

Fondation Recherche cardio-vasculaire

Le jeudi 3 juin 2004

Remise du Prix Danièle Hermann de la
Fondation Recherche Cardio-vasculaire,
d'un montant de 15 000 euros, à
Monsieur Jean-Baptiste Michel,

pour ses recherches sur les
anomalies et le vieillissement du
système cardiovasculaire.



La Fondation Recherche cardio-vasculaire - Institut de France a été créée en 2001 par M^{me} Danièle Hermann dans le but d'aider et de favoriser le **développement de la recherche médicale et biologique sous toutes ses formes, dans le domaine cardio-vasculaire** et plus particulièrement en ce qui concerne la chirurgie, le traitement des enfants, la recherche sur le vieillissement, le cœur artificiel, la nutrition.

Pour sa deuxième édition, le Prix Danièle Hermann de la Fondation est remis à Monsieur Jean-Baptiste Michel, directeur de recherche de 1^{ère} classe à l'Inserm, après délibération d'un jury scientifique composé de M. Hubert Curien, président du jury, M. François Gros, secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences, M. Pierre Corvol, de l'Académie des sciences, M^{me} Dominique Meyer, de l'Académie des sciences, M. Jean Rosa, de l'Académie des sciences, M. Jacques Caen, correspondant de l'Académie des sciences, M^{me} Danièle Hermann, fondatrice, et maître Antoine Azam-Darley, avocat au barreau de Paris.

Pour toute information :

Marie-France Vallette Viallard - Chargée du bureau des Fondations de l'Institut de France

Tél. : 01 44 41 43 35 - Fax : 01 44 41 44 30 - Mél : fondations@institut-de-france.fr

Nathalie Darzac - Chargée de la communication de l'Institut de France

Tél. : 01 44 41 43 40 - Fax : 01 44 41 44 50 - Mél : com1@institut-de-france.fr

RÉSUMÉ DES TRAVAUX DE JEAN-BAPTISTE MICHEL

Jean-Baptiste Michel est directeur de recherche de 1^{ère} classe à l'Inserm. Il dirige depuis 1997 l'Unité 460 de cet organisme intitulé « Remodelage cardiovasculaire » à la faculté de Médecine Xavier Bichat. Il enseigne dans de nombreux DEA et participe activement à la vie scientifique dans sa discipline. Il vient de présider, ces quatre dernières années, la commission scientifique spécialisée N°6 de l'Inserm.

Très tôt attiré par la biologie, Jean-Baptiste Michel entreprend des études de médecine. Influencé par ses maîtres Paul Milliez et Charles Dubost, il s'oriente vers l'étude du système cardiovasculaire et, fait très original, mène dans ce domaine une double formation, chirurgicale (internat, clinicat) et physiologique (thèse d'état). Dès lors, les travaux de Jean-Baptiste Michel vont être dirigés vers la physiologie expérimentale, tissulaire et cellulaire, et la thérapeutique cardiovasculaire. Ainsi, grâce à sa formation de chirurgien, il a pu mettre au point des modèles expérimentaux *in vivo* des maladies cardiovasculaires et étudier des tissus humains pathologiques, avec le souci constant de rapprocher biologie et pathologie.

Durant la première partie de sa carrière au sein de l'Unité 36 de l'Inserm, sous la direction de Pierre Corvol et de Joël Ménard, il s'est principalement intéressé au système rénine-angiotensine et à son inhibition *in vivo*.

Il a ainsi pu montrer que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion étaient bénéfiques pour le fonctionnement du ventricule gauche dans l'insuffisance cardiaque post-infarctus expérimental, pour la paroi des artères dans l'hypertension artérielle et le vieillissement expérimental, mais délétère pour le rein ischémique dans l'hypertension rénovasculaire.

Il a réalisé une approche immunologique du blocage de la réaction rénine-substrat en effectuant d'abord des transferts passifs d'anticorps anti-rénine humaine chez le marmouset, puis l'immunisation active anti-rénine chez le marmouset et chez le rat. Plus tard, par une approche de physiologie cellulaire, il a caractérisé l'expression inductible de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur les cellules musculaires lisses vasculaires et l'expression constitutive du récepteur AT de l'angiotensine II sur les cellules endothéliales.

Ces travaux lui ont permis de proposer le concept de compartimentation physiologique de la production des angiotensines, régulée à un niveau endocrine systémique par la rénine, et à un niveau tissulaire local par l'expression inductible de l'enzyme de conversion. Il s'est également intéressé à deux autres systèmes peptidergiques : le peptide atrial natriurétique et l'endothéline.

Ses études sur les inhibiteurs mixtes de la NEP et de l'ECA, réalisées en collaboration avec Bernard Roques et Marie-Claude Fournié Zaluski, font autorité.

Dans une seconde phase, Jean-Baptiste Michel a dirigé ses travaux de recherche vers l'analyse des agents cellulaires et moléculaires du remodelage des tissus vasculaires et cardiaques, principal lien entre facteurs de risques et pathologie.

Il s'est intéressé à la plasticité moléculaire des cellules vasculaires en réponse à l'hypertension artérielle provoquée par l'inhibition pharmacologique de la Nosynthase endothéliale. De plus, il a entrepris depuis une dizaine d'années des travaux sur la physiopathologie et la thérapeutique des anévrysmes aortiques, modalité évolutive particulière et très fréquente de l'athérosclérose.

Il fut le premier à créer un modèle expérimental physiopathologique d'anévrysme chez l'animal, utilisant des protéases, comme l'élastase et la plasmine, capables de dégrader la matrice extracellulaire vasculaire. Cette réflexion sur la maladie anévrysmale a évolué ces dernières années vers l'exploration du rôle du thrombus mural dans la dégradation de la matrice extracellulaire, la disparition des cellules musculaires lisses artérielles, et l'absence de cicatrisation cellulaire habituellement observée dans d'autres formes de l'athérosclérose chez l'homme.

Ces travaux très originaux sont, soit de biologie tissulaire à partir de prélèvements opératoires, soit de biologie cellulaire, montrant comment les protéases sont capables d'induire l'apoptose des cellules musculaires lisses vasculaires par détachement de la matrice.

Par son œuvre, illustrée par 250 publications répertoriées sur Medline, Jean-Baptiste Michel a montré de façon spectaculaire comment une expérience chirurgicale très solide pouvait être couplée à une activité de recherche fondamentale et mener à des découvertes de premier plan sur des anomalies du système cardiovasculaire, et en particulier sur son vieillissement.

CURRICULUM VITAE



Nom : MICHEL Jean-Baptiste
Date de naissance : né le 28 avril 1950
Situation familiale : marié, 3 enfants
Adresse professionnelle : Unité 460 Inserm
CHU Xavier Bichat
46, rue H.Huchard
75 877 Paris Cedex 18
Téléphone : (33).01. 40. 25. 86. 00
Fax : (33).01. 40. 25. 86. 02
Courriel : jbmichel@bichat.inserm.fr
Situation actuelle : Directeur de Recherche de 1^{ère} classe à l'Inserm

Formation médicale et chirurgicale:

- 1968 - 1974 : Études de Médecine à la Faculté Broussais-Hotel Dieu, à Paris.
- 1974 : Interne des hopitaux de Paris, nommé au concours
- 1975 - 1976 : Service National, Coopération en Tunisie (chirurgie à l'hôpital de Nabeul)
- 1976 - 1981 : Internat en chirurgie cardiovasculaire
- 1980 : Docteur en Médecine.
- 1983 – 1984 : Chef de clinique Assistant à l'Hôpital Beaujon en chirurgie vasculaire.
- 1984 : Certificat d'Etudes Spéciales de Chirurgie
- 1985 – 1996 : Attaché au service de Chirurgie vasculaire de l'hôpital Saint-Michel

Formation scientifique:

- 1978 - 1980 : Certificats de Physiologie.
- 1980 : Maîtrise de Physiologie.
- 1984 : Diplôme d'Etudes et de Recherches en Physiologie.
- 23 octobre 1987 : Thèse d'Etat en Biologie Humaine, mention physiologie.
- 1986 : Auditeur du cours d'Immunologie Générale de l'Institut Pasteur.
- 1990 : Habilitation à diriger des recherches, UFR de médecine Broussais Hotel-Dieu.

Activités de recherche:

- 1981 - 1983 : Chargé de Recherches, sur poste d'accueil, à l'Inserm.
- 1985 – 1989 : Chargé de Recherche de 1^{ère} classe à l'Inserm.
- 1989 – 1994 : Chargé de Recherches de 2^{ème} classe à l'Inserm.
- 1994 à ce jour : Directeur de Recherches de 1^{ère} classe
- Directeur scientifique de l'unité 460 de l'Inserm "Remodelage Cardio Vasculaire".

Activités d'évaluation scientifique:

- 1991 - 1994 : Membre de la commission scientifique n°5 de l'Inserm.
- 1992 – 1995 : Membre de la commission des postes d'accueil Inserm.
- 1995, 1996, 2002 : Membre du comité du PHRC (ministère de la Santé).
- 1998 – 2002 : Membre du conseil scientifique de la Fondation pour la Recherche Médical.
- 2000 : Membre du Conseil scientifique de la Fondation de l'Avenir.
- 2000 – 2003 : Membre de l'intercommission n°6 de l'Inserm.
- 1999 – 2002 : Président de la commission scientifique spécialisée n°6 de l'Inserm.

Activités d'enseignement:

- 1994 - 1998 : Chargé de cours à l'université Pierre et Marie Curie (Paris VI)
- 1996 à ce jour : Chargé de cours à l'université Denis Diderot (Paris VII).
- Participation à l'enseignement de 8 DEAs.

Publications :

- **MICHEL JB**, GUETTIER C, PHILIPPE M, GALEN FX, CORVOL P, MENARD J.
Active immunization against renin in normotensive marmoset.
Proc. Natl. Sci. (USA) 1987 ; 84 : 4346-4350
- **MICHEL JB**, LATTION AL, SALZMANN JL, CEROL ML, PHILIPPE M, CAMILLERI JP, CORVOL P.
Hormonal and cardiac effects of converting enzyme inhibition in rat myocardial infarction.
Circ. Res. 1988 ; 62 :641-650.
- **MICHEL JB**, SAYAH S, NUSSBERGER J, GUETTIER C, PHILIPPE M, GALEN FX, CARELLI C, MENARD J, CORVOL P.
Physiological and immunopathological consequences of active immunization against murine renin in spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Circulation 1990 ; 81 : 1899-1910.
- ANIDJAR S, SALZMANN JL, LAGNEAU P, CAMILLERI P, **MICHEL JB**.
Elastase induced experimental aneurysms in rats.
Circulation 1990 ;82 :973-981.
- ARNAL JF, WARIN L, **MICHEL JB**.
Determinants of aortic cyclic GMP in hypertension induced by chronic blockade of NO-synthase.
J. Clin. Invest. 1992, 90 :647-652.
- DENTON D ,WEISINGER R, MUNDY NI, DIXSON A, MOISSON P, PINGARD AM, SHADE R, CAREY D, ARDAILLOU R, PAILLARD F, CHAPMAN J, THILLET J, **MICHEL JB**.
The effect of increase of salt intake on blood pressure of chimpanzees.
Nature Medicine 1995 ;1 : 1009-1016.
- PUEYO ME, GONZALES W, NICOLETTI A, SAVOIE F, ARNAL JF, **MICHEL JB**.
Angiotensin II stimulates endothelial VCAM-1 expression via NF-kB activation induced by intracellular oxidative stress.
Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. 2000, 20 : 645-651.
- BEN DRISS A, DEVAUX C, HENRION D, DURIEZ M, THUILLIEZ C, LEVY BI, **MICHEL JB**.
Hemodynamic stresses induce endothelial dysfunction and remodelling of pulmonary artery in experimental compensated heart failure.
Circulation 2000, 101 : 2764-2770.
- JACOB MP, CAZAUBON M, PRIE D, BLANCHET F, GUILLIN MC, **MICHEL JB**.
Plasma MMP-9 as a marker of blood stasis in varicose veins.
Circulation 2002 ; 106 :535-538.
- FONTAINE V, JACOB MP, HOUARD X, ROSSIGNOL P, ANGLES-CANO E, **MICHEL JB**.
Involvement of the mural thrombus as a site of protease release and activation in human aortic aneurysm.
Am. J. Pathol. 2002 ; 13 : 1873-1885.