

8. Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3 : 431-8.
9. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444 : 1027-31.
10. Dumas ME, Barton RH, Toye A, et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver

phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 : 12511-6.

11. Gauguier D, Froguel P, Parent V, et al. Chromosomal mapping of genetic loci associated with non-insulin dependent diabetes in the GK rat. *Nat Genet* 1996; 12 : 38-43.
12. Argoud K, Wilder SP, McAteer MA, et al. Genetic control of plasma lipid levels in a cross derived from

normoglycaemic Brown Norway and spontaneously diabetic Goto-Kakizaki rats. *Diabetologia* 2006; 49 : 2679-88.

13. Rogner UC, Avner P. Congenic mice: cutting tools for complex immune disorders. *Nat Rev Immunol* 2003; 3 : 243-52.
14. Gilgimesh S, Kapranci JC. La compassion et le chacun-pour-soi : deux volets d'un même QTL. *Med Sci (Paris)* : 2007; 23 : 445-6.

NOUVELLE

Dépister la rupture de plaque : rêve ou réalité ?

Fabien Hyafil, Jean-Christophe Cornily, Zahi A. Fayad

Malgré les progrès thérapeutiques récents, les complications de l'athérosclérose (infarctus du myocarde, mort subite, accidents vasculaires cérébraux) restent la première cause de mortalité dans les pays industrialisés. L'athérosclérose se caractérise par une infiltration progressive de la paroi des artères aboutissant au développement de plaques constituées d'un cœur athéromateux (mélange de dépôts lipidiques, nécrotiques et de cellules inflammatoires) recouvert d'une chape fibreuse. L'angiographie permet d'évaluer les plaques d'athérosclérose indirectement par le degré de rétrécissement de la lumière artérielle qu'elles engendrent. Cette technique permet de détecter les rétrécissements critiques des artères qui entraînent un défaut de perfusion des tissus myocardiques d'aval et, si besoin, de les traiter par une dilatation avec un ballon ou par un pontage coronaire. En revanche, elle ne permet pas de prédire le risque de survenue d'un infarctus du myocarde chez un patient. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques aboutissant à un infarctus du myocarde a permis d'expliquer ce paradoxe. En effet, de façon similaire à un abcès, une plaque d'athérosclérose

peut se rompre brutalement dans la lumière artérielle [1]. La mise en contact du sang circulant avec le cœur athéromateux présent au sein des plaques va provoquer la formation d'un thrombus pouvant occlure l'artère et aboutir à un infarctus du myocarde. Les plaques d'athérosclérose rompues se caractérisent plus par leur contenu biologique que par le degré de rétrécissement artériel qu'elles engendrent [2]. Les plaques d'athérosclérose ayant les mêmes caractéristiques que ces plaques rompues sont considérées comme des plaques « à haut risque », susceptibles de se rompre et d'engendrer un infarctus du myocarde [3, 9]. Ces plaques « à haut risque » comportent le plus souvent un volumineux noyau athéromateux recouvert d'une fine chape fibreuse qu'accompagne une importante infiltration par des cellules inflammatoires, principalement des macrophages. Les macrophages semblent jouer un rôle important dans la rupture des plaques et dans la formation d'un thrombus [4]. En effet, ces cellules sécrètent d'importantes quantités d'enzymes protéolytiques capables de dégrader le collagène formant la chape fibreuse, ainsi que des facteurs pro-thrombotiques favorisant la formation d'un

F. Hyafil : Translational and Molecular Imaging Institute, Mount Sinai School of Medicine, One Gustave L. Levy Place, New York, NY 10029, États-Unis. Inserm U698 et Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Département de Cardiologie, Hôpital Bichat, 46, rue Henri Huchard, 75018 Paris, France.

J.C. Cornily : Département de Cardiologie, CHU de la Cavale Blanche, Boulevard Tanguy Prigent, 29609 Brest Cedex, France.

jean-christophe.cornily@chu-brest.fr

Z.A. Fayad : Translational and Molecular Imaging Institute, Mount Sinai School of Medicine, One Gustave L. Levy Place, New York, NY 10029, États-Unis.

thrombus en cas de rupture [5]. Il serait d'un intérêt clinique majeur de détecter par imagerie ces plaques d'athérosclérose à haut risque évolutif afin de pouvoir identifier plus précocement les patients susceptibles de développer un infarctus du myocarde [6].

Le scanner à rayons X est actuellement la seule technique d'imagerie permettant d'atteindre les résolutions spatiale et temporelle nécessaires à l'imagerie des artères coronaires, et de détecter avec une précision croissante les plaques d'athérosclérose coronaires [7]. Il s'agit maintenant d'identifier, parmi ces plaques d'athérosclérose, celles qui présentent un risque de rupture. Les agents de contraste conventionnels sont de petites molécules solubles détectables au scanner grâce à leur contenu en iode qui absorbe les rayons X. Dans un travail récemment publié [8], nous avons



évalué le N1177, un nouvel agent de contraste composé de nanoparticules de 150 à 400 nanomètres de diamètre formées de cristaux d'iode recouverts d'une couche de lipides (Figure 1A). Nous avons exploré, dans un modèle de plaques d'athérosclérose induites dans l'aorte de lapin, la capacité de ce nouvel agent de contraste à détecter en scanner les macrophages infiltrant ces plaques d'athérosclérose. Nous avons d'abord confirmé la capture du N1177 par les macrophages *in vitro*. Nous avons mesuré la quantité d'iode captée par les macrophages et déterminé que cette quantité était presque cent fois supérieure avec le N1177 à celle qui est captée avec un agent de contraste conventionnel (Figure 1B). Nous avons ensuite étudié la localisation du N1177 *in vivo*

après son injection intraveineuse à des lapins. Cinq minutes après l'injection, le N1177 était localisé principalement dans la lumière des vaisseaux et permettait d'obtenir une angiographie artérielle et veineuse de très bonne qualité en scanner (Figure 1C). Deux heures après l'injection, le N1177 n'était plus détectable dans la lumière artérielle et avait été entièrement capté par les macrophages du foie et de la rate (Figure 1D). Nous avons donc choisi ce délai pour détecter la présence de macrophages dans les plaques d'athérosclérose. Nous avons ensuite induit des plaques d'athérosclérose dans les aortes de lapins par l'association d'un régime hyperlipidémique et d'abrasions endothéliales réalisées à l'aide d'un ballon. Ce modèle permet d'obtenir des plaques

d'athérosclérose riches en macrophages et d'une taille proche des plaques d'athérosclérose coronaire chez l'homme. Deux heures après l'injection de N1177, nous avons détecté une augmentation significative du contraste dans les plaques d'athérosclérose en scanner qui correspondait à l'accumulation d'iode (Figure 1E). Ce rehaussement de contraste n'était pas détecté après injection d'un agent de contraste conventionnel. Nous avons ensuite visualisé par microscope électronique dans ces macrophages de nombreux cristaux d'iode identiques à ceux présents dans le N1177. Finalement nous avons confirmé par histologie que l'intensité du signal mesuré dans les plaques d'athérosclérose en scanner corrélait avec la présence de nombreux macrophages en histologie. Nous avons ainsi démontré dans ce travail la possibilité de détecter par le scanner les macrophages dans les plaques d'athérosclérose de lapins.

En conclusion

les phénomènes biologiques impliqués dans la rupture des plaques d'athérosclérose restent encore mal compris. Le développement de techniques d'imagerie permettant de détecter et de suivre de manière non invasive l'évolution de la composition des plaques d'athérosclérose devraient aider à mieux identifier les cellules ou molécules impliquées dans la rupture des plaques. Le scanner avec le N1177 est une technique prometteuse pour la détection des macrophages dans les plaques d'athérosclérose coronaires et permettrait ainsi de mieux préciser le rôle de ces cellules dans la rupture des plaques et la survenue d'un infarctus du myocarde. Les applications potentielles du scanner avec le N1177 ne sont cependant pas limitées à l'imagerie des plaques d'athérosclérose. En effet, les macrophages sont impliqués dans de nombreuses pathologies infectieuses, inflammatoires et tumorales. Cette technique pourrait offrir de nouveaux

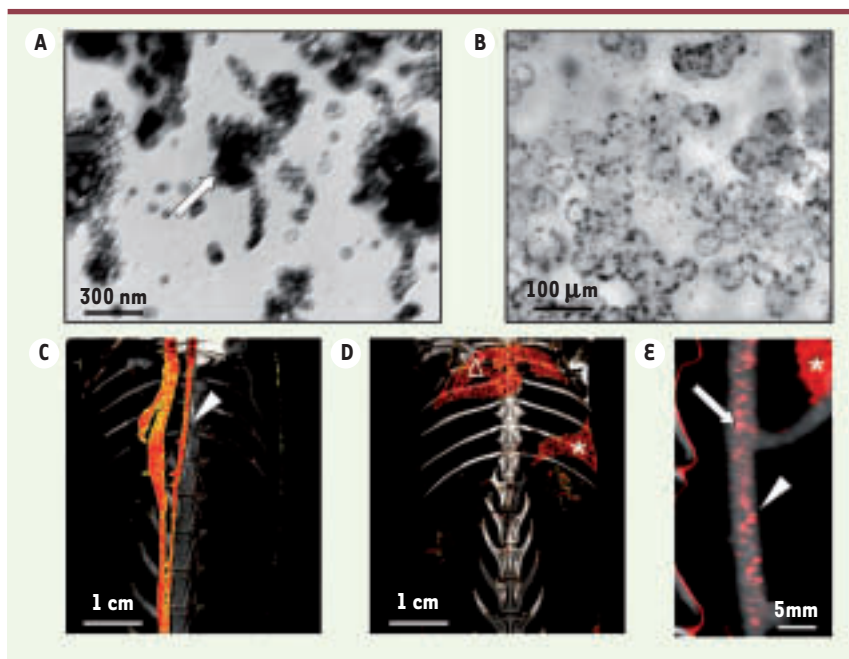


Figure 1. Composition du N 1177 et comportement *in vivo*. **A.** En microscopie électronique, le N1177 apparaît composé d'un cœur formé de cristaux d'iode (flèche blanche) recouvert de lipides. **B.** Le N1177 est capté en grande quantité par les macrophages *in vitro*. **C.** Cinq minutes après l'injection intraveineuse de N1177 chez un lapin normal, l'agent de contraste est localisé dans la lumière artérielle permettant d'obtenir une angiographie de l'aorte (pointe de flèche blanche) et de la veine cave inférieure en scanner. **D.** Deux heures après l'injection, le N1177 se concentre dans les organes riches en macrophages tels que la rate (*) et le foie (Δ). **E.** Chez un lapin présentant des plaques d'athérosclérose dans l'aorte, nous avons détecté l'accumulation de N1177 (flèche blanche) dans les plaques d'athérosclérose riches en macrophages de l'aorte (pointe de flèche blanche).

outils diagnostiques et pronostiques pour l'ensemble de ces maladies. De plus, au lieu de cristaux d'iode, la plateforme utilisée dans ce travail pourrait être utilisée pour transporter des molécules thérapeutiques (antibiotiques, anti-tumoraux, anti-inflammatoires) dans des tissus riches en macrophages afin d'augmenter l'efficacité et limiter la toxicité liée à la diffusion systémique de ces molécules. ♦

Detecting patients at risk of developing an acute myocardial infarction: dream or reality?

RÉFÉRENCES

1. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001 ; 104 : 365-72.
2. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 : C13-8.
3. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, et al. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 937-54.
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002 ; 105 : 1135-43.
5. Mallat Z, Tedgui A. Apoptose et syndromes coronariens aigus. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 298-303.
6. Fuster V, Fayad ZA, Moreno PR, et al. Atherothrombosis and high-risk plaque. Part II: approaches by noninvasive computed tomographic/magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 1209-18.
7. Leber AW, Becker A, Knez A, et al. Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 : 672-7.
8. Hyafil F, Cornily JC, Feig JE, et al. Noninvasive detection of macrophages using a nanoparticulate contrast agent for computed tomography. *Nat Med* 2007 ; 13 : 636-41.
9. Caligiuri G. Rôle de l'immunité dans l'athérosclérose et les syndromes coronariens aigus. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 175-81.

NOUVELLE

Corrélat neuronal de la capacité hédonique Un marqueur de vulnérabilité aux maladies psychiatriques ?

Philippe-Olivier Harvey, Martin Lepage

Départements de psychiatrie, de neurologie et neurochirurgie, Université McGill, Institut universitaire en santé mentale Douglas, Pavillon Frank B. Common, 6875, boulevard LaSalle, Montréal, Québec, H4H 1R3 Canada.
martin.lepage@mcgill.ca
philippe-olivier.harvey@douglas.mcgill.ca

► La nature même du diagnostic psychiatrique, fondé sur la détection d'un ensemble de symptômes, favorise une hétérogénéité symptomatique parmi les groupes de patients. Une telle hétérogénéité se traduit par une variabilité interindividuelle notable des corrélats neuronaux mesurés lors d'une étude de neuro-imagerie. Les conséquences se manifestent à la fois par le masquage de certaines anomalies spécifiques à un sous-type de patients et par des résultats scientifiques variables voire contradictoires obtenus via différentes études. Par exemple, bien qu'une altération des interactions cortico- limbiques soit généralement observée chez les patients déprimés, il a également été proposé que des anomalies affectant les ganglions de la base ou encore les cortex prémoteur et

préfrontal latéral soient propres au sous-type dépressif mélancolique. De plus, certains symptômes cliniques semblables sont observés dans plusieurs maladies psychiatriques : cette situation complique donc le repérage et la signification attribuée à des altérations cérébrales particulières à chacune des maladies. En complémentarité avec l'approche diagnostique usuelle, l'approche symptomatique en neuro-imagerie pourrait permettre de mieux caractériser les groupes de patients et d'identifier des anomalies cérébrales liées à une vulnérabilité à développer un trouble psychiatrique. L'étude des corrélats neuronaux de l'anhédonie (réduction de la capacité à ressentir du plaisir) représente un exemple intéressant de l'approche symptomatique. L'anhédonie peut être observée à la fois chez

des personnes ne souffrant d'aucun trouble psychiatrique et chez certains patients dépressifs, psychotiques ou sujet à un abus de drogue ou d'alcool [1, 2, 11, 12]. La capacité à ressentir le plaisir est souvent estimée à l'aide de l'échelle révisée d'anhédonie physique de Chapman (PAS - L.J. Chapman, J.P. Chapman - test non publié, 1978) [1]. La PAS est un auto-questionnaire comprenant 61 affirmations telles que « On surestime beaucoup la beauté des couchers de soleil » ou « J'apprécie souvent une bonne et chaleureuse poignée de mains ». Le sujet doit répondre « vrai ou faux » à chacune des affirmations et le score d'anhédonie physique est ensuite comptabilisé. La PAS a été validée dans plusieurs pays (notamment la France, les États-Unis et l'Allemagne) et constitue l'une des échelles les