



Programmes de recherche soutenus par la Fondation Cœur et Artères



SOMMAIRE

→ Sciences nutritionnelles

- Profil du microbiote intestinal et risques cardiométaboliques chez l'homme..... **Page 5**
- Effet des oméga-3 sur les complications de l'obésité et du diabète de type 2..... **Page 6**
- Modulation de l'insulino-résistance du syndrome métabolique par les oméga-3 : rôle de la leptine et de l'adiponectine..... **Page 7**
- Obésité : influence de l'activité physique sur le devenir des lipides alimentaires en fonction de leur type (mono-insaturés vs saturés)..... **Page 8**
- Régulation de l'expression des microRNA dans l'adipocyte par les micronutriments lipophiles et conséquences physiologiques..... **Page 9**

→ Evaluation des risques et prévention

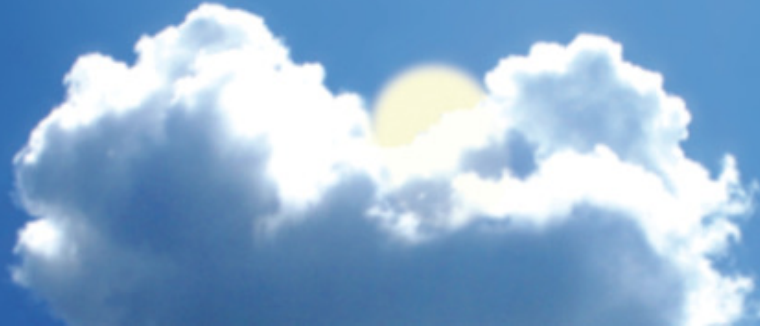
- Programmation épigénétique nutritionnelle du syndrome métabolique durant la péri-conception, les périodes fœtale et néo-natale et la vie durant **Page 10**
- Fluctuations pondérales et risque de syndrome métabolique dans la cohorte SU.VI.MAX..... **Page 11**
- Contribution des nouveaux biomarqueurs à l'estimation du risque cardiovasculaire absolu en population générale. Etude PRIME. **Page 12**
- Interactions gène-environnement et déterminisme du syndrome métabolique dans la population générale européenne..... **Page 13**
- Efficacité de trois stratégies de promotion de l'alimentation et de l'activité physique chez l'adolescent **Page 14**
- Effet de l'activité physique et d'une diète sur le traitement du syndrome métabolique chez l'homme et le rat..... **Page 15**
- Impact du diabète sur les effets bénéfiques de l'entraînement physique dans l'insuffisance cardiaque..... **Page 16**
- Effets pro-athérogènes des polluants de l'air dans les macrophages humains polarisés..... **Page 17**
- Effets de particules atmosphériques urbaines sur des cellules endothéliales et sur des artères pulmonaires : mécanismes cellulaires et moléculaires..... **Page 18**
- Influence des maladies parodontales sur les syndromes coronariens aigus : exploration des facteurs pathogéniques inflammatoires et bactériens..... **Page 19**

Programmes de recherche soutenus par la Fondation Cœur et Artères

→ Nouvelles solutions thérapeutiques

- Modulation thérapeutique du transport inverse du cholestérol dans des modèles murins d'athérosclérose et d'infarctus..... **Page 20**
- Syndrome métabolique et antipsychotiques : recherche de facteurs de risque cliniques, biologiques, génétiques..... **Page 21**
- PPARs et athérosclérose..... **Page 22**
- HDL et canaux potassiques : nouvelles cibles thérapeutiques dans l'inflammation vasculaire cérébrale..... **Page 23**
- Greffe de cellules souches embryonnaires humaines allogéniques dans l'insuffisance cardiaque ischémique grave..... **Page 24**
- Rôle potentiel de PPAR Beta dans la croissance cardiaque et la vascularisation. Approches thérapeutiques..... **Page 25**
- Rôle du cholestérol dans la dysfonction bêta cellulaire au cours du diabète de type 2.. **Page 26**
- Dissection des mécanismes cellulaires et moléculaires de l'effet athéroprotecteur de l'oestradiol..... **Page 27**
- Maladie d'Alzheimer : lien entre résistance à l'insuline et la pathologie Tau..... **Page 28**
- HDL comme vecteurs d'antiprotéases dans les accidents vasculaires cérébraux..... **Page 29**
- Etudes structurales des myosines de muscle lisse et cardiaque liées à de petites molécules thérapeutiques modulant leur activité contractile..... **Page 30**
- CORMs : nouvelles molécules thérapeutiques dans la lutte contre les dysfonctions cardiovasculaires liées au syndrome métabolique..... **Page 31**
- Syndrome d'apnées du sommeil et athérosclérose : rôle du tissu adipeux viscéral dans la réponse inflammatoire et le remodelage vasculaire athérogène induit par l'hypoxie intermittente..... **Page 32**

1



Sciences nutritionnelles

→ Profil du microbiote intestinal et risques cardiométaboliques chez l'homme

Le développement rapide actuel de l'obésité et des risques cardiométaboliques associés pourraient être reliés à des modifications de la composition en bactéries de la flore intestinale encore appelé microbiote.

Ces bactéries sont influencées par les modifications des modes alimentaires profondément perturbés dans les sociétés modernes et contribuent à la progression rapide de l'obésité abdominale.

Ce projet vise à caractériser les populations bactériennes du microbiote intestinal chez des sujets souffrant d'une obésité abdominale et porteurs de facteurs de risques cardiovasculaires. Les relations entre les familles de bactéries composant la flore intestinale et les facteurs de risques métaboliques et cardiovasculaires seront analysées chez des sujets de poids stable et d'autres ayant perdu du poids après modification des apports alimentaires.

Cette approche apportera des informations pour le développement d'approches thérapeutiques et/ou nutritionnelles originales orientées sur les modifications de la composition du microbiote.

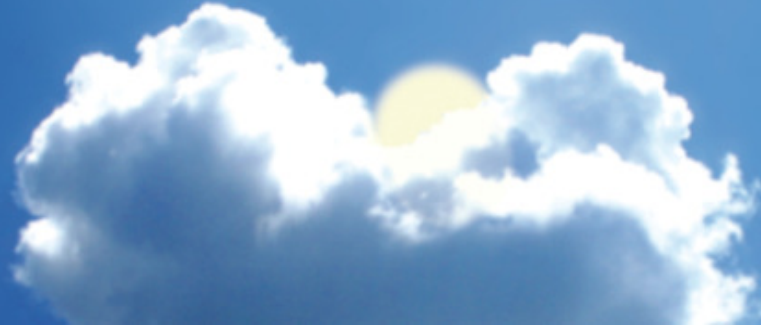
L'utilisation de pré- ou probiotiques pourrait être envisagée à l'avenir chez les sujets souffrant de syndrome métabolique afin d'obtenir une flore intestinale susceptible de réduire les risques cardiovasculaires.



Porteur : Pr. Karine Clément - Pôle d'endocrinologie Pitié Salpêtrière APHP et INSERM U872 / Université Pierre et Marie Curie Paris 6

Laboratoires associés : INRA et Pôle d'endocrinologie – Service de prévention cardiovasculaire Pitié-Salpêtrière

1



→ Effet des oméga-3 sur les complications de l'obésité et du diabète de type 2

Ce programme de recherche vise à mieux définir les effets protecteurs et le rôle respectif des oméga-3 dans les déterminants du risque vasculaire associé à l'obésité et au diabète de type 2, deux situations pathologiques caractérisées par une inflammation chronique et un stress oxydant.

Ce programme s'appuyant sur des données originales et récentes, associe des approches de nutriginomique chez des sujets obèses et des sujets diabétiques de type 2, des études métaboliques chez l'Homme et sur modèles animaux d'obésité et des études biochimiques sur adipocytes en culture.

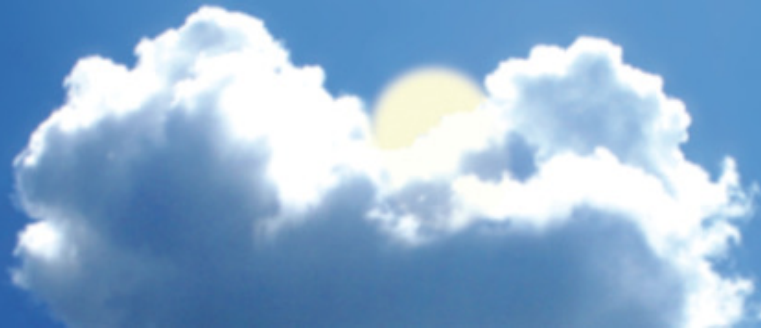
L'objectif de ce programme étant, à terme, de déterminer l'utilité de la consommation d'oméga-3 en matière de prévention des maladies cardiovasculaires.



Porteur : Pr. Michel Lagarde - Unité Mixte de Recherche 870 INSERM / 1235 INRA / RMND INSA de Lyon

Laboratoires associés : Université Lyon 1 – Hospices Civils de Lyon Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes

1



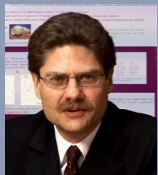
→ Modulation de l'insulino-résistance du syndrome métabolique par les oméga-3 : rôle de la leptine et de l'adiponectine

Ce programme de recherche vise à étudier si les oméga-3 d'origine marine, contenus dans de nombreux produits alimentaires, peuvent aider à prévenir le diabète de la maturité, diabète de type 2, en améliorant les effets de l'insuline chez les patients diabétiques.

L'objectif est aussi de rechercher si ces effets bénéfiques passent par une augmentation de la sécrétion de deux hormones, la leptine et l'adiponectine qui aideraient l'insuline à mieux faire pénétrer le glucose dans les cellules.

Une étude chez l'homme sera réalisée en parallèle d'une étude chez le rongeur, déficient en leptine ou en adiponectine. Le modèle animal viendra ainsi compléter l'étude chez l'homme en permettant dans des conditions de déficit extrême de la leptine et de l'adiponectine de préciser leur contribution aux effets positifs attendus de l'huile de poisson.

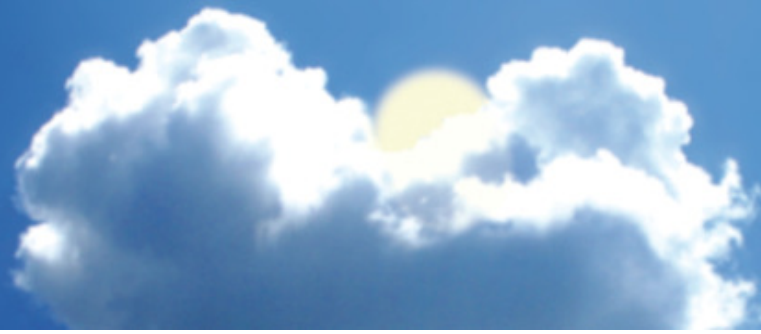
L'objectif de ce programme étant, à terme, de déterminer l'utilité de la consommation d'oméga-3 d'origine marine en matière de prévention du diabète de type 2.



Porteur : Pr. Jacques Delarue - Laboratoire Régional de Nutrition Humaine – Brest Unité Mixte de Recherche 7059 CNRS

Laboratoire associé : Université Denis Diderot Paris 7

1



→ Obésité : influence de l'activité physique sur le devenir des lipides alimentaires en fonction de leur type (mono-insaturés vs saturés)

L'obésité est caractérisée par une diminution de la capacité à utiliser les graisses alimentaires comme source d'énergie. Un problème qui persiste même après l'amaigrissement d'une personne obèse.

L'augmentation actuelle du nombre de sujets obèses pourrait refléter le fait que l'activité physique de la population est aujourd'hui trop faible et ne permet pas d'obtenir une régulation satisfaisante de l'équilibre lipidique. Une démonstration claire de ces hypothèses reste cependant à établir.

Par ailleurs, des données récentes suggèrent une interaction entre l'activité physique et le type de graisses alimentaires ingérées, telles que l'huile d'olive et les graisses d'origine animale.

L'objectif de ce programme est d'étudier si des niveaux faibles ou élevés d'activité physique affectent la capacité de l'organisme humain à brûler les graisses d'origine alimentaire et si cet effet dépend du type de graisses ingérées.

Avant et après intervention sur l'activité physique, le métabolisme des lipides alimentaires sera évalué à plusieurs reprises, chez 48 sujets différant par leur masse corporelle et leur quantité d'activité physique.

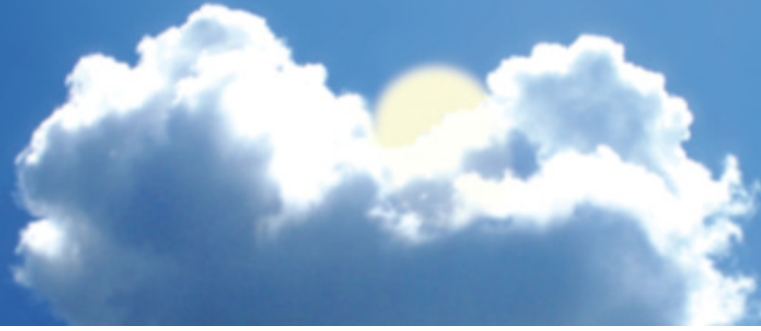
Cette étude permettra, à terme, d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques de l'obésité.



Porteur : Pr. Chantal Simon - Equipe d'Accueil 1801 - Université Louis Pasteur Strasbourg 1

Laboratoire associé : Unité Mixte de Recherche 7178 CNRS - Université Louis

1



→ Régulation de l'expression des microRNA dans l'adipocyte par les micronutriments

De nombreuses études rapportent un effet protecteur de certains micronutriments (les vitamines par exemple) présents dans notre alimentation vis-à-vis de la survenue de l'insulino-résistance qui peut conduire au diabète de type 2 et à certaines maladies cardiovasculaires.

Les mécanismes d'action de ces micronutriments ne sont pas encore clairement identifiés. On sait qu'ils sont capables de réguler l'expression de certains gènes, notamment dans le tissu adipeux viscéral (le tissu adipeux de l'abdomen) qui est fortement impliqué dans le développement des maladies associées à l'obésité comme le diabète de type 2.

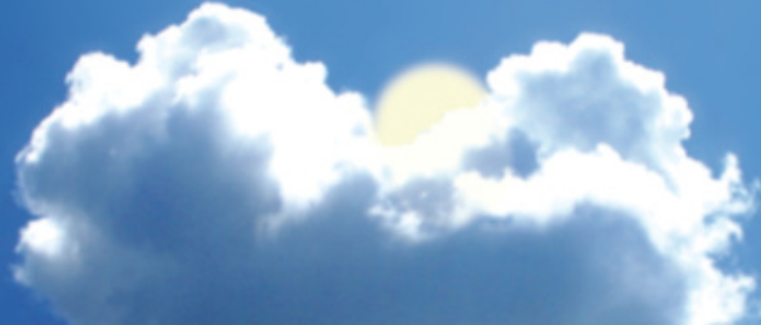
Ce programme de recherche vise à étudier comment certains micronutriments parviennent à réguler l'expression de gènes à l'aide de nouveaux "régulateurs géniques" que l'on appelle microRNA.

La compréhension des mécanismes d'action des micronutriments a notamment pour objectif de permettre d'améliorer les recommandations nutritionnelles, en particulier pour les populations à risque comme les individus en surpoids.



Porteur : Dr Jean-François Landrier - UMR 1260 INRA, Faculté de Médecine de la Timone - Marseille

2



Evaluation des risques et prévention

→ Programmation épigénétique nutritionnelle du syndrome métabolique durant la péri-conception, les périodes fœtale et néo-natale et la vie durant

Avec l'épidémie d'obésité, les déséquilibres nutritionnels associés au développement du surpoids et de l'obésité dans la population féminine en âge de procréer augmentent le risque pour le fœtus d'une malprogrammation métabolique et épigénétique fœto-placentaire et postnatale, à l'origine des pathologies communes de l'adulte, comme le syndrome métabolique, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires.

Les perturbations de l'expression de gènes du placenta associées à des profils épigénétiques caractéristiques, devraient représenter des marqueurs d'évènements précoces de malprogrammation retraçant le parcours nutritionnel et métabolique in utero.

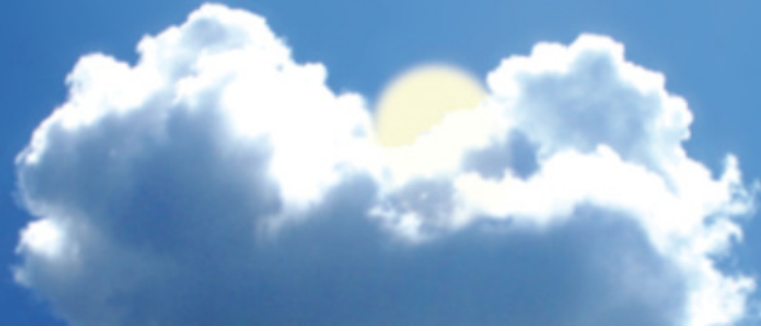
De tels marqueurs pourraient constituer une nouvelle approche non invasive (placenta) pour le diagnostic et le pronostic de pathologies chroniques de l'adulte, mais aussi servir de nouveaux prédicteurs biologiques des réponses aux interventions nutritionnelles ou thérapeutiques.



Porteur : Pr. Claudine Junien - Unité Mixte de Recherche 781 INSERM - Université Paris Descartes – Hôpital Necker - Enfants Malades - Paris

Laboratoire associé : Unité Mixte de Recherche 690 INSERM - Université Denis Diderot Paris 7 – Hôpital Robert Debré – Paris

2



→ Fluctuations pondérales et risque de syndrome métabolique dans la cohorte SU.VI.MAX.

La perte de poids chez les sujets en surpoids ou obèses est généralement considérée comme un facteur permettant de réduire le risque des maladies cardiovasculaires de ces sujets et figure parmi les objectifs thérapeutiques prioritaires. Cette perte est cependant difficile à maintenir à long terme et est très fréquemment suivie d'une reprise voire d'une augmentation du poids. La multiplication de ces cycles "perte-reprise" est communément appelée « yo-yo pondéral ».

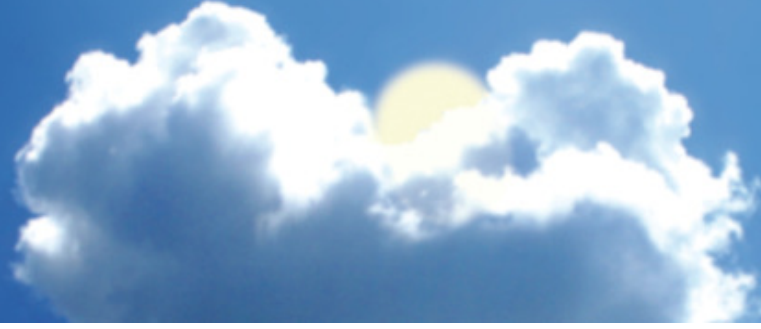
Ces fluctuations pondérales auraient d'importantes conséquences physiologiques et psychologiques. Plusieurs études épidémiologiques prospectives suggèrent que ces fluctuations sont associées à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues et en particulier de la mortalité cardiovasculaire. Toutefois, la relation avec le risque cardiovasculaire et métabolique reste controversée.

Ce programme de recherche qui porte sur plus de 3 000 adultes d'âge moyen, répartis sur l'ensemble du territoire français, participant à l'étude SU.VI.MAX. se propose d'étudier les relations entre la fluctuation pondérale avec, d'une part le risque de syndrome métabolique, et d'autre part le risque d'un événement cardiovasculaire.



Porteur : Dr Sébastien Czernichow - Unité Mixte de Recherche 557 INSERM / INRA / CNAM - Université Paris 13 – Centre de Recherche en Nutrition Humaine (CRNH) Ile-de-France Faculté de Médecine SMBH – Hôpital Avicenne – Bobigny

2



→ Contribution des nouveaux biomarqueurs à l'estimation du risque cardiovasculaire absolu en population générale. Etude PRIME

Identifier de manière précoce les individus qui sont à haut risque de cardiopathies ischémiques a été proposé de manière universelle comme une priorité de prévention primaire. Des algorithmes de prédiction basés sur des facteurs de risque classiques (âge, sexe, cholestérol total et sa fraction HDL, pression artérielle systolique, tabac, diabète de type 2) ont été développés.

L'étude PRIME, lancée au début des années 90, avait pour objectif d'identifier de nouveaux marqueurs biologiques, dans la mesure où près de la moitié des cardiopathies ischémiques survient chez des individus sans facteur de risque traditionnel ou chez des individus initialement classifiés à bas risque ou à risque intermédiaire.

L'analyse du suivi à 10 ans de PRIME offre désormais la possibilité d'étudier plusieurs nouveaux biomarqueurs appartenant à des systèmes biologiques différents.

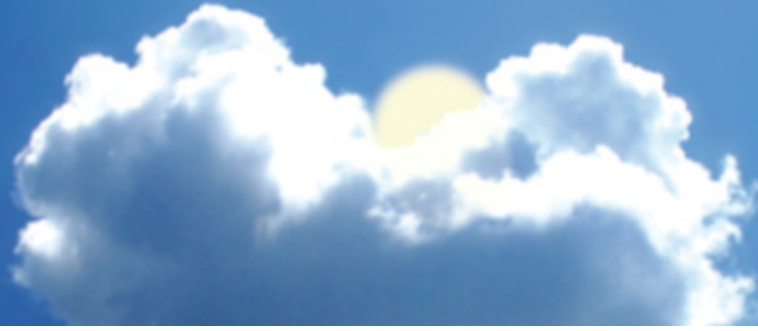
Ce programme vise ainsi à déterminer un petit nombre de biomarqueurs qui seraient les plus utiles pour estimer la probabilité de survenue d'un événement coronaire d'un individu donné.



Porteur : Dr Jean-Philippe Empana - Unité Mixte de Recherche 909
INSERM - Universités Paris 5, Paris 11

Laboratoire associé : Unité Mixte de Recherche 545 INSERM - Université du
Droit et de la Santé de Lille Département d'Athérosclérose - Institut Pasteur de
Lille

2



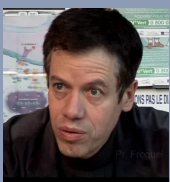
→ Interactions gène-environnement et déterminisme du syndrome métabolique dans la population générale européenne

Le risque de développer des maladies du métabolisme comme l'obésité, le diabète de type 2, le syndrome métabolique conduisant aux maladies cardiovasculaires, dépend en partie de la présence d'anomalies génétiques.

Le but de ce programme est d'identifier, dans la population générale européenne suivie prospectivement, les déterminants génétiques du syndrome métabolique qui concourent grandement au risque cardiovasculaire, en interaction avec l'environnement.

Cette étude s'appuie sur deux cohortes européennes comprenant 12 000 personnes suivies prospectivement à long terme (pendant toute leur vie ou à partir d'un âge moyen) pour étudier les conséquences sur la santé de variations de 30 gènes candidats.

Ces découvertes ont pour finalité de soigner les patients dès leur plus jeune âge par des traitements préventifs plus adaptés et plus efficaces.



Porteur : Pr. Philippe Froguel - Unité de Recherche 8090 CNRS - Université du Droit et de la Santé de Lille

2



→ Efficacité de trois stratégies de promotion de l'alimentation et de l'activité physique chez l'adolescent

Ce programme, organisé dans 24 lycées de la région Lorraine, vise à déterminer, identifier et comprendre sur une période de 3 ans, l'efficacité de 3 stratégies de promotion de l'alimentation et de l'activité physique. Ces stratégies, utilisées isolément ou en association chez les élèves entrant en classe de seconde, consistent à développer les aptitudes individuelles des élèves afin de favoriser des comportements sains en matière d'alimentation et d'activité physique ou à dépister et à prendre en charge les personnes à risque d'obésité ou enfin à créer un environnement favorable à la santé.

Les critères de réussite évalués à l'entrée en classe de terminale sont l'amélioration des connaissances sur la nutrition et des attitudes et comportements, l'évolution de la corpulence moyenne et de la proportion de personnes obèses, ainsi que les facteurs psychologiques et sociologiques d'adhésion et de résistance à la mise en place des actions.

La démonstration de l'efficacité de l'une ou l'autre des stratégies contribuera à mieux choisir les interventions futures dans le domaine de la santé et de la prévention.



Porteur : Pr. Serge Briançon - Equipe d'Accueil 4003 - Université Henri Poincaré Nancy 1

Laboratoire associé : Unité Mixte de Recherche 557 INSERM / INRA / CNAM - Université Paris 13

2



→ Effet de l'activité physique et d'une diète sur le traitement du syndrome métabolique chez l'homme et le rat

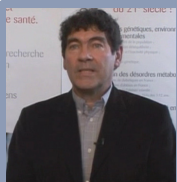
Il s'agit ici d'un programme de traitement qui associe un régime alimentaire et la pratique d'activités physiques. Vont être mesurés, à plusieurs reprises durant 1 an, chez des malades âgés de 50 à 70 ans, les éléments indicateurs du syndrome métabolique afin de tester l'efficacité du programme.

Une première étape dénommée « cure », d'une durée de 21 jours, va permettre de contrôler l'alimentation et l'activité des patients ainsi que leur offrir des pistes pour devenir autonomes dans leur gestion de l'alimentation et de l'activité physique.

Une deuxième étape, d'une durée de 11 mois, va consister à laisser les malades poursuivre seuls le programme proposé et à contrôler tous les 3 mois les indicateurs de la maladie pour suivre son évolution.

Parallèlement, une analyse du comportement habituel des patients sera réalisée par un psychologue afin de comprendre les raisons du non respect des consignes et d'une éventuelle reprise des mauvaises habitudes en matière d'alimentation et d'activité physique.

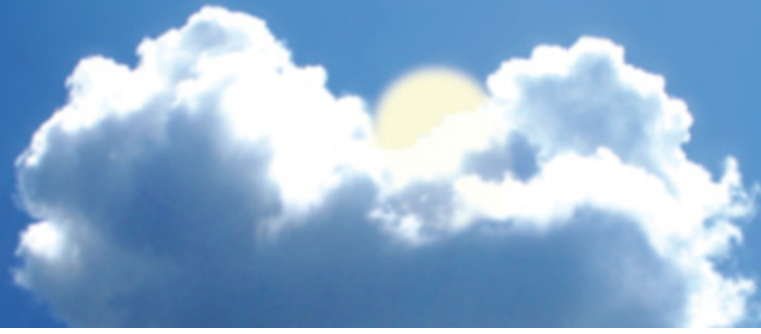
Afin de compléter les informations obtenues chez l'homme, une étude identique, d'une durée de quelques mois, sera également menée chez le rat.



Porteur : Pr. Daniel Courteix - Laboratoire BAPS, EA3335 – Université de Clermont Ferrand

Laboratoire associé : Faculté des Sciences d'Avignon - Laboratoire de physiopathologie des réponses cardiovasculaires à l'exercice - CNRH Auvergne

2



→ Impact du diabète sur les effets bénéfiques de l'entraînement physique dans l'insuffisance cardiaque

Les effets bénéfiques de l'entraînement physique sur le système cardiovasculaire sont reconnus chez les sujets en insuffisance cardiaque ou atteints de diabète. Cependant, selon des données préliminaires, l'entraînement physique a une moindre efficacité dans l'insuffisance cardiaque en cas de diabète associé, situation de plus en plus fréquente.

L'objectif de ce programme est de mettre à disposition des patients des réponses thérapeutiques simples à faible coût, comme l'entraînement physique ; un des préalables étant de comprendre comment les patients diabétiques en insuffisance cardiaque réagissent à un entraînement physique régulier.

Pour ce faire, en s'appuyant sur des protocoles de recherches cliniques et expérimentales, il sera déterminé si les voies de signalisation et les mécanismes d'adaptation mis en jeu lors de l'entraînement physique aux niveaux cardiaque et périphérique diffèrent chez l'insuffisant cardiaque atteint, ou non, de diabète.

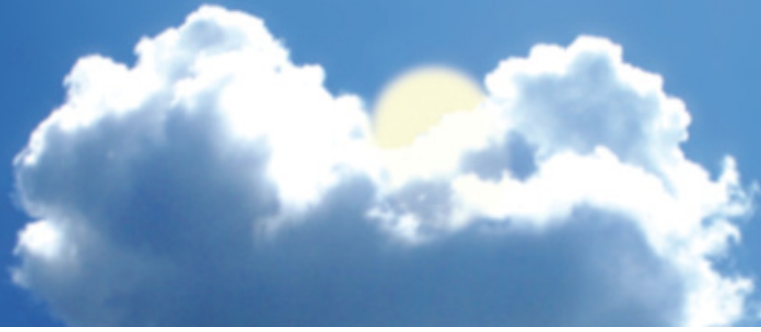
Ce programme de recherche permettra, à terme, de mettre en place une application thérapeutique bénéfique chez les patients insuffisants cardiaques diabétiques.



Porteur : Pr. Alain Cohen Solal – Hôpital Lariboisière - INSERM U942 – Université Paris Diderot Laboratoires associés

Laboratoires associés : INSERM U 769, Université Paris Sud et Centre de Recherches du Service de Santé des Armées

2



→ Effets pro-athérogènes des polluants de l'air urbain dans les macrophages humains polarisés

L'homme est quotidiennement exposé à des polluants de l'environnement, notamment de l'air. En zone urbaine, les principaux polluants de l'air sont des particules des moteurs de type diesel. L'exposition à ces polluants favoriserait le développement de pathologies cardiovasculaires dont l'athérosclérose.

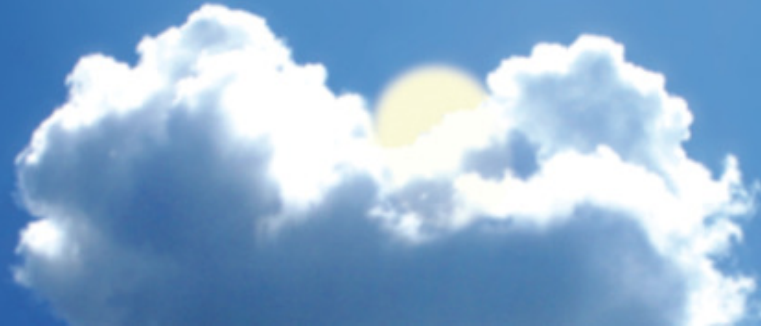
Les macrophages sont des cellules de la réponse immunitaire qui jouent un rôle crucial dans les processus de formation de la plaque d'athérome car ils participent à la réaction inflammatoire et accumulent des lipides. On peut aujourd'hui identifier deux grands types de macrophages (type M1 et M2) qui semblent présents dans les plaques d'athéromes dans des proportions différentes.

L'objectif de ce programme de recherche est de connaître et de comparer les effets des polluants de l'air urbain sur ces 2 types de macrophages, c'est-à-dire de caractériser l'accumulation des lipides dans ces cellules et l'inflammation.



Porteur : Dr Valérie Lecureur – Faculté de Pharmacie de Rennes

2



→ Effets de particules atmosphériques urbaines sur des cellules endothéliales et sur des artères pulmonaires

De nombreuses études épidémiologiques ont révélé l'implication des particules atmosphériques dans l'augmentation de la mortalité et de la morbidité par pathologies respiratoires et cardiovasculaires. Cependant les mécanismes permettant d'expliquer les effets cardiovasculaires sont peu connus.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la toxicité de particules atmosphériques prélevées dans des mégacités sur des modèles cellulaires vasculaires pulmonaires (cellule endothéliale et cellule musculaire lisse) et dans un modèle d'artère pulmonaire.

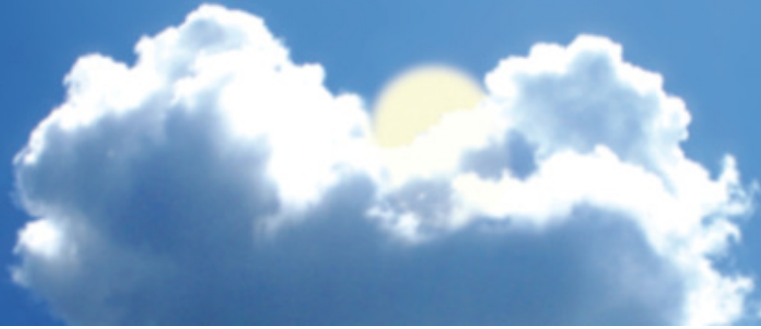
Différents biomarqueurs d'exposition et d'effets sont étudiés (stress oxydant, réponse inflammatoire, altération de la voie de l'oxyde de nitrate, expression des gènes impliqués).

Un second axe de recherche vise à évaluer quelles fractions granulométriques et quels constituants particulaires sont responsables des effets délétères.



Porteur : Dr Isabelle Baudrimont - Université Victor Segalen Bordeaux 2 - U885
Physiopathologie de la réactivité bronchique et vasculaire, LPCR - Bordeaux

2



→ Influence des maladies parodontales sur les syndromes coronariens aigus

Les maladies parodontales sont des maladies inflammatoires d'origine infectieuse de la gencive et du tissu de soutien osseux des dents. Associées à l'accumulation et à la persistance de la plaque dentaire et du tartre, elles peuvent être profondes et irréversibles comme les parodontites sévères qui touchent près de 15 à 20% de la population française.

Ces parodontites n'ont pas uniquement un effet local. Elles influencent sensiblement l'état de santé générale (diabète, naissance prématurée, infarctus) via le passage dans la circulation sanguine de facteurs pro-inflammatoires et/ou de bactéries parodontales.

Depuis les années 90, de nombreuses études cliniques ont montré que les patients souffrant de parodontite avait un risque d'accident cardiovasculaire augmenté de 25% à 78% selon les populations étudiées. Chez des patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire comme le diabète ou l'insuffisance rénale, les parodontites sévères peuvent augmenter de 3 à 5 fois le taux de mortalité.

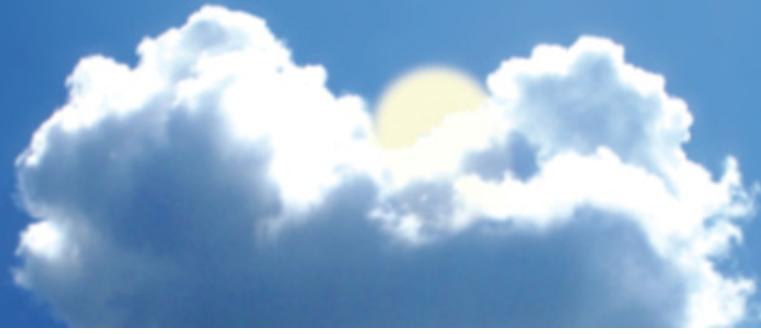
L'objectif de cette étude est de confirmer et d'évaluer cliniquement la force du lien entre les syndromes coronariens aigus et les maladies parodontales sévères.



Porteur : Pr. Henri Tenenbaum - U.F.R. D'Odontologie - Service U.F. de Parodontologie - Hôpital Civil de Strasbourg

Laboratoire associé : Service de cardiologie – CHU de Dijon

3



Sciences nutritionnelles

→ Modulation thérapeutique du transport inverse du cholestérol dans des modèles murins d'athérosclérose et d'infarctus

L'athérosclérose, maladie très répandue qui peut conduire à la survenue d'accidents vasculaires, est due à l'infiltration de "mauvais" cholestérol, transporté dans le sang par les lipoprotéines LDL, au sein des artères.

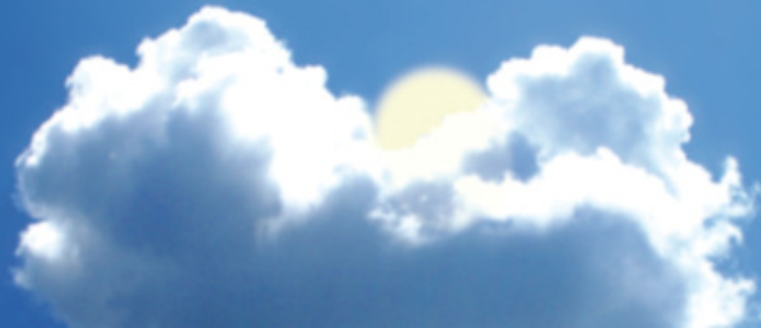
Par homologie, le "bon" cholestérol désigne le cholestérol qui est transporté dans le sang par les lipoprotéines HDL, lesquelles vont permettre l'élimination du cholestérol accumulé dans les artères. Au sein des HDL, l'apoA-I contribue majoritairement à ce mécanisme.

Le but de ce programme de recherche consiste à tester différentes formes d'apoA-I et d'évaluer leurs capacités à réduire l'athérosclérose chez des souris modifiées génétiquement. Il permettra ainsi d'élaborer une nouvelle approche thérapeutique pour lutter efficacement contre les maladies cardiovasculaires chez l'homme.



Porteur : Dr Thierry Huby - Unité Mixte de Recherche 551 INSERM - Université Pierre et Marie Curie Paris 6

3



→ Syndrome métabolique et antipsychotiques : recherche de facteurs de risque cliniques, biologiques, génétiques

Les nouveaux médicaments proposés aux patients atteints de schizophrénie ou de troubles bipolaires sont mieux tolérés mais provoquent chez certains des troubles métaboliques importants comme une prise de poids fulgurante, une élévation des quantités de sucres et de graisses dans le sang et favorisent l'apparition des maladies cardiovasculaires.

Toutes les personnes n'ont pas le même risque de développer ces effets néfastes.

Ce programme cherche en particulier à déterminer si certains gènes favorisent les effets néfastes de certains antipsychotiques en vue d'adapter les prescriptions médicales à chaque individu.

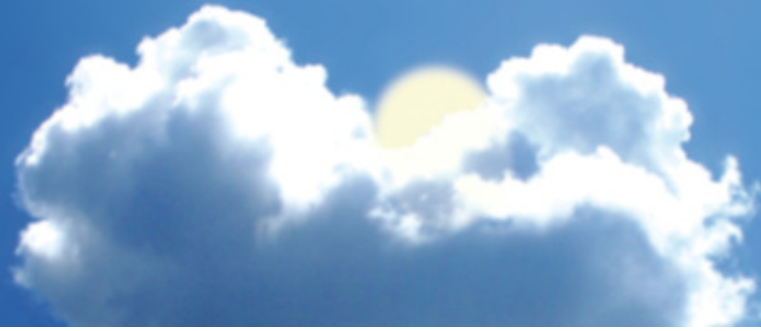
Il s'agit d'une recherche essentielle car la prise de poids et les troubles métaboliques augmentent la mortalité cardiovasculaire des patients et les conduisent à suspendre leur traitement, ce qui provoque la réapparition d'épisodes psychotiques et l'aggravation de la maladie psychiatrique.



Porteur : Dr Marie France Poirier - Service Hospitalo-Universitaire de Santé Mentale et Thérapeutique - Centre Hospitalier Sainte Anne – Paris

Laboratoires associés : Unité Mixte de Recherche 796 INSERM / Université René Descartes Paris 5 Unité Mixte de Recherche-Santé 872 INSERM

3



→ PPARS et athérosclérose

L'athérosclérose est provoquée par un excès de graisses et de sucre dans le sang (diabète). De nombreux gènes sont impliqués dans le processus athéromateux, et seule la compréhension des mécanismes de régulation de ces gènes permettra d'envisager la modulation de leur expression et donc celle des facteurs responsables du développement de l'athérosclérose.

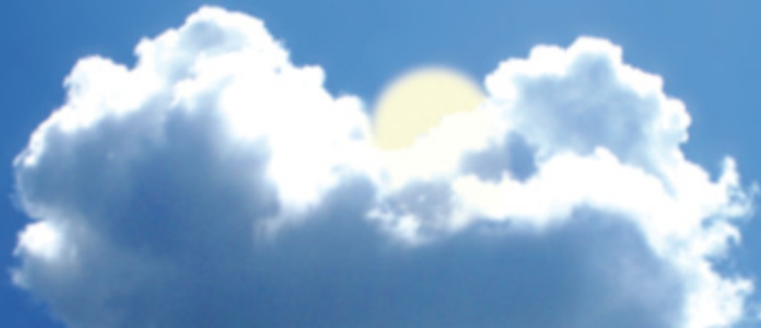
L'expression des gènes étant sous le contrôle de récepteurs nucléaires, ce programme de recherche consiste à analyser plus particulièrement l'implication des récepteurs nucléaires de la famille des Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) dans le développement de l'athérosclérose et la régulation par leurs ligands de certains facteurs prédisposant au développement de la maladie (dyslipoprotéinémies, insulino-résistance).

Ce programme de recherche vise alors à étudier le fonctionnement et la régulation des gènes qui contrôlent le métabolisme des graisses et des sucres et permettra d'envisager le développement de nouveaux médicaments capables de limiter la progression de l'athérosclérose et de diminuer ainsi la fréquence des accidents cardiovasculaires qui en résultent.



Porteur : Pr. Bart Staels - Unité Mixte de Recherche 545 INSERM - Université du Droit et de la Santé de Lille Département d'Athérosclérose - Institut Pasteur de Lille

3



→ HDL et canaux potassiques : nouvelles cibles thérapeutiques dans l'inflammation vasculaire et cérébrale

L'athérosclérose est une maladie multifactorielle caractérisée par une inflammation chronique des vaisseaux, conduisant à terme aux accidents cardiovasculaires qui serait également associée à un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer.

Une concentration sanguine élevée de bon cholestérol (HDL) et la consommation d'oméga-3 semblent être efficaces pour lutter contre ces maladies.

Dans ce programme, qui associe 3 équipes spécialisées dans le domaine de l'athérosclérose et des pathologies neurodégénératives, les études seront focalisées sur les mécanismes anti-inflammatoires des HDL et des Acides Gras Poly-insaturés (AGPI) de type oméga-3, activateurs spécifiques de canaux potassiques de la famille TREK/TRAAK.

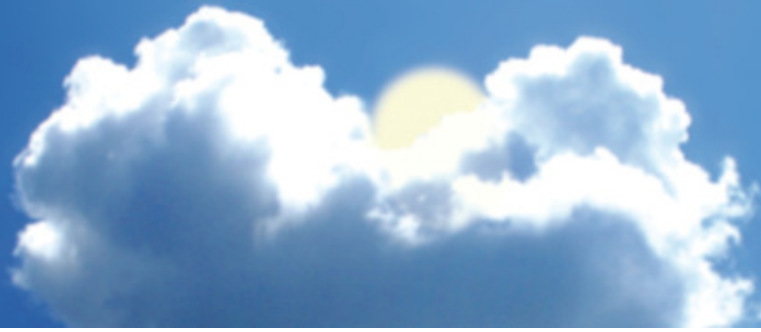
Ce programme de recherche a pour objectif d'étudier comment le bon cholestérol et les oméga-3 protègent à la fois contre les maladies cardiovasculaires et les maladies neuro-dégénératives, afin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour lutter simultanément contre ces deux pathologies.



Porteur : Pr. Robert Salvayre - Unité Mixte de Recherche 858 INSERM – Université Paul Sabatier Toulouse 3

Laboratoires associés : Unité Mixte de Recherche 6097 CNRS - Université de Nice Sophia Antipolis Unité Mixte de Recherche 7079 CNRS – Université Pierre et Marie Curie - Paris

3



→ Greffe de cellules souches embryonnaires humaines allogéniques dans l'insuffisance cardiaque ischémique grave

L'infarctus du myocarde consiste en l'occlusion d'une artère du cœur qui entraîne la mort du territoire situé en aval. Lorsque ce territoire est très étendu, le fonctionnement du cœur s'altère, ce qui peut conduire à une insuffisance cardiaque, maladie grave de plus en plus fréquente.

La thérapie cellulaire est l'une des nouvelles approches pour tenter d'en améliorer l'évolution. Elle consiste à implanter des cellules contractiles dans la zone détruite afin de lui restituer sa fonction.

Contrairement aux cellules présentes chez l'adulte, les cellules souches embryonnaires sont initialement indifférenciées et peuvent donc être « orientées » pour devenir des cellules cardiaques. Les études chez l'animal ont montré que la transplantation de cellules embryonnaires ainsi orientées dans des zones d'infarctus en permettait la régénération.

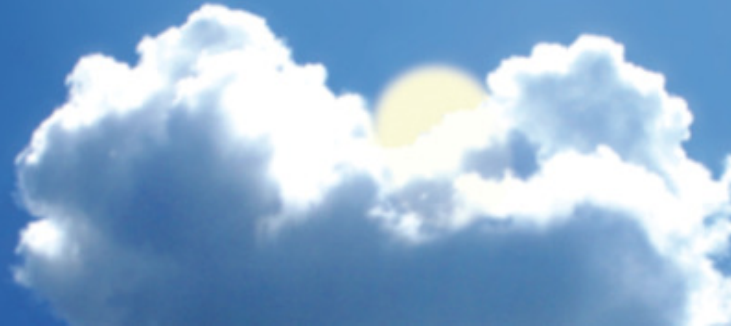
L'objectif de ce programme est d'adapter les techniques développées au laboratoire pour les rendre utilisables chez l'homme et proposer ce type de greffe aux insuffisants cardiaques les plus graves.



Porteur : Pr. Philippe Menasché - Unité Mixte de Recherche 633 INSERM - Université René Descartes Paris 5 - Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris

Laboratoires associés : Unité Mixte de Recherche 421 INSERM - Université d'Evry Val d'Essonne Société Mabgène, Alès

3



→ Rôle potentiel de PPAR Beta dans la croissance cardiaque et la vascularisation. Approches thérapeutiques

L'alimentation trop riche et le manque d'exercice physique sont les causes majeures de l'épidémie d'obésité et de problèmes cardiovasculaires dans les pays industrialisés.

Les traitements de ces maladies ne sont pas assez efficaces. La pratique régulière d'une activité physique réduit la fréquence et la gravité de ces maladies en augmentant les masses musculaire et cardiaque.

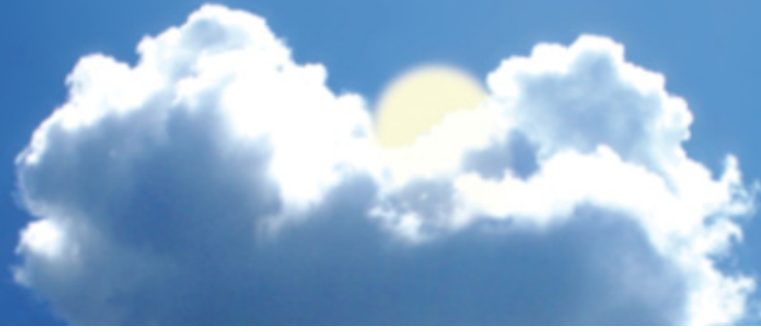
Ce programme de recherche suggère qu'une nouvelle famille de composés chimiques exerce des actions bénéfiques très semblables à celles de l'exercice physique en augmentant la masse musculaire et le brûlage des calories dans le muscle.

L'objectif de ce programme est d'étudier l'action de ces nouveaux composés chimiques sur les fonctions cardiaques et de vérifier s'ils auront les effets bienfaisants de l'exercice physique pour le cœur. Ces travaux pourraient alors conduire à de nouveaux traitements des maladies cardiovasculaires.



Porteur : Dr Paul Grimaldi - U 907 Inserm - Faculté de médecine – NICE

3



→ Rôle du cholestérol dans la dysfonction beta cellulaire au cours du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie qui se caractérise par la survenue de deux anomalies : une résistance à l'action hypoglycémisante de l'insuline au niveau des tissus et une diminution progressive de la sécrétion d'insuline par le pancréas. Cette dernière anomalie conduit à l'aggravation progressive du diabète avec une hyperglycémie croissante.

Ce projet de recherche se concentre sur l'identification de nouvelles cibles moléculaires dans le pancréas qui pourraient contribuer à l'altération de la sécrétion d'insuline. Il s'intéresse tout particulièrement au rôle du métabolisme du cholestérol dans le contrôle de la fonction pancréatique.

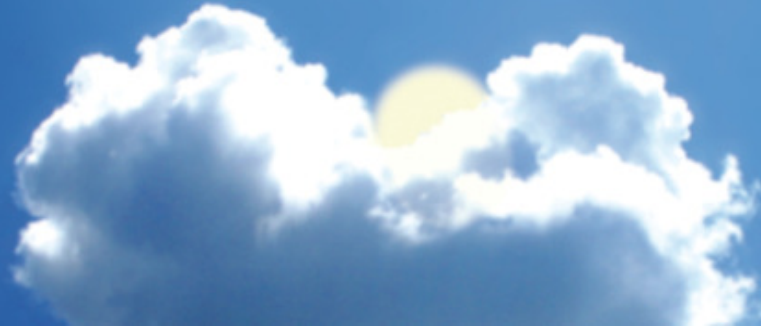
L'ambition finale du projet étant de participer au développement de nouveaux médicaments visant à freiner l'évolution du diabète de type 2 et ainsi à prévenir ses complications.



Porteur : Dr Bertrand Cariou - INSERM U915 – L'Institut du Thorax - CHU Hôtel Dieu - Nantes

Laboratoires associés : INSERM U859 Thérapie Cellulaire du Diabète - INSERM U545 - Faculté de Médecine de Lille - Université du droit et de la santé

3



→ Dissection des mécanismes cellulaires et moléculaires de l'effet athéroprotecteur de l'oestradiol

Les hormones œstrogènes qui jouent un rôle clé dans le développement sexuel et la reproduction, modulent également la croissance cancéreuse et le risque de maladies cardiovasculaires.

Ainsi, les hormones œstrogènes jouent un rôle néfaste en favorisant le développement du cancer du sein ainsi qu'un rôle bénéfique en prévenant le développement des maladies cardiovasculaires.

Ce programme de recherche consiste à comprendre les mécanismes d'action des œstrogènes chez des souris dont le gène responsable de l'action des hormones œstrogènes a été modifié car les récentes études moléculaires et chez la souris de cette équipe montrent qu'il apparaît possible de dissocier ces deux conséquences bénéfiques et néfastes.

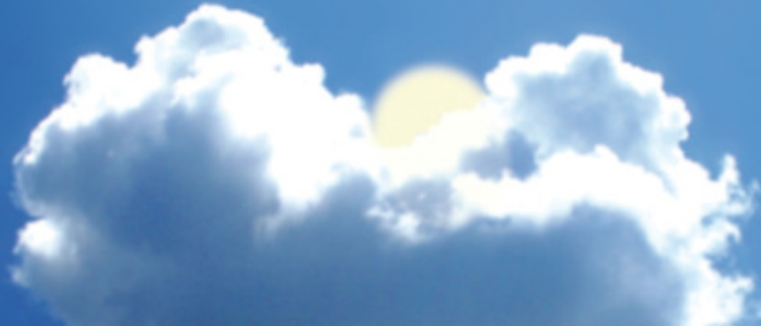
L'objectif à long terme est de sélectionner et/ou développer de nouveaux médicaments dérivés des hormones œstrogènes qui inhiberaient la croissance de cellules de cancer du sein et qui conféreraient dans le même temps des effets de prévention des maladies cardiovasculaires.



Porteur : Pr. Jean-François ARNAL - U858 - I2MR - Equipe 9 (Athérombose/Oestrogènes)

Laboratoire associé : UMR-CNRS 6026, Equipe « Récepteur des Estrogènes et Destinée cellulaire » – Rennes

3



→ Maladie d'Alzheimer : lien entre résistance à l'insuline et la pathologie Tau

La maladie d'Alzheimer est un problème majeur de santé publique avec des conséquences dévastatrices dans la population âgée.

Le diagnostic définitif de la maladie d'Alzheimer est établi post-mortem par l'observation de deux lésions caractéristiques : des dépôts amyloïdes extracellulaires et des agrégats intracellulaires de protéine Tau. Le développement de la pathologie Tau retrouvée dans le cerveau des patients est étroitement corrélé aux symptômes de la maladie d'Alzheimer.

De manière intéressante, le diabète de type 2 accroît le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Néanmoins, les relations entre la résistance à l'insuline et la maladie d'Alzheimer sont peu connues et ce d'autant plus pour ce qui concerne la relation à la pathologie Tau.

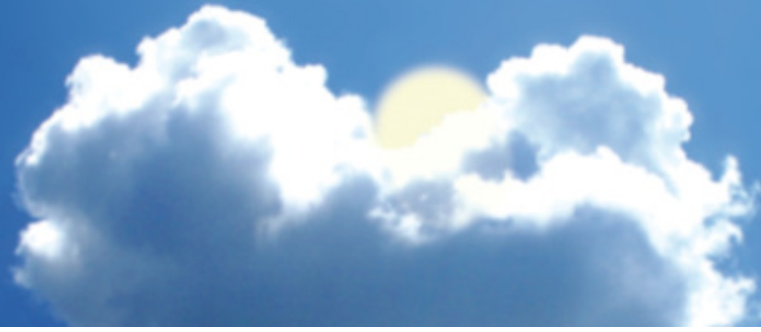
Dans ce projet, sera évalué dans quelle mesure le diabète de type 2 affecte le développement de la pathologie Tau et ses conséquences, dans un modèle murin reproduisant la maladie d'Alzheimer.



Porteur : Pr. Luc Buée - CNRS. team Neurodegenerative Diseases and Neuronal Death - Lille

Laboratoire associé : Department of Adaptive Neurosciences and Physiology, Perinatal Stress Unit - Villeneuve d'Ascq

3



→ HDL comme vecteurs d'antiprotéases dans les accidents vasculaires cérébraux

Ce programme concerne les accidents vasculaires cérébraux, cause majeure de morbidité et de mortalité chez l'adulte dans les pays occidentaux.

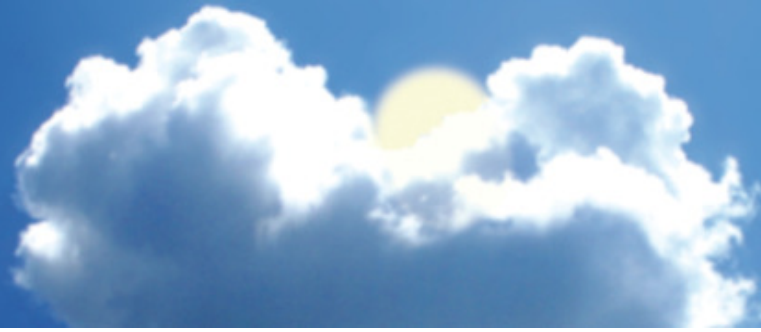
Grâce à un modèle expérimental d'accident vasculaire cérébral chez le rat, nous avons montré que l'administration de bon cholestérol (HDL) par voie intraveineuse avait un effet protecteur important permettant d'éviter la mort du tissu cérébral en aval de l'occlusion, particulièrement lorsque le caillot se dissout. Cet effet peut être attribué à la capacité des HDL à protéger le cerveau de sa digestion par des enzymes, très toxiques pour les neurones et responsables des dommages du tissu cérébral au cours de l'AVC.

Le premier objectif de ce programme est d'améliorer les effets protecteurs des HDL en utilisant un modèle in vitro. Le second objectif est de confirmer ces effets chez le rat et de tester cette nouvelle thérapie dans un cas de complication des accidents vasculaires cérébraux (transformation hémorragique) en utilisant des rats pour mimer une situation clinique applicable chez l'homme.



Porteur : Dr Olivier Meilhac - CHU X. Bichat, secteur Claude Bernard - Paris

3



→ Agir sur l'activité contractile des myosines, études structurales pour concevoir de nouveaux médicaments

Les myosines sont des moteurs moléculaires responsables entre autre de la contraction musculaire. Elles sont de plus impliquées dans de nombreuses pathologies et sont donc des cibles potentielles pour une intervention thérapeutique.

Cytokinetics (Etats-Unis) a identifié de petites molécules qui modulent sélectivement l'activité de différentes myosines et poursuivent le développement d'activateurs de myosine cardiaque pour lutter contre les insuffisances cardiaques et d'inhibiteurs de myosine de muscle lisse pour le traitement de l'asthme et de maladies pulmonaires.

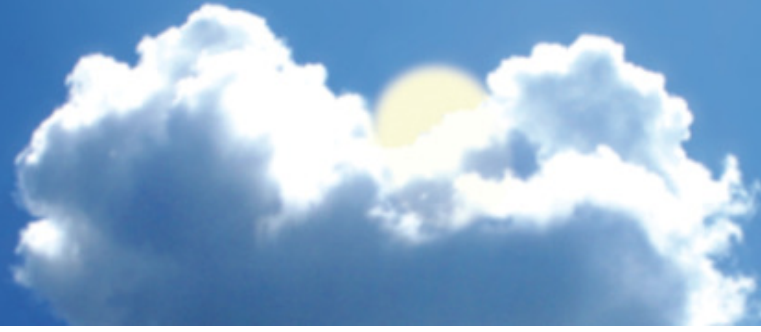
Les activateurs cardiaques peuvent améliorer la contractilité cardiaque et un de ces agents est en phase clinique II sur des essais chez l'homme.

Pour concevoir de nouveaux médicaments, ce programme propose de visualiser à l'échelle atomique le moteur lié à ces drogues afin de décrypter les interactions moléculaires qui permettent le mécanisme d'action de ces activateurs ou inhibiteurs. Cette étude aidera aussi à mieux comprendre l'étape clé du cycle moteur des myosines et sera également utile pour aider à concevoir des médicaments pour faire face à d'autres myosines, certaines étant des cibles potentielles contre le cancer.



Porteur : Dr Anne Houdusse - Institut Curie – section de recherche
UMR 144 - Paris

3



→ CORMS : nouvelles molécules contre les dysfonctions cardiovasculaires du syndrome métabolique

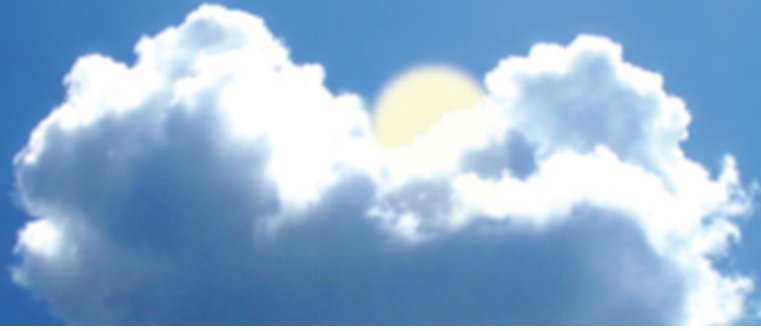
La libération de médiateurs toxiques par le tissu graisseux ainsi que des anomalies de fonctionnement de la centrale énergétique de la cellule (appelée mitochondrie) participeraient à la survenue de pathologies cardiovasculaires dans le contexte du syndrome métabolique.

La mitochondrie est une structure de la cellule qui utilise l'oxygène que nous respirons afin de produire l'énergie qui sert notamment à la contraction cardiaque. Plusieurs études chez des patients en syndrome métabolique montrent que leur incapacité à augmenter l'utilisation de l'oxygène pour produire l'énergie lors d'un exercice physique est un élément de mauvais pronostic. Des travaux expérimentaux montrent que ce déficit dans l'utilisation de l'oxygène est lié à des anomalies de fonctionnement des mitochondries.

L'objectif principal de cette étude est de démontrer que les molécules libérant du monoxyde de carbone (CORMS) réduisent le syndrome inflammatoire cardiovasculaire, restaurent la fonction mitochondriale, augmentent le nombre de mitochondries dans le tissu cardiaque, améliorent la fonction du myocarde dans un modèle animal de syndrome métabolique et constituent ainsi une stratégie thérapeutique potentielle pour le traitement des pathologies cardiovasculaires liées au syndrome métabolique.

Porteur : Dr Steve Lancel - Faculté de Médecine – Pôle Recherche - Lille

3



→ Syndrome d'apnées du sommeil et athérosclérose : rôle de l'hypoxie intermittente et du tissu adipeux

Le syndrome d'apnées du sommeil est un problème de santé publique en raison de sa grande fréquence et de ses nombreuses conséquences. Les arrêts respiratoires pendant le sommeil entraînent une diminution intermittente d'oxygène dans le sang et l'apparition de complications cardiovasculaires (hypertension, élévation du cholestérol...).

Les mécanismes sont cependant mal connus ; la graisse de l'abdomen pourrait intervenir en libérant des molécules (hormones, cytokines) favorisant ces complications.

Cette étude vise à préciser le rôle de cette graisse à l'aide d'un modèle animal (souris exposées pendant 6 semaines à cette baisse répétée d'oxygène).

Les modifications de la graisse, les conséquences sur les vaisseaux, le sucre et les lipides du sang et les effets d'une ablation de cette graisse sur ces mêmes paramètres sont étudiés.

Ce travail permettra d'envisager de nouveaux traitements du syndrome d'apnées du sommeil.



Porteur : Dr Maurice Demattéis - Faculté de Médecine / Pharmacie - LA TRONCHE



Fondation Cœur et Artères

96 rue Nationale – 59000 Lille

Tél. : 03 28 16 92 00

Fax : 03 28 16 92 01

Email : contact@fondacoeur.com

www.fondacoeur.com