

**ECOLE DOCTORALE "Médicament, Toxicologie, Chimie, Imageries"
UNIVERSITE DE PARIS**

Proposition de sujet de thèse à l'appui d'une demande de contrat doctoral 2023-2024

Version word sans signature pour le site et version électronique signée.

Renseignements relatifs à l'Unité de Recherche :

Nom et appartenance : Centre de recherches cardiovasculaires de Paris — PARCC Inserm

U970— Equipe d'Imageries du Vivant

Nom et prénom du Directeur : Jean-Sébastien SILVESTRE

Téléphone : 01 53 98 80 86

courriel : jean-sebastien.silvestre@inserm.fr

Signature obligatoire :(et avis éventuel) : 

Renseignements relatifs à l'Equipe d'Accueil (EAD) :

Nom de l'Equipe d'Accueil : PARCC Inserm U970— Equipe d'Imageries du Vivant

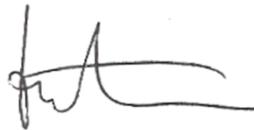
Nom et prénom du responsable : Bertrand TAVITIAN

Qualité du responsable : : PU-PH HDR

Téléphone : 07 81 06 68 46

courriel : bertrand.tavitian@inserm.fr

Signature obligatoire:



Renseignements relatifs au sujet de thèse :

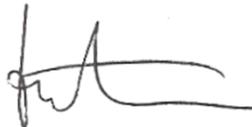
Nom et prénom du Directeur de thèse (HDR) : Bertrand TAVITIAN

Qualité : PU-PH HDR

Téléphone : 07 81 06 68 46

courriel : bertrand.tavitian@inserm.fr

Signature obligatoire :



Titre du sujet proposé : **Cibles thérapeutiques du syndrome de Takotsubo**

Mots clés disciplinaires * : Cardiomyopathie liée au stress, Imagerie du vivant fonctionnelle et métabolique, Thérapie cardio-vasculaire.

Nombre de thèses encadrées ou co-encadrées : 22 dont 0 en cours

Préciser le secteur disciplinaire (402, 510, 530)* principal et éventuellement secondaire : Principal 530 biomolécules, pharmacologie, thérapeutique ; secondaire 510 : aspects cellulaires et moléculaires de la biologie

Résumé succinct (5 lignes maximum) :

Le syndrome de Takotsubo est une pathologie cardiaque liée à un épisode de stress aigu, souvent réversible mais qui entraîne un risque cardiaque à moyen et long terme identique à celui d'un syndrome coronarien aigu. Nos travaux en cours de publication montrent un remodelage métabolique, fonctionnel et structurel à long terme du cœur et suggèrent que l'atteinte métabolique est première. L'objectif est d'identifier les mécanismes et de tester des candidats traitements.

Demande dans le cadre d'un projet ANR (donner toutes précisions utiles) : Non, demande dans le cadre du programme européen H2020 RETIMAGER 2023-2027. Ce programme finance un post-doctorat mais pas de thèse.

**ECOLE DOCTORALE "Médicament, Toxicologie, Chimie, Imageries"
UNIVERSITE DE PARIS**

Proposition de sujet de thèse à l'appui d'une demande de contrat doctoral 2023-2024

Nom, prénom du directeur de l'unité de recherche : SILVESTRE Jean-Sébastien
Numéro de l'unité de recherche (et établissement de rattachement) : PARCC Inserm U970
Nom, prénom du responsable de l'équipe d'accueil (EAD) :
Nom, prénom du directeur de thèse : TAVITIAN Bertrand

Titre du sujet de thèse proposé : **Cibles thérapeutiques du syndrome de Takotsubo**

Contenu scientifique du programme de la thèse

Cadre général Le syndrome de takotsubo ou syndrome du cœur brisé est une cardiomyopathie déclenchée par un stress violent, touchant surtout les femmes¹. Son importance a été longtemps sous-estimée mais il est désormais reconnu comme une pathologie majeure de mauvais pronostic exposant à des récidives². Sa prévalence est en augmentation et il n'existe pas de traitement. Dans sa phase aiguë, le takotsubo se présente comme un syndrome coronarien aigu (SCA) : douleur thoracique d'apparition brutale, insuffisance cardiaque, anomalies électrocardiographiques. Cependant, l'élévation des biomarqueurs plasmatiques reste modérée et surtout la coronarographie ne retrouve pas d'obstruction coronaire, excluant le diagnostic de SCA. Dans sa forme typique, le ventricule gauche présente un ballonnement apical donnant au cœur la forme d'un piège à poule qu'on appelle *takotsubo* en japonais. Au départ considéré comme un « syndrome d'insuffisance cardiaque aiguë réversible », les études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de takotsubo présentent un risque élevé de récurrence et de mortalité à 5 ans².

Projet Nous avons développé un modèle animal pour suivre l'évolution de la maladie en répétant les explorations non invasives tout en s'affranchissant des comorbidités et facteurs confondants qui compliquent l'interprétation des mécanismes en jeu chez les patients humains. Nous avons validé ce modèle³ en utilisant l'imagerie cardiaque *in vivo* : échographie, imagerie par résonance magnétique³ et tomographie d'émission de positons couplée ou non à l'échographie ultrarapide^{4,5}, des analyses histologiques et biochimiques^{3,6} et l'analyse protéomique du tissu cardiaque³. Nous avons mis en évidence la chronologie des événements anatomiques, fonctionnels, physiologiques, métaboliques, vasculaires et tissulaires, les mécanismes moléculaires expliquant la survenue de l'atteinte cardiaque et la nature et l'origine des séquelles irréversibles à long terme³. Nos résultats montrent qu'une administration unique de catécholamines suffit à récapituler les signes cliniques du takotsubo et est responsable d'un remodelage métabolique, tissulaire et fonctionnel irréversible du cœur, expliquant la morbi-mortalité à long terme du takotsubo. Nous avons montré que les voies accessoires de la glycolyse sont impliquées dans le développement d'une pathologie évolutive qui expliquerait le mauvais pronostic³. Certaines de ces voies sont des cibles thérapeutiques potentielles. **L'objectif est de valider expérimentalement les agents pharmacologiques ciblant ces voies dans le modèle de takotsubo pour préparer les essais cliniques chez les patients.**

Axes de recherche Les axes principaux de ce sujet de recherche sont : (1) identifier et confirmer les cibles thérapeutiques par imageries du vivant et analyses moléculaires 2) traiter le takotsubo expérimental par des agents thérapeutiques contre les cibles identifiées afin 3) d'établir les bases d'essais cliniques.

1. Ghadri JR et al. Eur Heart J 2018;39(22):2047-62.
2. Rudd AE., Horgan G., Khan H., et al. Cardiovascular and Noncardiovascular Prescribing and Mortality After Takotsubo: Comparison With Myocardial Infarction and General Population. JACC Adv 2024;3(2):100797.
3. Yoganathan T et al. Acute stress induces long-term metabolic, functional, and structural remodeling of the heart. Nat Commun. 2023 Jun 28;14(1):3835.
4. Provost J et al. Simultaneous positron emission tomography and ultrafast ultrasound for hybrid molecular, anatomical and functional imaging. Nature biomedical engineering. 2018;2(2):85-94.
5. Perez-Liva M et al. Ultrafast Ultrasound Imaging for Super-Resolution Preclinical Cardiac PET. Mol Imaging Biol. 2020;22:1342-52.
6. Facchin C et al. FIBER-ML, an open-source supervised machine learning for quantification of fibrosis in tissue sections. Am J Pathol 2022, 192: 783-93.