

Fondation Recherche cardio-vasculaire

Le mercredi 14 novembre 2007
à l'Institut de France

**Remise du Prix Danièle Hermann
de la Fondation
Recherche Cardio-vasculaire
d'un montant de 15 000 euros
au Pr. Joël Ménard**

*pour ses recherches sur
le contrôle hormonal du métabolisme
de l'eau, du sodium et du potassium.*



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.

Cette année, le Prix Danièle Hermann de la Fondation est remis au professeur Joël Ménard, docteur en médecine, professeur des universités et délégué à la recherche clinique à l'Assistance publique – hôpitaux de Paris, après délibération d'un jury scientifique composé de M. Jean-François Bach, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences et président du jury, M. François Gros, secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences, M^{me} Dominique Meyer, de l'Académie des sciences, M. Jean Rosa, de l'Académie des sciences, M. Philippe Menasché, chirurgien cardiaque à l'hôpital européen Georges Pompidou, et M^{me} Danièle Hermann, fondatrice.

Pour toute information :

Marie-France Vallette Viillard – Bureau des Fondations de l'Institut de France

Tél. : 01 44 41 43 35 – Télécopie : 01 44 41 45 11 – Courriel : vallette.viillard@institut-de-france.fr

Nathalie Darzac – Bureau de la communication de l'Institut de France

Tél. : 01 44 41 43 40 – Télécopie : 01 44 41 44 50 – Courriel : com@institut-de-france.fr

Institut de France – 23, quai Conti – 75270 Paris cedex 6 – <http://www.institut-de-france.fr>

Le prix 2007, dont le thème portait sur : « Insuffisance cardiaque et nutrition, régimes hyposodés » est décerné au professeur Joël Ménard pour ses travaux remarquables. En effet, il a consacré sa carrière de chercheur à l'étude du système du contrôle des entrées et des sorties d'eau et de sel assurant l'équilibre intérieur, fonction vitale. Ce contrôle est assuré par les reins sous l'influence d'un système hormonal principal, le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Ses principales découvertes sont :

- La mise au point de dosages de la rénine, de l'angiotensine et de la vasopressine
- La purification de la rénine jusqu'à l'état cristallin, ce qui a permis d'en étudier la structure et l'activité et de créer un dosage plus direct de rénine
- Le développement de médicaments qui inhibent ce système pour le traitement de l'hypertension artérielle. L'hypertension touche plus d'un milliard de personnes dans le monde et ses conséquences cardiaques, cérébrales et rénales sont souvent liées à une activité excessive du système rénine-angiotensine-aldostérone. Parmi ces médicaments on peut citer le benazepril, un inhibiteur de la formation de l'angiotensine ; l'éplerenone, un inhibiteur des effets de l'aldostérone; et l'aliskiren, un inhibiteur de la rénine.

Parallèlement à ces recherches fondamentales et pharmaceutiques, souvent menées avec Pierre Corvol, Joël Ménard a fait une carrière en santé publique qui l'a mené à la fonction de Directeur général de la Santé. Les principales étapes de cette carrière parallèle ont été :

- L'informatisation du dossier médical des personnes hypertendues
- La mise au point d'un système d'aide à la décision pour intégrer tous les composants du risque cardiovasculaire : hypertension, tabac, cholestérol, diabète, etc.
- L'éducation des personnes hypertendues à l'automesure de la pression artérielle et à ses objectifs
- La conception d'un plan « Nutrition » pour la présidence française de l'Union européenne 2000 et la création des consultations d'aide au sevrage tabagique.

Comme toutes recherches et découvertes, celles de Joël Ménard ont eu des inspireurs (Paul Milliez, Gilbert Lagrue, Philippe Meyer, Marcel Legrain, Edouard Housset), des contributeurs (Pierre Corvol, l'ami et complice de toujours, François Alhenc-Gélas, Michel Azizi, Marc Bellet, Patrick Trunet, Guillaume Bobrie, Patrice Degoulet, Gilles Chatellier, Pierre Durieux, Xavier Jeunemaitre, Pierre-François Plouin, Nicolas Postel-Vinay) et des collaborateurs (Thanh Tam Guyene et Marie-France Gonzalez), que Joël Ménard a toujours associés à ses succès.

Le docteur Joël Ménard

Né le 4 septembre 1940 à Nantes

Formation

- 1957-1963 Études de médecine à Nantes, Marseille et Paris
- 1966-1967 Maîtrise d'investigation clinique de Montréal (McGill, Montréal)

Cursus professionnel

- 1970 - 1971 Docteur en médecine, faculté de Broussais-Hôtel-Dieu, université Paris VI
Chef de Clinique, assistant des Hôpitaux de Paris
- 1971 Chargé de Recherche, INSERM
- 1974 Maître de recherche, INSERM
- 1981 Prix Claude Bernard de la Ville de Paris
- 1974-1997 Professeur des universités, médecine Interne, UFR Broussais-Hôtel Dieu, université Paris VI, chef de Service, hôpital Saint-Joseph puis Hôpital Broussais
- 1985 Ciba Award, American Heart Association
- 1986-1989 Vice-directeur, Recherche et développement Cliniques, Ciba-Geigy, Bâle (Suisse)
- 1994-1995 Chercheur invité au Centre Max Delbrück de médecine moléculaire, Berlin
- 1994 Prix Humboldt, Fondation Alexander von Humboldt, Berlin
- 1996-1997 Président de la Conférence nationale de la Santé
- 1997 Prix de l'Association française pour la recherche thérapeutique
- 1997-1999 Directeur Général de la Santé, Paris
- Depuis 1999 Professeur des universités, Santé publique, UFR René Descartes, université Paris V
- 2000-2006 Délégué à la Recherche clinique, Assistance publique-hôpitaux de Paris
- 2005 Prix Paul Milliez, Société française d'hypertension artérielle.

L'équipe du professeur Joël Ménard se compose actuellement du professeur Michel Azizi, de M. Pierre Meneton et de Mme Thanh Tam Guyene.

TRAVAUX DE RECHERCHE ET RÉSULTATS OBTENUS

Le travail réalisé sur le contrôle hormonal du métabolisme de l'eau, du sodium et du potassium a eu trois objectifs :

1. Mettre au point les méthodes de laboratoire nécessaires pour mesurer les hormones impliquées, dans le plasma, les urines et les tissus.
2. Contribuer à la recherche de médicaments capables de bloquer les effets du système rénine-angiotensine-aldostérone dans les pathologies fréquentes que sont l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque et les œdèmes.
3. Analyser la physiologie de la régulation tensionnelle et la physiopathologie de l'hypertension artérielle.
4. Développer une approche populationnelle sur les apports sodés et le traitement de l'hypertension artérielle.

1) Les mises au point méthodologiques

Elles débutent en 1966 par le dosage biologique de l'angiotensine I en collaboration avec Roger Boucher à Montréal et Philippe Meyer à Paris. Les premières méthodes de dosage de la rénine et de l'angiotensinogène de rat ont ainsi été établies.

À partir de 1969, ont été mis au point des dosages radio-immunologiques de la Vasopressine avec Marc Thibonnier, et de l'Angiotensine I avec Kevine Catt. La méthodologie de mesure de l'Activité Rénine Plasmatique a permis l'exploration biologique de l'hypertension artérielle pour le diagnostic des formes secondaires de la maladie (tumeurs surrenaliennes, hypertensions rénales), et, en collaboration avec Pierre Corvol qui avait développé, par ailleurs, le dosage de l'aldostérone, la purification de la rénine de porc et de la rénine humaine entre 1971 et 1981 avec François-Xavier Galen et Claudine Devaux. L'angiotensinogène de rat a été également purifié à cette époque avec Pierre Corvol, Eric Clauser et Jacob Bouhnick, son dosage radioimmunologique direct mis au point, et son rôle en physiologie exploré.

Surtout, la purification de la rénine humaine a permis la mise au point de dosages radioimmunométriques de la rénine humaine dans le plasma et les tissus, rénine active et prérénine, en collaboration avec Bernard Pau (Sanofi). Ces méthodes de dosage ont été valorisées par l'INSERM et commercialisées dans le monde par Sanofi-Pasteur.

La mise en place avec Philippe Fressinaud et Haruyuki Nakane d'un modèle de rein de rat isolé perfusé a permis l'étude des hormones stéroïdiennes avec Pierre Corvol, du système kallikréine-kinine avec François Alhenc-Gélas et la démonstration avec Joëlle Gardes de la production d'oxyde nitrique dans la régulation de la sécrétion de rénine.

2) Le développement de médicaments

Outre les contributions cliniques nécessaires pour le développement de nouveaux médicaments, dans un but de diagnostic telle la saralazine, ou de thérapeutique telle la combinaison oxprenolol-dihydralazine (Trasipressor®), la planification, la réalisation, et l'interprétation des études de développement des médicaments suivants ont été réalisées :

a) de 1983 à 1993, le benazepril : il a permis la première démonstration de la protection rénale assurée par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en dehors de la néphropathie diabétique et le développement, en collaboration avec Marc Bellet, de la combinaison Benazepril-Amlodipine (Lodrel®).

b) entre 1985 et 1992, l'éplérénone a été développée. Elle résulte d'une recherche initiée avec Pierre Corvol sur les antagonistes des récepteurs des minéralo-corticoïdes en 1971, et elle offre une alternative aux intolérances de la spironolactone.

c) de 1972 à 2007, la recherche d'inhibiteurs de la rénine humaine a été poursuivie. Deux modèles totalement originaux ont été mis au point pour le « screening » de ces inhibiteurs : le marmouset, en collaboration avec Jean-Baptiste Michel en 1982, et Karl Hofbauer et Janet Wood (Ciba-Geigy) et le rat double transgénique rénine humaine-angiotensinogène humain en collaboration avec Jurgen Bohlender et Detlev Ganten, à Berlin en 1994, L'aliskiren de Novartis, qui n'est pas encore utilisé en clinique, est le premier encore imparfait de ces inhibiteurs. Cette recherche thérapeutique aboutie résulte d'une collaboration active entre recherche universitaire et industrielle (Pierre Corvol avec Sanofi et Joël Ménard avec Ciba-Geigy).

3) Les observations nouvelles de physiologie et de pathologie

Notre hypothèse de travail initiale (la sécrétion de rénine rénale est inappropriée au bilan sodé) n'a pas pu être démontrée, mais elle a eu l'utilité de contribuer à ce que 70 % des malades cardiovasculaires dans le monde soient traités à la fois par un bilan sodé négatif induit par les diurétiques ou les antialdostérones, et par un inhibiteur du système rénine-angiotensine.

a) avec Philippe Meyer et Jean-Michel Alexandre, ont été découverts expérimentalement le rôle majeur de la macula densa et du système nerveux noradrénergique (béta-bloquants) dans la sécrétion de rénine.

b) à partir d'études cliniques faites initialement sur les hypertensions artérielles induites par les contraceptifs oraux, le rôle limitant de l'angiotensinogène hépatique dans la physiologie du système rénine-angiotensine a été démontré. La découverte par Xavier Jeunemaitre de l'association de certains polymorphismes de l'angiotensinogène humain à l'hypertension artérielle a permis de montrer l'influence des minime variations de l'angiotensinogène plasmatique sur la sécrétion de rénine. Après 2000, nous avons démontré avec Régine Sitruck-Ware du Population Council que l'administration d'éthinyl-estradiol (EE2) par voie intravaginale ne protégeait pas de la stimulation de l'angiotensinogène par l'EE2, et n'était certainement pas une contraception idéale, ni pour la pression artérielle, ni pour le risque de thrombose.

c) avec Michel Marre, Philippe Passa et Gilles Chatellier, nous avons découvert que même en l'absence d'hypertension artérielle, l'inhibition de l'enzyme de conversion faisait diminuer la microalbuminurie des diabétiques. Nous avons démontré entre 1990 et 2000, dans un essai multicentrique randomisé à grande échelle, que des doses fortes des bloqueurs du système rénine-angiotensine étaient préférables aux doses faibles (étude Diabhycar).

d) avec Michel Azizi, nous avons découvert et étudié les mécanismes de l'effet additif inattendu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes de l'Angiotensine II et des inhibiteurs de la rénine. Nous avons aussi démontré qu'un blocage trop complet du système rénine-angiotensine, en l'absence de sel, pouvait être létal, ce qui est d'importance majeure pour les précautions d'emploi de ces médicaments et de leurs associations dans des populations générales, tout comme est important à connaître le risque lié aux sténoses de l'artère rénale, découvert avec le Captopril en 1981, et étudié avec Jean-Claude Aldigier.

4) L'approche Santé Publique

a) l'ensemble de nos recherches cliniques s'est appuyé sur l'informatisation du dossier médical de l'hypertension artérielle : ARTEMIS a été développé avec Patrice Degoulet, Pierre-François Plouin et Gilles Chatellier et depuis 1975 il a contribué à la tenue du dossier médical et au suivi de près de 100 000 hypertendus. Ce dossier a permis aussi l'analyse d'inégalités d'accès aux soins avec Thierry Lang.

b) le passage du raisonnement « hypertension artérielle » à l'approche de prévention cardiovasculaire globale a été réalisé en collaboration avec Gilles Chatellier et Isabelle Colombet pour mettre au point un système d'aide à la décision, ESPER (Estimation PErsonnalisée des Risques), ouvert sur Internet pour les médecins.

c) depuis 1968, nous avons essayé de populariser l'automesure tensionnelle et, avec Guillaume Bobrie, Nicolas Postel-Vinay et Jean-Luc Weber, a été réalisée la télétransmission de cette auto-surveillance dont la diffusion auprès du grand public est assurée par le site "automesure.com" développé par Nicolas Postel-Vinay.

d) le versant des apports sodés et de leur responsabilité dans les maladies cardiovasculaires a été abordé de manière pratique à partir de 1997, en profitant du rôle de Directeur Général de la Santé, et avec l'aide de Pierre Meneton. Une politique de Santé Publique Nutritionnelle, avec un volet « sel » très développé, a été mise en place en France, grâce aux plans Nutrition-Santé dirigés depuis 2000 par Serge Hercberg. Sur le même mode de raisonnement que l'hypertension artérielle, ont été implantées des consultations hospitalières d'aide au sevrage tabagique, avec un dossier informatisé, CDT, voisin d'ARTEMIS, qui a contribué depuis 2001 à la prise en charge de 50 000 fumeurs sur tout le territoire français, avec l'aide de Gilbert Lagrue et Anne-Laurence Le Faou.

L'ensemble de cette approche globale a été inspirée par l'exemple et/ou les conseils de Paul Milliez pour l'hypertension artérielle, Gilbert Lagrue pour le sel et les antialdostérones, Philippe Meyer et Marcel Legrain pour le système rénine angiotensine, Edouard Housset pour la médecine vasculaire. Aucune de ces actions n'aurait pu être envisagée sans la collaboration active, et souvent dominante de ceux dont les noms ont été trop brièvement cités dans ce résumé auxquels il faut ajouter le docteur Thanh Tam Guyene et de Madame Gonzalez qui ont « fait » tous "mes" travaux de laboratoire.



Fondation
Recherche
Cardio-Vasculaire
Institut de France

Prix Danièle Hermann
Créée en 2001

Donner à la recherche les moyens de vaincre

Pour faire face aux pathologies meurtrières, un seul combat est à mener : faire avancer la recherche.

De nombreux patients qui, il y a seulement quinze ans, auraient été condamnés, peuvent aujourd'hui être sauvés grâce à de nouvelles techniques.

Les interventions chirurgicales cardiaques bénéficient des progrès de la robotisation, les vaisseaux peuvent être dilatés et remodelés.

La greffe cardiaque et demain les cellules souches changent le pronostic d'affections autrefois mortelles à tout coup. La prévention des maladies cardio-vasculaires a été profondément améliorée grâce à la découverte de médicaments très actifs et bien tolérés. « L'explosion des connaissances dans le domaine du vivant bénéficie à l'ensemble de la recherche médicale : développement, génome et post-génome, génétique moléculaire, greffes, cellules souches... » souligne le professeur Pierre Corvol.

La recherche, dont dépendent étroitement les progrès de la médecine et de la chirurgie cardiaque, est bien notre seule chance de faire reculer l'issue fatale de ces maladies...

La Fondation pour la Recherche Cardio-Vasculaire - Institut de France a vu le jour en juillet 2001, au terme d'une convention passée entre l'Institut de France et l'Association Recherche Cardio-Vasculaire, créée en 1979, par Danièle Hermann.

La Fondation a pour but de renforcer les moyens mis à la disposition de la recherche et de permettre au secteur privé d'agir efficacement aux côtés de grands scientifiques, prêts à avancer dans leurs travaux, mais freinés par leur manque de moyens financiers.

Prix déjà remis

En 2002 : au docteur **Alan Nurden**, directeur de l'UMR CNRS, pour son travail sur la « Pathologie cellulaire de l'hémostase » au sein de l'hôpital de cardiologie de Pessac (Gironde).

En 2003 : à M. **Jean-Baptiste Michel**, directeur de recherche, qui dirige l'Unité 460 de l'INSERM et anime le pôle de recherche cardio-vasculaire au centre hospitalier universitaire Xavier Bichat à Paris.

En 2004 : à M. **Emmanuel Van Obberghen**, professeur de biochimie à la faculté de médecine de Nice, directeur de l'Unité INSERM 145, pour ses recherches sur la signalisation du récepteur de l'insuline.

En 2005 : au professeur **Philippe Menasché**, chirurgien cardiaque à l'hôpital européen Georges Pompidou, professeur des universités, directeur de l'Unité INSERM 633 « Thérapie cellulaire en pathologie cardiaque » de l'hôpital Broussais, pour l'importance de ses recherches dans le domaine du développement et de la régénération du cœur et des vaisseaux. Ce prix a récompensé en particulier ses travaux pionniers sur le traitement de l'insuffisance cardiaque par thérapie cellulaire et ses recherches actuelles sur la greffe de cellules embryonnaires dans le cœur, dans l'infarctus du myocarde expérimental.

Fondation Recherche Cardio-Vasculaire - Institut de France
96, boulevard Maurice Barrès - 92 200 Neuilly-sur-Seine - France
Tél. : 33 (0) 1 46 37 51 19 • Fax : 33 (0) 1 46 37 25 66
www.fondationcardio-vasculaire.org
mail@fondationcardio-vasculaire.org