



**LE VENDREDI 4 JUIN 2010, LA SECONDE ÉDITION DES RENCONTRES DE RECHERCHE BIOMÉDICALE, ORGANISÉE SOUS LE HAUT PATRONAGE DU PRÉSIDENT DE LA RÉPUBLIQUE, SE DÉROULERA SUR LE THÈME DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET MÉTABOLIQUES.**

Une quinzaine de chercheurs académiques français présenteront des exemples de travaux de recherche d'excellence (cœur, vaisseaux, diabète et obésité) devant 50 représentants des plus grandes entreprises pharmaceutiques mondiales, dont 3 françaises. Une rencontre unique en son genre pour identifier de part et d'autre des partenaires, cibler des projets communs et parvenir rapidement à transformer les découvertes de recherche fondamentale en solutions médicales innovantes.

Pour lutter contre ces maladies complexes, une coopération publique et privée forte est aujourd'hui essentielle. **Le Président de la République prendra la parole, cette année, pour réaffirmer son engagement dans la recherche biomédicale et soutenir la recherche française à travers l'Alliance nationale pour les sciences du vivant et de la santé- Aviesan - dirigée par André Syrota.**

L'an dernier cette 1<sup>ère</sup> journée dédiée aux neurosciences et à la maladie d'Alzheimer a été un succès et a véritablement marqué un tournant. Des collaborations public-privé en recherche fondamentale se sont nouées, et la France est réellement perçue par les acteurs privés internationaux comme l'un des pays leaders en la matière.

**LISTE DES ENTREPRISES REPRÉSENTÉES :**

ASTRA ZENECA, BOEHRINGER INGELHEIM, GLAXOSMITHKLINE ; IPSEN ; JANSSEN CILAG ; ELI LILLY ; MSD-CHIBRET ; NOVO-NORDISK, NOVARTIS PHARMA ; PFIZER ; ROCHE ; SANOFI-AVENTIS ; SERVIER ; TAKEDA.

**INTERVENANTS SCIENTIFIQUES :**

- Christian Boitard Directeur de l'ITMO Circulation, Métabolisme, Nutrition
- Xavier Jeunemaitre, HEGP, Paris – Genetics of Cardiovascular Diseases: From Rare Families to Common Diseases.
- Philippe Froguel, Lille – From Human Genomics to Personalized Metabolic Medicine.
- Dusko Ehrlich, Jouy-en-Josas – Our Other Genome: The Foundation for New Approaches in Medicine.
- Alain Tedgui, HEGP, Paris – Targeting Inflammation in Atherosclerosis.

- Bart Staels, Lille- Diabetes From Risk Factors to Cardiovascular Complications.
- Richard Moreau, Bichat, Paris – From Obesity, Inflammation, to Liver cancer.
- Xavier Jouven, HEGP, Paris - Cardiovascular Epidemiology and Sudden Death.
- Faiez Zannad, Nancy - How French Clinical Networks can Accelerate the Discovery of New Treatments in the Field of Cardiovascular and Metabolic Diseases?
- Tabassome Simon, Saint Antoine, Paris – Understanding Physiopathology & Pharmacogenomics of Cardiovascular Diseases: Contribution of the FAST Clinical Network.
- Roberto Mallone, Cochin-Saint Vincent de Paul, Paris – Reinventing type1 Diabetes: T-Cell-Based Biomarkers and Therapeutics.
- Renato Monteiro, Bichat, Paris- New Therapeutic Approaches of Renal Inflammation.
- Philippe Menasché, HEGP, Paris- Stem cells: Therapeutic Approaches and Pharmaceutical Screening in Cardiovascular Diseases.
- Louis Casteilla, Toulouse – Turning Fat into Gold.
- Michel Haissaguerre, Bordeaux - Targeting the « Electrical Heart »: Novel Approaches to Arrhythmias, Sudden death, and Heart failure.

**En quelques minutes, il s'agira pour chaque chercheur académique français de renommée internationale de démontrer la pertinence et l'originalité de ses travaux dans les domaines cardiovasculaires et métaboliques devant les plus grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux, dont 3 français.**

---

Ces maladies - obésité, diabète, accidents vasculaires cérébraux (AVC)... - sont complexes et touchent de plus en plus de patients. Aujourd'hui, dans le monde, 285 millions de personnes sont diabétiques et l'Organisation mondiale de la santé prévoit 700 millions d'obèses en 2015. Seule une recherche en réseau mêlant les approches du public et du privé permettra d'avancer rapidement.

**« L'intérêt de cet événement international est de montrer quels sont les champs de recherche dans lesquels les chercheurs, qu'ils soient académiques ou privés, peuvent réussir ensemble à découvrir de nouveaux médicaments. Il va aussi permettre à nos invités étrangers d'avoir des échanges avec des chercheurs français », observe Christian Lajoux, président du Leem (Les Entreprises du Médicament).**

**« Une majorité des laboratoires pharmaceutiques travaillent sur ces maladies. Ils peuvent trouver savoir et savoir-faire dans la recherche française », assure Dominique Amory, président de Lilly France et des laboratoires internationaux de recherche (LIR).**

Les besoins de nouveaux traitements sont indéniables même si l'arsenal thérapeutique existant a déjà permis une lutte efficace.

Dans ces maladies complexes, acteurs privés et publics ont des approches complémentaires. L'industrie cible des projets précis, tandis que les laboratoires académiques explorent des pistes plus éclectiques, plus émergentes. « Les objectifs sont communs : développer des tests diagnostics ou des médicaments afin de mieux traiter les patients.

La recherche académique a une liberté plus grande qui favorise la créativité, et l'industrie a une expertise très forte pour transformer les découvertes en produit », estime Christian Boitard, directeur de l'Institut thématique multi-organismes « circulation, métabolisme, nutrition » d'Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé).

Pour que chacun profite des compétences des autres, il restait à les identifier et à se rencontrer. Le succès de cette démarche tient aussi à la sélection des équipes académiques, un exercice difficile et peu habituel en France.. Les classements traditionnels se basent sur les publications dans les revues internationales à comité de lecture, comme *Nature*, *Cell*, *Science*, *The Lancet*... Ces partenariats sont un des moyens pour renforcer la présence d'équipes françaises dans la production scientifique mondiale. Ils peuvent d'ailleurs prendre des formes diverses : échanges de chercheurs, projets de recherche communs.

## « CONNAÎTRE, COMPRENDRE, COLLABORER » :

Entre les premiers contacts et la signature de partenariats, le temps peut être long. Suite à la première rencontre, organisée le 5 juin 2009 sur le thème des neurosciences, le LIR a sélectionné des indicateurs pour suivre au mieux ces échanges et leur concrétisation en collaborations. Nombre de nouveaux contacts, accords signés, évolution du délai de contractualisation : chaque action est consignée. Premier constat : lorsque les partenariats dans le domaine des neurosciences sont étudiés par les laboratoires, la France fait à nouveau partie des dossiers examinés avec attention. Autre fruit de cette première rencontre : un annuaire a été constitué sur la recherche en neurosciences en France. Fort du retour enthousiaste des laboratoires sur cet outil, une première version recensant 95 équipes, cette fois-ci dans le domaine des maladies cardiovasculaires et métaboliques, a déjà été construite en amont de la rencontre. Il a servi de base pour fixer des rendez-vous à certaines de ces équipes, et sera complété dans les prochains mois.

A terme, l'objectif est de constituer un réseau de recherche précompétitive sur ces thématiques, réunissant laboratoires pharmaceutiques et équipes académiques, comme le consortium européen porté et financé à moitié par les industriels : IMI (Innovative medicines initiative). Un IMI à la française dédié aux maladies cardiovasculaires et métaboliques, dans ce cas.

## **POUR COMBATTRE LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET MÉTABOLIQUES, LES ÉQUIPES FRANÇAISES MULTIPLIENT LES ANGLES D'ATTAQUE, AVEC DES DÉMARCHES TOUT À FAIT ORIGINALES.**

---

Foisonnement des idées, créativité, originalité, ces caractéristiques des chercheurs français sont unanimement reconnues à l'étranger. Et dans le domaine des maladies cardiovasculaires et métaboliques, cette faculté de sortir des sentiers battus est essentielle. D'un vaccin pour réduire l'inflammation, aux liens entre bactéries intestinales et maladies inflammatoires, en passant par l'épidémiologie génétique, les approches sont loin d'être conventionnelles. Autres atouts des équipes françaises : des cohortes inédites de patients ou de données cliniques et biologiques ont été méthodiquement construites ces dix dernières années pour tester des hypothèses ou des candidats médicaments. Ces instruments de qualité permettront de développer des traitements innovants contre les diabètes, l'obésité, les accidents vasculaires cérébraux...

Certains projets sont déjà au stade des essais cliniques. Par exemple, le laboratoire « Neurobiologie, plasticité tissulaire et métabolisme énergétique » du CNRS à Toulouse a réussi à reconstruire du tissu cardiaque à partir de cellules souches adipeuses. Les propres cellules du patient sont mises en culture par un procédé simple et selon les normes de bonnes pratiques de production en usage, un procédé tout à fait « industriel ». Elles sont ensuite réinjectées au patient et réparent les tissus cardiaques endommagés. « Le procédé de culture est déjà agréé par l'Afssaps, et deux patients sur les neuf prévus sont inclus dans l'essai clinique », souligne Louis Casteilla, enseignant chercheur responsable de ce projet. Les premiers résultats cliniques seront disponibles en 2011. Dans le domaine des cellules souches également, Philippe Ménasché Directeur de l'Unité Inserm basée à l'Hôpital Européen Georges Pompidou « Thérapie cellulaire en pathologie cardiovasculaire » est un pionnier de la thérapie cellulaire cardiaque. Aujourd'hui, il travaille sur des cellules souches embryonnaires capables de se différencier en cellules cardiaques et qui pourraient être transplantées chez le patient ayant subi un infarctus pour régénérer du tissu myocardique.

Plus en amont, d'autres laboratoires s'attachent à identifier les gènes liés à ces pathologies. Les études d'association du génome humain entier (GWAS) ont identifié environ 1500 endroits de l'ADN associés aux maladies complexes, dont un tiers d'entre eux sont impliqués dans les maladies cardiovasculaires obésité diabète et autre maladies du métabolisme. Mais encore faut-il ensuite connaître leur rôle exact. Une des astuces est de travailler sur une famille unique porteuse de mutations génétiques rares. C'est la voie suivie par l'équipe de Xavier Jeunemaitre, généticien au centre de recherche cardiovasculaire de l'hôpital Européen Georges Pompidou (Paris), dans l'hypertension artérielle avec succès. L'hypertension artérielle est le facteur de risque cardiovasculaire le plus important et le plus fréquent. Elle atteint 31% de la population française adulte (18-74 ans). Et malgré des avancées thérapeutiques, elle reste insuffisamment détectée, traitée et contrôlée. « Nous avons isolé ainsi une nouvelle famille de kinases WNK, impliquée dans le transport sodium et potassium. C'est une cible supplémentaire pour développer un traitement de l'hypertension », décrit Xavier Jeunemaitre. Autre exemple, toujours dans cette pathologie, des chercheurs de l'unité Inserm « Institut du thorax » dirigée par Pierre Pacaud, à Nantes ont identifié un facteur d'échange, Arhgef1, important pour contrôler la pression artérielle. Des expériences chez la souris avec la suppression de ce facteur ont eu des résultats très prometteurs. Un industriel a signé un partenariat pour développer un traitement basé sur ces travaux.

Toujours en génétique, l'équipe de Philippe Froguel, directeur de l'unité de recherche du Cnrs « Génomique et maladies métaboliques », à l'Institut Pasteur de Lille et titulaire d'une chaire en génétique à l'Imperial Collège de Londres a pour objectif d'identifier les gènes qui influencent la susceptibilité au diabète de type II et à l'obésité. Au lieu de postuler que les maladies fréquentes étaient liées à des mutations ponctuelles dans le génome, affectant un ou plusieurs gènes, Philippe Froguel s'est intéressé aux délétions et a proposé qu'elles puissent jouer un rôle dans l'obésité et le diabète. Il a trouvé une région du chromosome 16, manquante dans certaines formes d'obésité. Bart Staels, Directeur de l'unité Inserm à l'Institut Pasteur de Lille « Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète » porte lui un intérêt particulier aux facteurs de risque métaboliques comme les dyslipidémies et le diabète de type II dans l'athérosclérose. A

partir de ces facteurs de risque, les gènes impliqués sont isolés ainsi que les récepteurs nucléaires participant à la régulation de leur activité. Ces récepteurs sont des cibles potentielles pour développer des médicaments qui rétabliront une activité normale de ces gènes.

Autre angle original, au lieu de décortiquer les caractéristiques même de la maladie, des équipes ont choisi d'explorer les pathologies liées. Ainsi, Alain Tedgui, directeur du nouveau « Paris-Centre de recherche cardiovasculaire » au sein de l'hôpital Européen Georges Pompidou, travaille sur les facteurs déclenchant de l'inflammation dans les accidents coronariens (angine de poitrine). « La découverte du caractère inflammatoire de l'athérosclérose est une découverte récente. Nous cherchons des cibles », souligne-t-il. Cette seconde composante empêche les patients de bien réagir aux traitements. Un réseau de cytokines a déjà été identifié dans la littérature avec des actions pro ou anti-inflammatoires. Et des médicaments utilisant ces cytokines sont utilisés dans d'autres indications. Ils mériteraient d'être testés dans les maladies coronariennes. Alain Tedgui a décidé de tester la voie originale de la vaccination afin d'induire une tolérance du système immunitaire et diminuer l'athérosclérose. Richard Moreau, responsable de l'unité « Immunité innée et stress cellulaires dans les maladies du foie » de l'hôpital Bichat-Beaujon à Paris, s'est intéressé quant à lui aux liens entre obésité et cancer du foie. Pour les hommes obèses, le risque de décès par cancer est plus élevé que dans la population générale et est dû en particulier au cancer du foie. L'équipe française est coordonnatrice d'un projet européen pour identifier des cibles et développer des traitements. La France a tous les atouts pour répondre à ce défi avec 27 centres du foie dont 8 spécialisés en transplantation. De plus, les pathologistes français ont fréquemment recours aux biopsies pour leur diagnostic, ce qui permet de pouvoir avoir accès ensuite à un très grand nombre d'échantillons pour des analyses.

## **DES COHORTES DE PATIENTS RICHES EN INFORMATIONS**

Découvrir de nouvelles pistes de développement de médicaments, tester des hypothèses, l'un des points clés restent l'accès à des patients bien identifiés sur leur pathologie, leur génome... Or il existe en France des équipes d'épidémiologie génétique qui ont construit et exploitent de volumineuses bases de données bien structurées – jusqu'à un million d'individus. Les équipes académiques associent à ces biobanques des données cliniques, démographiques, généalogiques mais aussi des données moléculaires pointues. Grâce à l'étude au niveau génétique de ces familles atteintes de maladies cardiovasculaires et qui sont restées sur une même zone géographique génération après génération, l'identification de gènes impliqués est facilitée. « Avec la cohorte Stanislas, 1006 familles sont suivies depuis 17 ans, ce qui a abouti à 117 publications dans le domaine de la génétique cardiovasculaire », prend comme exemple Faiez Zannad, coordinateur du réseau des centres d'investigation clinique (CIC) en cardiovasculaire et responsable du CIC de Nancy.

L'industrie connaît peu ces bases de données et leur potentiel. « Notre laboratoire obtiendra début juin 2010 la norme ISO exigée, et deviendra dans quelques mois un centre d'excellence européen pour la prévention de la mort subite », renchérit Xavier Jouven, cardiologue au centre de recherche cardiovasculaire de l'hôpital européen Georges Pompidou à Paris. Pour son étude, il est en cours de recrutement de 2000 cas de familles avec une mort subite, qu'il comparera non seulement à 2000 cas contrôles mais aussi 2000 cas d'infarctus du myocarde. Chaque année, en France, il y a 40 000 cas de mort subite de l'adulte avec des chances de survie faibles (5% des cas).. Des partenariats et des recherches croisées sur ces bio banques feraient sens.

Aux avancées en recherche fondamentale et dans le domaine de l'identification de cibles pharmaceutiques, s'ajoute une longue tradition d'innovation chirurgicale en France. Plus de 15 années de recherche sur les fibrillations auriculaires de l'équipe de Michel Haïssaguerre à l'hôpital de Bordeaux ont permis de déceler que les troubles électriques à l'origine de cette pathologie du rythme cardiaque se situaient dans la paroi externe des veines pulmonaires. Cette équipe a développé une nouvelle thérapie fondée sur l'ablation, par cryothérapie ou par radio-fréquence, des veines responsables des fibrillations auriculaires. En 2009, 150 000 personnes en Europe ont bénéficié de ce traitement. La fibrillation ventriculaire est la cause principale de la mort subite qui frappe 350 000 personnes chaque année en Europe. Même chose pour les fibrillations ventriculaires. Après avoir montré la responsabilité des fibres de Purkinje dans cette pathologie, la thermo-ablation des ces tissus sur quelques patients a totalement éliminé leur arythmie.

Toutes les pistes de recherche -fondamentale et appliquée- sont complémentaires des approches industrielles. dans le but d'accélérer la découverte de traitements innovants pour les patients.

---

## **LISTE DES CONTACTS PRESSE À VOTRE DISPOSITION**

### **POUR LES ENTREPRISES DU MÉDICAMENT :**

Eric de Branche Directeur de la communication et /ou Stéphanie Fleurot- Responsable du service de presse :

[EDeBranche@leem.org](mailto:EDeBranche@leem.org)

[sfleurot@leem.org](mailto:sfleurot@leem.org).

Tél : 01 45 03 88 38

Fax :01 45 03 88 75

Portable : 06 60 46 23 08

Site : <http://www.leem.-media.com>

### **POUR Aviesan :**

Mme SEVERINE CIANCIA :

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)

Téléphone : 01.44.23.60 86

Site : [www.aviesan.fr](http://www.aviesan.fr).

### **POUR LE LIR :**

AGNES RENARD-VIARD- directeur du LIR

[agnes.renard-viard@lir.asso.fr](mailto:agnes.renard-viard@lir.asso.fr) et [secretariat@lir.asso.fr](mailto:secretariat@lir.asso.fr) et

Tel : 33 (01) 47 55 74 08

Portable : 06 88 06 66 76

Site: <http://www.lir.asso.fr/>