

**COMPTE RENDU DES 2<sup>ÈME</sup> RENCONTRES INTERNATIONALES DE  
RECHERCHE BIOMEDICALE  
-ITMOs CNS et CIRCULATION, MÉTABOLISME, NUTRITION (CMN)-  
HOTEL DE MARIGNY - PARIS LES 3 ET 4 JUIN 2010**

---

Les 1ères Rencontres Internationales de Recherche en 2009 consacrées aux neurosciences ont été un succès. Elles ont donné lieu à plus de 50 contacts entre laboratoires pharmaceutiques et équipes de recherche académique et près d'une dizaine de contrats sont en cours de finalisation.

Les maladies cardiovasculaires et métaboliques ont été le thème de la seconde édition des Rencontres internationales de Recherche biomédicale, organisée le 4 juin sous le haut patronage de la Présidence de la République.

1

### **AVIESAN : UN MOTEUR POUR RAPPROCHER LES ACTEURS DE LA RECHERCHE**

André Syrota, dans son introduction, rappelle que la création d'Aviesan, qui regroupe 10 instituts thématiques, est l'un des moteurs du succès des rencontres 2009. Aviesan est désormais l'interlocuteur principal vis à vis des chercheurs industriels. Un de ses objectifs est de faciliter les échanges et les projets qui associent recherche publique et recherche privée.

Dans cette optique, Aviesan a mis à disposition des industriels une cartographie des équipes spécialisées dans la recherche sur les maladies cardiovasculaires et les troubles du métabolisme. Un outil pratique très précieux qui permet maintenant aux industriels de savoir précisément à qui s'adresser pour dialoguer sur une problématique en recherche biomédicale.

Il rappelle la création de Covalliance, la structure de valorisation inter-organismes pour les sciences de la vie et de la santé, qui permet d'harmoniser les pratiques de valorisation entre les opérateurs publics de recherche et de simplifier le transfert de technologie.

A ce jour, la France occupe la troisième ou quatrième place de la recherche dans le monde, ce qui signifie que la recherche française est de très haute qualité et ce qui explique qu'elle attire un nombre très important de chercheurs étrangers.

### **L'attractivité de la France basée sur les preuves ou French Evidence based attractivity**

Le 4 juin les arguments exposés par les chercheurs français prouvent de façon éclatante l'attractivité de la France pour la recherche biomédicale :

#### **De la génétique à la compréhension de la physiopathologie**

Christian Boitard (Directeur de l'ITMO Circulation, Métabolisme, Nutrition - CMN) rappelle l'importance des maladies cardiovasculaires (MCV), première cause de mortalité dans le monde. Ces maladies sont responsables de 29 % des décès en France, notamment à cause de l'hypertension artérielle, de l'obésité du diabète et dont l'incidence augmente dans le monde entier.

Il expose ensuite, les défis à relever pour les prochaines années : comprendre l'interaction entre le génome et l'environnement (épigénétique), le génome en soi ne suffisant pas à

expliquer les susceptibilités individuelles. Une approche particulièrement intéressante est l'analyse du métagénome intestinal humain qui pourrait permettre de comprendre les interactions génome-environnement (métagénomique environnementale) dans les mécanismes du diabète et de l'inflammation. L'étude des phénomènes d'inflammation du tissu adipeux, de leur lien avec le système immunitaire et de leur rôle dans le syndrome métabolique constitue aujourd'hui une autre voie de recherche majeure.

Il présente de nombreux atouts : il est composé de plus de 200 équipes de chercheurs majoritairement dédiées aux maladies cardiovasculaires et métaboliques. Ces équipes sont réparties sur tout le territoire.

Il présente l'organisation de la recherche biomédicale et clinique, avec des plateformes nationales, souvent et organisées en réseaux et axées en génétique-génomique-épigénétique, métagénomique, métabolomique. Christian Boitard et lipidomique, nutrition. Il précise également que 80 % du financement de la recherche est attribué à 12 centres hospitalo-universitaires.

le maillage français des centres d'investigation clinique (CIC) répartis sur tout le territoire et dédié à la médecine translationnelle met en avant différents réseaux de CIC spécialisés, comme ceux dédiés au diabète, à la thrombose, aux maladies cardiovasculaires... cette organisation représente une opportunité pour la mise en place et la coordination efficace d'essais cliniques en France dans les domaines CMN. quatre centres nationaux de recherche en nutrition humaine spécialisés permettent l'excellence de la recherche : nutrition-intestin, alimentation et comportement alimentaire, prévention du vieillissement et alimentation, obésité et maladies qui lui sont liées.

**Génétique et maladies cardiovasculaires**

Xavier Jeunemaître (Inserm U970) expose l'intérêt de l'étude génétique des maladies rares comme certaines maladies familiales qui sont à l'origine de cibles thérapeutiques destinées à la population générale. Il prend l'exemple de l'hypercholestérolémie familiale ayant abouti à la mise au point des statines dont l'efficacité sur la prévention des accidents cardiaque est largement démontrée. Autre exemple, l'étude du gène PCSK9 également impliqué dans les hypercholestérolémies familiales. L'identification de ses mutations par une équipe française débouche aujourd'hui sur une voie de recherche majeure pour le traitement de l'hypercholestérolémie de la population générale. Dans le domaine de l'hypertension artérielle, spécialité de Xavier Jeunemaître, l'étude de la très rare maladie de Gordon a permis d'identifier une nouvelle famille de kinases WNK, impliquée dans le transport sodium et potassium et d'étudier leurs mutations. Ces travaux sont probablement une voie de recherche pour le traitement de l'hypertension artérielle dans la population générale. Une équipe de Nantes, a identifié très récemment une protéine de régulation de l'angiotensine 2, l'Arhgef 1 et décodé les mécanismes moléculaires mis en jeu. Cette protéine est une cible pour de nouvelles stratégies thérapeutiques de l'hypertension artérielle. Un partenariat avec un industriel est d'ores et déjà signé pour développer des inhibiteurs de la protéine Arhgef 1 utilisables comme médicament. La France dispose d'une expertise reconnue dans l'étude génétique des maladies cardiovasculaires. Les chercheurs ont accès aux rares familles présentant les mutations à étudier grâce au réseau dédié aux maladies rares et ils disposent de réseaux efficaces d'investigation cliniques, les CIC, pour mener à bien des travaux cardio-génétiques en population générale.

### **Du génome à la médecine personnalisée**

Philippe Froguel explique que le défi aujourd’hui est de mettre en application les progrès des connaissances en génétique pour une médecine personnalisée. En ce qui concerne le diabète de type 2, on pense aujourd’hui que des variants rares sont probablement à l’origine de la majeure partie du caractère héréditaire de la maladie. Ces variants, qui ont des effets très importants, sont des outils plus efficaces pour cibler de nouvelles molécules. L’équipe du Pr Froguel est la seule au monde à proposer en routine l’étude du génome entier pour le diabète familial de type 2. Il explique que l’établissement de profils génétiques pourrait permettre de simplifier les essais cliniques en sélectionnant des populations plus homogènes. Le “profilage” offre la possibilité de prévoir les échecs du traitement, de choisir les meilleures associations, d’améliorer la prise en charge au long cours des patients et il constitue un des arguments de poids pour l’utilisation de nouvelles molécules. Il ajoute que les autorités de santé sont très sensibles à ce type d’étude “profilées” dans le développement de nouvelles molécules.

### **La France dirige le programme européen MetaHIT**

Dusko Ehrlich (Inra) a été pionnier dans l’étude du métagénome intestinal humain. Il dirige le consortium public – privé européen MetaHIT, doté de 20 millions d’euros sur 4 ans et impliquant 100 chercheurs de différentes spécialités. Son objectif est de comprendre le rôle des 3,3 millions de gènes bactériens du tractus intestinal et de déterminer ceux qui sont impliqués en pathologie. Dusko Ehrlich précise que l’intestin est un organe oublié alors que le nombre de micro-organismes qu’il contient dépasse le nombre de cellules de l’organisme, qu’il est l’interface entre aliments et épithélium et qu’il est en contact avec la première population de cellules immunitaires de l’organisme et la seconde population de neurones. Dusko Erlich expose les travaux en cours de son équipe. Le code barre MetaHIT, qui résulte de l’analyse de 60 millions de gènes par individu, permet de corrélérer la présence de gènes et de pathologies. Le code barre a ainsi mis en évidence un lien entre 4 espèces bactériennes et l’obésité. D’autres liens ont été découverts avec la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Ces travaux pourraient déboucher prochainement sur la mise au point de tests diagnostiques et pronostiques, sur une médecine personnalisée permettant de discriminer répondeurs et non répondeurs et sur de nouveaux traitements comme la modulation de la flore intestinale, ou la transplantation de flore spécifique. La France occupe une place de leader dans ce domaine, l’expertise des équipes françaises en métagénomique est reconnue internationalement. Notre pays est ainsi particulièrement intéressant pour les industriels qui veulent s’impliquer dans cette nouvelle approche en médecine qui consiste à cibler “notre autre génome”.

### **Risque cardiovasculaire, athérosclérose et récepteurs nucléaires**

Bart Staels (Inserm U1011) explique que le mode de vie, notamment l’alimentation et l’activité physique, ont un impact sur l’expression et le fonctionnement de gènes. Ses recherches ont pour objectif de mieux cerner les mécanismes biologiques et moléculaires responsables du développement de l’athérosclérose en relation notamment avec le diabète et les dyslipidémies. L’identification des facteurs de risque aboutit alors à l’analyse des gènes qui leur sont liés et à leur régulation. Les récepteurs nucléaires qui contrôlent l’expression de ces gènes sont étudiés pour comprendre leur rôle physiopathologique dans des modèles animaux. Ces récepteurs nucléaires représentent des cibles potentielles pour de nouveaux agents thérapeutiques. L’European Genomic Institute for Diabetes créé en 2009, par 3 équipes de réputation mondiale, est le premier Institut de recherche en France

dédié spécifiquement au diabète, à l'obésité et aux facteurs de risque associés. De dimension européenne, son objectif est d'individualiser plusieurs cibles thérapeutiques qui seront validées en collaboration avec des partenaires académiques et industriels, mais également de développer une recherche translationnelle aboutissant à des traitements personnalisés.

### **Obésité, Inflammation et cancer du foie**

Les recherches de l'équipe de Richard Moreau (Inserm U773) se concentrent sur les relations existant entre l'obésité et le cancer du foie.

Le laboratoire a démontré chez la souris, que l'obésité induit une cirrhose, puis un cancer hépatique en augmentant les cytokines proinflammatoires TNF et l'interleukine 6, qui sont alors des cibles thérapeutiques pour la prévention et le traitement des NASH (Stéato-Hépatite Stéatosique Non Alcoolique Non Alcoolique). L'équipe étudiera une cohorte de 1200 patients. Richard Moreau détaille les atouts de la recherche française en hépatologie : La longue et large expérience dans le suivi des cohortes en hépatologie, les huit bio-banques comprenant 1200 échantillons de tumeurs hépatiques qui sont déjà utilisées par plusieurs consortium internationaux, les 27 unités spécialisées en hépatologie et les 22 centres réalisant chaque année 1000 transplantations hépatiques, l'excellence des anatomopathologistes français spécialisés dans le tissu hépatique, l'engagement des équipes françaises dans plusieurs consortium internationaux et la réalisation d'essais cliniques médicamenteux de première importance.

### **Naissance d'une cohorte pour étudier la mort subite**

Xavier Jouven (HEGP- Inserm U970) est un spécialiste de l'épidémiologie et de la génétique des maladies cardiovasculaires. Il indique les difficultés méthodologiques existant pour mener à bien des essais cliniques sur l'infarctus du myocarde (IdM) : sa faible mortalité (**7%**) et la nécessité d'ajouter la nouvelle molécule étudiée à au moins quatre médicaments reconnus comme efficaces. Face à cette situation, son équipe propose de nouvelles approches méthodologiques. Il donne des exemples dans différentes entités cliniques. La plupart des morts subites (MS) surviennent dans la population générale chez des personnes ayant seulement un ou deux facteurs de risque. L'approche nouvelle utilisée aujourd'hui au niveau mondial consiste à comparer les caractéristiques de la population des morts subites à la population des IdM. L'étude internationale Cartagene a pour but d'étudier le génome de 2000 personnes décédées de MS et de la comparer à 2000 génomes témoins et 2000 génomes de patient ayant eu un IdM.

Une équipe française a par ailleurs démontré l'implication d'une région du chromosome 9 (9p21) dans la survenue des coronaropathies et qui ouvre des perspectives inattendues. Xavier Jouven annonce le lancement prochain de l'European excellence center for PREvention of Sudden Death (Expresd) qui suivra une très large cohorte internationale de personnes pour comprendre l'épidémiologie de la MS. Il souligne l'attractivité de son équipe qui dispose de banques de données très importantes, de l'expérience du suivi de patients durant de très longues périodes jusqu'à 30 ans, qui collabore à de nombreux projets internationaux et qui propose des approches nouvelles en épidémiologie.

### **Athérosclérose : ciblage spécifique de l'inflammation, une approche française**

Alain Tedgui (Inserm U 970) développe les possibilités des recherches axées sur les nouvelles approches ciblant l'inflammation dans le processus athérosclérotique.

L'athérosclérose est en effet aujourd'hui considérée comme le résultat d'une réaction inflammatoire chronique à localisation intimale déclenchée par les cellules Th 1. De nombreuses molécules, ciblant les chemokines, sont ainsi en cours d'études et certaines en phase 2. Mais cette approche n'est pas spécifique et des effets secondaires sont attendus en raison du caractère ubiquitaire des chemokines. Alain Tedgui expose de nouvelles approches françaises beaucoup plus spécifiques qui ciblent l'inflammation. Son laboratoire a démontré le rôle majeur de cellules T régulatrices (cellules Treg CD4+ et CD25+) dans le processus inflammatoire et a prouvé que ces cellules sont de puissants inhibiteurs de l'athérosclérose ; une découverte qui permet d'envisager des voies thérapeutiques nouvelles. Un anticorps anti-CD 3 par voie orale a par exemple démontré son efficacité chez l'animal. Son équipe étudie un «vaccin antiathérome » en utilisant un peptide spécifique apoB 100 qui a montré chez l'animal une action particulièrement intéressante et qui pourrait être utilisé à la fois en prévention primaire et secondaire. Très récemment l'utilisation d'un anticorps anti-CD20 permet d'envisager d'autres perspectives thérapeutiques.

**Opportunités et richesses de la recherche clinique française**

Faiez Zannad (Nancy) dresse le panorama de la recherche clinique française et montre comment elle peut accélérer la découverte de nouveaux traitements dans le domaine des maladies cardiovasculaires et métaboliques (MCM). La France dispose de nombreux centres spécialisés en investigation cliniques (CIC), en épidémiologie, dans les technologies innovantes dans le domaine MCM, en thérapie génique et thérapie cellulaire. Il précise que le réseau de CIC qu'il coordonne est en relation étroite avec les centres de recherche fondamentale pour transférer le plus rapidement possible chez le patient l'avancée des connaissances au sein des centres Hospitalo-Universitaires. Il explique que les réseaux de disease management qui suivent les patients en dehors de l'hôpital représentent une ressource de données très vaste et offrent la possibilité de réaliser des essais cliniques parfaitement structurés. Cette organisation permet de participer très activement à des projets internationaux et de disposer de la structure Ecrin (European Clinical Research infrastructure Network), l'infrastructure européenne de recherche clinique qui a pour objectif de promouvoir et faciliter les études cliniques multinationales à l'échelle européenne. Faiez Zannad expose l'organisation de la Recherche académique française regroupée au sein de l'EDDH (European Drug Development Hub), le cluster d'excellence de recherche clinique en cardiologie et neuropsychopharmacologie qui se présente comme « la richesse d'un réseau national d'investigateurs et l'expertise d'une CRO académique au service de vos projets ». Il expose ensuite le rôle précieux du support financier du Cengeps pour faciliter la réalisation des essais cliniques. Il prend ensuite deux exemples de réussite scientifique française, en soulignant qu'elles sont liées à la rapidité avec laquelle les équipes françaises sont capables d'apporter la preuve de concept nécessaire au développement ultérieur. La première a débouché sur une nouvelle classe de médicaments, les inhibiteurs de l'aldostérone, pour le traitement de l'insuffisance cardiaque et la mise sur le marché de l'éplérénone, la seconde est la mise en évidence par une équipe pluridisciplinaire d'un nouveau biomarqueur (Pro-M22) prédictif précoce du remodelage ventriculaire gauche en post-infarctus. Il décrit les possibilités offertes par la cohorte Stanislas, qui suit depuis 1994 le devenir cardiovasculaire de 4295 personnes appartenant à 1006 familles, qui a déjà fait l'objet de 117 publications et qui maintenant est ouverte aux partenariats. Il met en avant le savoir faire d'une équipe de l'ouest de la France, qui a mis en évidence pour la première fois des formes génétiques de rétrécissement aortique (Nantes ).



### **La création de biobanques et de sérothèques de très vastes ampleurs**

Tabassome Simon (UPMC-Paris 6) expose la contribution des réseaux cliniques français à la meilleure compréhension de la physiopathologie et de la pharmacogénétique des maladies cardiovasculaires. Elle prend comme exemple le Fast-MI (registre Français des syndromes coronaires Aigus avec ou sans sus-décalage du segment ST) soutenu à la fois par des fonds publics et privés. Cette étude prospective de surveillance nationale a pour objectif d'évaluer la prise en charge des infarctus du myocarde (IDM) dans la vie réelle et d'évaluer son impact sur le devenir à moyen et à long terme des patients. Elle a inclus, en un seul mois, 3760 patients consécutifs (dont 1316 diabétiques) ayant eu un IDM issus de 223 unités de soins intensifs représentant plus de 65 % des unités françaises. L'analyse de l'ADN est disponible pour 2430 patients et la sérothèque comprend plus de 1000 échantillons. Cette étude qui comprend plus de 400 variables phénotypiques est la plus importante biobanque de ce type sur le plan international, avec un nombre de perdus de vue très faible (2,2 % à 2 ans). Elle a permis de révéler l'existence de deux déterminants génétiques (ABCB1 et CYP2C19) de la réponse au clopidogrel, qui permet d'identifier un groupe de patients à très haut risque cardiovasculaire dans l'année qui suit leur infarctus. L'article publié dans le NEJM a été reconnu en 2009 comme un des meilleurs au congrès de l'Association américaine de cardiologie. A partir de la sérothèque, il a été montré que plus l'activité du sPLA 2 est élevée plus le risque de décès est important. Ces résultats ouvrent des pistes thérapeutiques pour des inhibiteurs de sPLA 2. Fast-MI est à l'origine de plusieurs études internationales : en pharmacogénétique, afin d'identifier des pistes pour des molécules antidiabétiques, ou orientées vers la recherche de biomarqueurs. Fast-MI a conduit au dépôt de deux brevets, à la publication de 32 abstracts et de 10 articles dans de prestigieuses revues scientifiques. En octobre 2010 une nouvelle étude, FAST-MI 2010, va démarrer avec un suivi de 10 ans. Elle sera financée par des fonds publics et plusieurs laboratoires pharmaceutiques. Fast MI est un exemple qui prouve le très haut niveau de savoir faire français dans l'utilisation des cohortes pour l'étude des maladies cardiovasculaires. Elle montre également la rigueur des registres français et leur utilité pour la recherche internationale.

### **Réinventer le traitement du diabète de type 1 (DT 1)**

Roberto Mallone (Inserm U986) explique que le diabète de type 1 est une maladie orpheline, puisque les malades ne sont traités que lorsque les cellules pancréatiques sont déjà détruites. Le DT1 est une maladie auto-immune, caractérisée par une activation anormale d'une famille de cellules clés du système immunitaire, les lymphocytes T. Pour guérir la maladie, il faudrait intervenir très précocement en bloquant les lymphocytes T chez les sujets à risque. Les recherches de l'équipe de Roberto Mallone constituent une approche novatrice de la maladie. Elles ont pour objectifs d'exploiter les lymphocytes T comme biomarqueurs et de cibler sur eux l'action thérapeutique. A long terme ces recherches ont pour objectifs de prédire et prévenir l'apparition de DT1. L'équipe a mis au point une technique qui permet de détecter la réaction latente d'auto-immunité de la cellule bêta qui représente le premier stade de la maladie. Cette technique permet aussi d'envisager une approche thérapeutique du diabète, par induction de l'activation de cellules T régulatrices ; des études sont en cours chez l'animal. L'équipe crée actuellement la cohorte TRACR composée de sujets à risque, dont les deux parents sont diabétiques, dans le but de valider et d'évaluer cette nouvelle approche.

### **Nouvelle approche thérapeutique de l'inflammation rénale**

Les recherches de Renato Monteiro (Inserm U699) ont pour objectif de trouver des solutions thérapeutiques pour les patients atteints de glomérulonéphrite (GN), une maladie dépourvue actuellement de traitement spécifique. La France a développé la cohorte Nephrotest composée de plus de 1200 patients atteints de maladies rénales. L'équipe concentre ses efforts sur la néphropathie à IgA (IgA-N) ou maladie de Berger, qui est responsable de 10 % des transplantations rénales. Elle étudie les mécanismes de signalisation positive et négative des récepteurs aux IgA afin d'identifier leurs dysfonctionnements. L'équipe a développé pour cela un modèle humanisé murin de d'IgA-N et utilisé un anticorps A24 mAb pour bloquer le dépôt des IgA dans le rein. Au plan thérapeutique, l'utilisation de l'anticorps Fab anti-CD89 supprime l'inflammation rénale de longue durée chez la souris, réduit la fibrose et améliore la fonction rénale. L'équipe a également montré que cet anticorps réduit l'activation du TNF-alpha des cellules monocytaires des patients. Cet anticorps représente ainsi une nouvelle voie thérapeutique anti-inflammatoire, ciblant les macrophages, destiné au traitement des GN sévères. Il a aussi démontré son activité dans le traitement de l'asthme, l'arthrite dans des modèles animaux ; son étude dans la prévention diabète va débuter. L'ensemble de ces travaux a abouti à la création d'une start up (Inatherys) spécialisée dans la mise au point d'anticorps monoclonaux pour des applications cliniques, depuis la production des anticorps jusqu'à la preuve de concept, et qui dispose de modèles murins humanisés pour apporter les preuves de concepts de nouvelles molécules.

### **La régénération cardiaque est en marche**

Philippe Menasché (Inserm U633) fait ressortir le savoir faire de pointe de la France dans le domaine des approches thérapeutiques par les cellules souches et dans le screening pharmaceutique. Il souligne une caractéristique des chercheurs français, qui souvent travaillent à la fois en clinique et en laboratoire ce qui facilite et accélère la recherche translationnelle.

Il résume les forces des équipes françaises dans le domaine des cellules souches : la longue expérience des 31 équipes travaillant sur ce sujet, les efforts actuels de rationalisation du procédé réglementaire pour la mise en place d'essais cliniques, et les larges cohortes disponibles. L'échec de l'utilisation initiale des cellules musculaires provenant des muscles striés a amené les chercheurs à créer avec succès des cellules cardiaques à partir de cellules souches embryonnaires. Il souligne combien il est nécessaire d'optimiser la méthode d'administration des cellules et leur viabilité. Il précise que tout partenariat dans ce domaine doit d'abord intégrer des recherches sur le matériel d'administration. Il expose les opportunités offertes par l'utilisation des cellules pluripotentes induites, une voie nouvelle de recherche très attractive.

### **Le tissu adipeux : une réserve de cellules souches multipotentes pour la médecine régénératrice**

L'équipe de Louis Casteilla (CNRS/UPS 5241) expose la découverte inattendue de son laboratoire : le tissu adipeux contient des cellules souches multipotentes capables de se différencier en différents types cellulaires et notamment en cellules cardiaques et endothéliales.

Ces cellules ouvrent ainsi des perspectives intéressantes dans la réparation de nombreux

tissus. Le tissu adipeux, réservoir abondant, facile d'accès et aisément manipulable, représente une alternative aux cellules souches hématopoïétiques et sa productivité est très largement supérieure. L'utilisation des cellules adipeuses ouvre la voie à la reconstruction myocardique et vasculaire.

Un essai clinique international (AcellDREAM) est en cours chez les patients atteints d'artériopathie des membres inférieurs, avec des résultats attendus en 2011. Pour la première fois au monde l'équipe a réussi à transformer ces cellules en cellules endothéliales, elles ont alors participé chez la souris à la reconstitution du flux sanguin après oblitération d'une artère.

Louis Casteilla précise que plusieurs brevets ont été déposés. Il souligne que le procédé mis au point par son laboratoire est à un stade qui le rend industrialisable. Les recherches en cours consistent maintenant à identifier les marqueurs (protéines de membrane) de la cellule souche afin de la repérer directement dans le tissu adipeux et pouvoir ensuite identifier les protéines qu'elle exprime.

### **L'expertise reconnue de la France en électrophysiologie cardiaque**

Michel Haissaguerre expose les nouvelles approches françaises des anomalies de conduction cardiaque et qui ont révolutionné leur traitement à travers le monde.

Le laboratoire a démontré que la fibrillation auriculaire (FA) prenait sa source dans des cellules situées dans la paroi externe des veines pulmonaires. Il a ensuite prouvé que la destruction de la zone par radiofréquence supprimait la FA. Cette découverte a donné naissance à une industrialisation spécifique de dispositifs par Siemens et Philips dont l'importance sera multipliée par 5 dans les 10 ans à venir. Ce traitement curatif bénéficie aujourd'hui chaque année à plus de 200 000 patients.

L'intervention est aujourd'hui facilitée par une innovation technologique, la navigation magnétique qui permet de repérer la position des cathéters et de les piloter à distance par ordinateur. L'équipe a appliqué la même approche à la fibrillation ventriculaire responsable de 80 % des morts subites. Elle a démontré que la "tornade électrique" naissait de sources localisées dans le tissu dit de Purkinje, fraction infime (2%) de la masse cardiaque. Les premières interventions de thermoablation focalisée de ces sources ont apporté la preuve du concept, les patients traités il y a huit ans n'ayant pas récidivé.

Les travaux de l'équipe suscitent de grands espoirs pour le traitement de la fibrillation ventriculaire régulièrement, responsable chaque année en France de 1000 décès. Les recherches du laboratoire poursuivent différents objectifs : détecter précocement les dysfonctions électriques responsables d'insuffisances cardiaques et optimiser les systèmes de resynchronisation, mettre au point des molécules ciblant les cellules des veines pulmonaires, comprendre les processus du remodelage cardiaque lié à l'âge et mettre au point des molécules préventives, identifier les patients à risque de tachycardie ventriculaire et mettre au point des médicaments préventifs ou diminuant le risque.

Michel Haissaguerre met enfin en avant l'attractivité du centre de recherche translationnelle de Bordeaux, un lieu unique regroupant des équipes à la pointe de la recherche en électrophysiologie, en signalisation et modélisation et en imagerie cardiaque dont les travaux ont été récompensés par de nombreux prix internationaux. Ce centre est à l'origine de nombreuses découvertes et innovations : le récepteur des plaquettaire GPIIb/IIIa, du récepteur du clopidogrel P2Y12, la mise au point de cathéters parmi les plus utilisés dans le monde, de logiciels, la co-invention de la resynchronisation cardiaque, l'utilisation du propranolol dans le traitement de l'hémangiome du nouveau-né.



## LES 4 BONNES RAISONS QUI INCITENT À PORTER UN REGARD POSITIF SUR LA FRANCE :

- **Son excellence scientifique** : Celle-ci a pu être mise en évidence au cours de la journée, elle constitue un pré-requis évident à tout partenariat

- **Son nouvel état d'esprit** : La France change ! Depuis l'année dernière, on peut y observer un état d'esprit d'ouverture et de pragmatisme, une forte volonté de travailler ensemble et de se faire confiance. « Au delà de la recherche de moyens et d'outils, nous voulons partager notre expertise, apprendre les uns des autres dans le but d'accroître nos connaissances scientifiques. »

- **Son attrait financier** : Le crédit impôt recherche qui peut représenter jusqu'à 60 % de déductions fiscales est un des plus attractifs de la zone OCDE.

- **Un soutien politique fort** : L'implication personnelle du Président de la République Nicolas Sarkozy est un soutien essentiel. Plusieurs réformes ont eu lieu : la création d'Aviesan, qui concentre les ressources et les compétences, les structures nécessaires comme les Instituts Hospitalo-universitaires, et les Instituts de recherche technologique, sans oublier les ressources complémentaires du grand emprunt dédiées à la santé.

**Deux mots du président Sarkozy résument le changement, voire la révolution qui est en cours : « l'entreprise » et « l'excellence » sont aujourd'hui les maîtres mots dirigeant les relations entre secteur public et secteur privé.**

## LES PROCHAINES ÉTAPES :

- ◆ « Nous comptons sur l'engagement des entreprises à maintenir leur enthousiasme et sur leur volonté à bâtir des partenariats. ». Comme Elias Zerhouni le rappelait, il est plus difficile de travailler ensemble si l'on est éloigné. Rien ne remplace le face à face pour instaurer une confiance réciproque ; il est ainsi essentiel de continuer à organiser des contacts personnalisés entre acteurs de la recherche publics et privés. Les retombées concrètes des premières Rencontres nous y incitent fortement.
- ◆ Il est maintenant temps de collaborer davantage encore et de développer des consortia composés d'entreprises privées, en phase précompétitive dans le domaine des biomarqueurs, des biosystèmes et de l'épidémiologie. Aujourd'hui les laboratoires internationaux de recherche doivent être considérés comme incarnant une industrie stratégique au même titre que l'aéronautique, l'espace et l'industrie nucléaire.
- ◆ Le président Sarkozy a en effet rappelé que son choix stratégique est d'investir dans la R&D et dans l'innovation, deux secteurs clés de la croissance économique. Les entreprises de recherche qui investissent 15 à 20 % de leur chiffre d'affaires dans la R&D contribuent au développement économique et à la réduction des déficits. De plus la santé publique mondiale est à la clé.
- ◆ Nous faisons le vœu, comme le président de la République l'a proposé, que ces rencontres internationales de recherche biomédicale soient dorénavant pérennisées.