



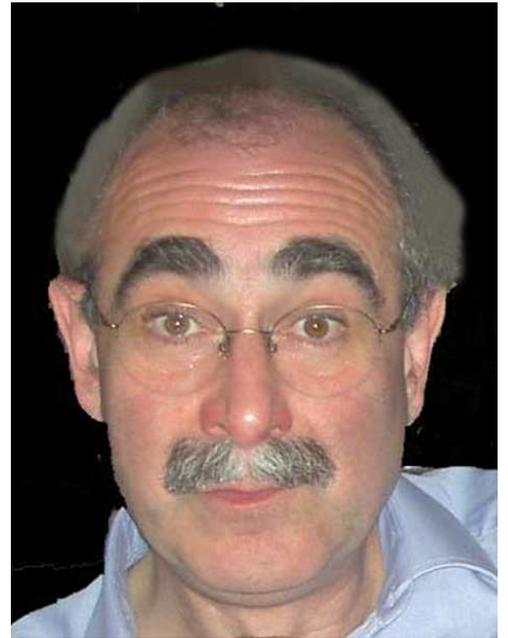
INSTITUT DE FRANCE  
FONDATION RECHERCHE  
CARDIO-VASCULAIRE

Le mardi 16 décembre 2008  
à l'Institut de France

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

**à Monsieur Alain Tedgui**

*pour ses contributions scientifiques remarquables dans  
trois domaines : le rôle du monoxyde d'azote d'origine  
endothéliale et des métalloprotéinases matricielles  
dans le remodelage des vaisseaux, le rôle de l'apoptose  
dans l'athéromatose, le rôle déterminant des  
cytokines anti-inflammatoires IL-10 et TGF $\beta$  dans la  
stabilité des plaques d'athérosclérose*



La Fondation Recherche cardio-vasculaire – Institut de France a été créée en 2001 par M<sup>me</sup> 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 à Monsieur Alain Tedgui, directeur du PARCC (Paris-Centre de Recherche Cardio-vasculaire) à l'hôpital européen Georges Pompidou, directeur de recherche Inserm (classe exceptionnelle), coordonnateur du Réseau d'Excellence Européen EVGN (*European Vascular Genomics Network*), et Éditeur européen de la revue *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 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<sup>me</sup> Dominique Meyer, de l'Académie des sciences, M. Philippe Menasché, chirurgien cardiaque à l'hôpital européen Georges Pompidou, et M<sup>me</sup> 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](mailto: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](mailto:com@institut-de-france.fr)

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

**Le prix 2008**, dont le thème portait sur : « les maladies cardiaques et vasculaires » est décerné à Monsieur Alain Tedgui en reconnaissance de plusieurs de ses contributions scientifiques essentielles, à savoir :

- la mise en évidence en 1996 du rôle du monoxyde d'azote (NO) d'origine endothéliale et des métalloprotéinases matricielles (MMPs) dans le remodelage des vaisseaux en réponse à une augmentation chronique du débit sanguin. Le NO participe à l'activation des MMPs, qui, en dégradant la matrice extra-cellulaire, provoque une augmentation du calibre vasculaire et la normalisation des contraintes de cisaillement s'exerçant sur l'endothélium.
- l'élucidation en 1999 du rôle de l'apoptose dans l'athéromatose, avec la mise en évidence de la présence de microparticules procoagulantes dans le noyau lipidique des plaques d'athérosclérose. Première preuve que le noyau lipidique des plaques d'athérosclérose humaines contient de grandes quantités de microparticules, qui résultent de l'apoptose des cellules inflammatoires infiltrant la plaque : macrophages et lymphocytes T. Ces microparticules portent à leur surface deux molécules : la phosphatidylsérine et le facteur tissulaire, qui sont directement responsables de l'activité procoagulante de la plaque. Lorsque la plaque se rompt, le facteur tissulaire, activé par la phosphatidylsérine, entre en contact avec les facteurs circulants du sang : la thrombose est alors très brutale.
- la première observation en 2000 que les patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu présentent des taux de microparticules circulantes beaucoup plus élevés que les patients non coronariens. Ces micro-particules proviennent de plaquettes, de globules rouges et de cellules endothéliales. Fortement procoagulantes, elles peuvent accélérer la formation du caillot artériel après rupture ou érosion de la plaque d'athérosclérose. Les microparticules, en particulier d'origine endothéliale, sont maintenant dosées dans le sang circulant et sont utilisées comme nouveau biomarqueur du risque cardiovasculaire.
- la première démonstration de l'importance des cytokines anti-inflammatoires, IL-10, en 1999, et TGF $\beta$ , en 2001, comme éléments déterminants dans le développement et la stabilité des plaques d'athérosclérose. Ces résultats ont conduit à proposer une stratégie innovante de thérapie cellulaire utilisant une sous-population de lymphocytes T, des cellules T régulatrices T<sub>rl</sub>, capables de produire des quantités importantes d'IL-10 en réponse à un antigène spécifique pour limiter le développement et les complications de l'athérosclérose. Première preuve en 2003 que le transfert in vivo de cellules T<sub>rl</sub> chez des souris apoE<sup>-/-</sup> diminue significativement la progression de l'athérosclérose.
- la découverte en 2006 du potentiel anti-athérogène des cellules T régulatrices naturelles CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>. Développement d'une méthode originale pour stimuler une réponse immune régulatrice endogène dirigée contre des épitopes de lipoprotéines oxydées présents dans la plaque d'athérosclérose. Cette nouvelle stratégie d'immunomodulation permet de réduire de plus de 50% la taille des plaques d'athérosclérose chez la souris apoE<sup>-/-</sup>. Dépôt de brevet en 2005 sur un nouveau procédé de vaccination contre l'athérosclérose et création d'une *start-up* en 2006.

## TEDGUI Alain

né le 4 juin 1953 à Oran (Algérie)

Nationalité française

### Fonctions actuelles

Directeur, Paris-Centre de Recherche Cardio-vasculaire HEGP

Directeur de recherche Inserm (classe exceptionnelle)

Coordonnateur du Réseau d'Excellence Européen EVGN (*European Vascular Genomics Network*)

Éditeur Européen, *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*

### Adresse professionnelle

Inserm U970

56, rue Leblanc

75015 Paris

Tél. : 01 53 21 66 89

Fax : 01 44 82 31 28

Courriel : [alain.tedgui@inserm.fr](mailto:alain.tedgui@inserm.fr)

### Diplômes :

DEA Mécanique théorique, option Fluide (Université Paris VI), 1975

Doctorat de 3<sup>ème</sup> cycle, spécialité Biomécanique (Université de Technologie de Compiègne), 1978

DERBH, spécialité Physiologie (Faculté de Médecine Paris Sud), 1978

Doctorat d'état ès Sciences, Mécanique physique, (Université Paris XII-Val de Marne), 1987

### Formation complémentaire

Stage à l'étranger : Physiological Flow Studies Unit (Prof. Colin G. CARO), Imperial College, Londres, 1979-1981

### Déroulement de carrière

1979-1981 : Bourse DGRST, stage à Londres

1982 : Bourse de la Fondation pour la Recherche Médicale

1983-1990 : Chargé de recherche Inserm (1<sup>ère</sup> classe)

1990-2000 : Directeur de recherche Inserm (2<sup>ème</sup> classe)

2000-2005 : Directeur de recherche Inserm (1<sup>ère</sup> classe)

2006- : Directeur de recherche Inserm (classe exceptionnelle)

### Distinction

1996 : Prix Jean-Paul-Binet de la Fondation pour la Recherche médicale

### Activités

#### *Conseils d'administration*

1992-2002 : Membre du Conseil d'administration du GRRC (Groupe de Réflexion sur la Recherche Cardiovasculaire), Président 2000-2002

1998-2002 : Membre du Conseil d'administration de la Société Française d'Athérosclérose (SFA)

#### *Instances scientifiques*

1995-1998 : Membre élu de la CSS 7 de l'INSERM

1997-2000 : Membre élu du Conseil de Gestion de l'UFR Lariboisière Saint-Louis

2000-2004 : Membre nommé de la section 26 (CNRS) du Comité National de la Recherche Scientifique

2002-2003 : Membre du conseil scientifique de l'ACI « *Biologie du développement et physiologie intégrative* »

2004- : Membre du Comité Scientifique Cardiovasculaire de la *Fondation de France*

2006- : Membre du Comité Scientifique de la *Fondation pour la Recherche Médicale*

2008- : Expert, Institut « Circulation-Nutrition-Métabolisme »

#### *Comités éditoriaux de revues internationales*

1994- : *Circulation Research*

1998- : *Journal of Vascular Research*

2002- : *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*

2002- : *Cardiovascular Research*

2006-2007 : *Hypertension*

## Travaux de recherche et résultats obtenus

### Inflammation et vaisseau

Dans le domaine de la recherche cardiovasculaire, les années 70 et 80 ont été dominées par la théorie de la réponse à l'effraction endothéliale « *Response to endothelial injury* » comme théorie explicative de l'athérosclérose, avancée par Russell Ross dans un article du *New England Journal of Medicine* en 1976 et revisitée en 1986. Cette théorie faisait jouer un rôle prépondérant à l'effraction endothéliale comme *primum movens* de l'athérogenèse. L'idée étant qu'à la suite d'une agression mécanique, chimique, hormonale ou infectieuse, l'endothélium desquame, les plaquettes adhèrent au sous-endothélium et libèrent le facteur de croissance PDGF (*platelet derived growth factor*), puissant mitogène pour les cellules musculaires lisses vasculaires qui prolifèrent dans l'intima et ce faisant finissent par occlure la lumière vasculaire. Cette théorie s'est révélée totalement inexacte à plus d'un titre. En particulier, les cellules endothéliales sont anatomiquement présentes à toutes les étapes du processus athéromateux et, surtout, la cellule musculaire lisse joue un rôle de réparation tissulaire, stabilisateur de la plaque d'athérosclérose. Elle n'est en aucun cas responsable des événements cliniques associés à l'athérosclérose, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, qui sont dus dans la majorité des cas à une rupture de la plaque et la formation soudaine d'un thrombus artériel.

### Cytokines pro- et anti-inflammatoires

Face à ce courant de pensée dominant dans la communauté scientifique cardiovasculaire jusqu'au début des années 90, Alain Tedgui avec quelques autres groupes dans le monde promeuvent l'idée que les cellules musculaires ne sont pas responsables de l'athérosclérose et que l'inflammation vasculaire, consécutive à l'accumulation de cholestérol dans la paroi vasculaire, en est le moteur. Il s'intéresse aux effets vasculaires des cytokines pro-inflammatoires. Il publie 2 articles dans *Journal of Clinical Investigation* en 1991 et 1992, dans lesquels il rapporte les effets délétères du TNF $\alpha$  et des macrophages activés sur le tonus vasomoteur. À cette époque, la théorie inflammatoire de l'athérosclérose commence à devenir très populaire et les travaux sur le rôle des médiateurs inflammatoires, dont les cytokines, fleurissent dans la littérature. Russell Ross revient sur la théorie de l'effraction endothéliale et publie en 1999 une revue dans le *New England Journal of Medicine* intitulée « Athérosclérose : une maladie inflammatoire ». Alain Tedgui décide alors d'orienter les recherches de son groupe vers l'étude des mécanismes endogènes anti-inflammatoires, potentiellement protecteurs contre l'athérosclérose. En collaboration avec Bart Staels à Lille, il est le premier à démontrer l'activité anti-inflammatoire du récepteur nucléaire PPAR $\alpha$  dans les cellules vasculaires, travail publié dans *Nature* et cité depuis près de 600 fois. À partir d'études expérimentales utilisant le modèle murin d'athérosclérose chez la souris déficiente en apoE ou en LDLr, il met en évidence pour la première fois le rôle anti-athérogène des 2 cytokines anti-inflammatoires, l'IL-10 (publié en 1999 dans *Circulation Research*, la première revue de la spécialité) et le TGF $\beta$  (publié également dans *Circulation Research* en 2001). Ces découvertes ont ouvert la voie à ses travaux plus récents sur le rôle de l'immunité adaptative « pathogène » et « régulatrice » dans l'athérosclérose. Il publie en 2006 une revue de 70 pages et 800 références dans *Physiological Reviews* intitulée : « *Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways* ».

### Immunité adaptative pathogène et régulatrice

L'importance des lymphocytes T de type Th1, qui libèrent de l'IFN $\gamma$  et du TNF $\alpha$ , dans l'entretien et l'aggravation de la réponse inflammatoire dans la plaque d'athérosclérose avait été solidement établie par plusieurs groupes à la fin des années 90. S'appuyant sur l'observation faite par les immunologistes au début des années 2000 que l'IL-10 et le TGF $\beta$  étaient les médiateurs principaux de l'activité régulatrice d'une sous-population de lymphocytes T, les cellules T régulatrices naturelles CD4+CD25+, il entreprend avec son groupe d'en étudier le rôle dans l'athérosclérose. Les cellules T régulatrices peuvent reconnaître une cible spécifique dans l'organisme et la protéger des attaques du système immunitaire en produisant à son contact des signaux inhibiteurs, dont l'IL-10 et le TGF $\beta$ . Elles préviennent ainsi les maladies auto-immunes. Dans un premier temps, Alain Tedgui démontre que le transfert *in vivo* de cellules T régulatrices chez des souris apoE<sup>-/-</sup> diminue significativement la progression de l'athérosclérose (travail publié dans *Circulation* en 2003). Par la suite, il rapporte pour la première fois dans un article publié en 2006 dans *Nature Medicine* que les cellules T

régulatrices naturelles CD4+CD25+ exercent en permanence un effet protecteur contre l'athérosclérose, apportant ainsi la preuve que le développement de l'athérosclérose résulte d'un déséquilibre entre immunité «régulatrice» et immunité «pathogène».

### Innovation

S'appuyant sur ces résultats, Alain Tedgui a découvert une méthode originale pour stimuler une réponse immune régulatrice endogène dirigée contre des épitopes de lipoprotéines LDL présents dans la plaque d'athérosclérose. En utilisant cette méthode, il a obtenu une réduction de 75% de la taille des plaques d'athérosclérose chez la souris apoE<sup>-/-</sup>. Ces travaux ouvrent la voie à des stratégies d'immunothérapie pour inhiber la progression et les complications de la maladie. Il est co-inventeur d'un brevet déposé début 2005 par l'Inserm sur un nouveau procédé d'immunothérapie contre l'athérosclérose. Une entreprise de biotechnologie, ATEROVAX, a été créée en novembre 2006 pour développer et exploiter ce brevet, ainsi qu'un autre brevet sur l'utilisation de l'activité circulante de la sPLA2 comme biomarqueur du risque cardiovasculaire.

### **Apoptose, Microparticules et Athérosclérose**

Alain Tedgui et son groupe furent les premiers à démontrer que l'apoptose des cellules inflammatoires pouvait expliquer la thrombogénicité de la plaque d'athérosclérose. Ils ont dans un premier temps montré que de grandes quantités de microparticules apoptotiques, provenant de la mort par apoptose de monocytes et lymphocytes, s'accumulaient au sein du noyau lipidique des plaques. Puis ils ont apporté la preuve que ces microparticules, qui expriment à leur surface des facteurs de la coagulation (phosphatidylsérine et facteur tissulaire) sont directement responsables de l'activité prothrombogène de la plaque d'athérosclérose, à l'origine de la formation du caillot artériel après rupture de plaque. Ils ont été également parmi les premiers à démontrer que les microparticules provenant des cellules endothéliales pourraient constituer un marqueur spécifique de dysfonction endothéliale en pathologie cardiovasculaire. Le domaine des microparticules est actuellement en pleine explosion et son groupe contribue à faire avancer les connaissances sur la formation et les fonctions biologiques des microparticules circulantes.

### **Principales publications**

- Vicaut E, Hou X, Payen D, Bousseau A, **Tedgui A**. Acute effects of Tumor Necrosis Factor on the microcirculation in rat cremaster muscle. *J Clin Invest*, 1991, 87:1537-1540.
- Bernard C, Szekely B, Philip I, Wollman E, Payen D, **Tedgui A**. Activated macrophages depress the contractility of rabbit carotids via an L-arginine:nitric oxide dependent effector mechanism. Connection with amplified cytokine release. *J Clin Invest*, 1992, 89:851-860.
- Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Pineda-Torra I, Delerive P, Fadel A, Chinetti G, Fruchart J-C, Najib J, Maclouf J, **Tedgui A**. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARα but not by PPARγ activators. *Nature*, 1998, 393:790-793.
- Corman B, Duriez M, Poitevin P, Heudes D, Bruneval P, **Tedgui A**, Levy BI.. Aminoguanidine prevents age-related arterial stiffening and cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95:1301-1306.
- Mallat Z, Hugel B, Ohan J, Lesèche G, Freyssinet J-M, **Tedgui A**. Shed membrane microparticules with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques. A role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation*, 1999, 99:348, 353.
- Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, Soubrier F, Esposito B, Duez H, Fievet C, Staels B, Duverger N, Scherman D, **Tedgui A**. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res*, 1999, 85:e17-e24.
- Mallat Z, Gojova A, Brun V, Esposito B, Fournier N, Cottrez F, **Tedgui A**, Groux H. Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation*, 2003, 108:1232-1237.
- Silvestre JS, Théry C, Hamard G, Boddaert J, Aguilar B, Delcayre A, Houbron C, Tamarat R, Blanc-Brude O, Heeneman S, Clergue M, Duriez M, Merval R, Lévy B, **Tedgui A**, Amigorena S, Mallat Z. Lactadherin promotes VEGF-dependent neovascularization. *Nat Med*, 2005, 5:499-506.
- Ait Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, Robertson AK, Gourdy P, Merval R, Esposito B, Cohen JL, Fisson S, Flavell RA, Hansson GK, Klatzmann D, **Tedgui A**, Mallat Z. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med*, 2006, 12:178-180.
- **Tedgui A**, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: Pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*, 2006, 86:515-581.



Fondation  
Recherche  
Cardio-Vasculaire  
Institut de France

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 Danièle Hermann 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 ses travaux sur le traitement de l'insuffisance cardiaque par thérapie cellulaire.
- En 2007 : au professeur **Joël Ménard** pour ses recherches sur le contrôle hormonal du métabolisme de l'eau, du sodium et du potassium.