

## L'imagerie TEP pour une meilleure compréhension de la neurotransmission normale et pathologique

Luc Zimmer<sup>1,2,3,\*</sup>

<sup>1</sup> Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CNRS–INSERM–Université Claude Bernard Lyon 1), Lyon, France

<sup>2</sup> CERMEP-Imagerie du Vivant, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

<sup>3</sup> Institut National des Sciences et Techniques Nucléaires, CEA, Saclay, France

Reçu le 17 septembre 2019

**Résumé** – La neuroimagerie des récepteurs cérébraux a commencé au début des années 1980. Aujourd'hui, quelque quarante ans plus tard, l'imagerie par tomographie d'émission de positons (TEP) est toujours un domaine en expansion dans les études précliniques et cliniques cherchant à explorer le cerveau et son fonctionnement normal et pathologique. Outre les améliorations apportées aux caméras TEP et à l'analyse d'images, la disponibilité de radiotraceurs est un facteur déterminant de cette expansion. De nombreux radiotraceurs (ou radiopharmaceutiques, lorsque injectés chez l'Homme) ont été mis au point par des équipes pluridisciplinaires pour visualiser et quantifier un nombre croissant de récepteurs, transporteurs, enzymes et autres cibles moléculaires du cerveau. Le développement de nouveaux radiotraceurs TEP représente un défi passionnant, du fait du grand nombre de cibles et de fonctions neurochimiques qui restent encore à explorer. Dans cet article, nous resituons le contexte de développement des premiers radiotraceurs précliniques et leur passage à l'Homme. Les principales contributions actuelles des radiotraceurs TEP sont décrites en termes d'imagerie du métabolisme neuronal, de quantification des récepteurs et des transporteurs, d'imagerie neurodégénérative et neuroinflammatoire. Les différentes approches d'imagerie fonctionnelle de la neurotransmission sont également abordées. Enfin, les apports de l'imagerie TEP à la recherche et au développement de nouveaux médicaments du cerveau sont décrits.

**Mots clés** : tomographie par émission de positons, radiopharmaceutiques, imagerie cérébrale, pharmacologie

**Abstract – PET imaging for better understanding of normal and pathological neurotransmission.**

Positron emission tomography imaging is still an expanding field of preclinical and clinical investigations exploring the brain and its normal and pathological functions. In addition to technological improvements in PET scanners, the availability of suitable radiotracers for unexplored pharmacological targets is a key factor in this expansion. Many radiotracers (or radiopharmaceuticals, when administered to humans) have been developed by multidisciplinary teams to visualize and quantify a growing numbers of brain receptors, transporters, enzymes and other targets. The development of new PET radiotracers still represents an exciting challenge, given the large number of neurochemical functions that remain to be explored. In this article, we review the development context of the first preclinical radiotracers and their passage to humans. The main current contributions of PET radiotracers are described in terms of imaging neuronal metabolism, quantification of receptors and transporters, neurodegenerative and neuroinflammatory imaging. The different approaches to functional imaging of neurotransmission are also discussed. Finally, the contributions of PET imaging to the research and development of new brain drugs are described.

**Keywords:** positron emission tomography, radiopharmaceuticals, brain imaging, pharmacology

\*Auteur correspondant : [luc.zimmer@univ-lyon1.fr](mailto:luc.zimmer@univ-lyon1.fr)

## Un bref survol de la tomographie par émission de positons

### De la médecine nucléaire à l'imagerie moléculaire

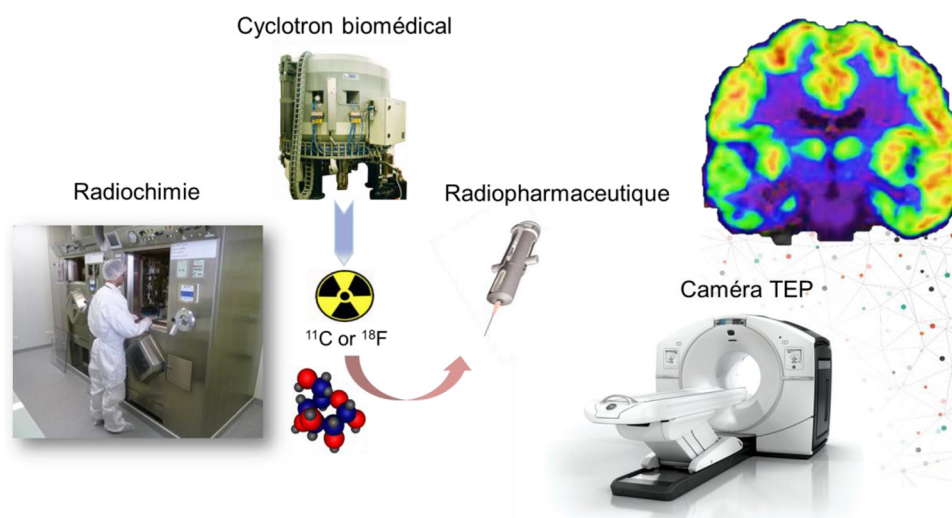
La médecine nucléaire est une discipline biomédicale qui s'est construite grâce aux progrès simultanés de l'instrumentation et des sondes d'imagerie. Les premières caméras installées dans les services hospitaliers utilisent la technologie de tomодensitométrie par émission monophotonique (TEMP) et reposent sur la détection de la radioactivité des radiopharmaceutiques marqués au technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Ce radioisotope présente l'avantage d'être facilement accessible grâce à des générateurs de petite taille utilisés dans les radiopharmacies attenantes aux services de médecine nucléaire (Schwochau, 1994); d'autre part, ses caractéristiques physiques sont favorables avec une demi-vie radioactive de six heures et une émission gamma de 141 keV adaptée à la détection radioactive des caméras. Ainsi, les années 1960–1980 ont vu le développement de nombreux produits radiopharmaceutiques marqués au  $^{99m}\text{Tc}$ . Cette recherche a posé les bases de la radiopharmacologie, axée sur le ciblage de la structure d'intérêt visée par la molécule radioactive (enzyme, récepteur...) mais également sur l'optimisation de ses propriétés physico-chimiques inhérentes à sa biodisponibilité telles que la lipophilie, la taille des molécules, la charge électrique, la nature ionique, la stabilité complexe, la haute radioactivité spécifique, etc. Cependant, l'exploration cérébrale par des radiopharmaceutiques technétisés reste limitée à quelques indications neurologiques (imagerie du débit sanguin, de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique...), essentiellement en raison de la nature ionique de ces molécules, peu compatible avec leur passage cérébral (Eckelman *et al.*, 2013).

Il a fallu attendre le développement d'une autre technologie de détection radioactive, la tomographie par émission de positons (TEP), et ses produits radiopharmaceutiques associés, pour assister à un véritable essor de l'exploration cérébrale *in vivo* chez l'Homme (Figure 1). Pour rappel, les produits radiopharmaceutiques TEP utilisent principalement quatre radioisotopes produits par un cyclotron: l'oxygène-15 ( $^{15}\text{O}$ ), l'azote-13 ( $^{13}\text{N}$ ), et surtout le carbone-11 ( $^{11}\text{C}$ ) et le fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ), tous émetteurs bêta<sup>+</sup> dont les demi-vies radioactives sont de 2, 10, 20 et 110 min, respectivement. Plus récemment, le gallium-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ), produit hors cyclotron et donc d'accès plus aisé, a vu ses applications biomédicales élargies, mais hors de la neuroimagerie du fait de ses caractéristiques physico-chimiques peu compatibles avec un passage cérébral. Le principe de détection radioactive des émetteurs de positons permet une quantification absolue du signal, donnant accès à de l'imagerie qualitative mais également quantitative (ce qui n'est pas le cas en TEMP). Ceci autorise donc la modélisation cinétique des produits radiopharmaceutiques et l'extraction de paramètres physiologiques *in vivo* (Phelps & Mazziotta, 1995; Phelps, 2000). Chaque radioisotope TEP a ses avantages et ses

inconvenients. Ainsi, l'oxygène-15 était principalement utilisé sous la forme d'eau marquée ( $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ) pour la mesure quantitative du débit sanguin cérébral dans les années 1980, sa demi-vie radioactive très courte imposant que le système de radiosynthèse soit à proximité immédiate du sujet, littéralement « branché » à son cathéter veineux sous la caméra TEP. Cette méthode est dorénavant supplantée par l'IRM fonctionnelle, non radioactive et moins exigeante en termes d'environnement technologique (Rees *et al.*, 1997). Le radioisotope  $^{13}\text{N}$  est également rarement utilisé en dehors de l'ammonium radiomarqué ( $^{13}\text{N-NH}_3$ ) dans l'indication de la mesure de perfusion myocardique. Par contre, le radioisotope  $^{11}\text{C}$  est largement utilisé dans des protocoles de recherche car il offre la capacité d'être incorporé par une liaison covalente dans des molécules d'intérêt (hétérocycles, acides aminés...) sans altérer leurs propriétés biologiques ou pharmacologiques (Pichler *et al.*, 2018). Le fluor-18 est actuellement l'isotope central dans l'imagerie TEP (Bernard-Gauthier *et al.*, 2018). Si le fluor n'est que rarement constitutif des molécules d'intérêt biologique ou pharmacologique, le  $^{18}\text{F}$  a une demi-vie radioactive de près de deux heures, permettant sa production sur un site et ses transferts et utilisations sur un autre site, ouvrant ainsi une plus large diffusion de la molécule radiomarquée pour la recherche ou le diagnostic. Ainsi, plus d'une centaine de radiotraceurs marqués au carbone-11 ou au fluor-18 ciblant des protéines cérébrales (récepteurs, transporteurs...) a été conçue et validée ces dernières décennies. Leur découverte a contribué à élargir le champ de l'imagerie biomédicale moléculaire, visant la visualisation et la quantification non invasives d'entités moléculaires et leur corrélation avec des événements physiopathologiques (Jaffer & Weissleder, 2005).

### Du traceur radiochimique au radiopharmaceutique

Du fait des caractéristiques physiques et instrumentales de la détection radioactive, la TEP est actuellement la technique la plus sensible pour l'imagerie *in vivo* permettant la détection de quantités pondérales de molécules radioactives à des niveaux picomolaires à femtomolaires inégalés (doses dites « traceuses »). La démarche de développement d'un nouveau radiotraceur cérébral passe fréquemment par le choix de la cible d'intérêt, résultat de discussions entre neurobiologistes, cliniciens et pharmacologues. L'enjeu est ensuite de rechercher dans les chimiothèques l'existence de molécules suffisamment spécifiques pour la cible et dont la structure, souvent hétérocyclique, permet un radiomarquage limité à une ou deux étapes. Cette dernière contrainte incite les radiochimistes à développer continuellement des méthodes spécifiques pour la synthèse de composés radiomarqués au carbone-11 et au fluor-18 en tenant compte: 1) de la nature de la molécule produite par le cyclotron qui supporte le radio-isotope (principalement dioxyde de carbone pour le  $^{11}\text{C}$  et anion fluorure pour le  $^{18}\text{F}$ ), 2) de la courte demi-vie des radio-isotopes, nécessitant un temps de synthèse totale proche d'une heure, 3) de la haute



**Figure 1.** Les différentes étapes d'un examen d'imagerie par tomographie d'émission de positons. Production des radioisotopes à demi-vie courte par le cyclotron, synthèse radiochimique et mise en forme radiopharmaceutique, administration au sujet par voie intraveineuse et acquisition des images sous la caméra TEP.

radioactivité spécifique des radioisotopes qui doit être maintenue aussi élevée que possible pendant le procédé de synthèse, en évitant la dilution avec des molécules non marquées (dioxyde de carbone atmosphérique pour  $^{11}\text{C}$ , fluorure présent dans les polymères utilisés dans les tubes ou flacons et dans les réactifs pour  $^{18}\text{F}$ ) et 4) de la toxicité de certains réactifs utilisés en chimie organique (solvants, métaux lourds, etc.). En raison de toutes ces contraintes, un nombre limité de stratégies sont aujourd'hui utilisées pour le marquage des nouvelles sondes d'imagerie; ces méthodes comprennent essentiellement les réactions électrophiles avec l'iodure de méthyle marqué pour le  $^{11}\text{C}$  et les radiofluorés nucléophiles des dérivés aliphatiques ou aromatiques pour le  $^{18}\text{F}$  (Fowler & Wolf, 1997; Ametamey *et al.*, 2008; Cai *et al.*, 2008; Miller *et al.*, 2008). Cependant, de nouvelles stratégies de substitution d'isotopes radioactifs continuent à être proposées (Schirrmacher *et al.*, 2017; Taddei & Gee, 2018).

À ces exigences radiochimiques s'ajoutent les contraintes liées à la radioprotection. Les radiopharmaceutiques TEP sont produits dans des systèmes clos, renforcés par des parois plombées afin de protéger les manipulateurs des rayonnements ionisants. Ainsi, le fluorodésoxyglucose radiomarqué ( $^{18}\text{F}$ ]-2-Fluoro-2-désoxy-D-glucose ou  $^{18}\text{F}$ ]-FDG), considéré comme le radiotracer TEP clinique le plus largement utilisé, a été le premier à être produit par des synthétiseurs automatisés dans lesquels différents modules sont implémentés, comme les solvants d'évaporation, les solutions de chauffage, les solutions de mélange, les composés d'extraction, la purification chromatographique et la formulation des solutions injectées. Les avantages de ces systèmes sont évidents en termes de contrôle et de répétabilité du procédé, de traitement de grandes quantités de radioactivité et certainement d'observance de la conformité réglementaire.

En effet, tous les radiotraceurs utilisés à des fins de diagnostic ou de thérapie sont définis par les agences du médicament comme des médicaments radioactifs ou radiopharmaceutiques. Ceci implique le même cahier des charges exigé pour toute substance administrée par voie injectable à l'Homme avec la garantie de stérilité et d'apyrogénicité (Verbruggen *et al.*, 2008). Actuellement, seule une minorité de produits radiopharmaceutiques TEP à visée cérébrale ont une autorisation de mise en marché ( $^{18}\text{F}$ ]-FDG,  $^{18}\text{F}$ ]-DOPA, etc.); les autres, utilisés en recherche clinique, reposent sur une production interne par la radiopharmacie rattachée au centre de recherche et ont le statut de médicament expérimental.

## Les contributions actuelles de la TEP à l'imagerie moléculaire du cerveau

### Le métabolisme neuronal

La première contribution de l'imagerie TEP en neurosciences a été la visualisation *in vivo* de processus biochimiques métaboliques. Ainsi, la technique *in vitro* de désoxyglucose, en utilisant l'autoradiographie du désoxyglucose radiomarqué au carbone-14 ( $^{14}\text{C}$ ]-DG), a ouvert la voie à la mesure du métabolisme régional cérébral du glucose (Sokoloff *et al.*, 1977). La transposition *in vivo* de cette technique biochimique s'est faite avec le développement, au Brookhaven National Laboratory, du  $^{18}\text{F}$ ]-FDG, un analogue du glucose marqué au fluor-18. Après injection intraveineuse à un sujet, la captation et la distribution cérébrales du  $^{18}\text{F}$ ]-FDG peuvent être détectées par une caméra TEP. Ainsi, l'article princeps en neurosciences rapportant l'utilisation du  $^{18}\text{F}$ ]-FDG chez l'Homme a porté sur des sujets âgés atteints de démence sénile (Ferris *et al.*, 1980). Le mécanisme de capture

cérébrale du [ $^{18}\text{F}$ ]FDG a été largement décrit, reposant sur des études biochimiques antérieures. Le glucose modifié est transporté dans la cellule, phosphorylé et, contrairement au glucose, reste piégé dans le cytoplasme sans nouvelle métabolisation. Il permet donc d'étudier la captation cellulaire du glucose. Bien qu'il soit reconnu que le métabolisme du glucose est le reflet de l'activité de neurotransmission (Barros *et al.*, 2005), les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent l'imagerie TEP du [ $^{18}\text{F}$ ]FDG impliquent également une forte contribution astrocytaire (Magistretti & Pellerin, 1996; Pellerin *et al.*, 2007) et du couplage neurovasculaire (Shih *et al.*, 2011).

Cette approche a apporté une dimension majeure à l'étude du fonctionnement du cerveau, permettant la mesure *in vivo* de l'activité neuronale (en sous-estimant probablement dans l'interprétation des images la réelle contribution astrocytaire), ainsi qu'à l'analyse des processus pathologiques. À la fin des années 1970 et au début des années 1980, le [ $^{18}\text{F}$ ]FDG a été largement utilisé en neurologie avec l'exploration des épilepsies, des accidents vasculaires cérébraux, études étendues ensuite aux pathologies psychiatriques. Ces dernières années, les protocoles au [ $^{18}\text{F}$ ]FDG dédiés aux processus neurodégénératifs se sont multipliés. Plusieurs études comparatives ont identifié une altération métabolique régionale significative dans la maladie d'Alzheimer préclinique et prodromique qui s'est révélée être un biomarqueur pour le diagnostic (Herholz, 2010). Si le métabolisme glucidique peut apporter des informations, ces dernières restent trop peu spécifiques et sans support moléculaire affiné. Ceci a justifié des efforts de recherche tournés vers des cibles mieux identifiées.

### L'exploration de la neurotransmission

L'un des principaux enjeux de l'imagerie TEP cérébrale est de visualiser les récepteurs et les transporteurs des principaux neurotransmetteurs impliqués dans les processus neurophysiologiques et pathologiques. L'imagerie TEP des récepteurs a largement bénéficié des ligands développés comme outils de recherche pharmacologique, voire des candidats de médicaments à visée centrale. Cependant, les radiopharmacologues ont rapidement constaté qu'il ne suffit pas d'avoir une structure chimique potentiellement radiomarquable (avec un groupelement partant permettant la substitution de l'isotope radioactif), ni une très bonne sélectivité de la molécule (pour ne visualiser qu'une seule cible) pour transformer un ligand en radioligand aux images interprétables. D'autres paramètres physicochimiques, pharmacologiques et pharmacocinétiques sont à prendre en compte tels que la lipophilie, l'affinité, la demi-vie biologique, la métabolisation (Halldin *et al.*, 2001).

Les résultats mesurés sont la densité des récepteurs et l'affinité de liaison du radioligand au récepteur d'intérêt. Les ligands TEP sont radiomarqués avec une radioactivité spécifique élevée qui permet d'injecter une très faible quantité de ligand (« dose traceuse »), minimisant ainsi tout effet pharmacologique. En présence d'une radioactivité spécifique élevée, le rapport de la quantité de

radiotracer fixé/radiotracer libre (*bound/free* ou B/F) sera équivalent à la concentration des récepteurs (Bmax) rapportée à l'affinité des ligands (Kd) (Bmax/Kd). Cette estimation est particulièrement importante lorsque l'on cible des sites de liaison de faible densité (les récepteurs de concentration picomolaire), qui nécessitent des radiotraceurs ayant des affinités de liaison sous-picomolaires. Cette notion est cruciale pour minimiser le degré d'occupation des récepteurs et obtenir la liaison spécifique maximale du radioligand, particulièrement lorsque le radiotracer est utilisé chez le petit animal au moyen d'une caméra adaptée, appelée microTEP (Lancelot & Zimmer, 2010).

Lorsque l'ensemble de ces conditions est réuni, l'imagerie cérébrale TEP permet de visualiser et de quantifier avec une très grande spécificité une cible protéique unique et de préciser sa localisation neuronale présynaptique et/ou postsynaptique, voire son métabolisme intraneuronale (Heiss & Herholz, 2006). Par exemple, le dérivé radiomarqué de la cocaïne, le [ $^{11}\text{C}$ ]PE2I, permet de mesurer la densité du transporteur de la dopamine dans la membrane présynaptique des neurones; l'antagoniste radiomarqué des récepteurs D2, le [ $^{11}\text{C}$ ]raclopride, permet leur imagerie au niveau postsynaptique; la [ $^{18}\text{F}$ ]-DOPA, précurseur radiomarqué de la dopamine, permet l'imagerie de la voie métabolique de la dopamine, essentiellement au niveau intraneuronale présynaptique (Elsinga *et al.*, 2006; Abbasi Gharibkandi & Hosseinimehr, 2019). Le système dopaminergique a été le premier à être exploré chez l'Homme. Ainsi, la première image *in vivo* d'un récepteur cérébral obtenue chez l'Homme a été acquise en 1983 à l'université de Baltimore avec la [ $^{11}\text{C}$ ]méthylspipérone qui cible les récepteurs dopaminergiques, mais dont les sous-familles n'avaient pas encore été définies à cette date (Wagner *et al.*, 1983). En effet, ce système de neurotransmission, largement exploré pour la neurologie et la psychiatrie, a donné lieu à la synthèse d'une multitude de structures chimiques, constituant autant de radioligands-candidats. Les progrès dans la neuropharmacologie des autres systèmes de neurotransmission ont également bénéficié à l'imagerie TEP, notamment pour l'étude des systèmes sérotoninergiques, cholinergiques, peptidergiques, glutamatergiques, pour citer les principaux. Selon la *Molecular Imaging and Contrast Database* (MICAD; Chopra *et al.*, 2012), plus de 300 radiotraceurs TEP cérébraux sont actuellement utilisables au stade préclinique ou clinique. Malgré ce grand nombre de radiotraceurs, il faut garder à l'esprit que de nombreuses sous-familles de récepteurs, caractérisées par des ligands pharmacologiques spécifiques, ne possèdent pas encore leur propre radiotracer TEP, essentiellement du fait de l'absence de ligands suffisamment spécifiques. À titre d'exemple, le système sérotoninergique comporte 14 familles de récepteurs identifiés mais moins de la moitié disposent actuellement de radiopharmaceutiques utilisables chez l'Homme.

L'accroissement du nombre de radioligands des récepteurs et des transporteurs cérébraux a coïncidé avec l'essor de la psychiatrie biologique durant les années 1990–

2000. Les possibilités d'explorations non invasives des patients, en particulier la visualisation de leurs systèmes neurochimiques, ont encouragé la recherche de traits cérébraux marquant leurs pathologies, voire de biomarqueurs diagnostiques. L'espoir était que certaines pathologies psychiatriques correspondent à des perturbations spécifiques d'un système de neurotransmission, avec la perspective d'un diagnostic différentiel et précoce et d'un ciblage pharmacothérapeutique spécifique (Soares & Innis, 1999). Ainsi, de nombreuses études d'imagerie TEP ont exploré la neurotransmission dopaminergique de patients schizophrènes ou la neurotransmission sérotoninergique de patients dépressifs. Hélas, les hypothèses initiales n'ont pas été confirmées au vu des résultats d'études souvent hétérogènes. L'imagerie TEP de la neurotransmission n'a pas actuellement révélé de « trait » spécifique reconnu pour une pathologie psychiatrique donnée comme, par exemple, la diminution ou l'augmentation de tel récepteur au décours de la maladie. Si certaines études ont montré des tendances dans un groupe, ces dernières ont été insuffisamment confirmées par d'autres travaux pour établir des mécanismes physiopathologiques robustes. Plusieurs explications peuvent être apportées à cet échec relatif : la classification des troubles mentaux reposant sur le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) qui a montré ses limites, et, surtout, le fait bien établi que les pathologies cérébrales ne sont quasiment jamais liées à une seule cible (Kapur *et al.*, 2012).

Il n'en demeure pas moins que l'imagerie TEP des récepteurs cérébraux est la seule technique qui permette l'exploration neurochimique à l'échelle moléculaire, du modèle animal au patient. Si la pauvreté des hypothèses physiopathologiques en psychiatrie limite encore la contribution de l'imagerie TEP, il n'en est pas de même en neurologie. La neurologie bénéficie d'hypothèses mécanistiques plus robustes, même si elles sont encore incomplètes. L'un des domaines les plus actifs de l'imagerie TEP cérébrale a été récemment le domaine des maladies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer (Engler *et al.*, 2015).

Ainsi, la perte des terminaisons dopaminergiques liée à la maladie de Parkinson peut être détectée chez l'Homme à l'aide de la [<sup>18</sup>F]-DOPA, précurseur radioactif de la dopamine capté et métabolisé par les neurones dopaminergiques encore présents. Par ailleurs, l'imagerie TEP des transporteurs de la dopamine, marqueurs de la densité des neurones dopaminergiques, et l'imagerie des récepteurs post-synaptiques D2 ont permis d'avoir une vision large de la neurodégénérescence dopaminergique chez l'Homme (Pagano *et al.*, 2016), de manière complémentaire aux études effectuées sur des modèles animaux (Casteels *et al.*, 2008). Ces approches d'imagerie TEP ont également contribué à l'évaluation des stratégies de transplantation cellulaire lors d'essais thérapeutiques pour la maladie de Parkinson, permettant de jauger *in vivo* la viabilité des neurones dopaminergiques embryonnaires implantés au cours de suivis longitudinaux, tant dans le modèle animal que chez l'Homme (Ma *et al.*, 2010).

## L'exploration des protéines pathologiques

Parmi les pathologies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer et les démences apparentées ont mobilisé beaucoup d'équipes de recherche en TEP au vu du nombre de sujets potentiellement concernés et des limites actuelles du diagnostic précoce (Wimo *et al.*, 2003 ; Lane *et al.*, 2018). Les premières contributions de l'imagerie TEP ont été obtenues par l'imagerie métabolique glucidique au moyen du [<sup>18</sup>F]-FDG. Un nombre conséquent d'études a montré des patterns d'hypométabolisme glucidique chez les patients atteints de la pathologie (Rice & Bisdas, 2017). Si cette signature métabolique est constante, elle n'est cependant pas suffisamment spécifique pour être centrale dans le diagnostic actuel de la neurodégénérescence. D'autre part, l'exploration de la diminution de la densité des récepteurs cérébraux manque également de spécificité (Baskin *et al.*, 2013).

Une avancée remarquable a été faite lorsque l'imagerie TEP a permis de visualiser les protéines d'agrégation dont l'apparition marque l'apparition de la maladie. L'imagerie des plaques A $\beta$ -amyloïdes a donné les premiers résultats probants. Ainsi, la mise au point d'un radiotracer, dérivé d'un colorant utilisé en anatomo-pathologie, le composé B de Pittsburgh ([<sup>11</sup>C]-PIB), a marqué la communauté de la neuroimagerie et de la neurologie. Il s'agissait du premier radiopharmaceutique permettant de visualiser les dépôts amyloïdes et cela du vivant du patient (Klunk *et al.*, 2004), justifiant de nombreuses études ultérieures (Kadir & Nordberg, 2010). Un tel radiopharmaceutique faisait déjà envisager le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer mais également le suivi des traitements « anti-bêta-amyloïde » dont on espérait le rapide succès. La particularité de fixation du PIB à sa cible : des feuillettes de protéines bêta-plissées, ne relève pas des caractéristiques classiques d'interaction ligand-récepteur mais n'en demeure pas moins très spécifique, révélant la charge amyloïde. Cependant, le PIB radiomarqué au carbone-11 ne permettait pas une large diffusion du radiopharmaceutique au-delà des centres de recherche disposant d'un cyclotron. Des radiotraceurs aux structures chimiques proches et radiomarqués au fluor-18 ont été rapidement développés et évalués dans le cadre d'essais cliniques : le flutémétamol, le florbétapir et le florbétaben (Herholz & Ebmeier, 2011). Les enjeux de santé publique et le marché potentiel associé ont motivé de nombreuses entreprises pharmaceutiques qui, pour la première fois, se sont massivement investies dans la neuroimagerie moléculaire (Jovalekic *et al.*, 2016). Ainsi, les trois radiotraceurs fluorés des plaques bêta-amyloïdes, initialement développés au niveau académique ou à l'échelle de biotechs, ont été rachetés par des compagnies pharmaceutiques de grande taille (*big pharma*), dans l'objectif d'obtenir les autorisations de mise sur le marché (AMM) dans les indications de la maladie d'Alzheimer et de pathologies apparentées. Cependant, l'imagerie TEP des bêta-amyloïdes n'a pas atteint les objectifs escomptés. Si l'imagerie TEP est spécifique de l'agrégation de cette famille de protéines, sa pertinence physiopathologique et diagnostique a été rapidement remise en question au fil des

cohortes de patients étudiés : l'accumulation des bêta-amyloïdes n'est pas corrélée au déclin cognitif et d'ailleurs toutes les thérapies anti-Alzheimer ciblant ces bêta-amyloïdes ont échoué jusqu'à présent. L'imagerie TEP des plaques bêta-amyloïdes est donc bien intégrée à la stratégie de suivi des sujets Alzheimer mais en examen complémentaire et non central comme escompté initialement (Tse & Herrup, 2017).

L'imagerie TEP des protéines agrégées lors de processus neurodégénératifs s'est poursuivie avec le ciblage des protéines Tau, dont l'hyperphosphorylation pathologique est également considérée comme un marqueur de la progression de la maladie (Gao *et al.*, 2018). Les premiers radiopharmaceutiques spécifiques de ces protéines Tau, mis au point par des équipes japonaise et australienne (Fodero-Tavoletti *et al.*, 2011; Okamura *et al.*, 2018), ont, bien sûr, soulevé l'intérêt des firmes pharmaceutiques impliquées dans le développement de thérapies anti-Tau (Bakota & Brandt, 2016). Actuellement, il y a 26 radiopharmaceutiques ciblant les protéines Tau, dont trois sont autorisés chez l'Homme. La possibilité d'accéder à l'imagerie des protéines bêta-amyloïdes et des protéines Tau chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer a permis de progresser significativement dans la compréhension de la chronologie de la propagation de ces deux composants, réconciliant les tenants du modèle de la cascade amyloïde et ceux de la théorie de la protéine Tau (Bloom, 2014). Si l'imagerie TEP a confirmé *pre-mortem* les hypothèses soulevées par les travaux en neuropathologie *post-mortem*, la neuroimagerie n'est pas à ce jour en première ligne dans le diagnostic précoce et la prise en charge thérapeutique, encore inefficace, du sujet Alzheimer (Chételat, 2018).

D'autres formes de protéines agrégées sont dorénavant décrites dans les maladies neurodégénératives, élargissant potentiellement le nombre de cibles pouvant intéresser l'imagerie *in vivo*. Parmi celles-ci, l'alpha-synucléine mobilise depuis quelques années la communauté scientifique et médicale de la maladie de Parkinson. En effet, cette protéine est retrouvée sous des formes agrégées dans des dépôts caractérisés par les neuropathologistes sous le nom de corps de Lewy. Si l'analogie avec les protéines amyloïdes de la maladie d'Alzheimer a ses limites, beaucoup pensent que l'imagerie *in vivo* de l'alpha-synucléine sous sa forme agrégée pathologique pourrait contribuer à une meilleure connaissance de la maladie de Parkinson, voire contribuer à affiner son diagnostic différentiel (Vernon *et al.*, 2010). Les premiers travaux des radiopharmacologues sur le ciblage TEP de l'alpha-synucléine ont débuté il y a près de 10 ans, sans encore de résultats probants aujourd'hui (Verdurand *et al.*, 2018). La principale difficulté tient à la nécessité de fixation spécifique du radiopharmaceutique entre les feuillets plissés de l'alpha-synucléine agrégée et non pas entre les feuillets des agrégats de protéines Tau ou bêta-amyloïdes, fréquemment co-localisés dans les corps de Lewy. L'autre difficulté rencontrée par les imageurs a été la progression des connaissances quant aux structures moléculaires des formes pathologiques de l'alpha-synucléine (Villar-Piqué

*et al.*, 2016). Des différences dans l'organisation tridimensionnelle des agrégats peuvent signer des formes de pathologies distinctes, compliquant la tâche d'identification d'un radiopharmaceutique spécifique. À ceci s'ajoute la difficulté de reproduire les protéines agrégées humaines, tant dans les modèles *in vitro* que dans les modèles murins (Recasens *et al.*, 2018).

### L'exploration des processus neuroinflammatoires par la neuroimagerie TEP

La neuroinflammation, qui doit être distinguée de la réponse inflammatoire classique, est de plus en plus étroitement associée à des troubles neurologiques survenant de manière aiguë (accident vasculaire cérébral ou traumatisme) mais également dans des processus neurodégénératifs chroniques (Man *et al.*, 2007; Glass *et al.*, 2010; Schain & Kreisl, 2017). Les mécanismes physiopathologiques explorés en psychiatrie évoquent également des processus neuroinflammatoires, considérés comme le lit de la maladie (Barron *et al.*, 2017). Ceci explique que la communauté de l'imagerie TEP s'intéresse de plus en plus aux processus de l'inflammation du système nerveux central, cherchant à identifier la ou les cibles moléculaires d'intérêt. L'enjeu actuel est d'avoir des outils suffisamment spécifiques permettant de mieux comprendre l'implication de la neuroinflammation dans différents processus physiopathologiques, voire de tendre vers la découverte de biomarqueurs. L'imagerie TEP au [<sup>18</sup>F]-FDG a été utilisée initialement dans plusieurs études sur l'inflammation du cerveau, les cellules gliales activées présentant un métabolisme du glucose augmenté (Backes *et al.*, 2016). Cependant, cette imagerie reste peu spécifique et peu sensible, l'incorporation cérébrale du FDG étant liée à d'autres processus biochimiques. Il a donc fallu identifier d'autres cibles plus spécifiques. Une caractéristique majeure de la neuroinflammation aiguë ou chronique est l'activation des cellules microgliales, accompagnée de l'augmentation de l'expression du récepteur périphérique des benzodiazépines (PBR), appelé dorénavant protéine 18 kDa-*translocator* (TSPO) (Veneti *et al.*, 2006), ce qui en fait une cible intéressante pour l'imagerie. Cette cible a fait l'objet d'une intense recherche menée par plusieurs équipes dans le but de permettre l'imagerie de l'expression des TSPO. Plus d'une dizaine de ligands spécifiques ont été utilisés avec succès pour des études *in vivo* dans le modèle animal et certains sur des sujets humains (Schweitzer *et al.*, 2010). Parmi eux, le [<sup>11</sup>C]PK11195, le premier radiotracer TEP de la neuroinflammation, est, plus de trente ans après son développement, toujours utilisé dans de nombreuses études (Chauveau *et al.*, 2008) et pour des explorations neurologiques (Iaccarino *et al.*, 2018). Toutefois, plusieurs limitations du [<sup>11</sup>C]PK11195 ont été soulignées, en particulier un niveau élevé de liaison non spécifique et un rapport signal/bruit relativement faible, justifiant le développement d'autres radioligands : le [<sup>11</sup>C]DAA1106, le [<sup>11</sup>C]PBR28, le [<sup>18</sup>F]DPA-714 (Scarf & Kassiou, 2011) mais complexifiant la mise en commun de résultats dans le

cadre de méta-analyses. Au-delà de la disparité des résultats précliniques et cliniques, essentiellement liée aux propriétés radiopharmacologiques distinctes des radiopharmaceutiques, se pose la question de la spécificité des images (populations cellulaires microgliales *versus* macrogliales, [Shabab et al., 2017](#)) et, *in fine*, du caractère peu spécifique de l'inflammation qui limite l'interprétation mécanistique et les perspectives thérapeutiques.

## Les enjeux à venir de la neuroimagerie moléculaire TEP

### Les radiotraceurs TEP pour mesurer de nouvelles cibles cérébrales

La neuroimagerie par TEP est née des progrès réalisés il y a une trentaine d'années dans les domaines de la physique médicale, de la biochimie et de la neuropharmacologie. Les biochimistes ont participé activement à ces développements. Ainsi, certains radiotraceurs TEP ont été au départ des précurseurs ou des analogues métaboliques utilisés dans des approches *in vitro* avant d'être adaptés à l'imagerie. Parallèlement, les pharmacochimistes et les radiochimistes développaient des structures moléculaires hétérocycliques pour les radiotraceurs candidats, principalement inspirés par les molécules utilisées en recherche neuropharmacologique, avec des voies de radiosynthèse adaptées aux contraintes radioactives. Enfin, les biomathématiciens et les radiopharmacologues ont proposé des outils d'analyse quantitative et ont interprété les images obtenues à la lumière des hypothèses biomédicales.

Bien que des centaines de mécanismes moléculaires et de cibles potentielles aient été identifiées dans le cerveau au cours des dernières décennies, il existe toujours un goulot d'étranglement entre les nombreuses molécules ciblant les récepteurs, transporteurs et enzymes et la disponibilité de leurs radiotraceurs TEP correspondants. Ainsi, près d'une centaine de sous-familles de récepteurs a été identifiée dans le système nerveux central ([Farde et al., 2018](#)) mais seulement 20 % d'entre eux ont leurs radiotraceurs TEP correspondants. L'exemple du système sérotoninergique est parlant : sur les 14 sous-familles de récepteurs, seuls quatre récepteurs peuvent être étudiés par la TEP chez l'Homme ([Billard et al., 2018](#)). De plus, la biologie et la neuropharmacologie moléculaires ont permis d'identifier un nombre croissant de protéines intracellulaires associées aux cascades biochimiques survenant en aval de l'activation réceptorielle (kinases...), mais qui restent à l'état de développement préclinique pour leur exploration cérébrale par TEP ([Wager et al., 2017](#)). En effet, la cible cérébrale TEP idéale a plusieurs caractéristiques qui ne sont pas toujours remplies par ces cibles intracellulaires : (i) elle est de préférence exprimée à des niveaux plus élevés dans les situations pathologiques que dans les situations physiologiques ; (ii) elle est fortement exprimée (pour un récepteur,  $B_{\max} > 1 \text{ nM}$ , bien qu'une faible densité puisse être détectée grâce à la haute sensibilité de la TEP) ; (iii) elle est accessible au

radiotraceur, la première barrière étant la barrière hémato-encéphalique, la seconde pouvant être la membrane cellulaire pour les cibles à localisation cytoplasmique ; (iv) la liaison à cette cible est constante pendant la durée d'acquisition TEP pour augmenter la sensibilité et le contraste ([Reynolds & Kelly, 2011](#)).

### Des radiotraceurs TEP pour mesurer la libération de neurotransmetteurs endogènes

Les hypothèses physiopathologiques en psychiatrie ont longtemps reposé sur des concepts simplifiés dont le « niveau de neurotransmetteur cérébral », entretenus par le marketing des industriels du médicament à destination des prescripteurs ; la diminution de sérotonine dans la dépression étant l'archétype ([Lacasse & Leo, 2005](#)). Si des modèles animaux de déplétion monoaminergique ont bien reproduit des manifestations « pseudo-dépressives », la réalité des fluctuations centrales des neurotransmetteurs reste difficilement accessible chez l'Homme : les dosages périphériques de neurotransmetteurs et de leurs métabolites ne reflètent pas leurs concentrations extracellulaires cérébrales et la microdialyse intracérébrale n'est utilisable chez l'Homme que dans de rares circonstances de réanimation neurologique ([Kennedy, 2013](#)). Dans ce contexte, la communauté de la neuroimagerie TEP cherche depuis plus de 20 ans à apporter des outils permettant la mesure indirecte des fluctuations de certains neurotransmetteurs ([Finnema et al., 2015](#) ; [Tyacke & Nutt, 2015](#)). En effet, dans le cadre de certains protocoles expérimentaux, la TEP peut fournir une mesure dynamique de la neurotransmission en mesurant les fluctuations aiguës des concentrations de neurotransmetteurs extracellulaires cérébraux dans le modèle animal mais surtout chez l'Homme. Cette fonction repose sur le principe de la compétition entre un certain radioligand et le neurotransmetteur correspondant ([Laruelle, 2000](#)). Plusieurs études ont proposé que la TEP, en utilisant un ligand ayant une affinité relativement faible pour le récepteur en question, pourrait permettre d'évaluer la libération d'un neurotransmetteur après manipulation pharmacologique, en comparant l'image TEP obtenue après *versus* avant celle-ci. Le premier modèle *in vitro* a porté sur la dopamine dont l'augmentation de concentration peut influencer la fixation d'un radioligand, le [ $^3\text{H}$ ] raclopride sur les récepteurs  $D_2$  ([Seeman et al., 1989](#)). Ce paradigme expérimental a été utilisé en TEP avec le [ $^{11}\text{C}$ ] raclopride ([Cumming et al., 2002](#)) pour évaluer la dynamique de fluctuations de la dopamine extracellulaire en neuropharmacologie ([Egerton et al., 2010](#)), en addictologie ([Narendran & Martinez, 2008](#) ; [Volkow et al., 2017](#)) et en neurologie (dans la maladie de Parkinson ; [Sawamoto et al., 2008](#)). Cependant, ces études ont souvent donné lieu à des résultats « sur-interprétés ». Les modifications de liaison de certains radiotraceurs permettent-elles la mesure indirecte des variations d'un neurotransmetteur ? Les études cliniques ont donné des résultats hétérogènes, limités méthodologiquement par l'absence de mesure directe du neurotransmetteur dans le cerveau. De plus,

bien que le modèle classique d'occupation prévoie une association entre les changements des niveaux de neurotransmetteurs endogènes et les changements des paramètres de liaison *in vivo* des radiotraceurs, il n'explique pas entièrement les changements de liaison des radioligands en réponse à la libération de neurotransmetteurs neuromodulateurs (Laruelle, 2000; Ginovart, 2005). La recherche d'un radiotracer TEP conçu pour mesurer les fluctuations des neurotransmetteurs est encore ouverte et controversée (Paterson *et al.*, 2010).

### Vers une imagerie des récepteurs fonctionnels ?

Tel que précisé précédemment, les radiotraceurs TEP actuellement disponibles pour l'exploration de cibles cérébrales sont essentiellement spécifiques de récepteurs cérébraux dont la grande majorité appartient aux récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Or, des études pharmacologiques *in vitro* ont montré que les RCPG, tels que les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et D<sub>2</sub>, présentent un état d'affinité élevée lorsqu'ils sont couplés aux protéines G et une faible affinité lorsqu'ils sont découplés (Emerit *et al.*, 1990; Kobilka, 1992). Les récepteurs couplés à leurs protéines G sont dans un état dit « fonctionnel » car ils sont en mesure de transmettre un signal physiologique ou pharmacologique. Des modifications du couplage des récepteurs aux protéines G pourraient être impliquées dans la pathogenèse des troubles de l'humeur (Schreiber & Avissar, 2007) ou de maladies neurodégénératives (Thathiah & de Strooper, 2011). Il est proposé que le déclin des fonctions cérébrales passe en première étape par un découplage progressif de récepteurs, avant d'aboutir à une diminution de leur densité, en lien avec un phénomène neurodégénératif. On peut également proposer que la réponse pharmacologique dirigée vers un récepteur nécessite que la majorité de sa population soit couplée, donc fonctionnelle; à l'inverse, une pharmacorésistance pourrait être liée à un pourcentage de récepteurs ciblés en état fonctionnel trop limité. Evidemment, ces mécanismes sont encore hypothétiques. Mais l'imagerie TEP pourrait tirer parti de certaines propriétés pharmacologiques pour devenir un outil d'exploration.

Ainsi, la comparaison, en TEP, de la liaison *in vivo* de l'antagoniste et de celle de l'agoniste pourrait fournir un moyen d'imagerie « fonctionnelle » des récepteurs de neurotransmetteurs (Zimmer, 2016). Le principe proposé est que les agonistes se lient préférentiellement aux récepteurs qui sont couplés aux protéines G, tandis que les antagonistes se fixent sur toute la population de récepteurs, qu'ils soient ou non couplés aux protéines G (Mongeau *et al.*, 1992; Nénonéné *et al.*, 1994). Par conséquent, la comparaison entre une liaison antagoniste (dont on pense qu'elle marque indistinctement une famille de récepteurs) et un agoniste (dont on pense qu'il marque les récepteurs couplés à la protéine G de cette famille) pourrait refléter la proportion des récepteurs fonctionnels. La majorité des radiotraceurs des récepteurs étant des antagonistes, ces derniers permettent actuellement la visualisation et la quantification de la totalité des

récepteurs ciblés, sans distinction de leur état de couplage. Le développement récent de radiotraceurs 5-HT<sub>1A</sub> agonistes a permis d'apporter les premiers éléments favorables à cette hypothèse. Ainsi, la comparaison de la fixation *in vitro* d'un agoniste 5-HT<sub>1A</sub>, le [<sup>18</sup>F]F13640, et de l'antagoniste correspondant, le [<sup>18</sup>F]MPPF, a montré des différences de fixation sur des tissus cérébraux de sujets Alzheimer, indiquant un découplage des récepteurs à des stades précoces de la pathologie, avant que l'antagoniste ne révèle une diminution de la densité totale des récepteurs, à un stade de Braak plus avancé (Vidal *et al.*, 2016). Après validation *in vivo* de ce radiotracer agoniste dans différentes espèces animales (Vidal *et al.*, 2018), une première étude chez l'Homme a été menée afin d'établir la preuve de concept de cette imagerie spécifique des récepteurs fonctionnels, c'est-à-dire couplés à leurs protéines de transduction (Colom *et al.*, 2019).

### Des radiotraceurs TEP pour mesurer la fonction de la glycoprotéine P

Un autre domaine actuel de recherche pour la neuroimagerie TEP est d'explorer les transporteurs membranaires (transporteurs à *ATP Binding Cassette*, appelés ABC) dont l'expression au niveau de la barrière hémato-encéphalique peut avoir un impact sur la biodisponibilité cérébrale de certains médicaments. Parmi les transporteurs membranaires les plus étudiés, la glycoprotéine P (P-gp) est un « transporteur d'influx » qui contrôle la pharmacocinétique et la biodisponibilité cérébrale de divers composés (Fromm, 2004). L'efflux médicamenteux à médiation P-gp a d'abord été décrit dans le domaine de l'oncologie et a été suggéré comme jouant un rôle dans les cancers multi-résistants aux thérapeutiques. Puis la P-gp a été étudiée dans diverses pathologies cérébrales telles que l'épilepsie réfractaire aux médicaments, la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer (Lee & Bendayan, 2004). La genèse de l'exploration *in vivo* des protéines de transport est liée aux premières études mettant en évidence que de nombreux radiotraceurs TEP sont des substrats pour ce transporteur d'influx cérébral, ce dernier perturbant défavorablement leur entrée dans le cerveau (Pike, 2009). Cette propriété du transporteur d'efflux de certains radiotraceurs a conduit à l'étude de la fonction du transporteur d'efflux *in vivo* grâce à des substrats de P-gp radiomarqués et permettant une imagerie TEP, la différence de fixation avant et après l'inhibition du transporteur reflétant la fonction P-gp (Kannan *et al.*, 2009). Le radiotracer le plus étudié a été le [<sup>11</sup>C]vérapamil sous forme de racémate ou d'énantiomère (Elsinga *et al.*, 2006; Ikoma *et al.*, 2006). D'autres molécules radiomarquées ont été proposées ultérieurement, tel le [<sup>11</sup>C]métoclopramide avec des propriétés radiopharmacologiques plus favorables (Tournier *et al.*, 2019). Les outils étant validés chez l'Homme sous forme de radiopharmaceutiques, tout l'enjeu est dorénavant de montrer la plus-value de cette imagerie dans différentes conditions physiopathologiques et thérapeutiques.



## La neuroimagerie TEP au service de la recherche de médicaments du SNC

L'essor de la neuroimagerie TEP a été rendu possible par la contribution de radiopharmacologues et radiochimistes qui ont rapidement créé des ponts avec la recherche et le développement (R&D) des laboratoires pharmaceutiques dans les domaines de la neuropharmacologie et de la psychopharmacologie. En effet, l'imagerie TEP a de nombreux points communs partagés avec la communauté de la *CNS drug discovery*. Tout d'abord, beaucoup de cibles cérébrales de radiotraceurs TEP sont également des cibles de médicaments du système nerveux central. Les récepteurs et transporteurs dopaminergiques et sérotoninergiques en sont les premiers exemples. Par ailleurs, l'imagerie TEP a la particularité d'être la rare technologie biomédicale qui permette une véritable recherche translationnelle, du modèle animal au patient et vice-versa, partageant les mêmes radiotraceurs et les mêmes principes de détection *in vivo* (Lancelot & Zimmer, 2010).

Ainsi, les apports moléculaires et fonctionnels des radiotraceurs TEP justifient leur utilisation dans les essais pharmacologiques précliniques et cliniques aux différentes étapes du développement d'un médicament à visée centrale (Gunn & Rabiner, 2017). En bref, l'imagerie TEP permet de documenter la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'un médicament-candidat, contribuant à la preuve de concept initiale de sa pénétration cérébrale et à la détermination de sa dose optimale chez le sujet. Tout d'abord, l'approche de PET-*microdosing* consiste à radiomarquer le médicament-candidat au carbone-11, lorsque sa structure chimique s'y prête, et suivre après administration sa distribution tissulaire, en particulier son passage intracérébral. L'imagerie TEP obtenue au moyen d'un radioligand de récepteur ou de transporteur permet (i) de visualiser la cible cérébrale qui peut être commune avec celle du médicament-candidat, (ii) d'apporter la preuve de l'occupation cérébrale du médicament mais également (iii) de déterminer la cinétique d'occupation et l'effet-dose du pourcentage d'occupation, fournissant ainsi de précieuses indications pour les futurs essais cliniques. Enfin, l'imagerie du métabolisme glucidique au [<sup>18</sup>F]FDG permet d'identifier les patterns d'activation cérébrale consécutifs à l'administration de la molécule psychotrope (Wagner & Langer, 2011). Ces apports de la neuroimagerie TEP, certes exigeante en termes d'environnement technologique et scientifique, sont particulièrement précieux pour les informations à la fois translationnelles, longitudinales et obtenues *in situ*, à l'échelle de la cible moléculaire pharmacologique (Pien *et al.*, 2005; van Gool *et al.*, 2010). Les industriels du médicament ont très rapidement perçu l'intérêt d'accéder à l'imagerie TEP aux différentes phases du développement d'un médicament à visée centrale. Certains ont même associé au cycle de la R&D, le co-développement de son radiotraceur TEP, pour la même cible cérébrale (Cross & Cruciani, 2010; Bernard-Gauthier *et al.*, 2017). En réalité, l'imagerie TEP peut être

utilisée à chaque phase de la découverte et du développement d'un médicament, en particulier dans les phases ultérieures de la présélection préclinique. La principale contrainte d'une telle approche est son débit : le *screening* par imagerie TEP n'est véritablement adapté que lorsque le nombre de candidats-médicaments restants est inférieur à dix.

Ces activités de neuroimagerie TEP ont été intégrées initialement aux centres de recherches des grandes sociétés pharmaceutiques, les *big-pharmas* ayant développé ou racheté leurs propres centres précliniques de TEP. La stratégie actuelle a évolué car au-delà des équipements (cyclotrons, laboratoires de radiochimie, caméras TEP), la neuroimagerie TEP requiert des compétences très pluridisciplinaires (radiochimie, radiopharmacologie, imagerie, biophysique, biomathématiques...) qui nécessitent souvent d'être externalisées. Les partenaires des laboratoires pharmaceutiques et des biotechs sont dorénavant essentiellement des plateformes académiques.

## Conclusions

L'imagerie moléculaire du cerveau est devenue une réalité grâce aux radiotraceurs TEP qui permettent la mesure non invasive du nombre de récepteurs et transporteurs, de leurs affinités de liaison, de protéines et voies métaboliques normales et pathologiques. À l'heure actuelle, de nombreux récepteurs cérébraux, transporteurs, enzymes extracellulaires et macromolécules intracellulaires sont des cibles potentielles pour l'imagerie moléculaire TEP. L'enjeu de la neuroimagerie TEP est dorénavant (i) d'aller au-delà de la simple cartographie cérébrale de protéines d'intérêt pour mieux profiler leurs fonctionnalités en vue de comprendre la physiopathologie moléculaire des maladies neuropsychiatriques, (ii) de faciliter la conception de biomarqueurs diagnostiques et (iii) d'accélérer le développement de nouveaux médicaments à visée centrale.

## Références

- Abbasi Gharibkandi, N., Hosseinimehr, S.J. (2019). Radiotracers for imaging of Parkinson's disease. *Eur J Med Chem*, 166, 75-89.
- Ametamey, S.M., Honer, M., Schubiger, P.A. (2008). Molecular imaging with PET. *Chem Rev*, 108, 1501-1516.
- Backes, H., Walberer, M., Ladwig, A., Rueger, M.A., Neumaier, B., Endepols, H., Hoehn, M., Fink, G.R., Schroeter, M., Graf, R. (2016). Glucose consumption of inflammatory cells masks metabolic deficits in the brain. *Neuroimage*, 128, 54-62.
- Bakota, L., Brandt, R. (2016). Tau biology and tau-directed therapies for Alzheimer's disease. *Drugs*, 76, 301-313.
- Barron, H., Hafizi, S., Andreatza, A.C., Mizrahi, R. (2017). Neuroinflammation and oxidative stress in psychosis and psychosis risk. *Int J Mol Sci*, 18, 1-13.
- Barros, L.F., Porras, O.H., Bittner, C.X. (2005). Why glucose transport in the brain matters for PET. *Trends Neurosci*, 28, 117-119.

- Baskin, A., Giannakopoulos, P., Ratib, O., Seimbille, Y., Assal, F., Perani, D., Garibotto, V. (2013). PET radiotracers for molecular imaging in dementia. *Curr Radiopharm*, 6, 215-230.
- Bernard-Gauthier, V., Collier, T.L., Liang, S.H., Vasdev, N. (2017). Discovery of PET radiopharmaceuticals at the academia-industry interface. *Drug Discov Today Technol*, 25, 19-26.
- Bernard-Gauthier, V., Lepage, M.L., Waengler, B., Bailey, J.J., Liang, S.H., Perrin, D.M., Vasdev, N., Schirmacher, R. (2018). Recent advances in  $^{18}\text{F}$  Radiochemistry: A focus on B- $^{18}\text{F}$ , Si- $^{18}\text{F}$ , Al- $^{18}\text{F}$ , and C- $^{18}\text{F}$  radiofluorination via spirocyclic iodonium ylides. *J Nucl Med*, 59, 568-572.
- Billard, T., Liger, F., Verdurand, M., Serotonin receptor imaging by  $^{18}\text{F}$ -PET, in: G. Haufe, F. Leroux (Eds.), Fluorine in life sciences: Pharmaceuticals, medicinal diagnostics, and agrochemicals, Elsevier Sci., London, 2018, pp. 459-518.
- Bloom, G.S. (2014). Amyloid- $\beta$  and tau: The trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol*, 71, 505-508.
- Cai, L., Lu, S., Pike, V.W. (2008). Chemistry with [ $^{18}\text{F}$ ]fluoride ion. *Eur J Org Chem*, 17, 2853-2873.
- Casteels, C., Lauwers, E., Bormans, G., Baekelandt, V., Van Laere, K. (2008). Metabolic-dopaminergic mapping of the 6-hydroxydopamine rat model for Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35, 124-134.
- Chauveau, F., Boutin, H., Van Camp, N., Dollé, F., Tavitian, B. (2008). Nuclear imaging of neuroinflammation: A comprehensive review of [ $^{11}\text{C}$ ]PK11195 challengers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35, 2304-2319.
- Chételat, G. (2018). Multimodal neuroimaging in Alzheimer's disease: Early diagnosis, physiopathological mechanisms, and impact of lifestyle. *J Alzheimers Dis*, 64, S199-S211.
- Chopra, A., Shan, L., Eckelman, W.C., Leung, K., Latterner, M., Bryant, S.H., Menkens, A. (2012). Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD): Evolution and progress. *Mol Imaging Biol*, 14, 4-13.
- Colom, M., Costes, N., Redouté, J., Dailler, F., Gobert, F., Le Bars, D., Billard, T., Newman-Tancredi, A., Zimmer, L. (2019).  $^{18}\text{F}$ -F13640 PET imaging of functional receptors in humans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. DOI: [10.1007/s00259-019-04473-7](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04473-7).
- Cross, S., Cruciani, G. (2010). Molecular fields in drug discovery: Getting old or reaching maturity? *Drug Discov Today*, 15, 23-32.
- Cumming, P., Wong, D.F., Dannals, R.F., Gillings, N., Hilton, J., Scheffel, U., Gjedde, A. (2002). The competition between endogenous dopamine and radioligands for specific binding to dopamine receptors. *Ann N Y Acad Sci*, 965, 440-450.
- Eckelman, W.C., Jones, A.G., Duatti, A., Reba, R.C. (2013). Progress using Tc-99m radiopharmaceuticals for measuring high capacity sites and low density sites. *Drug Discov Today*, 18, 984-991.
- Egerton, A., Shotbolt, J.P., Stokes, P.R., Hirani, E., Ahmad, R., Lappin, J.M., Reeves, S.J., Mehta, M.A., Howes, O.D., Grasby, P.M. (2010). Acute effect of the anti-addiction drug bupropion on extracellular dopamine concentrations in the human striatum: An [ $^{11}\text{C}$ ]raclopride PET study. *Neuroimage*, 50, 260-266.
- Elsinga, P.H., Hatano, K., Ishiwata, K. (2006). PET tracers for imaging of the dopaminergic system. *Curr Med Chem*, 13, 2139-2153.
- Emerit, M.B., El Mestikawy, S., Gozlan, H., Rouot, B., Hamon, M. (1990). Physical evidence of the coupling of solubilized 5-HT $_{1A}$  binding sites with G regulatory proteins. *Biochem Pharmacol*, 39, 7-18.
- Engler, H., Damian, A., Bentancourt, C. (2015). PET and the multitracers concept in the study of neurodegenerative diseases. *Dement Neuropsychol*, 9, 343-349.
- Farde, L., Plavén-Sigraý, P., Borg, J., Cervenka, S. (2018). Brain neuroreceptor density and personality traits: Towards dimensional biomarkers for psychiatric disorders. *Phil Trans R Soc B*, 373, 1744.
- Ferris, S.H., de Leon, M.J., Wolf, A.P., Farkas, T., Christman, D.R., Reisberg, B., Fowler, J.S., Macgregor, R., Goldman, A., George, A.E., Rampal, S. (1980). Positron emission tomography in the study of aging and senile dementia. *Neurobiol Aging*, 1, 127-131.
- Finnema, S.J., Scheinin, M., Shahid, M., Lehto, J., Borroni, E., Bang-Andersen, B., Sallinen, J., Wong, E., Farde, L., Halldin, C., Grimwood, S. (2015). Application of cross-species PET imaging to assess neurotransmitter release in brain. *Psychopharmacology (Berl)*, 232, 4129-4157.
- Fodero-Tavoletti, M.T., Okamura, N., Furumoto, S., Mulligan, R.S., Connor, A.R., McLean, C.A., Cao, D., Rigopoulos, A., Cartwright, G.A., O'Keefe, G., Gong, S., Adlard, P.A., Barnham, K.J., Rowe, C.C., Masters, C.L., Kudo, Y., Cappai, R., Yanai, K., Villemagne, V.L. (2011).  $^{18}\text{F}$ -THK523: A novel *in vivo* tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain*, 134, 1089-1100.
- Fowler, J.S., Wolf, A.P. (1997). Working against time: Rapid radiotracer synthesis and imaging the human brain. *Accounts Chem Res*, 30, 181-188.
- Fromm, M.F. (2004). Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci*, 25, 423-429.
- Gao, Y., Tan, L., Yu, J.T., Tan, L. (2018). Tau in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic strategies. *Curr Alzheimer Res*, 15, 283-300.
- Ginovart, N. (2005). Imaging the dopamine system with *in vivo* [ $^{11}\text{C}$ ]raclopride displacement studies: Understanding the true mechanism. *Mol Imaging Biol*, 7, 45-52.
- Glass, C.K., Saijo, K., Winner, B., Marchetto, M.C., Gage, F.H. (2010). Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*, 140, 918-934.
- Gunn, R.N., Rabiner, E.A. (2017). Imaging in central nervous system drug discovery. *Semin Nucl Med*, 47, 89-98.
- Hallidin, C., Gulyás, B., Langer, O., Farde L. (2001). Brain radioligands – state of the art and new trends. *Q J Nucl Med*, 45, 139-152.
- Heiss, W.D., Herholz, K. (2006). Brain receptor imaging. *J Nucl Med*, 47, 302-312.
- Herholz, K. (2010). Cerebral glucose metabolism in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*, 10, 1667-1673.
- Herholz, K., Ebmeier, K. (2011). Clinical amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 10, 667-670.
- Iaccarino, L., Moresco, R.M., Presotto, L., Bugiani, O., Iannaccone, S., Giaccone, G., Tagliavini, F., Perani, D. (2018). An *in vivo*  $^{11}\text{C}$ -(R)-PK11195 PET and *in vitro* pathology study of microglia activation in Creutzfeldt-Jakob disease. *Mol Neurobiol*, 55, 2856-2868.
- Ikoma, Y., Takano, A., Ito, H., Kusuhara, H., Sugiyama, Y., Arakawa, R., Fukumura, T., Nakao, R., Suzuki, K., Sahara, T. (2006). Quantitative analysis of  $^{11}\text{C}$ -verapamil transfer at the human blood-brain barrier for evaluation of P-glycoprotein function. *J Nucl Med*, 47, 1531-1537.
- Jaffer, F.A., Weissleder, R. (2005). Molecular imaging in the clinical arena. *JAMA*, 293, 855-862.
- Jovalekic, A., Bullich, S., Catafau, A., de Santi, S. (2016). Advances in A $\beta$  plaque detection and the value of knowing: Overcoming challenges to improving patient outcomes in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag*, 6, 491-497.
- Kadir, A., Nordberg, A. (2010). Target-specific PET probes for neurodegenerative disorders related to dementia. *J Nucl Med*, 51, 1418-1430.

- Kannan, P., John, C., Zoghbi, S.S., Halldin, C., Gottesman, M. M., Innis, R.B., Hall, M.D. (2009). Imaging the function of P-glycoprotein with radiotracers: Pharmacokinetics and *in vivo* applications. *Clin Pharmacol Ther*, 86, 368-377.
- Kapur, S., Phillips, A.G., Insel, T.R. (2012). Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*, 17, 1174-1179.
- Kennedy, R.T. (2013). Emerging trends in *in vivo* neurochemical monitoring by microdialysis. *Curr Opin Chem Biol*, 1, 860-867.
- Klunk, W.E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D.P., Bergström, M., Savitcheva, I., Huang, G.F., Estrada, S., Ausén, B., Debnath, M.L., Barletta, J., Price, J. C., Sandell, J., Lopresti, B.J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C.A., Långström, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 55, 306-319.
- Kobilka, B. (1992). Adrenergic receptors as models for G protein-coupled receptors. *Annu Rev Neurosci*, 15, 87-114.
- Lacasse, J.R., Leo J. (2005). Serotonin and depression: A disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Med*, 2, e392.
- Lancelot, S., Zimmer, L. (2010). Small-animal positron emission tomography as a tool for neuropharmacology. *Trends Pharmacol Sci*, 31, 411-417.
- Lane, C.A., Hardy, J., Schott, J.M. (2018). Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 25, 59-70.
- Laruelle, M. (2000). Imaging synaptic neurotransmission with *in vivo* binding competition techniques: A critical review. *J Cereb Blood Flow Metab*, 20, 423-451.
- Lee, G., Bendayan, R. (2004). Functional expression and localization of P-glycoprotein in the central nervous system: Relevance to the pathogenesis and treatment of neurological disorders. *Pharm Res*, 21, 1313-1330.
- Ma, Y., Tang, C., Chaly, T., Greene, P., Breeze, R., Fahn, S., Freed, C., Dhawan, V., Eidelberg, D. (2010). Dopamine cell implantation in Parkinson's disease: Long-term clinical and (18)F-FDOPA PET outcomes. *J Nucl Med*, 51, 7-15.
- Magistretti, P.J., Pellerin, L. (1996). The contribution of astrocytes to the <sup>18</sup>F-2-deoxyglucose signal in PET activation studies. *Mol Psychiatry*, 1, 445-452.
- Man, S., Ubogu, E.E., Ransohoff, R.M. (2007). Inflammatory cell migration into the central nervous system: A few new twists on an old tale. *Brain Pathol*, 17, 243-250.
- Miller, P.W., Long, N.J., Vilar, R., Gee, A.D. (2008). Synthesis of <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O, and <sup>13</sup>N radiolabels for positron emission tomography. *Angew Chem Int Ed*, 47, 8998-9033.
- Mongeau, R., Welner, S.A., Quirion, R., Suranyi-Cadotte, B.E. (1992). Further evidence for differential affinity states of the serotonin 1A receptor in rat hippocampus. *Brain Res*, 590, 229-238.
- Narendran, R., Martinez, D. (2008). Cocaine abuse and sensitization of striatal dopamine transmission: A critical review of the preclinical and clinical imaging literature. *Synapse*, 62, 851-869.
- Nénonéné, E.K., Radja, F., Carli, M., Grondin, L., Reader, T.A. (1994). Heterogeneity of cortical and hippocampal 5-HT<sub>1A</sub> receptors: A reappraisal of homogenate binding with 8-[<sup>3</sup>H]hydroxydipropylaminotetralin. *J Neurochem*, 62, 1822-1834.
- Okamura, N., Harada, R., Ishiki, A., Kikuchi, A., Nakamura, T., Kudo, Y. (2018). The development and validation of tau PET tracers: Current status and future directions. *Clin Transl Imaging*, 6, 305-316.
- Pagano, G., Niccolini, F., Politis, M. (2016). Imaging in Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)*, 16, 371-375.
- Paterson, L.M., Tyacke, R.J., Nutt, D.J., Knudsen, G.M. (2010). Measuring endogenous 5-HT release by emission tomography: Promises and pitfalls. *J Cereb Blood Flow Metab*, 30, 1682-1706.
- Pellerin, L., Bouzier-Sore, A.K., Aubert, A., Serres, S., Merle, M., Costalat, R., Magistretti, P.J. (2007). Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: An update. *Glia*, 55, 1251-1262.
- Phelps, M.E. (2000). Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 9226-9233.
- Phelps, M.E., Mazziotta, J.C. (1995). Positron emission tomography: Human brain function and biochemistry. *Science*, 228, 799-809.
- Pichler, V., Berroterán-Infante, N., Philippe, C., Vranka, C., Klebermass, E.M., Balber, T., Pfaff, S., Nics, L., Mitterhauer, M., Wadsak, W. (2018). An overview of PET radiochemistry, part 1: The covalent labels <sup>18</sup>F, <sup>11</sup>C, and <sup>13</sup>N. *J Nucl Med*, 59, 1350-1354.
- Pien, H.H., Fischman, A.J., Thrall, J.H., Sorensen, A.G. (2005). Using imaging biomarkers to accelerate drug development and clinical trials. *Drug Discov Today*, 10, 259-266.
- Pike, V.W. (2009). PET radiotracers: Crossing the blood-brain barrier and surviving metabolism. *Trends Pharmacol Sci*, 30, 431-440.
- Recasens, A., Ulusoy, A., Kahle, P.J., Di Monte, D.A., Dehay, B. (2018). *In vivo* models of alpha-synuclein transmission and propagation. *Cell Tissue Res*, 373, 183-193.
- Rees, G., Howseman, A., Josephs, O., Frith, C.D., Friston, K.J., Frackowiak, R.S.J., Turner, R. (1997). Characterizing the relationship between BOLD contrast and regional cerebral blood flow measurements by varying the stimulus presentation rate. *NeuroImage*, 6, 270-278.
- Reynolds, F., Kelly, K.A. (2011). Techniques for molecular imaging probe design. *Mol Imaging*, 10, 407-419.
- Rice, L., Bisdas, S. (2017). The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease - A systematic review. *Eur J Radiol*, 94, 16-24.
- Sawamoto, N., Piccini, P., Hotton, G., Pavese, N., Thielemans, K., Brooks, D.J. (2008). Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain*, 131, 1294-1302.
- Scarf, A.M., Kassioti, M. (2011). The translocator protein. *J Nucl Med*, 52, 677-680.
- Schain, M., Kreis, W.C. (2017). Neuroinflammation in neurodegenerative disorders - A Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 17, 25.
- Schirmacher, R., Wängler, B., Bailey, J., Bernard-Gauthier, V., Schirmacher, E., Wängler, C. (2017). Small prosthetic groups in <sup>18</sup>F-radiochemistry: Useful auxiliaries for the design of <sup>18</sup>F-PET tracers. *Semin Nucl Med*, 47, 474-492.
- Schreiber, G., Avissar, S. (2007). Regulators of G-protein-coupled receptor-G-protein coupling: Antidepressants mechanism of action. *Expert Rev Neurother*, 7, 75-84.
- Schweitzer, P.J., Fallon, B.A., Mann, J.J., Kumar, J.S. (2010). PET tracers for the peripheral benzodiazepine receptor and uses thereof. *Drug Discov Today*, 21-22, 933-942.
- Schwochau, K. (1994). Technetium radiopharmaceuticals - Fundamentals, synthesis, structure, and development. *Angew Chem Int Ed*, 33, 2258-2267.
- Seeman, P., Guan, H.C., Niznik, H.B. (1989). Endogenous dopamine lowers the dopamine D2 receptor density as measured by [<sup>3</sup>H]raclopride: Implications for positron emission tomography of the human brain. *Synapse*, 3, 96-97.
- Shabab, T., Khanabdali, R., Moghadamtousi, S.Z., Kadir, H.A., Mohan, G. (2017). Neuroinflammation pathways: A general review. *Int J Neurosci*, 127, 624-633.

- Shih, Y.Y., Wey, H.Y., De La Garza, B.H., Duong, T.Q. (2011). Striatal and cortical BOLD, blood flow, blood volume, oxygen consumption, and glucose consumption changes in noxious forepaw electrical stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab*, 31, 832-841.
- Soares, J.C., Innis, R.B. (1999). Neurochemical brain imaging investigations of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 46, 600-615.
- Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M.H., Patlak, C.S., Pettigrew, K.D., Sakurada, O., Shinohara, M. (1977). The [ $^{14}\text{C}$ ]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem*, 28, 897-916.
- Taddei, C., Gee, A.D. (2018). Recent progress in [ $^{11}\text{C}$ ]carbon dioxide ([ $^{11}\text{C}$ ]CO $_2$ ) and [ $^{11}\text{C}$ ]carbon monoxide ([ $^{11}\text{C}$ ]CO) chemistry. *J Labelled Comp Radiopharm*, 61, 237-251.
- Thathiah, A., De Strooper, B. (2011). The role of G protein-coupled receptors in the pathology of Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*, 12, 73-87.
- Tournier, N., Bauer, M., Pichler, V., Nics, L., Klebermass, E.M., Bamming, K., Matzneller, P., Weber, M., Karch, R., Caillé, F., Auvity, S., Marie, S., Jäger, W., Wadsak, W., Hacker, M., Zeitlinger, M., Langer O. (2019). Impact of P-glycoprotein function on the brain kinetics of the weak substrate  $^{11}\text{C}$ -metoclopramide assessed with PET imaging in humans. *J Nucl Med*, 60, 985-991.
- Tse, K.H., Herrup, K. (2017). Re-imagining Alzheimer's disease—The diminishing importance of amyloid and a glimpse of what lies ahead. *J Neurochem*, 143, 432-444.
- Tyacke, R.J., Nutt, D.J. (2015). Optimising PET approaches to measuring 5-HT release in human brain. *Synapse*, 69, 505-511.
- van Gool, A.J., Henry, B., Sprengers, E.D. (2010). From biomarker strategies to biomarker activities and back. *Drug Discov Today*, 15, 121-126.
- Venneti, S., Lopresti, B.J., Wiley, C.A. (2006). The peripheral benzodiazepine receptor (translocator protein 18kDa) in microglia: From pathology to imaging. *Prog Neurobiol*, 80, 308-322.
- Verbruggen, A., Coenen, H.H., Deverre, R., Guilloteau, D., Langstrom, B., Salvadori, P.A., Halldin, C. (2008). Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35, 2144-2151.
- Verdurand, M., Levigoureux, E., Zeinyeh, W., Berthier, L., Mendjel-Herda, M., Cadarossanesaib, F., Bouillot, C., Iecker, T., Terreux, R., Lancelot, S., Chauveau, F., Billard, T., Zimmer, L. (2018). *In silico*, *in vitro*, and *in vivo* evaluation of new candidates for  $\alpha$ -synuclein PET imaging. *Mol Pharm*, 15, 3153-3166.
- Vernon, A.C., Ballard, C., Modo, M. (2010). Neuroimaging for Lewy body disease: Is the *in vivo* molecular imaging of  $\alpha$ -synuclein neuropathology required and feasible? *Brain Res Rev*, 65, 28-55.
- Vidal, B., Sebti, J., Verdurand, M., Fieux, S., Billard, T., Streichenberger, N., Troakes, C., Newman-Tancredi, A., Zimmer, L. (2016). Agonist and antagonist bind differently to 5-HT $_{1A}$  receptors during Alzheimer's disease: A post-mortem study with PET radiopharmaceuticals. *Neuropharmacology*, 109, 88-95.
- Vidal, B., Fieux, S., Colom, M., Billard, T., Bouillot, C., Barret, O., Constantinescu, C., Tamagnan, G., Newman-Tancredi, A., Zimmer, L. (2018).  $^{18}\text{F}$ -F13640 preclinical evaluation in rodent, cat and primate as a 5-HT $_{1A}$  receptor agonist for PET neuroimaging. *Brain Struct Funct*, 223, 2973-2988.
- Villar-Piqué, A., Lopes da Fonseca, T., Outeiro, T.F. (2016). Structure, function and toxicity of alpha-synuclein: The Bermuda triangle in synucleinopathies. *J Neurochem*, 139, 240-255.
- Volkow, N.D., Wiers, C.E., Shokri-Kojori, E., Tomasi, D., Wang, G.J., Baler, R. (2017). Neurochemical and metabolic effects of acute and chronic alcohol in the human brain: Studies with positron emission tomography. *Neuropharmacology*, 122, 175-188.
- Wager, T.T., Galatsis, P., Chandrasekaran, R.Y., Butler, T.W., Li, J., Zhang, L., Mente, S., Subramanyam, C., Liu, S., Doran, A.C., Chang, C., Fisher, K., Grimwood, S., Hedde, J.R., Marconi, M., Schildknecht, K. (2017). Identification and profiling of a selective and brain penetrant radioligand for *in vivo* target occupancy measurement of casein kinase 1 (CK1) inhibitors. *ACS Chem Neurosci*, 8, 1995-2004.
- Wagner, C.C., Langer, O. (2011). Approaches using molecular imaging technology – use of PET in clinical microdose studies. *Adv Drug Deliv Rev*, 63, 539-546.
- Wagner, H.N. Jr, Burns, H.D., Dannals, R.F., Wong, D.F., Langstrom, B., Duelfer, T., Frost, J.J., Ravert, H.T., Links, J. M., Rosenbloom, S.B., Lukas, S.E., Kramer, A.V., Kuhar, M. J. (1983). Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science*, 221, 1264-1266.
- Wimo, A., Winblad, B., Aguero-Torres, H., von Strauss, E. (2003). The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 17, 63-67.
- Zimmer, L. (2016). Pharmacological agonists for more-targeted CNS radiopharmaceuticals. *Oncotarget*, 7, 80111-80112.

**Citation de l'article** : Zimmer, L. (2019). L'imagerie TEP pour une meilleure compréhension de la neurotransmission normale et pathologique. *Biologie Aujourd'hui*, 213, 109-120