
Etude first-in-man d'un nouveau radiopharmaceutique TEP pour visualiser les récepteurs cérébraux 5-HT1A fonctionnels

Matthieu Colom*¹

¹Equipe Bioran; L.ZIMMER (CERMEP) – Hospices Civils de Lyon – 59 bd Pinel, 69003 Lyon, France

Résumé

Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A sont connus pour être impliqués dans les pathologies neurodégénératives et psychiatriques. Le développement de radiopharmaceutiques des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A pour la TEP (Tomographie par Emission de Positons) constitue un axe de recherche majeur pour comprendre leurs mécanismes physiopathologiques et développer d'éventuels biomarqueurs de ces pathologies.

À l'heure actuelle, il existe plusieurs radiopharmaceutiques pour l'imagerie TEP des récepteurs 5-HT1A, dont le [18F]-MPPF (Zimmer and Luxen, NeuroImage 2012). Cependant, les radiotraceurs utilisés en clinique sont tous des antagonistes. En termes de pharmacologie, ils se fixent donc sur l'ensemble des récepteurs 5-HT1A, c'est-à-dire ceux à haute affinité (couplés aux protéines G et transmettant un signal) et sur les récepteurs à basse affinité (non-couplés aux protéines G et non fonctionnels).

L'objectif de notre laboratoire est de développer le premier radiopharmaceutique agoniste des récepteurs sérotoninergiques permettant visualiser et quantifier spécifiquement les récepteurs fonctionnels couplés aux protéines G (Aznavorou and Zimmer, Neuropharmacology 2007). L'imagerie in vivo d'un radiopharmaceutique agoniste comparée à celle d'un radiopharmaceutique antagoniste permettrait de quantifier localement le statut fonctionnel des récepteurs chez des patients, leur découplage au cours de l'évolution de leur pathologie, voire au cours de leur traitement.

Une collaboration scientifique avec les laboratoires Pierre Fabre (2008) puis Neurolix Inc (2013) nous a permis d'identifier plusieurs molécules agonistes 5-HT1A, initialement utilisées comme médicaments-candidats, que nous transformons en radiotraceurs potentiels. Parmi ces molécules, l'évaluation préclinique du [18F]-F13640 a montré des résultats prometteurs pour envisager un passage à l'homme.

L'accès aux données cliniques du F13640, exploré initialement comme médicament en phase 2, et les données précliniques concluantes du [18F]-F13640 nous ont permis de constituer un dossier ANSM pour mettre en place un essai clinique d'imagerie TEP chez le volontaire sain. L'objectif est d'apporter la preuve de concept que le [18F]-F13640 se lie aux récepteurs 5-HT1A fonctionnels.

Mots-Clés: TEP, radiotraceur, 5, HT1A

*Intervenant