

Paris, le 06 juin 2019

Information presse

Un nouveau marqueur d'athérosclérose sur les rails

Une équipe de chercheurs de l'Inserm et de l'université de La Réunion propose un nouveau traceur radioactif pour repérer les plaques d'athérome présentes dans la paroi des artères et pouvant entraîner un risque d'accident cardiovasculaire. Testée chez la souris et *ex vivo* chez l'humain, cette molécule appelée Darapladib se fixe spécifiquement à une enzyme surexprimée dans ces plaques et permet ainsi de localiser ces dernières par imagerie. Cette étude, parue dans [ACS Medicinal Chemistry Letters](#), ouvre de nouvelles perspectives dans l'élaboration d'outils de prévention clinique des accidents cardiovasculaires.

Les plaques d'athérome représentent un risque majeur d'accident cardiovasculaire. Il s'agit d'amas essentiellement composés de lipides qui se fixent dans la paroi des artères et obstruent partiellement la circulation sanguine, on parle alors d'athérosclérose. Ces plaques peuvent aussi se rompre et boucher l'artère à distance, entraînant par exemple, selon l'artère concernée, un accident cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Actuellement, le dépistage des plaques au niveau de la carotide se fait par échographie : si l'artère est obstruée à plus de 70 %, le patient est généralement opéré pour retirer le segment obstrué. Néanmoins ce critère présentant des limites, le développement d'outils complémentaires est un enjeu pour les cliniciens.

Des chercheurs de l'Inserm et de l'université de La Réunion travaillent sur l'un de ces outils potentiels : le Darapladib. Initialement, cette molécule avait été développée pour réduire le risque d'infarctus du myocarde et de mort cardiovasculaire. En exploitant sa capacité à reconnaître spécifiquement l'enzyme Lp-PLA₂ – fortement surexprimée dans les plaques d'athéromes instables – les chercheurs espéraient réussir à ralentir voire inverser le processus de formation des plaques d'athérome. Cependant la molécule n'a pas eu l'effet thérapeutique escompté. « *Cela ne remet pas en cause sa très forte affinité pour la Lp-PLA₂*, explique Olivier Meilhac, directeur de recherche Inserm responsable de l'étude, *s'en servir comme traceur au niveau de la carotide pourrait permettre de repérer des plaques à risques pour aider à prendre la décision d'opérer ou non.* »

Pour en faire un traceur visible par imagerie nucléaire (tomographie par émission de positons ou TEP), l'équipe de recherche a dû transformer la molécule originelle en molécule radioactive. C'est en effet le signal radioactif qui est détecté par la machine

et qui permet d'observer les sites de fixation du Darapladib dans l'organisme. Cette nouvelle application pour ce médicament obsolète a fait l'objet d'un brevet déposé par Inserm Transfert et l'université de La Réunion.

Les chercheurs ont ensuite testé leur Darapladib marqué radioactivement au fluor-18 en le comparant à du glucose radioactif (^{18}F -FDG) utilisé en routine pour suivre les cellules cancéreuses. Ils ont injecté l'un ou l'autre de ces produits par voie sanguine chez des souris atteintes d'athérosclérose puis ont observé les vaisseaux touchés par TEP. Ils ont constaté une concentration importante de Darapladib au niveau des plaques alors que le signal du ^{18}F -FDG était faible.

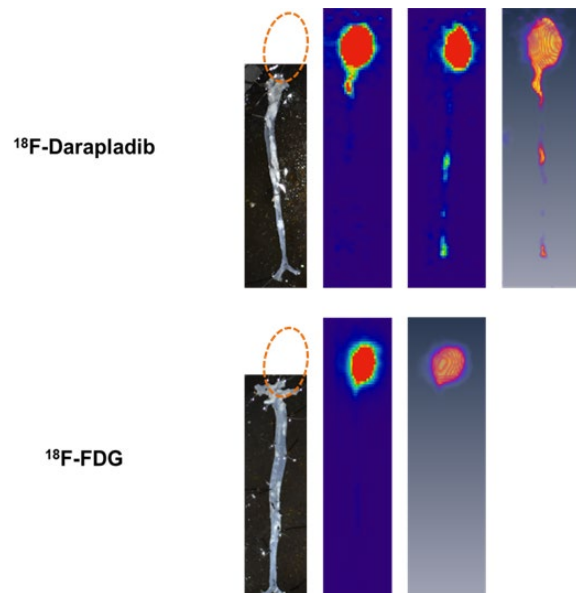


Figure 1. ^{18}F -Darapladib et ^{18}F -FDG dans des aortes et coeurs de souris KO ApoE. Le cœur a été retiré pour faciliter la dissection de l'aorte et est représenté par un cercle hachuré orange.

Puis ils ont incubé ces produits avec des fragments de carotides humaines présentant des plaques d'athéromes provenant d'interventions chirurgicales et ont observé les mêmes résultats.

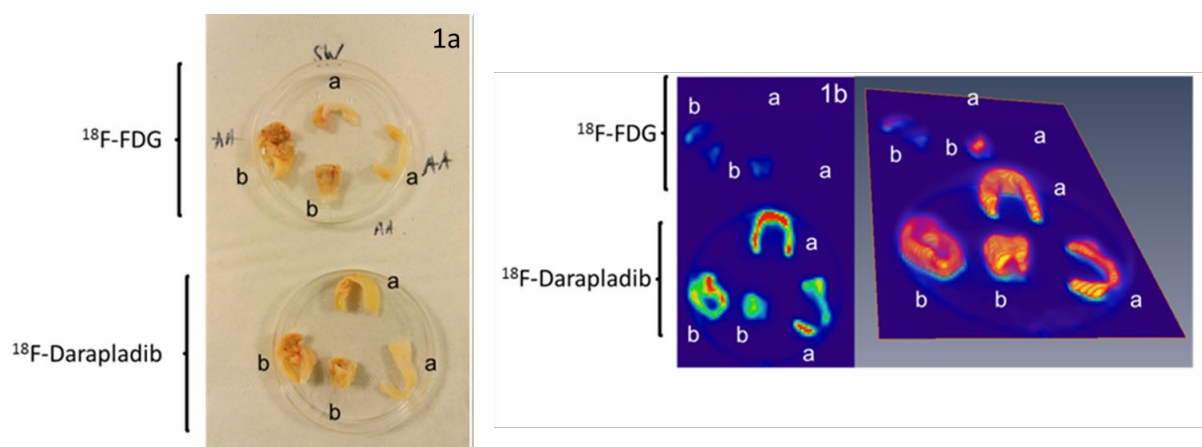


Figure 2. Accumulation *ex vivo* de ^{18}F -Darapladib comparé au ^{18}F -FDG dans des carotides humaines. 1a) clichés macroscopiques ; 1b) images TEP ; a) plaque non compliquée ; b) plaque compliquée.

Grâce à de futurs essais précliniques et cliniques, il va maintenant falloir confirmer l'intérêt de diagnostic clinique du Darapladib et vérifier si la concentration de sa cible, la Lp-PLA₂, au niveau de certaines plaques est véritablement associée au risque de rupture.

Sources

Synthesis and Automated Labeling of [¹⁸F]Darapladib, a Lp-PLA₂ ligand, as potential PET Imaging tool of Atherosclerosis

Florian Guibbal¹, Vincent Meneyrol², Imade Ait-Arsa², Nicolas Diotel¹, Jessica Patché¹, Bryan Veeren¹, Sébastien Bénard², Fanny Gimié², Jennyfer Yong-Sang¹, Ilya Khantalin³, Reuben Veerapen⁴, Emmanuelle Jestin^{1,2} and Olivier Meilhac^{1,3*}

(1) Université de La Réunion, Inserm, UMR 1188 Diabète athérombose Thérapies Réunion Océan Indien (DÉTROI), Saint-Denis de La Réunion, France

(2) CYclotron Réunion Océan Indien CYROI, 2 rue Maxime Rivière, 97490 Sainte-Clotilde

(3) CHU de La Réunion, Saint-Denis de La Réunion, France

(4) Clinique de Sainte-Clotilde, 127, Route de Bois de Nèfles, Sainte-Clotilde, Réunion, France

ACS Medicinal Chemistry Letters : <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.8b00643>

Contact chercheur

Olivier Meilhac

Directeur de recherche Inserm

Directeur de l'unité 1188 Diabète – Athérombose – Thérapies Réunion Océan Indien (DÉTROI)

T : +262 262 93 88 11

olivier.meilhac@inserm.fr

Contact presse

presse@inserm.fr

 Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)

