

Dossiers d'actualités

Recherche cardiovasculaire et diabète



POLE SANTE PARISIEN

n°9 - Juin 2008

SOMMAIRE

1. Un panorama des innovations cardiovasculaires en Ile-de-France

Riche d'un important tissu académique et hospitalier, l'Ile-de-France développe des innovations variées allant d'imagerie aux prothèses intravasculaires, de l'immunothérapie à la thérapie cellulaire. Seul hic, les entreprises de biotechnologies sont encore peu nombreuses dans ce domaine.

2. Paris lance son Centre de recherche cardiovasculaire

Le centre de recherche cardiovasculaire de l'hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), à Paris, va ouvrir ses portes fin 2008. Entretien avec son directeur, Alain Tedgui, chercheur, pour quelques mois encore, de l'unité 689 de l'Inserm, au Centre de recherche cardiovasculaire Inserm Lariboisière.

3. Atérovax : une start-up contre l'athérosclérose

Voilà seulement dix ans, parler de mécanismes inflammatoires pour caractériser la genèse de l'athérosclérose, la maladie vasculaire à l'origine des infarctus du myocarde, aurait fait sourire plus d'un cardiologue. A Paris, une jeune pousse issue de travaux académiques en a fait son credo, et s'est lancée à l'assaut de cette forteresse avec deux projets complémentaires.

4. L'imagerie moléculaire de l'athéromatose : le projet ATHIM

Le projet d'imagerie de l'athérosclérose de Medicen Paris Région, ATHIM, arrive à son terme cette année après trois années de travail collaboratif. Voyons où nous en sommes...

5. La modélisation et la simulation cardiovasculaires

Pour comprendre les mécanismes des maladies cardiovasculaires on ne peut se contenter d'expériences réalisées sur des animaux, d'observations en imagerie, ou d'analyses post-mortem. La modélisation mathématique des phénomènes et leur simulation sur ordinateur sont aujourd'hui tout aussi primordiales.

6. Insuffisance aortique : réparer la valve ou la remplacer par une prothèse ?

De nouveaux dispositifs médicaux à base de matériaux biocompatibles permettent aujourd'hui de réparer des éléments fonctionnels vitaux du cœur, les valves cardiaques. Mais ces techniques chirurgicales de pointe demandent à être évaluées. Exemple avec le cas du traitement de l'insuffisance de la valve aortique.

7. ObeTherapy : la voie des « gènes maigres »

Pour s'attaquer à l'obésité et à ses conséquences cardiovasculaires et métaboliques, la société ObeTherapy s'est intéressée à des maladies rares dans lesquelles une mutation génétique induit une maigreur. Explications...

8. La thérapie cellulaire du diabète

De récents résultats rendent un peu moins utopiques les perspectives de thérapie du diabète par des greffes de cellules. Une autre piste, l'activation des capacités régénératrices du pancréas, prend aussi de la consistance.

9. Ilots de Langerhans : les difficultés de la greffe

Plusieurs équipes hospitalières parisiennes se sont regroupées pour greffer des îlots de Langerhans issus de pancréas à des malades diabétiques. Mais la tâche se révèle ardue.

10. Sites Internet

1. Un panorama des innovations cardiovasculaires en Ile-de-France

Riche d'un important tissu académique et hospitalier, l'Ile-de-France développe des innovations variées allant de l'imagerie aux prothèses intravasculaires, de l'immunothérapie à la thérapie cellulaire. Seul hic, les entreprises de biotechnologies sont encore peu nombreuses dans ce domaine.

Eric Mallard et Denis Le Bouteiller,
Innovaction, Garches : www.innovaction.fr

Le nombre de patients atteints de dysfonctionnements du système cardiovasculaire ne cesse d'augmenter, notamment à cause du diabète et de l'obésité. En 2003, la prévalence de l'hypertension dans les pays industrialisés était de l'ordre de 22 %, tandis que celle des dyslipidémies atteignait 43 % **(1)**.

Le domaine cardiovasculaire a connu pourtant, depuis quarante ans, date d'apparition des bêtabloquants, de grandes avancées thérapeutiques, qui ont mené au développement de nombreuses molécules appartenant à plusieurs grandes classes thérapeutiques :

- les anti-hypertenseurs et les hypolipémiants, traitements chroniques des facteurs de risque ;
- les anti-thrombotiques pour le traitement des accidents thrombovasculaires ;
- les autres thérapies cardiaques pour le traitement des arythmies, des insuffisances cardiaques et des angines de poitrine.

Une course d'obstacles

Il devient aujourd'hui difficile de découvrir de nouvelles molécules thérapeutiques. Les essais cliniques coûtent cher (de larges cohortes de patients sont nécessaires pour montrer un bénéfice thérapeutique) et la concurrence, existante et en développement, demeure très importante. Ainsi, dix-neuf produits étaient en développement clinique pour le traitement post-infarctus du myocarde en 2005 **(2)**. Il est souvent plus intéressant de développer des molécules analogues aux existantes (les « *me too* »), comme le montre le nombre de statines sur le marché des hypolipémiants (il y en a sept !).

Néanmoins, en France, plusieurs biotechs se sont lancées dans le développement de nouvelles molécules pour traiter certaines pathologies cardiométaboliques :

- Cerenis (Toulouse) cherche à développer des thérapies innovantes modulant le HDL, le « bon cholestérol » chargé d'éliminer le « mauvais » (famille d'agonistes de PPAR delta) **(3)**.
- NicOx (Nice) possède dans son portefeuille de médicaments donneurs d'oxyde nitrique un anti-hypertenseur, en phase I de développement en collaboration avec Merck & Co, ainsi qu'un dérivé de statine au stade préclinique pour les dyslipidémies **(4)**.
- Genfit (Lille) possède un pipeline bien garni de produits, avec notamment une molécule en phase II pour le traitement des dyslipidémies, et dont les premiers résultats sont encourageants **(5)**.

En région parisienne, alors que la R&D de nouvelles molécules en cardiovasculaire est prise en charge par les pharmas et « mid-pharmas » (Sanofi, Servier, Ipsen...), il existe un certain

nombre d'initiatives innovantes qui touchent au diagnostic, à la chirurgie, au développement de nouvelles approches thérapeutiques. Elles impliquent différents acteurs, depuis les biotechnologies jusqu'aux équipes hospitalières.

Imagerie : de l'IRM...

Le diagnostic des accidents cardiovasculaires est un domaine où d'importants progrès sont réalisés, notamment en ce qui concerne les équipements permettant des analyses non invasives. Par exemple, le coroscaner (scanner des coronaires) connaît aujourd'hui un développement accéléré et pourrait concurrencer la coronarographie d'ici quelques années. La coronarographie est un examen invasif, pratiqué sous anesthésie, et utilisé pour visualiser les artères coronaires via une technique de radiographie aux rayons X et l'injection d'un produit de contraste iodé. Les atouts du coroscaner sont son caractère relativement peu invasif et la possibilité d'obtenir des images tridimensionnelles, grâce à des logiciels de reconstruction de plus en plus puissants.

Différentes approches innovantes développées en région parisienne ambitionnent d'améliorer certains diagnostics. Pendant longtemps, on a mesuré le degré de rétrécissement (sténose) de la lumière de l'artère carotide grâce à différentes techniques (artériographie, échographie...). A la suite d'un premier accident vasculaire cérébral (AVC), cette mesure permet de savoir si le patient doit être opéré de la carotide afin de supprimer la plaque d'athérome à l'origine de l'AVC et éviter ainsi une récurrence. Or la décision d'opérer est difficile à prendre en cas de rétrécissement plus modéré, cause de plus d'un tiers des AVC. Une meilleure caractérisation des plaques d'athérosclérose permettrait d'identifier les plaques relativement stables de celles qui sont susceptibles de se détacher et de causer un accident.

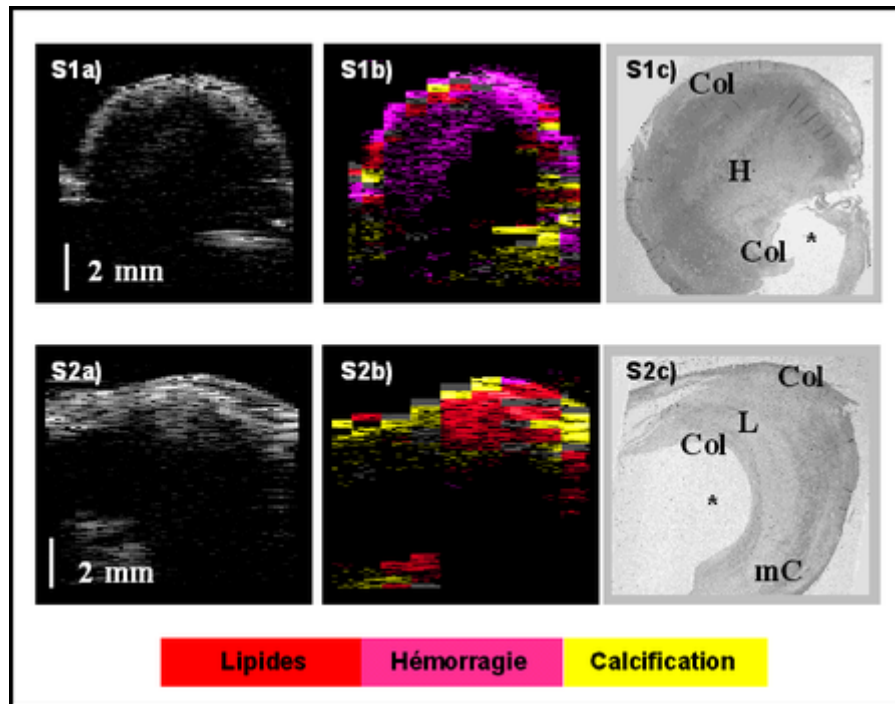
Catherine Oppenheim, neuroradiologue à l'hôpital Sainte-Anne au sein du groupe de Jean-François Meder **(6)**, a développé une technique de visualisation des plaques d'athérome en imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM, utilisé notamment pour le diagnostic des accidents ischémiques transitoires (AIT) au niveau du cerveau, pourrait permettre aussi de mieux caractériser les composants des plaques d'athérome (chape fibreuse, cœur lipidique, infiltrat leucocytaire...). De plus, cette caractérisation peut être améliorée par l'utilisation de produits de contraste qui permettent d'obtenir une image moléculaire de la plaque : nanoparticules de fer captés par les macrophages, anticorps dirigés contre certaines molécules d'adhérence...

A Paris, l'équipe de Jean-François Toussaint (Centre de recherche des Cordeliers, et Pôle « Imagerie et explorations fonctionnelles », Hôtel-Dieu) y prend une part active **(7)**. C'est aussi l'enjeu du projet ATHIM (Imagerie moléculaire de l'athéromatose) mené dans le cadre du pôle de compétitivité Medicen Paris Région, financé à hauteur d'un million d'euros et qui devrait se terminer fin 2008. Ce projet est un bel exemple de collaboration entre une société bien établie et leader dans son domaine (Guerbet), une biotech spécialisée en imagerie (Mauna Kea) **(8)** et des équipes de recherche scientifique et hospitalière de renom (*voir l'article sur ATHIM dans ce dossier*). La société Guerbet, installée depuis quatre-vingts ans en région parisienne, est spécialisée dans le développement et la commercialisation d'agents de contraste **(9)**.

... aux ultrasons

Face aux ondes électromagnétiques, les ultrasons ne sont pas en reste. En effet, en parallèle de l'approche par IRM, une équipe du laboratoire d'imagerie paramétrique **(10)** (Université Pierre et Marie Curie) s'est focalisée sur des techniques d'imagerie ultrasonore et

a mis au point des méthodes acoustiques pour caractériser cette même plaque. Cette équipe développe aussi des produits de contraste adaptés aux ultrasons. De nombreuses pathologies (i.e. tumorales, artérielles) peuvent entraîner une modification du flux sanguin d'un organe. La quantification de la réponse ultrasonore de microbulles de gaz injectées dans le système vasculaire permet l'évaluation de la perfusion et la détection d'éventuelles anomalies.



*Imagerie paramétrique ultrasonore dédiée à la caractérisation non invasive de la structure des plaques d'athérome, ici dans deux segments S1 et S2 de la carotide. Col : chape de collagène, H : hémorragie intraplaque, L : centre lipidique, mC : microcalcifications
© Laboratoire d'imagerie paramétrique, Université Pierre et Marie Curie,
<http://www.labos.upmc.fr/lip/>*

Signalons enfin que les ultrasons ne sont pas utiles qu'en imagerie. La société parisienne Theraclion (11) est spécialisée dans le développement des « Ultrasons focalisés de haute intensité » (HiFu), alternative à la chirurgie pour certaines pathologies. Bien que les domaines d'applications concernent pour l'instant le traitement des nodules thyroïdiens et des varices vasculaires, il est envisageable que cette technique puisse aider au transfert de vecteurs en thérapie génique vasculaire ou aux ablations épicaudiales.

La chirurgie : robots et prothèses

La chirurgie cardiovasculaire a été transformée lorsque les robots et les modélisations informatiques lui ont permis d'optimiser les gestes sur des organes en mouvement. Le professeur Daniel Loisançe (hôpital Henri Mondor à Créteil) est un des précurseurs de la chirurgie cardiaque assistée par ordinateur. Il a été l'un des premiers à essayer en 2000 le système Da Vinci, développé par la société californienne Intuitive Surgicall (12), dont le bureau européen est à Saint-Germain-en-Laye. Cette machine complexe permet une vision interne en trois dimensions rendue à l'aide de deux caméras, et est munie d'un poignet articulé pour effectuer les gestes techniques à l'intérieur du corps du patient. L'ensemble est manipulé à distance par un chirurgien dont les gestes sont reproduits en temps réel par un ordinateur ultra-puissant.

Bien que la France possède des praticiens de renommée mondiale, il faut cependant reconnaître qu'elle n'est pas un acteur industriel majeur dans le domaine de la robotique médicale. En 2002, 93 % du chiffre d'affaires des services et produits en robotique médicale réalisés en Ile-de-France provenaient des Etats-Unis et du Japon.

L'innovation concerne aussi les stents. Le stent est un petit ressort glissé dans une cavité naturelle humaine pour la maintenir ouverte. Il est essentiellement utilisé dans des artères au cours d'une angioplastie (dilatation d'une artère rétrécie à l'aide d'un ballon). Le principal inconvénient de cette technique est le taux important de resténose, c'est-à-dire de récurrence du rétrécissement (près de la moitié des cas). Il fait donc l'objet d'approches innovantes.

La société Medtronic (Minneapolis, filiale France : Boulogne-Billancourt), spécialisée dans le traitement des affections cardiaques, est bien implantée à Paris, et a régulièrement bénéficié du dynamisme des équipes médicales françaises pour développer, en partenariat avec elles, des thérapies innovantes. Ses chercheurs ont conçu le système Endeavor **(13)**, premier système en alliage à base de cobalt sur le marché des stents à libération de principe actif. Ces derniers sont recouverts de médicament, et se sont avérés être supérieurs aux stents métalliques nus conventionnels pour réduire la resténose. Endeavor a été approuvé par la FDA le 1^{er} février 2008, une première depuis 2004 dans ce domaine.



*Le stent Endeavor de Medtronic sur un ballonnet d'angioplastie
© Medtronic, Inc.*

A Noisy le Roi (Yvelines), la société Arterial Remodeling Tehnologies (ART), créée en 2003 avec le soutien du CNRS, de l'Inserm, de l'Université Paris Descartes et de la Cleveland Clinic Foundation, développe des stents biocompatibles constitués de polymères biodégradables à base d'acides lactiques (PLA), qui stimulent le remodelage artériel naturel avant de se résorber **(14)**.

Soulignons aussi l'originalité du stent « Genous Bio-engineered R » développé par OrbusNeich (Hong Kong) **(15)** : il est recouvert d'anticorps (anti-CD34), afin de capter les précurseurs des cellules endothéliales et de former ainsi une couche cellulaire capable de limiter le phénomène de sténose et d'accélérer la cicatrisation. Ce stent, testé dans plusieurs essais cliniques dont les résultats sont en cours de publication, se pose comme une véritable alternative aux stents à libération de principe actif.

Des tissus animaux aux biomatériaux

Les prothèses vasculaires font aussi l'objet d'innovations. Les prothèses synthétiques, conçues avec du Dacron, ne fonctionnent que pour les remplacements d'artères de diamètre important (au moins 6 mm). Une alternative consiste à concevoir le raccord avec des biomatériaux. L'Ile-de-France est depuis longtemps une région pionnière dans l'utilisation des matériaux d'origine biologique en médecine cardiovasculaire. Rappelons qu'en 1968, l'équipe parisienne d'Alain Carpentier est parvenue à greffer chez l'homme une « bioprothèse » de valve cardiaque d'origine porcine (*voir l'article « Insuffisance aortique : réparer la valve ou la remplacer par une prothèse ? »*).

A l'hôpital Bichat, l'équipe de Didier Letourneur (Inserm U698), spécialisée en bioingénierie des polymères cardiovasculaires, développe des prothèses de taille bien inférieure (2 mm de diamètre interne), conçue à partir de polysaccharides. Le travail porte d'abord sur des polymères polysaccharidiques biodégradables, sous forme de disques ou de tubes de différents diamètres. Seconde étape, la surface du matériau est colonisée avec des cellules, et en augmentant la porosité du polymère, on peut faire en sorte que celles-ci colonisent l'intérieur du matériau. Ces prothèses ont été testées avec succès chez le rat. Outre leur utilisation vasculaire, ces matériaux ont des applications en culture cellulaire 3D et pour le transport des cellules et des organes, pour lesquelles l'unité Inserm 698 a déposé plusieurs brevets.

L'immunothérapie doit faire ses preuves

A l'image du cancer, il est intéressant de souligner qu'aujourd'hui, en parallèle des approches classiques qui ont permis de mettre sur le marché les médicaments existants, de nouvelles approches (immunothérapie, thérapie cellulaire, thérapie génique,...) sont en train d'investir la sphère cardiovasculaire.

En plein boom dans l'immunothérapie du cancer, les anticorps monoclonaux peinent à faire leur preuve. Un seul produit est sur le marché : il s'agit de l'Abciximab, fabriqué par Centocor et distribué par Eli Lilly sous le nom commercial ReoPro, un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, utilisé pendant et après des interventions telles que l'angioplastie et la pose d'un stent. Le pexelizumab (Alexion Pharmaceuticals) n'a pas montré d'efficacité en traitement adjuvant de l'infarctus aigu du myocarde. Un anti-facteur VII (TB-402, ThromboGenics) pour le traitement des thromboses va entrer en phase IIa au dernier trimestre 2008.



Vers un vaccin contre l'hypertension ?

En parallèle, des projets de vaccination voient le jour. La biotech suisse Cytos Biotechnology **(16)** développe un vaccin visant à produire des anticorps dirigés contre l'angiotensine II (une hormone qui augmente la pression sanguine), pour le traitement de l'hypertension. Le produit est actuellement en phase II.

Une autre approche vise à inverser le phénomène d'inflammation caractéristique de l'athérosclérose. A Paris, à partir des travaux de l'équipe d'Alain Tedgui et Ziad Mallat, au Centre de recherche cardiovasculaire Lariboisière (Inserm), Aterovax, créée en 2006, développe un biomarqueur de l'inflammation et une stratégie immunothérapeutique qui

stimulerait spécifiquement les lymphocytes T régulateurs au niveau des plaques d'athérome, provoquant ainsi une réponse anti-inflammatoire et une diminution de l'infiltrat immunitaire responsable de la déstabilisation de cette plaque **(17)**. Aterovax est financé notamment par la SGAM Private Equity, via un Fonds commun de placement à risque (FCPR) dédié au domaine cardiovasculaire, le SEFTI (Specialized European Fund for Therapeutics Innovation) (*voir l'article sur Aterovax*).

Thérapies cellulaire et génique : retour à la pailasse

Les programmes de thérapie cellulaire connaissent des succès mitigés. Le produit Myocell de la société américaine Bioheart **(18)**, issu de cultures de myoblastes, est entré en phase II/III à l'automne 2007, les résultats finaux étant attendus pour fin 2009. Mytogen, qui avait racheté à Genvec son projet de traitement de l'insuffisance cardiaque, a été acquise fin 2007 par Advanced Cell Therapeutics pour 5 millions de dollars alors que le produit devait entrer en phase II.

En Ile-de-France, la société Myosix (dont le capital est détenu à 49 % par Genzyme) a changé son modèle économique suite aux résultats négatifs de l'essai MAGIC **(19)**. L'objectif ultime de Myosix demeure le développement de produits de thérapie cellulaire, notamment par le biais d'essais cliniques. Myosix développe également sa propre activité de R&D (optimisation du procédé de culture actuel, caractérisation d'autres cellules issues de la biopsie, maîtrise des enjeux de la thérapie cellulaire) et propose son expertise en technologie cellulaire et en fourniture de lots de cellules GMP (bonnes pratiques de fabrication). Myosix a installé son unité de bioproduction au sein du laboratoire de thérapie cellulaire de l'hôpital Saint-Louis et s'est rapprochée de l'Association française de lutte contre les myopathies (AFM) pour la distribution de myoblastes.

Enfin, l'i-STEM (Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques), inauguré à Evry en 2007 **(20)**, possède un programme de recherche sur les cardiomyopathies, dont le responsable est Michel Pucéat. En collaboration avec l'équipe de Philippe Menasché et Albert-Alain Hagège, cardiologues à l'hôpital européen Georges Pompidou, l'objectif est de modéliser les pathologies cardiaques et d'évaluer le potentiel de différenciation des cellules souches embryonnaires en cellules du myocarde.

La thérapie génique semble en revanche au point mort. Les premières études sur la néoangiogenèse dans le myocarde ischémique réalisées à la fin des années 1990 par l'équipe de Jeffrey Isner à Boston en transférant le gène du facteur de croissance angiogénique (VEGF) ont conduit à la création de Vascular Genetics, devenue ensuite Corautus Genetics. Mais cette dernière a été rachetée par VIA Pharmaceuticals en 2007 et les programmes de thérapie génique ont été abandonnés. De même, GenVec a stoppé son projet de Biobypass du gène VEGF.

L'innovation en France, sur ce domaine, en est au stade de la recherche académique et hospitalière. L'équipe de Marc Fiszman (U582, Institut de myologie) s'intéresse aux techniques de transfert de gènes dans le cœur **(21)**, tandis que l'Institut Mondor de recherche biomédicale (IMRB, Inserm U841, Université Paris 12 Val-de-Marne, Créteil) a des projets de thérapie génique dans le cadre de l'ischémie myocardique et de l'insuffisance cardiaque ⁽²²⁾.

A contrario, l'essai TALISMAN 201 (*Therapeutic Angiogenesis Leg Ischemia Study for the Management of Arteriopathy and Non-healing ulcers*) coordonné par Centelion SAS, filiale de Sanofi-Aventis, s'est soldé par des premiers résultats très encourageants en 2006 **(23)**. L'essai a été mené en Europe chez 107 patients atteints d'ischémie critique des membres inférieurs et non éligibles pour une opération de revascularisation, afin d'évaluer l'efficacité

d'une thérapie génique par un système porteur du gène du facteur 1 de croissance des fibroblastes (NV1FGF) pour réduire les amputations chez ces patients. Un essai de phase III est en cours.

Mieux structurer la recherche

Ce rapide panorama montre que la région francilienne produit un grand nombre d'innovations biomédicales dans le domaine cardiovasculaire, portées essentiellement par la recherche hospitalo-universitaire et quelques grandes sociétés de produits hospitaliers (agents de contraste, implants...). En revanche, le secteur biotechnologique est plutôt absent, Myosix, Aterovax, ART - et ObeTherapy pour le traitement des complications cardiovasculaires et métaboliques liées à l'obésité **(24)** (voir l'article sur cette société) - demeurant des cas isolés en Ile-de-France. Néanmoins, les initiatives de regroupement, à l'image des programmes de Medicen et du « Paris-Centre de recherche cardiovasculaire » de l'hôpital Pitié-Salpêtrière (PARCC@HEGP, voir l'article sur ce centre) devraient produire des résultats.

- (1) *Business Insights*, The Cardiovascular Market Outlook to 2009, 2004
- (2) Decision Resources, Post-myocardial infarction, 2005
- (3) <http://www.cerenis.com>
- (4) http://www.nicox.com/update/portfolio_fr.html
- (5) <http://www.genfit.com>
- (6) <http://www.ch-sainte-anne.fr/chsa/site/soins/specialites/dimf/presentation.html>
- (7) C. Oppenheim *et al.* (2008) IRM haute résolution de l'athérosclérose carotidienne : au-delà de la lumière artérielle, *J. Radiol.* 89:293-301. www.masson.fr/revues/jr
- (8) <http://www.maunakeatech.com>
- (9) <http://www.querbet.com/>
- (10) <http://www.labos.upmc.fr/lip/>
- (11) <http://www.theraaction.fr>
- (12) <http://www.intuitivesurgical.com>
- (13) <http://www.medtronic.fr>
- (14) <http://www.art-stent.com/>
- (15) <http://www.orbusneich.com/genous/>
- (16) <http://www.cytos.com>
- (17) H. Ait-Oufella *et al.* (2006) *Nat Med.* 12(2):178-80.
- (18) <http://www.bioheartinc.com/>
- (19) <http://www.myosix.com/>
- (20) <http://www.istem.eu/>
- (21) <http://www.institut-myologie.org/>
- (22) <http://www.imrb.univ-paris12.fr/>
- (23) S. Nikol *et al.* (2008) *Mol Ther.* 16(5): 972-8.
<http://www.nature.com/mt/journal/v16/n5/full/mt200833a.html>
- (24) www.obetherapy.com

2. Paris lance son Centre de recherche cardiovasculaire

Le centre de recherche cardiovasculaire de l'hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), à Paris, va ouvrir ses portes fin 2008. Entretien avec son directeur, Alain Tedgui, chercheur, pour quelques mois encore, de l'unité 689 de l'Inserm, au Centre de recherche cardiovasculaire Inserm Lariboisière.

Alain Tedgui, voilà un an, le 15 mai 2007, vous avez été nommé directeur du « Paris-Centre de recherche Cardiovasculaire » à l'hôpital Pompidou, le PARCC. Pourquoi un nouvel institut de recherche à Paris ?

« Tout simplement parce qu'il n'existait pas dans notre pays de centre de recherche cardiovasculaire dans lequel la recherche ait été organisée pour assurer une communication permanente entre le laboratoire et la clinique. A l'étranger, partout où de tels centres ont été conçus, on a observé une amélioration de la qualité des recherches et de l'innovation thérapeutique. Une telle organisation est judicieuse car les problèmes sont ainsi l'objet d'un transfert de connaissances de l'amont vers l'aval, c'est-à-dire des mécanismes fondamentaux vers la thérapeutique, mais aussi en sens inverse : on part des observations réalisées chez des patients et des questions qui surgissent alors pour les analyser sous l'angle des processus biologiques.



Imaginé au milieu des années 1990 parallèlement aux premiers travaux de l'hôpital Pompidou, le centre de recherche HEGP a été relancé en 2003 par l'AP-HP. Comptant sept étages, il a été édifié sur 6 000 m² selon les plans d'Aymeric Zubléna, le concepteur de l'HEGP, et l'un des architectes du Stade de France. Il abritera le PARCC (Paris-Centre de recherche Cardiovasculaire) et, au 6^e et 7^e étages, les laboratoires de la Fondation Carpentier.
© PARCC@HEGP

Ainsi, au cours de ce processus bidirectionnel, chaque niveau d'étude enrichit les autres grâce à la communication quotidienne entre les chercheurs et les médecins. Des

sociologues comme J. Rogers Hollingsworth ont bien souligné que les centres de recherche qui réalisent le plus grand nombre de percées majeures en sciences biomédicales, à l'instar de l'Université Rockefeller (New York), sont ceux qui avaient trouvé le juste équilibre entre une diversité des disciplines suffisamment grande pour stimuler les interactions entre chercheurs venus d'horizons différents, suffisamment limitée pour éviter la dispersion des efforts, et une structure facilitant la sociabilité et la communication.

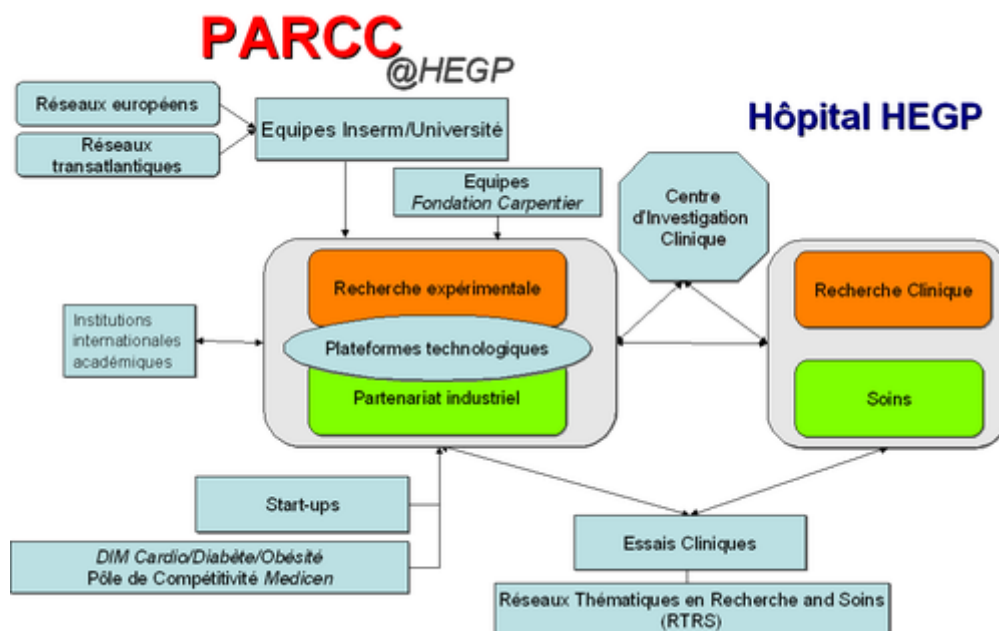
Le PARCC s'inspire de ce modèle. Le financement du centre n'aura rien d'exceptionnel puisqu'il bénéficiera de la dotation de fonctionnement versée par ses deux tutelles, l'Université Paris Descartes et l'Inserm, et de contrats externes (ANR, Fondation pour la Recherche Médicale, Fondation de France, etc.). En revanche, la structuration des recherches sera vraiment bidirectionnelle, ce qui est une originalité en France dans ce domaine biomédical. »

Les objectifs du PARCC@HEGP

1. Créer un centre pour l'excellence en recherche cardiovasculaire fondamentale et translationnelle, reconnu en Europe et dans le monde.
2. Offrir aux équipes l'accès aux moyens modernes les plus performants pour se maintenir au plus haut niveau.
3. Réunir des compétences scientifiques couvrant un spectre étendu de la recherche cardiovasculaire afin de générer des connaissances nouvelles dans le domaine de la biologie et de la médecine cardiovasculaire.
4. Accélérer la transition depuis les phases de recherche fondamentale et pré-clinique à la phase clinique, et être capable d'apporter un éclairage fondamental à des questions soulevées par la recherche clinique (« recherche bidirectionnelle »).
5. Améliorer la compétitivité en diffusant l'excellence, en disséminant le savoir et la connaissance et en participant à la formation des futurs responsables de la recherche dans le domaine cardiovasculaire.

Fiche d'identité du PARCC

- 4 500 m², 18 laboratoires de 60 à 70 m² chacun occupant au total environ 2 300 m².
- 7 laboratoires de culture cellulaire, 10 plateformes techniques : animaleries petit animal (souris, rat), gros animal (lapin, porc, mouton), plateformes d'Omics (génomique, transcriptomique, protéomique), imagerie cellulaire et du petit animal, histologie, cytométrie en flux, biobanques. Le PARCC abritera aussi l'IRM petit animal de la plateforme d'imagerie Paris-Descartes.
- 122 équivalents temps plein en 2008, dont 38 chercheurs habilités à diriger des recherches, 34 doctorants, 11 post-doctorants, et une trentaine de techniciens (ITA).
- Le bâtiment du centre de recherche HEGP (6 000 m²) a été construit sous la responsabilité de quatre tutelles (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Inserm, Université Paris-Descartes et Fondation Alain Carpentier). Il abritera le PARCC proprement dit et les laboratoires de la Fondation Carpentier (1 500 m²). Mais les plateformes techniques seront mutualisées entre les deux centres de recherche.
- Le centre d'investigations cliniques (CIC) et l'Unité de recherche clinique (URC) de l'HEGP constitueront une passerelle entre le centre et l'hôpital.



Organisation des activités de recherche de PARCC@HEGP

Source : A. Tedgui

Comment allez-vous mettre en pratique vos ambitions ?

« Un autre enseignement de l'expérience des grands centres de recherche bidirectionnelle est l'importance de la qualité de la direction, de ce que l'on peut appeler les bonnes pratiques de management. Pour être garante de l'excellence scientifique, le management doit bénéficier d'une large autonomie vis-à-vis des tutelles et laisser lui-même une grande autonomie aux chercheurs pour leur permettre d'exprimer leur créativité. Evidemment, les chercheurs sont recrutés uniquement sur leur compétence scientifique. Pour des raisons administratives, nous n'avons pu cependant retenir que deux candidatures de chercheurs étrangers.

Afin d'éviter une hyperdiversité des thèmes de recherche et de faciliter l'intégration des travaux, le centre sera structuré en quatre pôles faisant appel à des expertises complémentaires : sciences cardiovasculaires fondamentales, physiologie intégrative et physiopathologie, biomarqueurs, et enfin génétique et épidémiologie. Dans chacun de ces pôles les recherches mises en œuvre traiteront aussi bien de mécanismes fondamentaux, de diagnostic, que d'approches thérapeutiques ou de réparation tissulaire. Les programmes de recherche couvrent ainsi l'ensemble des grands thèmes de la recherche cardiovasculaire actuelle. »

- Les principaux programmes de recherche

Athéromatose : pathogénèse et complications
Hypertension artérielle et maladies vasculaires non-athéromateuses
Angiogenèse et applications thérapeutiques
Médecine régénérative et cellules souches
Biomarqueurs et imagerie
Génétique
Epidémiologie

Sur quels critères les chercheurs du centre sont-ils sélectionnés ?

« Tous les dossiers des équipes candidates ont été évalués par un comité scientifique international indépendant avant d'être sélectionnés par le comité de sélection national. Sept équipes ont été retenues lors du premier appel à candidatures et trois ou quatre autres vont rejoindre le centre à la suite du deuxième appel, lancé en mars 2008. Par la suite, nous voulons que l'évaluation des équipes soit une incitation à progresser et qu'on leur laisse du temps pour cela. Chaque équipe sera donc évaluée tous les quatre ans par un comité de la nouvelle agence d'évaluation nationale, l'AERES. En cas de note « B », elle sera invitée à des améliorations de résultats, mais disposera de deux autres années pour cela. »

- Les sept premières équipes sélectionnées et leurs responsables

1 - Marqueurs cellulaires et tissulaires dans l'athérosclérose, Chantal BOULANGER
2 - Imagerie de l'angiogenèse, Olivier CLEMENT
3 - Gènes et pression artérielle, Xavier JEUNEMAITRE
4 - Epidémiologie cardiovasculaire et mort subite, Xavier JOUVEN
5 - Réparation artérielle, Antoine LAFONT
6 - Immuno-modulation dans l'athérosclérose et les pathologies rénales vasculaires
Ziad MALLAT
7 - Angiogenèse thérapeutique dans les pathologies ischémiques, Jean-Sébastien SILVESTRE

Vous souhaitez créer par ailleurs une Fondation du Centre de recherche HEGP. Dans quel but ?

« Cette « Fondation PARCC » sera mise en place à partir de ressources externes privées et publiques. Elle sera chargée de soutenir des activités de recherche innovantes, en accueillant et finançant de nouvelles équipes et des professeurs étrangers en année sabbatique. Nous espérons également ouvrir une Chaire de professeur en sciences cardiovasculaires rattachée à l'université Paris Descartes. La fondation sera donc un moyen de mettre de l'huile dans les rouages du centre de recherche. »

3. Aterovax, une start-up contre l'athérosclérose

Voilà seulement dix ans, parler de mécanismes inflammatoires pour caractériser la genèse de l'athérosclérose, la maladie vasculaire à l'origine des infarctus du myocarde, aurait fait sourire plus d'un cardiologue. A Paris, une jeune pousse issue de travaux académiques en a fait son credo, et s'est lancée à l'assaut de cette forteresse avec deux projets complémentaires.

L'athérosclérose, la formation de plaques d'athérome dans les artères de moyen et gros calibre, est la première cause de mortalité dans le monde. La rupture de certaines plaques, instables ou vulnérables, est en effet à l'origine de bouchons (thrombus) dans les artères, qui provoquent infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux et plus de 13 millions de décès chaque année (près de 23 % des décès en 2005). La prévention de la formation des plaques d'athérome et la réduction du risque de leur rupture représentent donc un marché pharmaceutique colossal.

Sur un secteur aussi concurrentiel, une société de biotechnologie a tout intérêt à savoir danser sur deux pieds et à faire rapidement ses preuves. Aterovax, start-up fondée en 2006, a donc décidé de s'appuyer sur deux projets, dont l'un permettra de générer dès 2009 des revenus, escompte-t-elle.

Fiche d'identité



Création en 2006 - Incubation depuis mars 2007 à Paris
Biotech Santé (Hôpital Cochin, Paris)

Un laboratoire dans la faculté de pharmacie où travaillent
en permanence un ingénieur, un chef de projet et deux
techniciens.

Effectifs : 7 salariés

Financement : 3 M€ en provenance du fonds SEFTI
(*Specialized European Fund for Therapeutic Innovation*) de
la Société Générale Asset Management (SGAM)

Contacts :

Dominique SURUN

CEO, dsurun@aterovax.com

Neïla HAJEM

Responsable administrative, nhajem@aterovax.com

24, rue du Faubourg Saint Jacques
75014 PARIS

Un modèle de développement à deux temps

Le premier projet vise à développer un test de dosage d'un biomarqueur de prédiction du risque de rupture de la plaque d'athérome ; le second, de plus long terme, tentera de mettre au point un traitement immunothérapeutique capable de prévenir ou de stopper la formation des plaques d'athérosclérose.

« La stratégie de l'entreprise a été pensée pour que les revenus de sortie du premier projet permettent d'autofinancer partiellement le second », explique Mme Dominique Surun, directrice générale d'Aterovax, un médecin ayant un long parcours dans l'industrie pharmaceutique (Rhône-Poulenc Rorer, 3M Pharmaceuticals, Johnson & Johnson, etc.). Pour compléter cette part autofinancée, Dominique Surun compte nouer des partenariats industriels. « Nous pensons que des industriels seront intéressés par le caractère extrêmement innovant, voire révolutionnaire, de notre projet d'immunothérapie, d'autant que nous aurons démontré la crédibilité d'Aterovax avec le projet biomarqueur, précise-t-elle. Différentes études et plusieurs contacts montrent en effet que les pharmas veulent investir désormais de plus en plus tôt, en fin de phase de preuve de concept ou en préclinique, et non plus en phases cliniques. Avec la fin des brevets sur les blockbusters, les industriels raisonnent maintenant pour retrouver une capacité d'innovation, et ils la cherchent dans les biotechs. »

Les atouts d'un dosage enzymatique

En quoi consiste donc le projet biomarqueur ? Il est fondé sur les travaux de l'équipe d'Alain Tedgui et Ziad Mallat (Inserm U689, Centre de recherche cardiovasculaire Lariboisière). Ces chercheurs ont découvert que le risque d'accident cardiovasculaire peut être prédit en dosant l'activité d'une enzyme, la phospholipase A2 sécrétée (PLA2s). En effet, parmi des malades atteints d'un syndrome coronarien aigu grave, ceux dont l'activité PLA2s est la plus élevée ont un risque de récurrence ou de décès par infarctus du myocarde trois fois plus élevé que les patients dont le taux de PLA2s est bas. La PLA2s joue en effet un rôle d'activateur de l'inflammation, un processus dont l'équipe de Lariboisière, notamment, a montré qu'il joue un rôle moteur dans le basculement des plaques vers l'instabilité, qui les rend dangereuses.

Les fondateurs d'Aterovax

Alain Tedgui,

Inserm U689, directeur du Paris-Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC@HEGP), Paris

Ziad Mallat,

Inserm U689, Paris.

Gabriel Steg,

Département de cardiologie, hôpital Bichat, Inserm U698.

Joëlle Benessiano,

Responsable du Centre de ressources biologiques (CRB) de l'hôpital Bichat.

Jean-Marie Freyssinet,

Institut d'hématologie et d'immunologie, Strasbourg

Dominique Surun,

CEO

Eric Viaud,

Conseiller du fonds SEFTI

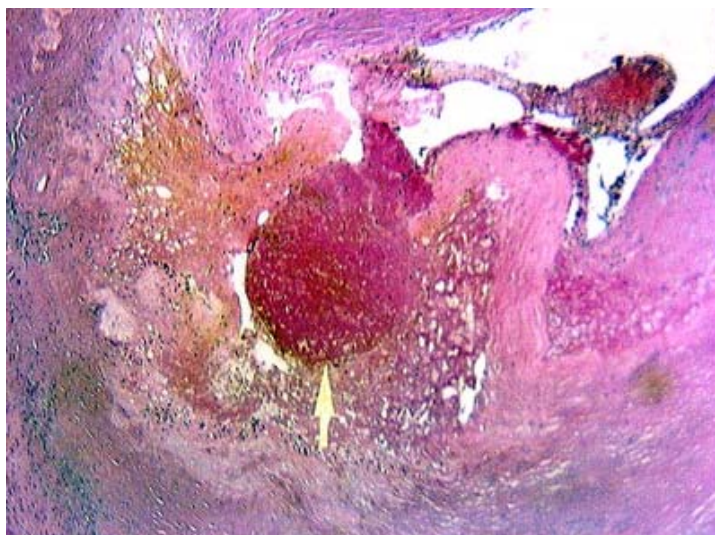
Inserm Transfert

L'objectif d'Aterovax est donc de commercialiser un test diagnostique et pronostique dosant l'activité de la phospholipase A2 sécrétée auprès des industriels de la biologie clinique. Par rapport aux autres marqueurs de l'athérosclérose, la détection de la PLA2s est très spécifique du risque de déstabilisation de plaques instables, et donc du risque d'accident de thrombose.

Au-delà du diagnostic et du pronostic, la théranostique, autrement dit l'alliance du diagnostic et de la thérapeutique, est considérée comme un marché en devenir qui pourrait déboucher sur une « médecine personnalisée ». Les industriels ont intérêt à disposer de tests prédictifs qui leur permettraient d'une part de sélectionner les patients participant aux essais thérapeutiques, et donc d'économiser temps et argent, et d'autre part de destiner leurs produits aux malades qui pourront en bénéficier le plus, ce qui permettrait aux firmes de négocier des prix élevés avec les autorités de santé.

Question d'opportunité

La montée en puissance de la théranostique tombe donc à point nommé pour Aterovax. *« C'est cela l'innovation : arriver au bon moment avec un bon produit, analyse Dominique Surun. Il y a dix ans, notre test n'aurait été qu'un diagnostic banal. Aujourd'hui, il pourra peut-être jouer un rôle décisif en accompagnement du développement et de l'utilisation de médicaments, ou comme aide à la détermination rigoureuse de stratégies thérapeutiques. »*



Plaque d'athérosclérose

Source: Department of Pathology, University of Pittsburgh

Le traitement immunothérapeutique, second projet d'Aterovax, s'annonce lui aussi comme une innovation d'importance. Reste à le prouver en pratique clinique, ce qui ne sera pas une mince affaire. Les projets d'immunothérapie concurrents cherchent à provoquer une réaction par anticorps contre les lipoprotéines LDL (*Light Density Lipoproteins*), constitutives du « mauvais cholestérol » en cause dans la formation des plaques d'athérosclérose. Par rapport à ces derniers, le produit d'Aterovax aurait en théorie l'avantage d'entraîner une réponse très spécifique d'un antigène de la plaque d'athérosclérose et d'éviter les effets secondaires liés à une mauvaise tolérance de la réaction par anticorps.

Cette approche immunothérapeutique repose, là encore, sur une découverte de l'équipe d'Alain Tedgui et Ziad Mallat : chez la souris, une sous-population de lymphocytes T régulateurs (les Treg) est capable d'inactiver les cellules T qui favorisent l'inflammation des plaques artérielles. L'objectif du projet est de démontrer que des combinaisons bien choisies de peptides issus de LDL oxydées peuvent stimuler durablement et spécifiquement ces Treg et ainsi inhiber l'inflammation et la formation de plaques d'athérome instables. Un premier essai clinique pourrait être lancé en 2011, si tout va bien.

Pour en savoir plus

www.aterovax.com

A. Tedgui, Z. Mallat (2006)

Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways, *Physiol Rev* 86: 515-581. doi:10.1152/physrev.00024.2005

<http://physrev.physiology.org/cgi/content/full/86/2/515>

A. de Reyniès (2007)

IL18 et PLA2s ou comment trouver des biomarqueurs cardio-vasculaires sans vraiment les chercher, *Inserm Actualités* N° 207, novembre-décembre 2007 ; <http://www.inserm-actualites.fr/index.php?id=792>

Sur la théranostique, voir la Transversale santé d'avril 2008 sur les biomarqueurs http://www.parisdeveloppement.com/fileadmin/user_upload/animation/Transversales/Syntheses/Synthese_Transversale-15-04-08.pdf

4. L'imagerie moléculaire de l'athéromatose : le projet ATHIM

Le projet d'imagerie de l'athérosclérose de Medicen Paris Région, ATHIM, arrive à son terme cette année après trois années de travail collaboratif. Voyons où nous en sommes...

Comment détecter au plus tôt les plaques d'athérome instables, dites vulnérables, qui risqueront de provoquer la formation d'un caillot dans une artère et par suite un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ? Une question aussi complexe implique de faire travailler ensemble des chercheurs académiques, des cliniciens et des industriels. Sont ainsi mises en commun la connaissance des mécanismes d'évolution des plaques et de leur composition cellulaire et moléculaire, les méthodes d'imagerie susceptibles d'identifier les caractéristiques des plaques d'athérome instables, et les premières phases de développement de produits répondant à ces critères.

Depuis décembre 2005, le projet ATHIM (imagerie moléculaire de l'athéromatose) du pôle de compétitivité Medicen Paris Région met en musique un tel réseau. L'objectif est de sélectionner d'ici 2009 au moins un « agent de contraste » capable de détecter les plaques vulnérables en imagerie par résonance magnétique (IRM). Un agent de contraste est un composé qui, après administration par voie intraveineuse, va modifier le contraste de l'image IRM d'un tissu donné, en l'occurrence des plaques d'athérome.

Piloté par la société Guerbet, dont le centre de recherche se trouve à Aulnay-sous-Bois (Seine-Saint-Denis), ATHIM associe une cinquantaine de chercheurs de quatre équipes Inserm, de Guerbet et de la société Mauna Kea Technologies. La région Ile-de-France et le département de Paris financent le projet à hauteur de 970 000 euros environ, pour un coût global sur trois ans de 1 746 000 euros.

Les acteurs d'ATHIM

Quatre équipes de l'Inserm

Unité 872, Equipe Mécanique et trophicité artérielle, Centre de recherche des Cordeliers, responsable scientifique : Pr. Jean-François Toussaint

<http://www.crc.jussieu.fr/crc/index.php>

Unité 689, Centre de recherche cardiovasculaire Inserm Lariboisière, Université Paris 7, responsable scientifique : Dr. Alain Tedgui

<http://www.inserm-iledefrance.fr/pdf/U%20689.pdf>

Unité 698, Hémostase, bio-ingénierie et remodelage cardiovasculaires, hôpital Bichat, Universités Paris 7 et Paris 13, responsable scientifique : Dr. Didier Letourneur

<http://www.inserm-iledefrance.fr/pdf/U%20698.pdf>

Unité 841, Institut Mondor de recherche biomédicale (IMRB), Créteil, responsable scientifique : Pr. Jérôme Garot

<http://www.imrb.univ-paris12.fr/>

Mauna Kea Technologies

<http://www.maunakeatech.com/>

Guerbet, pilote du projet

<http://www.guerbet.com>

Sélection des cibles d'intérêt et conception des agents de contraste

Après une phase « juridique » durant laquelle ont été clarifiés les rôles et responsabilités des partenaires et les aspects de propriété intellectuelle, ATHIM a mis en œuvre cinq programmes parallèles, explique Eric Lancelot, coordonnateur du projet chez Guerbet. Chaque programme concerne des cibles biologiques impliquées dans des mécanismes physiopathologiques différents qui contribuent à la vulnérabilisation des plaques d'athérome. Ces mécanismes sont la fragilisation des plaques par les métalloprotéinases (MMP), des enzymes qui dégradent la matrice extracellulaire ; la mort par apoptose des cellules présentes au sein des lésions ; l'inflammation de l'endothélium, qui déclenche et entretient le phénotype instable ; le caillot (thrombus), qui peut se former en surface ou à l'intérieur des lésions ; et enfin les lipoprotéines, dont l'accumulation dans la paroi artérielle augmente la taille du cœur nécrotique et amplifie le risque de rupture.



Plaque d'athérome en IRM

Source : Zahi Fayad et Valentin Fuster, Mount Sinai School of Medicine, Theheart.org

Il a d'abord fallu identifier des biomarqueurs représentatifs de chacun de ces mécanismes parmi les multiples molécules présentes dans les plaques d'athérome vulnérables. Des analyses de la littérature scientifique ont conduit à sélectionner un ou plusieurs biomarqueurs dans chaque cas. La phase suivante a consisté à fabriquer les nouveaux agents de contraste dirigés contre ces cibles. Pour cela, les chercheurs de Guerbet et de l'Unité Inserm U698 ont synthétisé des « pharmacophores », ligands capables de reconnaître spécifiquement les biomarqueurs choisis, puis les ont greffés chimiquement sur des « contrastophores », des chélates de gadolinium ou des particules d'oxyde de fer, dont le choix dépend de la localisation et de la concentration de la cible dans la plaque. Dans certains cas, la couplage à une molécule fluorescente (fluorophore) permet de visualiser la cible en microscopie confocale ou avec le Cellvizio® de Mauna Kea Technologies, un appareil d'imagerie cellulaire *in vivo*.

La preuve de concept est faite

Des essais d'affinité et de spécificité de ces agents ont ensuite été réalisés sur des tests *in vitro* puis *in vivo*, dans des modèles animaux d'athérosclérose : souris transgéniques et lapins hypercholestérolémiques. En effet, il ne suffisait pas de montrer qu'un produit de contraste s'accumule dans la plaque, précise Eric Lancelot. L'objectif était bien d'obtenir des images d'expression des biomarqueurs qui caractérisent la plaque instable.

A ce jour, des preuves de concept ont été obtenues en IRM dans ces différents modèles, en partie grâce à la collaboration avec le groupe du Pr. Zahi Fayad à New York (Mt Sinai School of Medicine), qui apporte son savoir-faire en IRM à haut champ. Les agents de contraste mis au point pour détecter les métalloprotéinases activées dans les plaques d'athérome – le projet le plus avancé – donnent bien un signal différent selon la présence ou l'absence du biomarqueur, et donc permettent de différencier une plaque vulnérable d'une plaque stable dans des conditions expérimentales. Les autres programmes (apoptose, endothélium, thrombus et lipoprotéines) sont sur la même voie. « *L'aspect collaboratif du projet est une réussite*, apprécie Eric Lancelot. *ATHIM a été l'occasion de nombreux échanges fructueux entre les équipes pour élaborer les protocoles, réaliser les expériences, parfois réparties sur plusieurs sites. Il a permis aussi de recruter des stagiaires, des étudiants en doctorat et des post-doctorants, et de former ces jeunes à la recherche.* »

Le projet ATHIM devrait donc déboucher début 2009 sur la sélection de l'agent de contraste le plus prometteur pour la détection des plaques instables. Actuellement, plusieurs études sont en cours pour comparer le potentiel de différents prototypes. Des études de tolérance et de pharmacocinétique sont également prévues.

C'est sur ces bases, complétées par les résultats des programmes d'ATHIM en cours, et aussi en fonction du coût et de la faisabilité de production industrielle de l'agent de contraste, que le choix définitif sera effectué. Le produit sélectionné entrera alors éventuellement en phase de développement, via les essais précliniques et cliniques réglementaires.

Publications

F. Chaubet *et al.* (2007)

A new macromolecular paramagnetic MR contrast agent binds to activated human platelets, *Contrast Media Mol Imaging*. 2(4):178-188.

E. Lancelot *et al.* (2008)

Evaluation of matrix metalloproteinases in atherosclerosis using a novel noninvasive imaging approach, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 28(3): 425-432.

<http://atvb.ahajournals.org/cgi/content/abstract/28/3/425>

Contact

Dr. Eric Lancelot

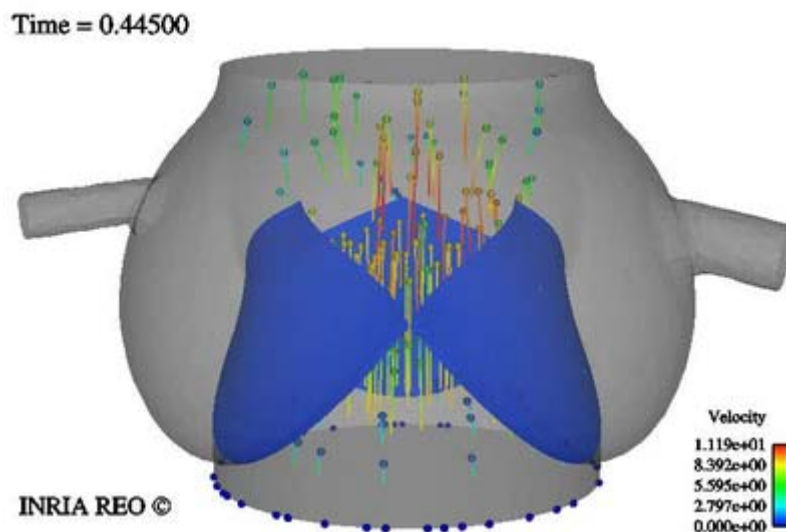
eric.lancelot@guerbet-group.com

5. La modélisation et la simulation cardiovasculaires

Pour comprendre les mécanismes des maladies cardiovasculaires on ne peut se contenter d'expériences réalisées sur des animaux, d'observations en imagerie, ou d'analyses post-mortem. La modélisation mathématique des phénomènes et leur simulation sur ordinateur sont aujourd'hui tout aussi primordiales.

L'amélioration des thérapeutiques des maladies cardiovasculaires passe aujourd'hui plus que jamais par des collaborations interdisciplinaires. Ainsi, comprendre l'origine des troubles du rythme cardiaque, cause majeure de mort subite dans les pays industrialisés, implique de décrypter comment le potentiel électrique qui fait battre le cœur se propage en temps réel dans le muscle cardiaque, mais aussi d'évaluer l'impact d'anomalies de canaux ioniques ou de la réduction du débit sanguin.

De telles études peuvent être réalisées en partie sur des cellules isolées et sur des animaux comme le porc, proche physiologiquement de l'homme, mais elles demandent du temps, sont très coûteuses et ne donnent que des informations partielles sur la dynamique des mécanismes en jeu. La modélisation mathématique et la simulation informatique jouent là un rôle irremplaçable. Ces méthodes consistent à représenter une situation physiologique par des équations (modélisation) puis à résoudre ces équations à l'aide d'un ordinateur (simulation numérique). Tout l'art est de produire un modèle suffisamment simple mathématiquement pour être développé sur un ordinateur puissant sans demander des semaines de calcul, tout en restant prédictif de la réalité physiologique.



Géométrie idéalisée des valves aortiques et du début des deux artères coronaires.

Des particules ont été introduites dans l'écoulement afin de faciliter la visualisation du champ de vitesse dans le sang.

© INRIA REO

Le projet REO

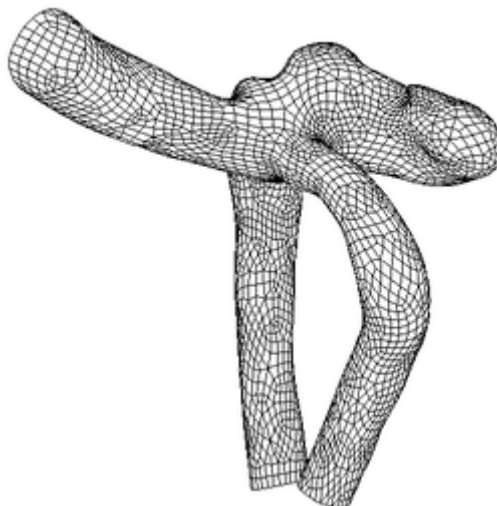
En Ile-de-France, ces approches sont mises en œuvre principalement par l'équipe-projet REO (Simulation numérique d'écoulements biologiques), composée de membres de l'Institut

national de recherche en informatique et en automatique (Inria, Centre de recherche Paris-Rocquencourt, Le Chesnay, Yvelines) et du laboratoire Jacques-Louis Lions (LJLL) à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris). REO vise à modéliser et simuler certains aspects fonctionnels du système cardiovasculaire et du système respiratoire, en situation normale ou pathologique, le but final étant de fournir des outils informatiques qui permettront de guider les choix thérapeutiques et d'améliorer les dispositifs médicaux cardiovasculaires.

Selon Jean-Frédéric Gerbeau, directeur de recherches à l'Inria, et responsable scientifique de REO, les résultats sont encore balbutiants en ce qui concerne des mécanismes multiparamétriques comme le rôle de l'inflammation dans l'athérosclérose ou le remodelage du cœur après un infarctus du myocarde. Il est en effet très difficile d'intégrer dans des modèles des mécanismes faisant intervenir simultanément un grand nombre de variables (interactions moléculaires, flux sanguin, propriétés mécaniques de la paroi des vaisseaux, etc.). En revanche, le projet a beaucoup progressé à la fois au plan théorique, avec de nouvelles méthodes numériques de modélisation et de simulation, et au plan des applications puisque des entreprises de bio-ingénierie commencent à utiliser les outils mis au point dans le cadre du projet, estime Jean-Frédéric Gerbeau.

Stents et anévrismes

Les chercheurs de REO se sont d'abord intéressés à l'écoulement du sang dans les vaisseaux, une thématique bien maîtrisée du point de vue mathématique grâce à la mécanique des fluides. Entre autres applications, le traitement du rétrécissement des artères coronaires dues à l'athérosclérose et celui des anévrismes, dilatations de la paroi d'une artère cérébrale ou de l'aorte qui menacent de se rompre, pourraient être améliorés par la modélisation et la simulation numériques. En effet, ces traitements utilisent des prothèses appelées stents dont la géométrie particulière interagit avec le flux sanguin et la paroi artérielle. En modélisant ces phénomènes, il est possible de simuler l'impact spécifique d'un type de stent pour chaque situation pathologique et, partant de là, d'optimiser la prothèse. Dans cet esprit, les chercheurs de REO ont entamé une collaboration avec la société Cardiatis (Isnes, Belgique) pour modéliser le traitement des anévrismes cérébraux à l'aide de stents multicouches mis au point par cette entreprise.



Maillage d'éléments finis d'un anévrisme cérébral. La géométrie provient d'une IRM
© INRIA REO

Le projet REO s'intéresse aussi à l'activité électrique du tissu cardiaque, dans le cadre de l'« Action d'envergure nationale » CardioSense3D de l'Inria. L'onde électrique qui se

propage des oreillettes aux ventricules du cœur provient de la propagation de l'excitation de chaque cellule, ou potentiel d'action, qui correspond à une entrée brutale de sodium, suivie d'une entrée de calcium et d'une sortie de potassium. Un premier projet de recherche consiste à modéliser les variations de concentration des ions dans la cellule, les potentiels d'action qui en résultent et leur propagation. Ce type de travaux a conduit récemment les chercheurs de REO à proposer une optimisation du positionnement des pacemakers multisites, des stimulateurs utilisés pour traiter des troubles du rythme tels que la bradycardie.

Les chercheurs sont également parvenus à simuler des électrocardiogrammes, mesures de l'activité électrique du cœur qui sont réalisées en posant des électrodes sur le thorax. Pour cela, ils ont d'abord modélisé la conduction du champ électrique du cœur jusqu'à la surface du thorax, à travers des tissus de conductivité électrique différente. En partenariat avec la société ELA-Medical (filiale de Sorin Group, Milan, Italie), l'idée est de confronter ce modèle avec les signaux enregistrés sur des patients via des sondes placées au sein du cœur (électrogrammes), et avec les électrocardiogrammes réalisés chez ces mêmes patients dans le but d'affiner l'interprétation de ces signaux et le diagnostic.

Ces recherches se développent dans un concert international très concurrentiel. Historiquement attaché aux universités d'Auckland (Nouvelle-Zélande) et d'Oxford (Royaume-Uni), la recherche en modélisation cardiovasculaire se déploie aussi désormais à Stanford, Boston (MIT), à Milan et à Eindhoven (Philips, Pays-Bas). Un projet européen, euHeart, coordonné par Philips, va réunir la plupart des équipes européennes durant quatre ans (juin 2008 - juin 2011). On devrait donc assister dans un proche avenir à un essor de ce domaine, avec peut-être des retombées non négligeables pour le diagnostic et le traitement de certaines pathologies cardiovasculaires.

Pour en savoir plus

REO

<http://www-rocq.inria.fr/REO/>

<http://www.inria.fr/recherche/equipes/reo.fr.html>

CardioSense3D

<http://www-sop.inria.fr/CardioSense3D/>

<http://www.inria.fr/recherche////equipes/cardiosense3d.fr.html>

Cardiatis

<http://www.cardiatis.be/>

ELA-Medical

<http://www.sorin.com/>

euHeart

<http://euheart.net/> (ouverture du site : octobre 2008)

6. Insuffisance aortique : réparer la valve ou la remplacer par une prothèse ?

De nouveaux dispositifs médicaux à base de matériaux biocompatibles permettent aujourd'hui de réparer des éléments fonctionnels vitaux du cœur, les valves cardiaques. Mais ces techniques chirurgicales de pointe demandent à être évaluées. Exemple avec le cas du traitement de l'insuffisance de la valve aortique.

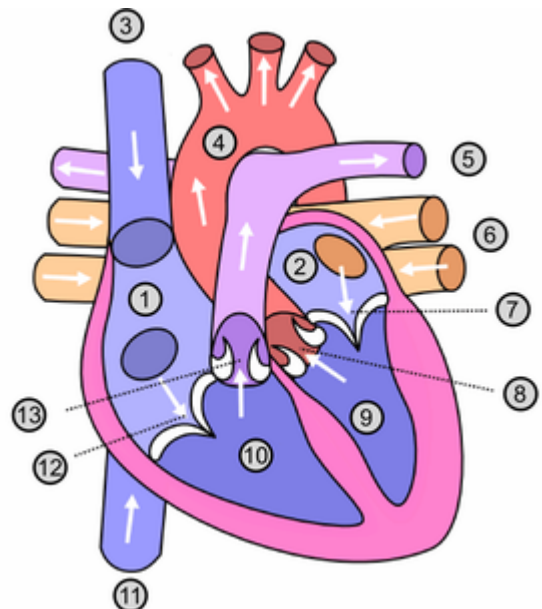
De multiples maladies, telles que les anévrismes, des maladies congénitales comme la bicuspidie et le syndrome de Marfan, une infection appelée endocardite d'Osler, le rhumatisme articulaire aigu, mais aussi les traumatismes thoraciques peuvent provoquer secondairement une fuite de la valve aortique dite « insuffisance aortique ». La valve aortique se situe à la sortie du cœur entre le ventricule gauche (pompe cardiaque) et l'aorte, axe principal de la circulation générale (*voir le schéma ci-dessous*). Dans l'insuffisance aortique, la valve ne se ferme plus de façon étanche, ce qui fatigue le cœur à cause du reflux de sang dans le ventricule gauche à chaque battement.

Cette valve est constituée le plus souvent de trois feuillets (valvules), parfois de deux feuillets (valves bicuspidés), qui s'appliquent l'un contre l'autre et assurent la fonction anti-retour. L'insuffisance aortique est dite dystrophique lorsque les deux ou trois feuillets de la valve ne s'accolent pas correctement du fait de la dilatation de la racine aortique, la portion initiale de l'aorte dans laquelle se trouve la valve. Lorsque cette dilatation est très importante (anévrisme de la racine aortique), la paroi aortique peut se déchirer. Aussi, afin de protéger le cœur et de prévenir le risque de rupture de l'aorte, les insuffisances aortiques doivent absolument être opérées.

Le cœur comprend quatre valves :

- la valve aortique (8), située entre le ventricule gauche (9) et l'aorte ascendante (en rouge, 4),
- la valve mitrale (7), entre l'oreillette gauche (2) et le ventricule gauche.
- la valve tricuspide (12) entre l'oreillette droite (1) et le ventricule droit (10),
- la valve pulmonaire (13) entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire (en violet, 5).

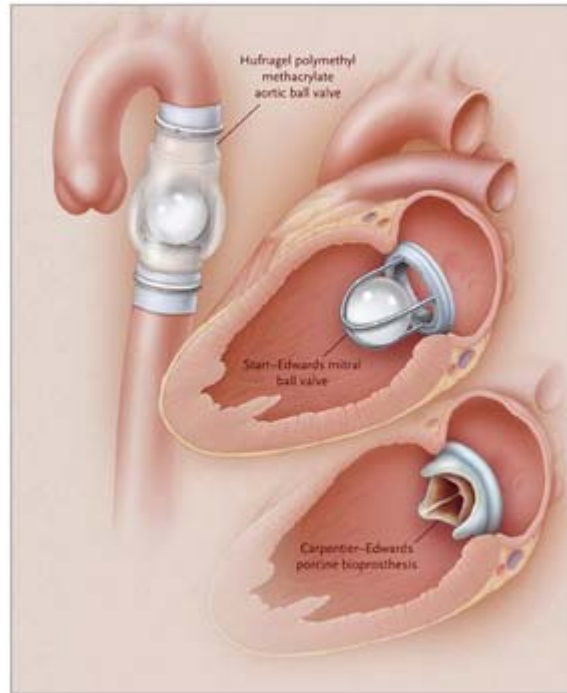
Source : Wikimedia Commons



Trois stades d'évolution des prothèses valvulaires

En 1952, l'Américain Charles Hufnagel pose une valve artificielle à l'origine de l'aorte descendante. Au début des années 1960, Albert Starr et Lowell Edwards développent les prothèses de valve mitrale à base de titane et de silicone. Puis Alain Carpentier combine une structure mécanique et une valve aortique biologique (valve de porc ou en péricarde de veau) traitée chimiquement pour éviter le rejet immunologique.

Source: E.L. Chaikof (2007) *The Development of Prosthetic Heart Valves - Lessons in Form and Function*, NEJM, 357: 1368-1371, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/357/14/1368>



Le traitement le plus fréquent de l'insuffisance aortique consiste à enlever la valve défaillante et à lui substituer une valve artificielle mécanique ou biologique, et, dans le cas d'un anévrisme, à remplacer la racine aortique par une prothèse tubulaire. Ces techniques remontent à une quarantaine d'années (voir la figure ci-dessus).

Les inconvénients des prothèses

Cependant, l'implantation d'une valve mécanique rend inévitable la prise d'un traitement anticoagulant à vie pour fluidifier le sang. En général bien toléré, ce traitement se prend sous forme de comprimés tous les jours et nécessite une prise de sang mensuelle, afin d'éviter un surdosage exposant au risque d'hémorragie ou un sous-dosage exposant au risque de formation de caillots susceptibles de migrer vers les artères du cerveau ou des membres. Après l'implantation d'une valve biologique, le traitement anticoagulant n'est plus nécessaire. En revanche, la durée de vie de ce type de prothèse est limitée, avec un risque significatif de réopération dix à quinze ans après la première intervention pour la changer.

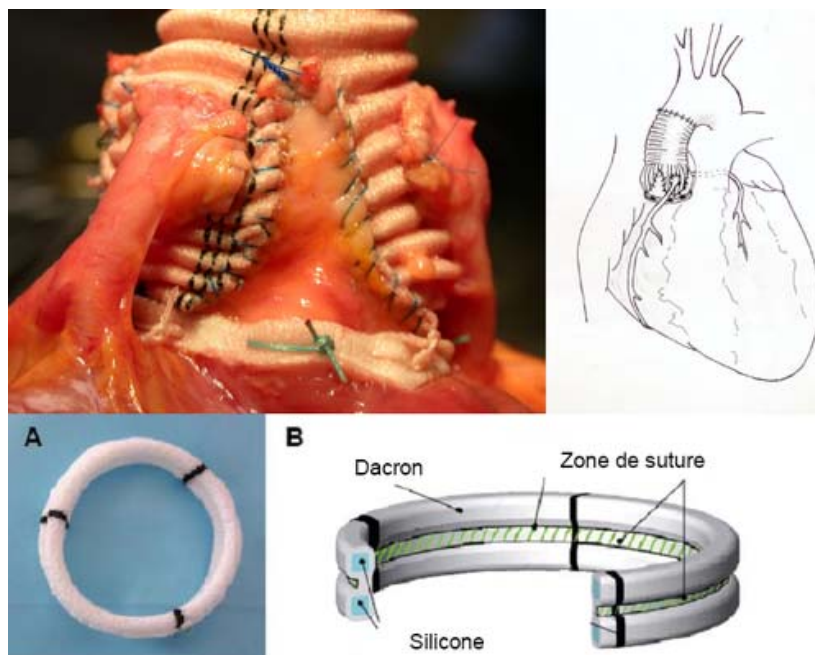
Ces complications ont suscité la mise au point d'une méthode de réparation de la valve *in situ*, développée à l'origine par Alain Carpentier pour la valve mitrale. Elle repose sur l'association d'une réparation des feuillets valvulaires et de l'implantation d'un anneau prothétique (annuloplastie), afin de redonner une forme normale à l'anneau de la valve. Ses excellents résultats en font aujourd'hui le traitement de première intention en cas de défaillance de la valve mitrale.

En revanche, dans le cas de l'insuffisance aortique, qui représenterait environ 10 % des cas de valvulopathies, le traitement le plus fréquent reste le remplacement de la valve par une prothèse le plus souvent mécanique. La mortalité durant l'opération est alors de 3 à 5 % et peut atteindre jusqu'à 20 à 30 % au bout de dix ans d'implantation de la prothèse alors que les sujets sont généralement jeunes.

Une réparation trop peu utilisée

Pourtant, les valves aortiques des patients atteints d'insuffisance aortique conservent souvent un aspect et une texture souple proches de la normale et seraient donc théoriquement accessibles à une réparation valvulaire, au moins pour 60 % des cas, explique Emmanuel Lansac, chirurgien cardiaque à l'hôpital Foch (Suresnes, Hauts de Seine). « *La réparation des valves aortiques a été introduite dans les années 1990 afin d'éviter le traitement anticoagulant, mais elle reste encore trop peu utilisée. De multiples procédures techniques ont été développées dont la diffusion est limitée par le manque de reproductibilité et de standardisation* », poursuit-il.

En 2004, Emmanuel Lansac a donc proposé une nouvelle approche standardisée de la conservation de la valve aortique, reposant sur la réparation des feuillets valvulaires associée à la confection d'un « cerclage » de l'anneau aortique dilaté au moyen d'un anneau prothétique externe de son invention (*voir les photos ci-dessous*). Ce nouveau dispositif médical a obtenu le marquage CE dans cette indication et a été licencié par l'AP-HP à la société canadienne Coroneo (Montréal) qui le commercialise sous la marque « Extra-Aortic ». Il s'agit d'un anneau élastique de quelques millimètres de diamètre. Imitant l'élasticité des artères, il est réalisé avec des matériaux biocompatibles, le silicone et le Dacron (polyéthylène téréphtalate, PET).



Chirurgie réparatrice de la valve aortique.

En haut, photo (à gauche) et dessin (à droite) du remodelage de la racine aortique associé à une annuloplastie sous-valvulaire. En bas, détails de l'anneau aortique extensible.

© E. Lansac

Une technique à rationaliser

Cette technique de réparation valvulaire aortique a d'abord été testée sur l'animal puis évaluée avec succès sur plus de 90 patients. « *Les résultats initiaux sont très encourageants, puisque cette procédure permet de conserver la valve en évitant la mise en place d'une valve artificielle et la prise d'un traitement anticoagulant à vie*, explique le Dr Emmanuel Lansac. *Toutefois, il s'agit d'une intervention dont la durée est plus longue que*

l'implantation d'une prothèse, et pour laquelle on ne connaît pas encore la stabilité sur le long terme, avec un risque potentiel de réopération. Cela signifierait alors une deuxième opération pour remplacer la valve par une prothèse. Néanmoins la conservation valvulaire prend de plus en plus d'ampleur avec des résultats à cinq ou dix ans provenant de centres pilotes qui confirment que la réparation valvulaire est stable dans le temps. »

Il reste cependant à rationaliser la technique pour évaluer objectivement son intérêt médical face au remplacement valvulaire mécanique, qui reste la norme. Dans le cadre d'un Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), Emmanuel Lansac coordonne à cette fin une étude prospective et multicentrique, CAVIARR (Conservation Aortique Valvulaire dans les Insuffisances Aortiques et les Anévrismes de la Racine). L'étude comparera l'efficacité de cette technique de réparation à celle du remplacement valvulaire par prothèse mécanique chez des patients atteints de dystrophie aortique. Démarrée en mai 2007, elle devrait inclure quelque deux cents malades sur trois ans.

Pour en savoir plus

E. Lansac *et al.* (2007)

Aortic annuloplasty: towards a standardized approach of conservative aortic valve surgery, *MMCTS* (March 29, 2007).

<http://mmcts.ctsnetjournals.org/cgi/content/abstract/2007/0329/mmcts.2006.001958>

7. ObeTherapy : la voie des « gènes maigres »

Pour s'attaquer à l'obésité et à ses conséquences cardiovasculaires et métaboliques, la société ObeTherapy s'est intéressée à des maladies rares dans lesquelles une mutation génétique induit une maigreur. Explications...

L'épidémie est galopante. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 700 millions de personnes seront obèses dans le monde en 2015. De quoi nous inquiéter. Car l'obésité, définie par l'OMS comme un indice de masse corporelle (IMC, le poids divisé par le carré de la taille) égal ou supérieur à 30 kg/m², est un important facteur de risque de graves pathologies : diabète, dyslipidémies, athérosclérose. Elle augmente la probabilité de complications et d'accidents vasculaires liés à ces dernières. D'ores et déjà les dépenses de santé découlant de l'épidémie d'obésité se chiffrent en centaines de milliards d'euros à l'échelle mondiale !

Les raisons de cette épidémie, mal élucidées, mêlent des facteurs de prédisposition génétique, des influences socioéconomiques (modes de vie, environnements alimentaires, sédentarité, niveau socioprofessionnel) et des facteurs environnementaux (perturbateurs endocriniens). Difficile toutefois d'agir en même temps sur toutes ces causes possibles. Du côté des entreprises du médicament, les grandes firmes n'ont pas tardé à investir un marché estimé à plus de 1,3 milliard de dollars en 2010, toutefois avec très peu de succès thérapeutique pour l'instant.

Pour Itzik Harosh, fondateur et PDG de la société ObeTherapy (Evry), l'approche actuelle des pharmas a d'ailleurs peu de chances de déboucher. « *La grande majorité des molécules cibles potentielles qui ont été identifiées chez des obèses ont des fonctions redondantes et sont peu spécifiques d'un tissu donné. Les médicaments qui les ciblent, que ce soit pour bloquer l'appétit, stimuler la satiété, freiner l'absorption des graisses ou même augmenter le métabolisme énergétique, sont donc peu efficaces, et sont souvent à l'origine d'effets secondaires* », explique-t-il.



Souris obèse
Source : ORNL

Sélectionnés pour être obèses

ObeTherapy, créée en janvier 2000, a d'emblée choisi une autre stratégie, fondée sur un raisonnement « darwinien ». Selon la théorie du « gène économe » ou du « gène

d'épargne » (*thrifty gene theory*), proposée en 1962 par le généticien américain James Neel (1915-2000), le diabète et l'obésité observés fréquemment parmi les populations amérindiennes auraient des causes avant tout génétiques. Aux temps des chasseurs-cueilleurs, lorsque les ressources alimentaires étaient encore peu abondantes, la sélection a retenu les individus dotés des gènes « économes » qui leur permettaient d'absorber, de stocker ou d'utiliser au mieux les nutriments, ou qui favorisaient la satiété. Mais quand la nourriture est devenue moins fastidieuse à trouver et le mode de vie plus sédentaire, les mêmes gènes ont contribué cette fois à la surcharge pondérale, et par suite aux pathologies, comme le diabète, qui peuvent en découler.

Pêcher les cibles chez les maigres

Cette théorie a été remise en question, y compris par Neel lui-même en 1989, car l'épidémie de diabète et d'obésité date seulement des dernières décennies et semble surtout liée à la consommation d'aliments raffinés sucrés et riches en graisses. Cependant, reste l'idée que les gènes sélectionnés pour leur contribution à l'absorption des nutriments, au métabolisme énergétique et à la satiété sont probablement très nombreux, certains chercheurs estimant qu'ils représentent un tiers des gènes humains ! Plutôt que de se noyer dans l'océan des molécules impliquées dans la morphologie « obèse », avec peu de chances d'y trouver celles dont l'altération ou l'inhibition par des médicaments pourrait limiter l'absorption d'énergie, Obetherapy a décidé de suivre une voie plus directe : découvrir des gènes dont la mutation bloque l'absorption de certains nutriments et détermine de ce fait une morphologie « maigre ». En mimant cet effet à l'aide d'inhibiteurs, on pourrait donc obtenir une réduction de l'apport nutritif, ont imaginé les chercheurs.

Or ces mutations existent bel et bien dans quelques maladies génétiques très rares. Dans le cas de l'abéta-lipoprotéïnémie, de l'hypobéta-lipoprotéïnémie et de la maladie d'Anderson, elles empêchent la synthèse d'une protéine, apoB48, qui est nécessaire à la formation des chylomicrons, les microsphères qui transportent le cholestérol et des lipides dans le sang, depuis l'intestin ; l'absorption des graisses est par conséquent fortement limitée. Dans d'autres situations, comme le déficit congénital en entéropeptidase et l'achlorhydrie (absence d'acide chlorhydrique dans le liquide gastrique), c'est la digestion des protéines et l'absorption des acides aminés qui sont perturbées.

Deux inhibiteurs à l'œuvre

Itzik Harosh a identifié l'enzyme qui est à l'origine de la synthèse de la protéine apoB48. Nommée apobec-1 (*apoB editing compound 1*), elle constitue une cible potentielle à inhiber en vue de réduire le taux de chylomicrons dans le sang, pour le traitement de l'obésité mais aussi de l'athérosclérose et du diabète de type 2. De même, la voie biochimique impliquant l'entéropeptidase était une cible toute désignée pour inhiber l'absorption des acides aminés et limiter le stockage des graisses (le foie pouvant convertir les acides aminés en lipides lorsque leur absorption atteint la saturation). Une stratégie a priori sans conséquences néfastes puisque l'on ne cherche qu'à réduire l'absorption protéique sans la bloquer totalement.

Partant de ces deux types de cibles, tout le travail d'ObeTherapy de ces dernières années a consisté à valider leurs fonctions chez des souris et des lapins transgéniques, puis à mettre au point des méthodes fiables de criblage à haut débit de molécules capables de les inhiber. En 2007, plusieurs inhibiteurs de chaque cible ont été identifiés puis testés chez des souris normales rendues obèses par voie alimentaire. Le plus avancé, qui inhibe l'absorption protéique, est entré en essais précliniques réglementaires au printemps 2008. Le second,

qui limite l'absorption des lipides, devrait suivre cette voie d'ici 2009. La combinaison des deux inhibiteurs est évidemment envisagée.

Soutenue initialement par Génopole 1^{er} jour, le Conseil régional Ile-de-France et l'Anvar à hauteur de 310 000 euros, ObeTherapy, qui compte aujourd'hui six chercheurs, a été financée depuis par un seul investisseur, la société iXcore (Marly le Roi, Yvelines) à hauteur de 2,2 millions d'euros. De plus, une collaboration de trois ans avec le groupe italien Zambon a permis un apport de 800 000 euros et une avancée dans le développement de ses molécules. Selon Itzik Harosh, des contacts avec une société pharmaceutique sont en cours et pourraient déboucher sur un accord de partenariat permettant de mener les candidats médicaments jusqu'aux phases cliniques.

Pour en savoir plus

www.obetherapy.com

Human Obesity Gene Map
<http://obesitygene.pbrc.edu/>

8. La thérapie cellulaire du diabète

De récents résultats rendent un peu moins utopiques les perspectives de thérapie du diabète par des greffes de cellules. Une autre piste, l'activation des capacités régénératrices du pancréas, prend aussi de la consistance.

Alors que l'épidémie de diabète de type 2 progresse rapidement dans le monde (plus de vingt millions de malades dans l'Union européenne) et que le diabète de type 1 touche des enfants de plus en plus jeunes, des solutions thérapeutiques durables deviennent urgentes. Le diabète est caractérisé par un excès de sucre dans le sang (hyperglycémie), dû à l'insuffisance de production par le pancréas d'une hormone, l'insuline, ou à sa mauvaise utilisation par l'organisme. Sans traitement approprié et permanent visant à normaliser le taux de glucose sanguin, cet excès est toxique et peut être à l'origine de graves complications : maladies cardiaques et rénales, cécité, amputations, impuissance.

Parmi les nouvelles thérapeutiques envisagées, la greffe de cellules à insuline obtenues *ex vivo* à partir de cellules souches (thérapie cellulaire) n'est pas la plus évidente, surtout à grande échelle. Elle aurait néanmoins l'avantage d'offrir une source d'insuline naturelle tout en supprimant les contraintes des injections quotidiennes d'insuline ou de la prise de médicaments. Une piste thérapeutique voisine et offrant les mêmes avantages consiste à stimuler *in vivo* les capacités de régénération de cellules fonctionnelles (thérapie régénératrice). Ces deux stratégies seraient valables pour le diabète de type 1, causé par la destruction des cellules à insuline du pancréas, les cellules bêta, mais aussi pour le diabète de type 2, au cours duquel ces cellules perdent progressivement leur capacité sécrétoire.

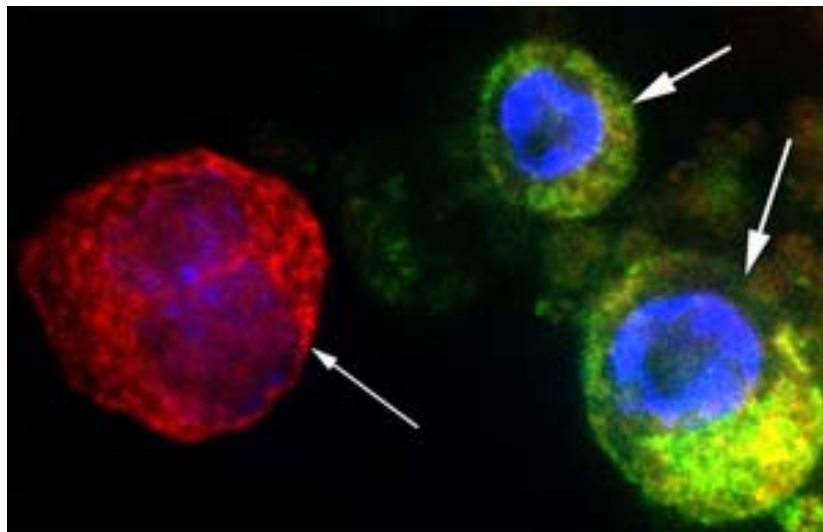
Une avancée californienne

Or les résultats d'une équipe de l'entreprise Novocell (San Diego, Californie), publiés en avril 2008 dans *Nature Biotechnology*, relancent l'espoir de parvenir à une thérapie cellulaire efficace du diabète. Ces chercheurs ont greffé chez des souris une population de cellules dérivant de cellules souches embryonnaires (ES) humaines, lesquelles ont la capacité de se transformer en un grand nombre de tissus (pluripotence). Ils ont observé que ces cellules se différenciaient en cellules bêta et – c'est là la nouveauté – que ces dernières étaient fonctionnelles : elles réagissaient à la présence de glucose en sécrétant de l'insuline et étaient ainsi capables de protéger les souris contre une hyperglycémie provoquée (1).

« *C'est une avancée majeure* », juge Raphaël Scharfmann, directeur de l'équipe « Développement normal et pathologique des organes endocrines » au Centre de recherche croissance et signalisation (Inserm U845) de la faculté de médecine Necker (Université Paris Descartes). *Toutefois, ce travail ne permet pas de savoir quelles sont les cellules ES de départ qui se différencient en cellules bêta, ni en quels autres types de cellules se différencient les cellules greffées.* » En effet, le problème des greffes cellulaires *in vivo* est que l'on « immerge » des cellules dans un environnement rempli de signaux chimiques que l'on ne contrôle pas et qui poussent les cellules souches à se différencier en des types cellulaires non désirés, y compris en cellules cancéreuses. Cette plongée dans l'inconnu est l'une des raisons qui freinent encore les investissements dans le domaine de la thérapie cellulaire.

Le choix des progéniteurs

A Paris, l'équipe de Raphaël Scharfmann a fait le choix d'utiliser des cellules plus matures et spécialisées que les cellules ES, et donc moins susceptibles, en principe, de se transformer en cellules cancéreuses : les « progéniteurs » du pancréas. Leur fonction naturelle est de renouveler les cellules de cet organe, et les chercheurs espèrent donc les faire évoluer *in vitro* en cellules à insuline transplantables en identifiant les processus fondamentaux de leur différenciation. Sur ce plan, les connaissances progressent continuellement. On sait ainsi que le glucose lui-même est un facteur important de la différenciation des progéniteurs. En revanche, l'isolement et la culture de progéniteurs restent une opération techniquement délicate que les chercheurs ne savent pas encore réaliser en routine, contrairement au cas des cellules ES.



Cellules dérivées de cellules ES de singe rhésus exprimant un précurseur de l'insuline, le peptide C. Les cellules de droite expriment en outre une protéine fluorescente.

© 2004 Lester et al; licensee BioMed Central Ltd.

<http://www.rbej.com/content/2/1/42>

Cette méthode a cependant l'avantage de mordre sur la thérapie régénératrice. Or l'équipe de Harry Heimberg (Université libre de Bruxelles) et celle de Gérard Gradwohl (Inserm U682, Université Louis Pasteur, Strasbourg), avec lesquelles collaborait Raphaël Scharfmann, ont montré en janvier 2008 qu'il existe des progéniteurs dans le pancréas de souris adultes et qu'il est possible de les inciter à se différencier en cellules bêta selon un schéma récapitulant les processus normaux de développement **(2)**. Dès lors, la démonstration de l'existence d'un équivalent de ces progéniteurs dans le pancréas humain ferait l'effet d'une petite bombe puisque la thérapie régénératrice par médicaments stimulateurs de ces progéniteurs trouverait là un argument de poids. Elle constituerait alors une alternative à l'utilisation de progéniteurs et de cellules ES cultivés *in vitro*.

Une autre voie de recherche consiste à créer des lignées de cellules endocrines non pour la thérapie cellulaire, mais comme matériel permettant de tester à haut débit des molécules à potentiel thérapeutique. C'est la raison d'être de la société Endocells créée par Paul Czernichow, Philippe Ravassard et Raphaël Scharfmann début 2004. Elle s'appuie sur une technique qui consiste à « infecter » des tissus fœtaux avec un lentivirus porteur d'un transgène. Les progéniteurs transgéniques se différencient alors en lignées de cellules endocrines **(3)**.

Endocells a réussi en 2007 à obtenir des lignées de cellules bêta humaines à partir de tissus fœtaux humains. L'entreprise estime être en bonne voie de produire aussi des lignées de

cellules de la thyroïde. Des progrès qui mettent l'entreprise en position favorable avant un premier tour de table financier, envisagé désormais pour passer à la vitesse supérieure et donner à l'entreprise une stature européenne.

(1) E. Kroon et al. (2008)

Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells *in vivo*, *Nature Biotechnology* 26: 443 - 452.

(2) X. Xu et al. (2008)

Beta cells can be generated from endogenous progenitors in injured adult mouse pancreas, *Cell* 132(2): 197-207.

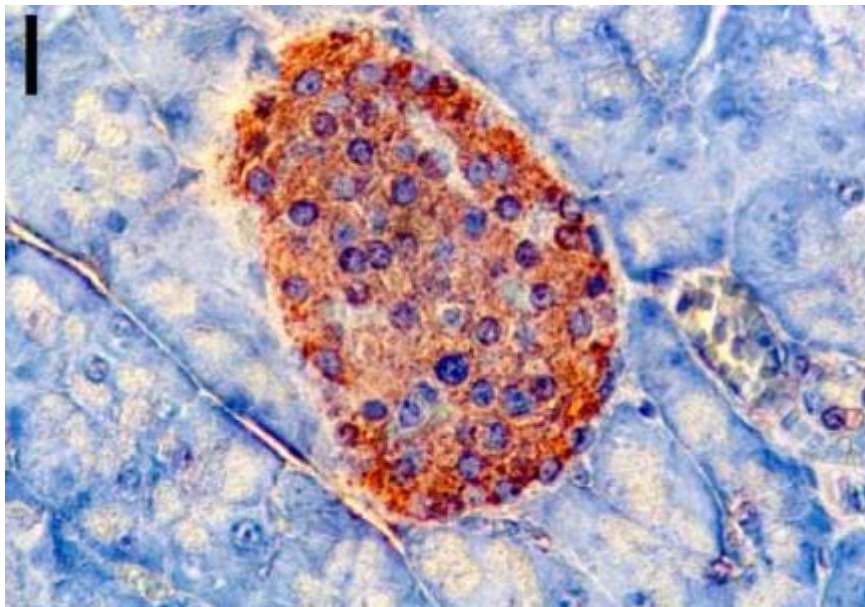
(3) M. Castaing et al. (2005)

Efficient restricted gene expression in beta cells by lentivirus-mediated gene transfer into pancreatic stem/progenitor cells, *Diabetologia* 48(4): 709-19.

9. Ilots de Langerhans : les difficultés de la greffe

Plusieurs équipes hospitalières parisiennes se sont regroupées pour greffer des îlots de Langerhans issus de pancréas à des malades diabétiques. Mais la tâche se révèle ardue.

Pour traiter sur le long terme les diabétiques insulino-dépendants (diabète de type 1), pourquoi ne pas leur greffer les petits amas cellulaires du pancréas qui produisent l'insuline, les îlots de Langerhans ? Ces dernières années, cette option semblait avoir acquis une seconde jeunesse comme alternative à l'insulinothérapie et aux greffes de pancréas, lourdes et complexes à réaliser. En effet, en septembre 2006, un essai multicentrique américano-européen coordonné par l'Université d'Alberta (Edmonton) afin de tester cette méthode en clinique avait publié des résultats encourageants : 44 % des 36 patients greffés étaient redevenus insulino-indépendants au bout d'un an après la greffe, et 31 % d'entre eux (5 patients) le demeuraient deux ans après ⁽¹⁾.



îlot de Langerhans

La technique relancée en Ile-de-France

A Paris, les premières greffes d'îlots ont été réalisées à l'hôpital Laënnec par l'équipe du Dr Jean-Jacques Altman, en 1985. Moins de dix greffes ont ensuite été réalisées dans la capitale entre 1988 et 1996. Puis la technique a été relancée en 2002 sous l'impulsion du Dr Pierre Cattan (service de Chirurgie générale, digestive et endocrinienne de l'hôpital Saint-Louis), qui avait pu étudier en 1999 la technique de transplantation d'îlots auprès de Camillo Ricordi, l'un de ses pionniers aux Etats-Unis (Diabetes Research Institute, University of Miami School of Medicine) ⁽²⁾. Trois équipes parisiennes se sont alors fédérées en un « Groupe Ile-de-France pour la Transplantation d'îlots de Langerhans » (GRIIF) (*voir l'encadré*).

Le Groupe Ile-de-France pour la Transplantation d'îlots de Langerhans

Le GRIIF est composé de médecins et de chercheurs de trois hôpitaux parisiens. En chirurgie, Pierre Cattan (hôpital Saint-Louis et Inserm U872, Centre de recherche des Cordeliers), Benoît Lambert (hôpital du Kremlin-Bicêtre), Benoît Barrou (service d'Urologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie, laboratoire d'Immunologie cellulaire et tissulaire, Inserm U543), et Jean-Jacques Altman (HEGP) ; en diabétologie, Patrick Vexiau (Saint-Louis), Jean-François Gautier (CIC Saint-Louis et Inserm U872, Centre de recherche des Cordeliers) et André Grimaldi (Pitié-Salpêtrière) ; en thérapie cellulaire, Jérôme Larghero (Unité de Thérapie Cellulaire de Saint-Louis, dirigée par Marc Benbunan) ; et en radiologie, Philippe Cluzel (Pitié-Salpêtrière) et Eric de Kerviler (Saint-Louis).

Les autres centres français aujourd'hui actifs en greffes d'îlots de Langerhans sont l'équipe de François Pattou (Inserm U859 « Thérapie cellulaire du diabète », CHU de Lille), et le Gragil (Groupe Rhin Rhône Alpes Genève pour la transplantation d'îlots de Langerhans : Lyon, Genève - Suisse, Strasbourg, Besançon, Grenoble), coordonné par Pierre-Yves Benhamou (Inserm U823, Institut Albert Bonniot de Grenoble).

Des obstacles techniques

Six ans plus tard, le bilan est cependant mitigé. Il est clair, pour tous les spécialistes, que la greffe d'îlots ne peut s'adresser qu'à une frange limitée (3 à 5 %) des diabétiques de type 1, ceux qui sont caractérisés par un « diabète instable », c'est-à-dire une certaine probabilité de survenue d'accidents hypoglycémiques sévères qui menacent le pronostic vital. L'idée serait de rendre possible soit une insulino-indépendance durable, soit une diminution des doses d'insuline et un meilleur contrôle des accidents d'hypoglycémie. Mais cette catégorie de patients n'est pas reconnue par tous les diabétologues.

De plus, la réussite de la greffe repose sur l'isolement des îlots de Langerhans à partir des pancréas, une opération très délicate qui détermine la pureté, la viabilité et l'absence de contamination des greffons. Les chercheurs du GRIIF se sont attelés à cette tâche en expérimentant une technique d'isolement des îlots en circuit fermé, qui paraissait offrir une meilleure sécurité sanitaire que la technique en circuit ouvert habituellement utilisée. Aujourd'hui, cette nouvelle technique ne paraît plus aussi prometteuse, selon Pierre Cattan, et le GRIIF envisage de changer la méthode d'isolement.

Une autre perspective s'est révélée une impasse : l'utilisation d'un nouveau milieu de conservation des organes, la solution SCOT de MacoPharma, que Benoît Barrou avait testé avec succès chez le rat ⁽³⁾. Cette solution, qui contient du polyéthylène glycol (PEG) possède des propriétés immuno-protectrices qui diminuent les risques de rejet. Or en pratique clinique, ce recours ne paraît pas réaliste, notamment en raison du coût élevé de la solution.

Vers un essai clinique ?

Pierre Cattan ne se dit pas pour autant découragé et souhaite persévérer dans ces recherches. Le GRIIF continue d'envisager un premier essai clinique avec vingt malades diabétiques de type 1, dix présentant un diabète instable, et dix autres ayant reçu une greffe de rein. Il faudra pour cela monter un nouveau dossier d'autorisation auprès de l'Afssaps démontrant que la technique d'isolement est opérationnelle. Un technicien à plein temps et un chercheur suisse vont venir renforcer l'équipe à cette fin.

(1) A.M.J. Shapiro *et al.* (2006)

International Trial of the Edmonton Protocol for Islet Transplantation, *NEJM* 355:1318-1330

<http://content.nejm.org/cgi/content/short/355/13/1318>

(2) <http://www.diabetesresearch.org/DiabetesResearchInstitute.htm>

(3) S. Giraud *et al.* (2007)

A new preservation solution increases islet yield and reduces graft immunogenicity in pancreatic islet transplantation, *Transplantation* 83(10): 1397-400.

Pour en savoir plus

International Islet Transplant Registry

<http://www.med.uni-giessen.de/itr/>

Collaborative Islet Transplant Registry

<http://spitfire.emmes.com/study/isl/index.htm>

10. Sites Internet

- Sites Internet consacrés à la recherche cardiovasculaire

Organismes internationaux

OMS Atlas of heart diseases and stroke

http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/

Global Cardiovascular Infobase (OMS/Université d'Ottawa)

<http://www.cvdinfobase.ca/>

Sociétés et associations

Fédération française de cardiologie

<http://www.fedecardio.com/>

Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire

<http://www.fstcvs.org/>

Société française de cardiologie

<http://www.sfcardio.fr/>

Société française d'imagerie cardiaque et vasculaire (SFICV)

<http://www.sficv.com>

Groupe de Réflexion sur la Recherche Cardiovasculaire (GRRC)

<http://www.grrc.fr/>

Groupe d'étude et de recherche sur les lipides et les lipoprotéines (GERLI)

<http://www.gerli.com/index.htm#top>

Nouvelle société française d'athérosclérose, née de la fusion de l'ARCOL (Comité français de coordination des recherches sur l'athérosclérose et le cholestérol) et de la Société française d'athérosclérose

<http://www.nsfa.asso.fr/>

Fondation Cœur et Artères

<http://www.fondacoEUR.com/>

Fondation Leducq

<http://www.fondationleducq.org/>

European Society of Cardiology

<http://www.escardio.org>

European Society of hypertension

<http://www.eshonline.org/>

Society for Atherosclerosis Imaging and Prevention
<http://www.sai.org/>

International Atherosclerosis Society
<http://www.athero.org/>

International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease
<http://www.chd-taskforce.de/>

World Heart Federation
<http://www.worldheart.org/>

Recherche

Institut de myologie (AFM, Pitié-Salpêtrière)
<http://www.institut-myologie.org/>

IFR Cœur muscles et vaisseaux (IFR 14 Pitié-Salpêtrière)
<http://www.ifrcmv.chups.jussieu.fr/index.htm>

Mount Sinai Medical Center (New York)
<http://www.mssm.edu/cvi/>

National Heart, Lung and Blood Institute (NIH)
<http://www.nhlbi.nih.gov/>

EVGN (Réseau européen de génomique vasculaire)
<http://www.evgnvascularscience.org/french/index.php>

- *Sites Internet consacrés au diabète*

Organisations internationales

The diabetes programme, OMS
<http://www.who.int/diabetes/en/>

Organismes publics

Centre européen d'étude du diabète (CEED)
<http://www.ceed-eu.org/ceed.php3>

Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism (OCDEM)
<http://www.ocdem.ox.ac.uk/>

Steno Diabetes Center (Copenhague)

<http://www.steno.dk>

National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)

<http://www.niddk.nih.gov/>

ONG et fondations

Alfédiam (Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques)

<http://www.alfediam.org/>

Association française des diabétiques (AFD)

<http://www.afd.asso.fr/>

Ligue des diabétiques de France

<http://www.diabetenet.com/>

Association pour la recherche sur le diabète (ARD)

<http://www.a-rd.fr/>

Juvenile Diabetes Research Foundation International

<http://www.jdrf.org/>

International Diabetes Federation

<http://www.idf.org/home/>

Informations générales

Dossier Inserm Actualités, mars 2006, N° 197

<http://www.inserm-actualites.com/index.php?id=455>

Entred (Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques)

<http://www.invs.sante.fr/entred/>

IDF Diabetes Atlas

<http://www.eatlas.idf.org/>

Ministère de la santé (Plan Diabète 2002-2005)

<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/diabete/sommaire.htm>

MeLLiTis (Université de Grenoble)

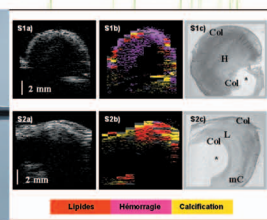
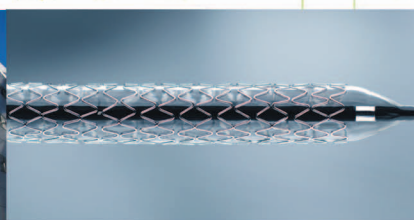
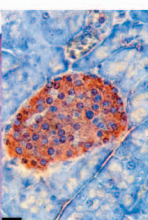
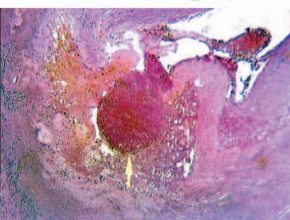
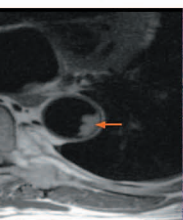
<http://www.sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/alfediam/sommaire-mellitis/som-manuel.html>

Diabète (Novo Nordisk)

<http://www.diabete.fr/>

Parlons diabète (Medtronic Minimed)

<http://www.parlonsdiabete.com/>



POLE SANTE PARISIEN