui est bien corrélé avec les mesures d'atrophie cérébrale. Conclusion : l'imagerie TEP/MR utilisant 11C-PBR28 fournit un rapport signal/fond élevé et a le potentiel d'être utilisé pour évaluer la progression de la maladie de Huntington
DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acétamide	Fang-Image quantification for TSPO PET with a novel image-derived input functionmethod	2022	Maladie de Parkinson	Neurodégén ératif	A l'inclusion	OUI	?	?	0	3	15	13	0	28	VT SUV	aucune : c'est le but de l'étude -- > dypver une	non	OUI	NON	La méthode développée permettrai aussi de différencier les contrôles HAB des MAB : le SUV HAB > 31% SUV MAB. Le volume de distribution global (toutes régions confondues) HAB > MAB.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Mabrouk-Principal component analysis versus subject's residual profile analysis for neuroinflammation investigation in Parkinson patients a PET brain imaging study	2022	Maladie de Parkinson	Neurodégén ératif	Avant l'étude	OUI	4	12	0	16	10	9	0	19	Asymmetry index (AI)	contrôlat éral	NON	OUI	NON	L'effet génotypique a été trouvé comme une caractéristique principale de la liaison 11C-PBR28 dépendante du groupe, et des preuves préliminaires d'une interaction de mutation MAB-Lrrk2 dans la maladie de Parkinson manifeste et les sujets à risque ont été trouvées.he asymmetry index (AI) metric was used toevaluate the degree of similarity between region-dependent left and right SUV values. AI is defined as (SUVLeft_side – SUVRight_side)/(1/2) × (SUVLeft_side +SUVRight_side)).
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Marques-Specific and non-specific binding of a tracer for the TSPO in schizophreniaan 11CPBR28 blocking study.pdf	2021	Schizophrénie	Neuropsychi atrie	Avant l'étude	OUI	1	0	0	1	0	0	0	0	VT VND	NA	NA	NA	NA	Chez les patients schizophrènes, une composante substantielle du signal [11C]PBR28 représente une liaison spécifique à TSPO. De plus, le VND chez les patients atteints de schizophrénie est similaire à celui précédemment rapporté chez les témoins sains. Ces résultats suggèrent que les changements dans la liaison non spécifique entre les patients schizophrènes et les témoins sains n'expliquent pas les résultats divergents de la TEP dans ce trouble. "were included from 6 in a previous report (Bloomfield et al., 2016)." Uniquement des patients HABs.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Matheson-Assessment of simplified ratio-based approaches for quantificationof PET 11CPBR28 data	2017	Sujets sains	Sujets sains	Avant l'étude	OUI	0	0	0	0	0	0	0	0	SUVR DVR	NA	NA	OUI	NON	Données de patients sains réutilisées La fiabilité était bonne pour le SUVR, mais médiocre pour le DVR. Les deux résultats ont montré peu ou pas d'association avec la TV, remettant en question leur validité. Les corrélations interrégionales élevées pour VT et SUV suggèrent qu'après division par une région de dénominateur, la majeure partie du signal biologiquement pertinent est perdue.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Nair-Test-retest analysis of a non-invasive method of quantifying 11CPBR28 binding in Alzheimer's disease.pdf	2016	Maladie d'Alzheimer	Neurodégén ératif	Avant la TEP	OUI	5	0	0	5	0	0	0	0	SUVR	cerveau entier	NA	NA	NA	Dans l'attente d'une validation supplémentaire des mesures basées sur la SUVde [11C]-PBR28, des méthodes semi-quantitatives d'analyse de [11C]-PBR28 peuvent s'avérer utiles dans les études longitudinales de la MA. Uniquement des patients HABs.
DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acétamide	Lee-TSPO polymorphism inthe korean population	2022	Maladie d'Alzheimer	Neurodégén ératif	A l'inclusion	non	72	3	0	75	33	1	0	34	SUVR	cervelet	NON	OUI	NON	Sur les 29 participants ayant eu la TEP, 1 seul était MAB : une augmentation de l'absorption du traceur dans le cortex a été observée pour ce participant. -> un seul, pas de quoi conclure ? 96% de HAB dans la population coréenne > europe et USA (selon données HapMap database).

DPA714	18F	Pyrazolopyrimidine acétamide	Ricigliano-Imaging characteristics of choroid plexuses in presymptomaticMS	2022	SEP	Neuroinflam matoire	A l'inclusion	non	23	0	0	23	19	0	0	19	DVR	NAWM = Normal Appearing White Matter	non	non	non	Par rapport aux HC, les patients atteints de SEP présymptomatique avaient des PC 32% plus grandes, qui n'étaient pas différentes de celles des patients atteints de sclérose en plaques. NCT02305264 : INFLEASEP
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Jucaite-Glia Imaging Differentiates MultipleSystem Atrophy from Parkinson's Disease: A Positron Emission Tomography Study with [11C]PBR28 and Machine Learning Analysis	2021	Atrophie multisystéma tisée	Neurodégén ératif	A l'inclusion	oui	43	23	0	66	11	13	0	24	SUV VT	NA	non	non	non	Augmentation du signal chez les patients atteints d'atrophie multisystématisée par rapport aux patients atteints de la maladie de Parkinson avec des "points chauds" dans la matière blanche cérébelleuse et dans le nucleus lentiform
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Nutma-A quantitative neuropathological assessment of translocatorprotein expression in multiple sclerosis 3H-PBR28	2019	SEP	Neuroinflam matoire	Après inclusion	non	5	8	4	42	0	3	0	12	specific binding	Aires non lésées	NON	NON	NON	Dans certaines analyses seuls les HAB ont été utilisés. Augmentation d'environ 20 fois des cellules doublement positives pour TSPO et HLA-DR dans les lésions actives et dans le bord de la lésion active chronique, par rapport à la substance blanche d'apparence normale. La TSPO était uniformément exprimée dans les cellules myéloïdes, quel que soit leur phénotype. Les astrocytes TSPO + ont été multipliés par 7 par rapport à la substance blanche d'apparence normale dans tous les sous-types de lésions et représentaient 25% des cellules TSPO + dans ces lésions.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Paganoni-A pilot trial of RNS60 in amyotrophic lateralsclerosis	2019	SLA	Neurodégén ératif	Avant la TEP	non	5	4	0	9	0	0	0	0	SUVR	cerveau entier	NA	NON	NON	ROI analysis did not show statistically significant changes in [11C]-PBR28 uptake when pre- treatment scans were compared to post-treatment results. (Figure 2).
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Klein-Olfactory impairment is related to tau pathology and neuroinflammation in Alzheimer's disease	2021	Maladie d'Alzheimer	Neurodégén ératif	A l'inclusion	oui	17	15	0	32	13	9	0	22	SUVR	cervelet	non	non	non	Augmentation du signal chez les patients avec une baisse d'odorat (score UPSITbas), surtout chez les patients avec des plaques amyloïdes.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Plaven-Sigray-Accuracy and reliability of 11CPBR28 specific binding estimated without the use of a reference region	2018	Sujets sains	Sujets sains	Avant l'étude	OUI	0	0	0	0	0	0	0	0	BPND VND		NA	oui	non	54 examens uniques [11C]PBR28, ont montré que les valeurs VND estimées à l'aide de SIME étaient à la fois précises et exactes La cohorte provient de 3 databases différentes (70 patients ré-analysés en tout dont 40 HAB et 30 MAB).
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Ran-PET imaging of human brown adipose tissue with the TSPO tracer 11CPBR28	2018	Sujets sains	Sujets sains	PAS DE GENOTY PAGE EFFECTUE	NA	0	0	0	0	0	0	0	3	SUVR	cervelet	NA	NA	NA	L'absorption de [11C]PBR28 dans les régions du cou/supraclaviculaire a été identifiée, ce qui était parallèle au schéma de distribution connu des dépôts de BAT humains. Ces zones co-localisées avec les zones d'hyperintensité et correspondaient à la graisse sur les images IRM pondérées en T1. La valeur d'absorption standardisée (SUV) a été utilisée pour quantifier le signal [11C]PBR28 dans les dépôts BAT. La SUV (moyenne) moyenne (± SD) et la SUVmax pour les dépôts BAT étaient de 2,13 (± 0,33) et 3,19 (± 0,34), respectivement, tandis que la SUV moyenne (moyenne) pour le muscle et le tissu adipeux sous-cutané était de 0,79 (± 0,1) et 0,18, (± 0,04), respectivement.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Ratai-Integrated imaging of 11CPBR28 PET, MR diffusion and magnetic resonance spectroscopy 1H-MRS in amyotrophic lateral sclerosis	2018	SLA	Neurodégén ératif	Avant l'étude	OUI	21	19	0	40	0	0	0	0	SUVR	cerveau entier	NA	NON	NON	L'imagerie intégrée PET-MR et 1H-MRS démontre des associations entre les marqueurs de l'intégrité neuronale et de la neuroinflammation et peut fournir des informations précieuses sur les mécanismes de la maladie dans la SLA.
PBR06	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxyphényl- acétamide)	Liu-Brain microglia activation and peripheral adaptive immunity in Parkinson's disease a multimodal PET study	2022	Maladie de Parkinson	Neurodégén ératif	A l'inclusion	Oui	22	2	0	24	22	1	0	23	SUVR		non	non	non	Cohorte de patients asiatiques : 95% d'HAB dans cette population donc exclusion des LAB et des MAB aussi. Comparé aux HC, le SUVR 18F-PBR06-PET était plus élevé dans le putamen, mais statistiquement seulement sur le côté ipsilatéral au côté où les premiers symptômes moteurs de la MP ont été observés. En général, il n'y avait pas d'association significative entre niveaux d'activation de la microglie (PBR06) dans le cerveau et les marqueurs d'inflammation marqueurs d'inflammation.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Rizzo-Generalization of endothelial modelling of TSPO PET imaging considerations on tracer affinities	2019	Sujets sains	Sujets sains	Avant l'étude	oui	0	0	0	0	6	0	0	10	DVR	cerveau entier	non	non	non	Comparaison des estimations de la liaison vasculaire du [11C]-R-PK11195 aux valeurs précédemment publiées pour le [18F]DPA714 et le [11C]PBR281 (Bloomfield 2016). Nos résultats ont montré que la liaison endothéliale est commune à tous les traceurs TSPO et qu'elle est proportionnelle à leur affinité. Par conséquent, la cinétique de la matière grise et de la matière blanche était la plus similaire pour le radioligand à l'affinité la plus élevée (c'est-à-dire le [11C]PBR28), et se préparaient donc mal à l'extraction d'une région de référence à l'aide d'un regroupement supervisé. Conclusion : le modèle de liaison endothélial s'applique à tous les traceurs quelque soit leur affinité pour la TSPO.

PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Pascoal-Microglial activationand tau propagate jointly across Braak stages	2021	Maladie d'Alzheimer	Neurodégénératif	A l'inclusion	oui	130	0	0	130	0	0	0	0	SUVR	cervelet	non	non	NA	Le [11C]PBR28 SUVR moyen régional in vivo était corrélé avec l'expression régionale moyenne post-mortem de l'ARNm TREM2 obtenue à partir de l'Allen Human Brain Atlas dans les régions cérébrales respectives , ce qui indique que l'expression du gène TREM2 de l'activation microgliale était partiellement colocalisée avec l'absorption du [11C]PBR28 SUVR in vivo dans le cerveau humain.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Sandiego-Imaging robust microglial activation after lipopolysaccharide administration in humans with PET	2015	Sujets sains	Sujets sains	Avant la TEP	OUI	0	0	0	0	3	5	0	8	VT		NA	OUI	NON	L'administration de LPS a augmenté de manière significative la liaison [11C]PBR28 de 30 à 60 %, démontrant l'activation microgliale dans tout le cerveau. Cette augmentation s'est accompagnée d'une augmentation des taux sanguins de cytokines inflammatoires, de modifications des signes vitaux et de symptômes de maladie, conséquences bien établies de l'administration de LPS.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Sari-Multimodal investigation of neuroinflammation in aviremic patients with HIV on antiretroviral therapy and HIV elite controller	2022	VIH	Neuroinfection	A l'inclusion	OUI	14	6	0	20	10	6	0	16	SUVR	cerveau entier	NON	OUI	NON	Dans les analyses de la région d'intérêt, les CE présentaient un signal [11C]-PBR28 significativement plus faible dans le thalamus, le putamen, le gyrus temporal supérieur, le cortex préfrontal et le cervelet par rapport au PWH. Dans les analyses voxelwise, des différences ont été observées dans le thalamus, le cortex précuneux, le gyrus temporal inférieur, le cortex occipital, le cervelet et la substance blanche (WM). Le signal [11C]-PBR28 dans la MW et le gyrus temporal supérieur était lié à la vitesse de traitement et à l'attention sélective chez les PWH.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Cakmak-The functional and structural associations of aberrant microglial activity in major depressive disorder	2022	Dépression	Neuropsychiatrie	A l'inclusion	oui	8	4	0	12	12	11	0	23	SUV		oui	non	non	Ajustement statistique avec le polymorphisme des résultats mais pas vraiment de conclusion sur l'impact du polymorphisme. Les 23 HC font partis d'une "ongoing dementia imaging study" mais ne précisent pas laquelle... Nous avons trouvé une augmentation significative de la captation du [18F]FEPPA chez les patients par rapport aux témoins dans le sgACC gauche (cortex cingulaire antérieur subgénéral). Lorsque nous avons étudié les patients et les contrôles séparément, nous avons constaté que la connectivité fonctionnelle était un facteur non linéaire significatif pour expliquer la captation du [18F]FEPPA dans le sgACC gauche pour les deux groupes. 3 résultats majeurs : 1) une augmentation significative de l'activité microgliale dans le sgACC gauche chez les patients traités pour le TDM 2) plus l'activité microgliale dans l'insula est élevée, moins les scores HAM-D sont sévères (Hamilton Depression scale) 3) Dans le cas du TDM, l'activité microgliale du sgACC influençait la connectivité fonctionnelle fonctionnelle entre le sgACC et l'insula, ainsi que l'intégrité axonale du faisceau de cingulum.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Sandiego-Imaging robust microglial activation after lipopolysaccharide administration in humans with PET	2021	AVC chronique	Neurovasculaire	Avant la TEP	OUI	6	2	0	8	0	0	0	0	SUVR	cervelet	oui	non	non	Les valeurs de base de VT étaient deux fois plus élevées pour les HAB par rapport aux MAB mais il n'y avait pas de différences dans les deltas de % entre les deux --> analyse comme un seul groupe. Aucune corrélation n'a été trouvée entre le ΔVT du [11C]PBR28 et les changements dans les cytokines inflammatoires ou les maladies. des cytokines inflammatoires ou des symptômes de maladie par rapport aux niveaux de base.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Varnas-PET imaging of 11CPBR28 in Parkinson's disease patients does not indicate increased binding to TSPO despite reduced dopamine transporter binding	2019	Maladie de Parkinson	Neurodégénératif	Après TEP et à l'inclusion pour les contrôles	oui	8	8	0	16	8	8	0	16	VT DVR	cervelet	oui	oui	non	Extension de Jucaite-Effect of the myeloperoxidase inhibitor. Ajout des contrôles. Une ANOVA à deux voies a montré un effet principal important du génotype TSPO sur la fixation cérébrale du [11C]PBR28 avec VT HAB > VT MAB. Les résultats ne confirment pas l'hypothèse d'une liaison cérébrale élevée de la TSPO ou d'une relation entre la liaison de la TSPO et la pathologie dopaminergique dans la MP.
FEPPA	18F	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Simpson-In vivo imaging translocator protein (TSPO) in autism spectrum disorder	2022	Trouble du spectre autistique	Neuropsychiatrie	avant la TEP	oui	8	5	0	13	0	0	0	0	VT SUVR	cerveau entier	oui	oui	non	Contrairement à ce qui était attendu, le SUVR et le VT des patients ASD (Autism Spectrum Disorder) n'étaient pas plus élevés que chez les contrôles sains. Les valeurs de VT étaient même inférieures lorsque deux patients atteints de dépression (MDE=Major Depressive Disorder) HAB ont été exclus des analyses. Cela peut s'expliquer par le moment de la pathologie au cours duquel les images ont été faites : l'étude est faite sur des adultes de + de 18 ans alors que les mécanismes de développement de l'autisme commencent beaucoup plus tôt, le nombre de sujets était faible et le nombre de femmes est une over-representation de la proportion dans l'autisme.
PBR28	11C	Aryloxyanilides (avec fonction phénoxypyridinyl -acétamide)	Park-PBR28 imaging in MS patients and healthy controlstest retest reproducibility and focal visualization of active white matter areas	2015	SEP	Neuroinflammatoire	Avant la TEP	non	2	2	0	4	2	2	0	4	VT	NA	oui	oui	non	La TEP au 11C-PBR28 permet de visualiser les aires focales où l'activation microgliale est présente et a une bonne répétabilité (test-retest reproducibility) pour suivre l'évolution de la sclérose en plaques et la réponse thérapeutique. VT: pas de différence significative entre les HABs et MABs SUV: différence significative SUV HABs > 30% SUV MABs --> le SUV à une meilleure sensibilité que le VT pour distinguer les HAB des MAB.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) GIRARD Yoko

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 2191117t

N° Thèse : 14

Nom et Prénom : GIRARD Yoko

Sujet : Prise en compte du polymorphisme rs6971 dans l'utilisation en recherche clinique des médicaments radiopharmaceutiques ciblant la protéine translocatrice 18kDa (TSPO) : une revue de la littérature.

Tours, le : 24/04/2024

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

ARLICOT Nicolas



Vu et Transmis :

Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



GIRARD Yoko

N° 14

TITRE DE LA THÈSE

Prise en compte du polymorphisme rs6971 dans l'utilisation en recherche clinique des médicaments radiopharmaceutiques ciblant la protéine translocatrice 18kDa (TSPO) : une revue de la littérature.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La TSPO (ou translocator protein) est une protéine de 18kDa transmembranaire située sur la membrane mitochondriale externe des cellules microgliales qui jouent un rôle fondamental dans l'immunité cérébrale. Elles sont au cœur du processus physiopathologique de la neuro-inflammation, qui est très fréquent et retrouvé dans un panel assez large de pathologies neurodégénératives (avec en tête de file les maladies d'Alzheimer et de Parkinson) mais aussi neuropsychiatriques (schizophrénie). Des radiopharmaceutiques sont utilisés en recherche pré-clinique et clinique pour quantifier et caractériser la TSPO et donc la neuro-inflammation. Le signal émis par ces ligands radiomarqués est alors mesuré par Tomographie à Emission de Positons (TEP), qui est une technique d'imagerie fonctionnelle reposant sur la détection par une caméra de l'émission de photons gammas secondaires à la désintégration radioactive d'un isotope (béta +), lui-même couplé à un ligand non radioactif. De nombreux ligands radiomarqués ciblant la TSPO ont été développés depuis les années 80 avec le PK11195 marqué au carbone 11 qui est le premier d'une longue liste. Au cours du développement de ces traceurs, une particularité de la protéine TSPO a été mise en évidence : un polymorphisme touchant l'exon 4 du gène est responsable de trois profils d'affinité différents des traceurs (High-Affinity, Medium-Affinity et Low-Affinity). Ce polymorphisme est donc responsable d'une différence de signal TEP, indépendamment du contexte neuro-inflammatoire, qui peut entraver l'interprétation des résultats : les sujets avec un profil low-affinity binders (LABs) ont un signal très faible voire indétectable. Le génotypage des sujets inclus dans des études utilisant des traceurs de seconde génération ciblant la TSPO est devenu un enjeu majeur dans la mise en place d'études cliniques sur la neuro-inflammation. C'est ce constat qui nous a amené à réaliser cette revue de la littérature : après avoir sélectionné sept traceurs de seconde génération (DPA713, DPA714, PBR111, PBR06, PBR28 et DAA1106) nous avons pu évaluer la prise en compte de ce polymorphisme génétique dans des études cliniques réalisées entre 2012 et 2022. Au total, 200 articles ont été sélectionnés et analysés puis les données ont été compilées sous forme de tableau. Les résultats obtenus confirment que le polymorphisme est un facteur limitant dans l'analyse des images TEP quel que soit le traceur et la pathologie étudiée et que le génotypage des sujets est essentiel dans la réalisation des études. En conclusion, ce travail nous a permis de proposer deux guidelines en fonction du type de pathologie étudiée :

1. Pour les pathologies chroniques, il est recommandé de procéder au génotypage de tous les sujets au moment de leur inclusion dans l'étude, précédant ainsi la réalisation de la TEP. Par la suite, il convient d'exclure de manière systématique les sujets présentant une faible affinité de liaison (LABs). Cette approche vise à garantir la qualité des données en éliminant les sujets susceptibles d'influencer négativement les résultats de la TEP en raison de leur génotype.
2. Pour les pathologies aiguës telles que l'accident vasculaire cérébral (AVC), caractérisées par un profil neuro-inflammatoire précoce, il est plutôt recommandé d'effectuer la TEP dès que la situation clinique le permet. Par la suite, il est envisagé de réaliser le génotypage des sujets, en excluant rétrospectivement les LABs. Cette approche privilégie la rapidité du diagnostic et de l'intervention dans les cas aigus, tout en permettant une évaluation génétique ultérieure afin d'optimiser la précision des résultats.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY :

JURY

Président :

Monsieur le Professeur ARLICOT Nicolas, PU-PH Radiopharmacie, CHRU Tours

Membres :

Madame la Docteur DUPONT Anne-Claire, PH Radiopharmacie, CHRU de Tours

Madame la Docteur SALABERT Anne-Sophie, MCU-PH Radiopharmacie, CHU de Toulouse

Monsieur le Docteur CARSUZAA Thibault, AHU Médecine nucléaire, CHRU de Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 16 avril 2024 à la Faculté de Pharmacie de Tours.

