



Fondation de Recherche sur l'Hypertension Artérielle

L A L E T T R E D E L A F R H T A

FRHTA

5, rue des Colonnes du Trône
75012 Paris

www.frhta.org

Délégué général: Olivier Verneuil
Tél.: 01 43 87 81 85
E-mail: olivier.verneuil@frhta.org

Secrétariat: Élisabeth Fidon
Tél.: 01 43 87 81 86 – Fax: 01 43 87 81 89
E-mail: e.fidon@frhta.org

La Lettre de la FRHTA

Imothep Médecine-Sciences
19, avenue Duquesne, 75007 Paris

Tél.: 01 47 05 84 38 – Fax: 01 45 55 84 42
E-mail: imothepms@orange.fr

www.imothep.com

Directeur de la publication:
Yveline Postel-Vinay

Directeur de la rédaction:
Nicolas Postel-Vinay

Relectrice: Annie Rainelli
PAO: Eve Gillier

© 2009 FRHTA — Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par tous procédés, réservés pour tous pays. Titres et intertitres sont de l'éditeur. Iconographie: Imothep Médecine-Sciences. Impression: SH Imprimeurs, 22590 Pordic. Dépôt légal: 4^e trimestre 2009. ISSN en cours.

Éditorial

Naissance de SOPHY: large cohorte pour amplifier la recherche épidémiologique

Bernard Chamontin, vice-président



Dès sa création en 2006, le conseil scientifique de la FRHTA s'était donné pour défi la création d'une grande cohorte française dédiée à l'hypertension artérielle. Notre mobilisation autour de cet ambitieux projet se concrétise aujourd'hui par le lancement du programme SOPHY, acronyme de suivi observationnel de populations et hypertension.

Son objectif est de promouvoir la recherche épidémiologique, médico-économique et clinique en initiant des projets dans le domaine de l'hypertension artérielle et, plus généralement, des facteurs de risques cardiovasculaires.

L'épidémiologie de l'hypertension est désormais en mesure de changer de dimension, en s'appuyant sur la cohorte CONSTANCES, vaste observatoire reconnu par les ministères de la Recherche et de la Santé en tant qu'outil de recherche privilégié: TGIR (très grande infrastructure de recherche).

Ce projet est une large cohorte constituée d'un échantillon représentatif de 200 000 adultes, consultants des centres d'examen de santé de la Sécurité sociale. Les objectifs de recherche en épidémiologie et en santé publique de la cohorte CONSTANCES concernent les déterminants professionnels et sociaux de santé et sa conception est celle d'un « laboratoire épidémiologique ouvert », à l'origine de la collaboration avec la FRHTA qui a été mise en place.

Le programme SOPHY s'inscrit dans le cadre d'une convention avec l'unité mixte Inserm-U687-Cnamts dirigé par le Pr Marcel Goldberg et de M^{me} M. Zins. Il se propose de recueillir des projets scientifiques spécifiques compatibles avec la méthodologie de la cohorte CONSTANCES.

Relayé par un groupe de pilotage et un centre coordonnateur épidémiologique, ce programme articulera les projets de recherche afin d'identifier les déterminants de l'HTA et leurs interactions; il permettra l'étude des mécanismes biologiques, génétiques, comportementaux, sociaux, pharmacologiques et autres impliqués dans le développement de l'HTA.

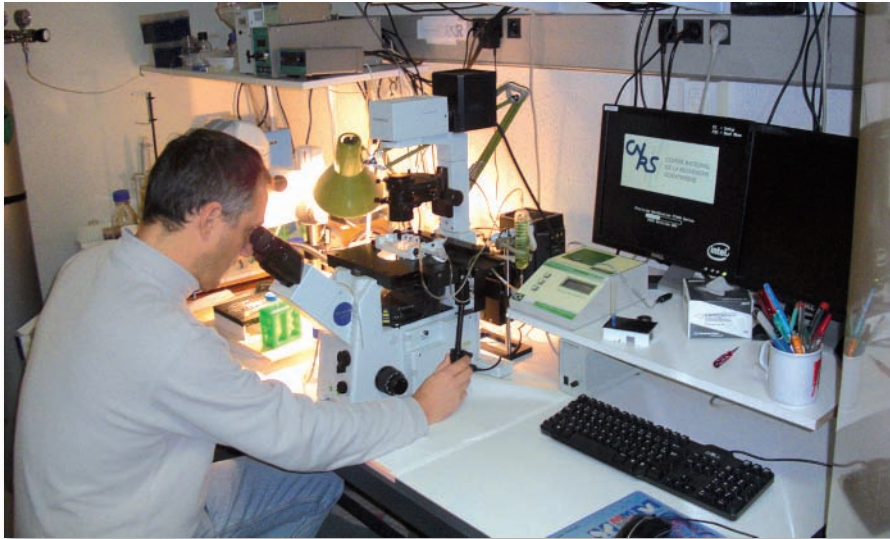
L'appel à projets bouclé le 1^{er} octobre 2009 entre dans sa phase de sélection des recherches que nous fédérerons et soutiendrons.

Ce projet ambitieux est en mesure de promouvoir la recherche épidémiologique de l'HTA et de réunir des conditions nouvelles pour le développement des grands axes de recherche physiopathologiques et thérapeutiques.

Le programme SOPHY est l'amplificateur dont la FRHTA voulait doter la recherche en HTA, et nous souhaitons vous faire partager notre enthousiasme. ■

Polykystose rénale : de l'hypertension aux anévrismes intracrâniens

Sous l'intitulé « Polycystines, hypertension et anévrismes intracrâniens » la Fondation apporte son concours à la recherche sur une maladie génétique touchant 60 000 personnes en France. L'enjeu est de mieux comprendre le phénotype vasculaire de la polykystose rénale.



Système de mesure d'artériographie isobarique — Cet appareillage, financé grâce à la Fondation permet de mesurer la contractilité artérielle *in vitro* dans différentes conditions hémodynamiques. Nous étudions la réponse myogénique des artères de résistance mésentériques.

La polykystose rénale de l'adulte (PKRAD) est l'une des maladies héréditaires les plus fréquentes. En France, cette maladie génétique fatale touche environ 60 000 personnes. L'anomalie génétique est autosomique dominante. Il suffit donc qu'elle soit présente sur un seul des deux chromosomes hérité soit du père soit de la mère, pour que la maladie apparaisse. Le caractère normal de l'autre chromosome ne protégeant pas le sujet atteint, le gène muté domine le gène normal. Les deux gènes impliqués, PKD1 et PKD2, codent pour des protéines membranaires appelées polycystines (PC1 et PC2), formant un complexe « récepteur-canal ionique » dont la fonction demeure obscure. Caractérisée par le développement de kystes rénaux et parfois même hépatiques et pancréatiques, la polykystose est responsable de dix pour cent des insuffisances rénales terminales.

L'hypertension artérielle est très souvent le signe révélateur de la maladie. La complication la plus redoutable de cette pathologie rénale est liée au développement d'anévrismes intracrâniens pouvant entraîner une hémorragie cérébrale fatale. La polykystose affecte donc le rein mais aussi d'autres organes, dont le système cardiovasculaire. Il n'y a actuellement pas de traitement curatif de la polykystose rénale, hormis la dialyse ou la greffe, lorsqu'une insuffisance rénale apparaît. L'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans l'apparition de cette maladie est donc essentielle afin de développer des approches thérapeutiques. Ce projet combinant des approches de biophysique moléculaire *in vitro* et de physiologie intégrative *in vivo* a pour but de déterminer le rôle physiopathologique de PC1/PC2 au niveau de la circulation artérielle. Nous avons établi un modèle murin d'inactivation génique sélective de PKD1 dans le muscle lisse.

Quel est l'enjeu de santé publique de votre thème de recherche?

Nos travaux montrent pour la première fois le rôle central des protéines membranaires, les polycystines, dans la détection de la pression. Cette découverte importante permet, non seulement une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de la mécanotransduction, mais contribue aussi à élucider le rôle physiopathologique des polycystines au niveau vasculaire. Cette recherche est utile pour envisager des stratégies thérapeutiques ciblées sur le baromètre cellulaire.

Déjà, en octobre 2009, une publication de résultats

Durant cette première année de financement par la FRHTA, nous avons mis en évidence l'effet inhibiteur de PC2 sur l'activité des canaux ioniques mécanosensibles. Ce travail a été publié dans la prestigieuse revue *Cell*, le 30 octobre 2009.¹ Durant la prochaine année de financement, nous allons évaluer le rôle de nouveaux partenaires moléculaires de PC2 identifiés dans les myocytes artériels par analyse protéomique.



© Eric Honoré/PMC

Le soutien de la FRHTA permet-il d'avancer ?

Le soutien de la FRHTA est essentiel pour le montage de ce nouveau projet concernant les complications vasculaires de la PKRAD. Il nous a permis d'acquérir le matériel spécifique dédié à l'étude de la contractilité artérielle in vitro. Le fonctionnement de notre laboratoire (biologie cellulaire, biologie moléculaire, génétique et physiologie) est

financé en partie par cette dotation. Enfin, le soutien de la FRHTA nous permet de recruter un ingénieur d'étude spécialisé dans la biologie moléculaire. ■

Éric Honore*

*Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire (IPMC/CNRS UMR6097)

1. Sharif-Naeini R, Folgering JH, Bichet D, Duprat F, *et al.* Polycystin-1 and -2 dosage regulates pressure sensing. *Cell* 2009 oct 30; 139(3): 587-96.

GLOSSAIRE

Canaux ioniques : protéines transmembranaires perméables aux ions.

Analyse protéomique : séquençage des protéines par spectrométrie de masse.

Mécanotransduction : mécanismes moléculaires et cellulaires de la détection de la pression et du flux.

Polycystines : protéines mutées dans la polykystose de l'adulte.

Baromètre cellulaire : molécules impliquées dans la détection de la pression.

Parole d'expert

Comprendre les liens entre déclin cognitif et HTA : l'étude COVADIS

La rigidité aortique et la pression centrale sont-elles associées à la présence d'anomalies de la substance blanche et au statut cognitif dans une grande population de sujets âgés ? COVADIS tentera de répondre à cette question, nous explique le Pr Pierre Boutouyrie (Inserm).



La FRHTA vous a octroyé son soutien dans l'étude COVADIS. Pouvez-vous la décrire ?

Pierre Boutouyrie : L'étude COVADIS est une étude épidémiologique destinée à expliquer les relations entre les propriétés des gros vaisseaux (rigidité aortique et pression centrale) et le déclin cognitif, et les marqueurs précliniques de la démence dans une population générale âgée. Elle est nichée au sein de l'étude sites des trois cités (Dijon, Montpellier et Bordeaux). Elle est le fruit d'une collaboration entre l'équipe Inserm-U708, dirigée par Christophe Tzourio, et l'équipe Inserm-U970, dirigée par Stéphane Laurent.

Quel est l'enjeu de santé publique de votre thème de recherche ?

Pierre Boutouyrie : Le déclin cognitif et les démences sont des problèmes de santé publique majeurs, imposant une souffrance individuelle, familiale et sociétale croissante. Le vieillissement des populations, une meilleure prise en charge des grands fléaux comme le cancer ou les maladies cardiovasculaires expliquent probablement l'augmentation

de l'incidence et de la prévalence de ces maladies. Les facteurs prédictifs de la survenue des démences sont peu nombreux. En leur sein, l'hypertension artérielle est un des plus importants, et le seul accessible au traitement. Pourtant, le niveau de preuve épidémiologique reste modéré. Récemment, plusieurs travaux fondamentaux et cliniques ont suggéré qu'une augmentation de la rigidité artérielle pourrait avoir un rôle favorisant dans la survenue des démences type Alzheimer. Il faut explorer plus avant cette piste. Notre objectif est de montrer que la rigidité aortique et la pression centrale sont associées à la présence d'anomalies de la substance blanche et au statut cognitif, dans une grande population de sujets âgés représentative de la population française. Cette étude sera complétée à plus long terme par un suivi longitudinal du déclin cognitif et de l'apparition de cas incidents de démence.

Quel est le calendrier prévisionnel de votre recherche ?

Pierre Boutouyrie : Le recrutement des sujets est terminé. Sur un nombre

d'environ 1 700 sujets mesurés, dont plus de 1 000 ont eu une IRM cérébrale. Nous procédons en ce moment à deux analyses. La première vise à rechercher les déterminants de la rigidité dans une population normale âgée (moyenne 79 ans), la seconde à rechercher les associations entre la présence d'hypersignaux de la substance blanche, l'atrophie corticale et les paramètres de rigidité. Les résultats préliminaires sont encourageants.

Concrètement, en quoi le soutien de la FRHTA, vous permet-il d'avancer ?

Pierre Boutouyrie : Le soutien de la FRHTA a été clairement déterminant puisque, sans l'apport financier de la Fondation, il n'aurait pas été possible d'entreprendre cette recherche. Le matériel de mesure de la rigidité artérielle ainsi que le paiement de deux salaires et demi ont été couverts pendant deux ans, ce qui était indispensable. Par ailleurs, la FRHTA apporte une labellisation prestigieuse et une caution « morale » essentielle pour la valorisation de cette recherche. ■

Gouvernance de la Fondation

Conseil d'administration

• Collège des fondateurs

- Pr Jean-Michel MALLION, président de la Fondation de recherche sur l'hypertension artérielle
- Pr Bernard CHAMONTIN, ancien président de la Société française d'hypertension artérielle
- Dr Jean-Philippe SETA, président exécutif des laboratoires Servier
- M. Patrick CAHUZAC, directeur général de la société St Hubert

• Collège des membres de droit

- M^{me} Marie-Françoise LE MOING, administratrice civile, ministère de l'Intérieur et de l'Aménagement du territoire
- M. Alain TEDGUI, directeur de recherche, Institut national de la santé et de la recherche médicale
- M. Éric POSTAIRE, directeur adjoint, ministère de la Recherche et de l'Enseignement supérieur

À ce jour, le représentant du ministère de la Santé et des Solidarités n'est pas désigné

• Collège des personnalités qualifiées

- Pr Guy CABANEL, doyen honoraire de la faculté de médecine de Grenoble, sénateur honoraire

- Dr Jean-François LEMOINE, journaliste
- M. Didier MONNERIE, directeur de l'Action sociale et des Cicas, AG2R
- Pr Patrice QUENEAU, doyen honoraire de la faculté de médecine de Saint-Étienne, Académie de médecine

Bureau

- Pr Jean-Michel MALLION, président
- Pr Bernard CHAMONTIN, vice-président
- Dr Jean-Philippe SETA, secrétaire
- M. Patrick CAHUZAC, trésorier

Conseil scientifique

- Dr Emmanuel CAPITAINE, laboratoire sanofi-aventis
- Pr Bernard CHAMONTIN, centre hospitalier universitaire de Toulouse
- Pr Xavier GIRERD, groupement hospitalier universitaire Est, Pitié-Salpêtrière
- Dr Marie-Annick HERRMANN, laboratoire Bristol-Myers Squibb
- Pr Xavier JEUNEMAÎTRE, Hôpital européen Georges-Pompidou
- Dr Arnaud LALLOUETTE, laboratoire Servier
- Pr Stéphane LAURENT, Hôpital européen Georges-Pompidou

- Dr Irina LEURS, laboratoire Menarini
- M. Daniel MOREAU, société Entremont Alliance
- Dr Bruno PANNIER, hôpital Manhes, Fleury-Mérogis
- M^{me} Marie-Dominique QUIGNON, société Marie
- M^{me} Anne RENAULT, société St Hubert
- M. Thibaud TEYSSIER, société Omron
- Pr Christian THUILLEZ, centre hospitalier universitaire de Rouen
- Pr Faïez ZANNAD, centre hospitalier universitaire de Nancy

Comité de labellisation

- Pr Jean-Michel MALLION, Fondation de recherche sur l'hypertension artérielle
- Pr Jean-Jacques MOURAD, Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle
- M. Giampaolo SCHIRATTI, société Marie
- M. Olivier VERNEUIL, Fondation de recherche sur l'hypertension artérielle

Cellule de communication

- Dr Arnaud LALLOUETTE, laboratoire Servier
- Dr Irina LEURS, laboratoire Menarini
- Pr Jean-Michel MALLION, Fondation de recherche sur l'hypertension artérielle
- M. Thibaud TEYSSIER, société Omron

La Fondation de Recherche sur l'Hypertension Artérielle remercie tous ses fondateurs qui rendent possibles ses actions :

Agence nationale de recherche
Société française d'hypertension artérielle
Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle
AG2R
Servier
Menarini
Sanofi-aventis
Bristol-Myers Squibb
Omron
St hubert
Marie
Entremont Alliance
Madrange



Recherche parrain ou marraine

La communication et la notoriété sont des leviers puissants sur lesquels La Fondation souhaite s'appuyer pour assurer sa pérennité. C'est pourquoi nous recherchons activement un parrain ou une marraine susceptible de se faire le porte-parole de nos actions et de nos valeurs auprès des médias. Si vous avez, dans vos relations personnelles ou professionnelles, une personne qui pourrait s'associer à notre lutte contre l'hypertension artérielle, n'hésitez pas à nous en informer. Merci d'avance.

Soutenir la recherche, revient à sauver des vies et faire reculer les handicaps
Faire connaître les travaux de la Fondation, c'est participer à l'amélioration de la prévention

Accompagnez la Fondation et rejoignez-nous sur frhta.org !