



HAL
open science

Activité physique, Mitochondrie et Biothérapies au cœur de la lutte contre l'insuffisance cardiaque: “ Projet ACTIMBIO-CARDE ”

Damien Vitiello

► To cite this version:

Damien Vitiello. Activité physique, Mitochondrie et Biothérapies au cœur de la lutte contre l'insuffisance cardiaque: “ Projet ACTIMBIO-CARDE ”. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Paris Descartes, 2018. tel-04046122

HAL Id: tel-04046122

<https://hal.science/tel-04046122v1>

Submitted on 27 Apr 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
UFR DES SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITÉS PHYSIQUES ET SPORTIVES

HDR

Mémoire présenté pour l'obtention de
L'HABILITATION À DIRIGER DES RECHERCHES
dans le domaine Sciences, Techniques et Santé

**Activité physique, Mitochondrie et Biothérapies au cœur de la
lutte contre l'insuffisance cardiaque :**

« *Projet ACTIMBIO-CARDE* »

Par

Damien VITIELLO

Soutenance réalisée le 14 mai 2018 devant le jury composé de :

M. Stéphane PERREY - Rapporteur

Professeur des Universités, Université de Montpellier

M. Denis ROUSSEAU - Rapporteur

Maître de conférences HDR, Université Grenoble Alpes

Mme. Angèle CHOPARD - Examinatrice

Professeure des Universités, Université de Montpellier

M. Onnik AGBULUT - Examineur

Professeur des Universités, Sorbonne Université

M. Mathieu GAYDA - Examineur

Professeur associé, Université de Montréal (Québec, Canada)

M. Grégoire P. MILLET - Examineur

Professeur associé, Université de Lausanne (Vaud, Suisse)

M. Jean-Sébastien SILVESTRE - Examineur

Directeur de recherche 1^{ère} classe INSERM, UMR_S970, Paris

M. Arnaud FERRY - Président

Professeur des Universités, Université Paris Descartes

« Nous sommes tous des visiteurs de ce temps, de ce lieu. Nous ne faisons que les traverser. Notre but ici est d'observer, d'apprendre, de grandir, d'aimer... Après quoi nous rentrons à la maison. »

(Proverbe aborigène)

Remerciements

J'aimerais en tout premier lieu adresser mes remerciements à toi, Onnik, pour m'avoir accueilli chaleureusement au sein de ton laboratoire. Je te remercie pour la confiance, la gentillesse et l'honnêteté que tu exprimes envers moi et pour la place que tu m'as accordée dans les projets de recherche passionnants de ton laboratoire sur lesquels nous commençons à peine à travailler ensemble. Je suis convaincu que nous sommes partis pour faire un bon bout de chemin ensemble et réaliser de belles trouvailles sur une thématique qui nous anime tous les deux : les pathologies cardiaques.

Au Professeur Stéphane PERREY et au Docteur Denis ROUSSEAU pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury en tant que rapporteurs. J'en profite, Denis, pour te remercier sincèrement pour ta disponibilité de tous les instants, tes conseils et ta bonne humeur depuis notre rencontre à Grenoble lorsque j'étais alors ATER. J'espère que nous continuerons à collaborer sur de beaux projets dans le futur.

Aux Professeurs Angèle CHOPARD, Mathieu GAYDA et Grégoire P. MILLET ainsi qu'au Docteur Jean-Sébastien SILVESTRE pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury en tant qu'examineurs. J'en profite, Grégoire, pour te dire que les quelques mois passés l'un à côté de l'autre à Lausanne ont été très bénéfiques pour moi, à la fois sur le plan professionnel et sur le plan personnel. Ton sens de l'organisation, tes conseils, ta rigueur scientifique et ton enthousiasme ont été pour moi de précieux alliés depuis. J'espère que nous continuerons à travailler sur de beaux projets dans le futur. Dans la même veine, j'espère aussi, Mathieu, qu'on arrivera à organiser de beaux projets au centre EPIC sur les bienfaits de l'activité physique chez le patient cardiaque du côté de Montréal.

À toi Arnaud, pour ton soutien infailible depuis mon arrivée à Paris en Septembre 2015, tant sur le plan pédagogique que sur le plan de la recherche. Merci infiniment pour tes conseils avisés et ta disponibilité. Merci enfin de m'avoir fait l'honneur d'être le président de mon jury.

À tous mes amis de près ou de loin, je pense à mes vieux « potos » mon gros Charles, ma Mie, mon Fab, aussi à toi Francis de l'OM et à vous mon George et mon Pauly de Montréal (Go SENS Go). J'en profite pour remercier Martin et Michel de l'Institut de Cardiologie de Montréal car sans eux et

les magnifiques projets qu'ils m'ont permis de réaliser au cours de mon postdoc, je n'aurais pas grandi aussi vite et je n'en serais pas là aujourd'hui à faire le plus beau métier du monde.

À toute ma famille qui a suivi mes aventures de près ou de loin aux quatre coins du monde, je ne vous cite pas tous mais sachez que vous m'avez tous apporté pour que j'en arrive jusque-là.

J'aimerais avoir une attention particulière pour toi mon frère, toi ma belle-sœur, vous mes p'tits asticots et vous deux maman et papa. Je ne saurais exprimer tout ce que vous m'avez apporté depuis ces longues années, mais sachez que si j'en suis là aujourd'hui je le dois en grande partie grâce à vous, votre soutien, vos encouragements même si parfois je ne les méritais pas. Je ne pourrai jamais assez vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi et je vous dédie ce mémoire en reconnaissance à tout cela. J'espère maman que tu es fière de moi et que ce sentiment te fasse le plus grand bien pour lutter contre le plus dur des adversaires. Je suis là pour toi maman.

Et enfin, j'adresse mes remerciements à la femme qui a changé ma vie depuis plus de 4 ans maintenant et est tout simplement la femme de ma vie. Merci mon p'tit diamant, toi qui a suivi tous ces moments de doutes avant de savourer à mes côtés le bonheur d'obtenir le poste que je rêvais d'obtenir. Je te remercie pour ton soutien au quotidien chérie et pour ta joie de vivre. Tu fais tout pour moi et tu es tout pour moi, merci d'être LÂ à mes côtés à chaque instant. *Kanbghik bzaf hbiba diali.*

Cette HDR est aussi pour vous mamie Suzanne et tonton Michel qui me regardez depuis là-haut. Vous serez à jamais dans mon cœur.

Sommaire

<i>Curriculum Vitae</i>	6
I- Activités de recherche	9
II- Activités d'enseignement.....	22
III- Autres compétences et responsabilités	24
IV- Références	25
<i>Travaux de recherche</i>	26
I- Travaux de Doctorat.....	27
II- Travaux de postdoctorat.....	30
III- Travaux en tant qu'ATER 2014-2015	36
IV- Travaux en tant que maître de conférences, Septembre 2015-.....	37
<i>Activités d'enseignement</i>	41
<i>Activités administratives</i>	50
<i>Pourquoi l'HDR ?</i>	52
I- Capacité à concevoir, diriger, animer, coordonner des activités de recherche et d'encadrement d'étudiants.....	53
II- Projet et perspectives de recherche	56
A) Revue de la littérature scientifique.....	56
1) Activité physique et insuffisance cardiaque	56
2) Activité physique et fonction mitochondriale myocardique.....	58
3) Dysfonction mitochondriale et insuffisance cardiaque	60
4) Biothérapies, microvésicules et insuffisance cardiaque	62
B) Modèles expérimentaux, hypothèses, objectifs et perspectives de recherche.....	64
1) Modèle de cardiomyopathie dilatée non-ischémique (α MHC-MerCreMer:Sf/Sf)	65
2) Modèle de cardiomyopathie dilatée non-ischémique induite par une surcharge en fer myocardique (HFE)	68
C) Travaux de recherche menés en collaboration	73
D) Faisabilité du projet de recherche.....	75
E) Références bibliographiques	78

État civil: VITIELLO Damien, masculin, né le 01/08/1985 à Annecy, marié.	
Situation actuelle: Maître de conférences en physiologie humaine, Université Paris Descartes, Paris, France.	
<p>Cursus:</p> <p>-Licence Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS), spécialité entraînement sportif, option préparation physique, 2006, UFR STAPS, Université de Nantes.</p> <p>-Master 1 STAPS Mouvement Performance Santé Ingénierie, option recherche, 2007, mention AB, UFR APS, Université Joseph Fourier, Grenoble.</p> <p>-Master 2 STAPS Mouvement Performance Santé Ingénierie, option recherche, 2008, mention B, UFR APS, Université Joseph Fourier, Grenoble.</p>	<p>Thèse: Sciences et Agrosociétés, spécialité, physiologie et physiopathologie cardiovasculaire et exercice, 2011.</p> <p>Titre: « Dysfonctions cardiaques transitoires induites par un exercice physique prolongé. Exploration de la mécanistique par une approche translationnelle ».</p> <p>Jury: DEMAISON Luc, LAFITTE Stéphane, LAURANT Pascal, SHAVE Rob, NOTTIN Stéphane.</p> <p>Avis (mention) Très honorable avec les félicitations du jury.</p>
<u>ACTIVITÉS SCIENTIFIQUES</u>	
<p>Laboratoires d'accueil:</p> <p>-Institut des Sciences du Sport de l'Université de Lausanne et Haute École de Santé Vaud avec les Drs. Francis Degache et Grégoire P. Millet, Lausanne, Suisse (Janvier 2014 - Août 2014). Mots clés: Défaillance cardiaque, accident vasculaire cérébral, réhabilitation à l'effort, hypoxie.</p> <p>-Laboratoire du Dr. Martin G. Sirois, Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, Qc, Canada (2012 - 2014). Mots clés: Transplantation cardiaque, défaillance cardiaque, neutrophiles humains, immunologie, inflammation, hypoxie.</p> <p>Publications:</p> <p>Publications en dernier signataire ou co-dernier signataire:</p> <p>-International Journal of Adolescent Medicine and Health. 2017 (2 publications) -Canadian Journal of Cardiology. 2017</p> <p>Publications en 1^{er} signataire:</p> <p>-Austin Biology. 2016 -Research in Developmental Disabilities. 2016. -Journal of Diabetes & Metabolism. 2015. -Extreme Physiology & Medicine. 2015. -Vascular cell. 2015. -Cellular & Molecular Immunology. 2015. -International Journal of Vascular Medicine. 2014. -Medicine & Science in Sports & Exercise. 2013. -International Journal of Cardiology. 2013. -Journal of Applied Physiology. 2011.</p> <p>Autres:</p> <p>-Directeur de la formation Licence, UFR STAPS, Université Paris Descartes (depuis 2016). -Membre de la Société Française de Cardiologie (depuis 2015).</p> <p>Encadrement d'étudiants:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 étudiante en Doctorat « biologie, santé », Constantine, Algérie, 2016. - 2 étudiants en M2 « entraînement, biologie, nutrition, santé », Paris, 2016. 	
<u>ACTIVITÉS D'ENSEIGNEMENT</u>	
<p>-Maître de conférences en physiologie humaine à l'UFR STAPS de l'Université Paris Descartes (Sept 2015-).</p> <p>-ATER 100% à l'UFR APS de Grenoble (2014-2015).</p> <p>-Moniteur de recherche au Département STAPS d'Avignon (2008-2011).</p> <p>-Formateur C2i à l'UFR APS de Grenoble (2007-2008) pour les étudiants de Licence 1.</p> <p>Volume horaire total: 1163 H équivalent TD.</p> <p>Cours et public: CM, TD et TP en Licence et Master.</p> <p>Disciplines enseignées: Physiologie humaine, entraînement et performance physique, activités physiques adaptées-santé, physiologie de la fatigue, bioénergétique, cardiopathies, football (pratique).</p>	

Curriculum Vitae

قلب

VITIELLO Damien, PhD

Date de naissance: 1^{er} Août 1985

Nationalité: Française

Statut: Marié

Adresse professionnelle:

UFR STAPS, Université Paris Descartes

EA7329 / UMR8256 – Équipe 10

1 rue Lacretelle, 75015 Paris, France.

☎: (+33) 0176533402 / 📠: (+33) 0642372986

damien.vitiello@parisdescartes.fr



EXPÉRIENCE PROFESSIONNELLE

- Septembre 2015- Maître de conférences.** UFR STAPS, Université Paris Descartes, Paris, **France**.
- Septembre 2014-Août 2015 ATER 100%.** Inserm U1055, UFR APS, Université Joseph Fourier, Grenoble, **France**.
- Janvier 2014-Août 2014 Assistant de recherche.** Haute École de Santé Vaud et ISSUL, Lausanne, **Suisse**.
- Février 2014 Qualifié aux fonctions de Maître de Conférences** (sections CNU **66** et **74**).
- 2012-2014 Stagiaire postdoctoral (Bourse Inserm/FRSQ, 2013-2014).** Institut de Cardiologie de Montréal, centre de recherche, Équipe Insuffisance Cardiaque, Montréal (Qc), **Canada**.
- 2008-2011 Doctorant allocataire de recherche (Allocation MESR, 2008-2011).** Laboratoire de Pharm-Écologie Cardiovasculaire, EA 4278, Avignon, **France**.
- 2008-2011 Moniteur.** Département STAPS, Université d'Avignon, **France**.
- 2006-2008 Étudiant en Master 2 recherche.** Inserm U1055, Grenoble, **France**.
- Formateur C2i (2007-2008).** UFRAPS, Université Joseph Fourier, Grenoble, **France**.

FORMATION ACADÉMIQUE

- 2017-2018 Attestation de suivi de la formation des cadres**
Ecole interne de formation (EIFor) des enseignants-chercheurs, des ingénieurs et des attachés. Université Paris Descartes, Paris, France.

- 2017 Certification pour la chirurgie expérimentale**
Faculté de Médecine, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.
- 2008-2011 Doctorat (PhD) - STAPS**
Spécialité: physiologie et physiopathologie cardiovasculaire et exercice.
Laboratoire de Pharm-Écologie Cardiovasculaire, EA 4278, Avignon, France.
- 2011 DIU: Expérimentation animale de niveau 1**
ENS Lyon et Université Lyon 1 (Claude Bernard), Lyon, France.
- 2006-2008 Master ès Sciences (MSc) - STAPS**
Spécialité: physiologie cardiovasculaire/ syndrome d'ischémie-reperfusion/
réhabilitation et exercice.
Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée, **Inserm U1055**,
Université Joseph Fourier, Grenoble, France.
- 2003-2006 Licence (Bachelor) - STAPS**
Spécialité: entraînement sportif et préparation physique.
UFR STAPS, Université de Nantes, Nantes, France.

I- Activités de recherche

Mots clés

Physiologie cardiaque (Homme et animal), physiopathologie cardiaque, exercice, santé, insuffisance cardiaque, ischémie cardiaque, hypoxie, immunologie, inflammation, transplantation cardiaque, vasculopathie du greffon cardiaque, stress oxydant, signalisation calcique, voie β -adrénergique, speckle tracking imaging.

PUBLICATIONS

2017/2018

1-Deloux R, **Vitiello D**, Mougnot N, Noirez P, Li Z, Mericskay M, Ferry A and Agbulut O. *Voluntary Exercise Improves Cardiac Function and Prevents Cardiac Remodeling in a Mouse Model of Dilated Cardiomyopathy*. **Front Physiol** (Accepted for publication 24 October 2017).

2016/2017

1-Bouhenni H, Daoudi H, Djemai H, Noirez P, Rouabah A, **Vitiello D***, Rouabah L*. *Relationships between metabolic profile, hypertension and uric acid with cardiometabolic risk in adolescents with abdominal obesity: impact of geodemographic factors on the prevalence of abdominal obesity*. **Int J Adolescent health Med** (Accepted for publication 25 August 2017).

2-Bouhenni H, Daoudi H, Djemai H, Rouabah A, **Vitiello D***, Rouabah L*. *Metabolic syndrome, leptin-insulin resistance and uric acid: a trinomial foe for adolescent's health in Algeria*. **Int J Adolescent health Med** (Accepted for publication 20 June 2017).

3-Djemai H, Thomasson R, Trzaskus Y, Mougnot N, Meziani A, Toussaint J-F, Noirez P, **Vitiello D**. *A mouse model of cardiomyopathy induced by mutations in the hemochromatosis HFE gene*. **Canadian Journal of Cardiology**. (Accepted for publication 8 March 2017).

2015/2016

1-Vitiello D. *Connexin 43 Dephosphorylation: A Potential Underlying Mechanisms Involved in Exercise-Induced Cardiac Fatigue?* **Austin Biology.** 2016. 1(4).

2-Vitiello D, Pochon L, Malatesta D, Girard O, Newman CJ, Degache F. *Walking-induced muscle fatigue impairs postural control in adolescents with unilateral spastic cerebral palsy.* **Research in Developmental Disabilities.** 2016. Feb. 3(53-54). pp11-18.

2014/2015

1-Vitiello D, Mourmoura E, Couturie K, Faure P, Dubouchaud H, Malpuech-Brugère C, Azarnoush K, Demaison D. *Increased abdominal adiposity exacerbates ex vivo cardiac reperfusion injury through augmented mitochondrial oxidative stress.* **Journal of Diabetes & Metabolism.** 2015. 6(10). 614.

2-Vitiello D, Degache F, Saugy JJ, Place N, Schena F, Millet GP. *The increase in hydric volume is associated to contractile impairment in the calf after the world's most extreme mountain ultra-marathon.* **Extreme Physiology & Medicine.** 2015. Oct. 20. 4(18).

3-Vitiello D, Char D, Neagoe PE, Ducharme A, Carrier M, Pelletier G, Racine N, Lizkwocki M, Sirois MG and White M. *Decreased circulating and neutrophil mediated VEGF release in stable long-term cardiac transplant recipients.* **Vascular cell.** 2015. Apr. 7(4).

4-Vitiello D, Neagoe PE, Sirois MG and White M. *Effect of everolimus on the immunomodulation of human neutrophils inflammatory response and activation.* **Cell Mol Immunol.** 2015. Jan. 12(1). pp40-52.

2013/2014

1-Maufrais C, Schuster I, Doucende G, **Vitiello D,** Rupp T, Dauzat M, Obert P and Nottin S. *Endurance training minimizes age-related changes of left ventricular twist-untwist mechanics.* **JASE.** 2014. Nov. 27(11). pp1208-15.

2-Vitiello D, Harel F, Touyz R, Sirois MG, Lavoie J, Myers J, Gayda M, Chabot-Blanchet M, Rouleau JL, de Denus S, White M. *Arterial blood flow increases concomitantly with decreased*

cardiopulmonary function and biomarker activation in ambulatory patients with heart failure and preserved ejection fraction. **Int J Vasc Med**. 2014. Article ID 917271.

2012/2013

1-Vitiello D, Cassirame J, Ménétrier A, Rupp T, Schuster I, Obert P, Tordi N, Nottin S. *Depressed systolic function after a prolonged and strenuous exercise*. **Med Sci Sports Exerc**. 2013. Nov. 45(11). pp2072-9.

2-Vitiello D, Rupp T, Bussière JL, Robach P, Polge A, Millet GY, Nottin S. *Myocardial damages and left and right ventricular strains after an extreme mountain ultra-long duration exercise*. **Int J Cardiol**. 2013. May. 165(2). pp391-2

2011/2012

1-Vitiello D, Boissière J, Doucende G, Gayrard S, Polge A, Faure P, Goux A, Tanguy S, Reboul C, Obert P, Nottin S. *β -adrenergic receptors desensitization is not involved in exercise-induced cardiac fatigue: NADPH oxidase-induced oxidative stress as a new trigger*. **J Appl Physiol**. 2011. Nov. 11(5). pp 1242-8.(*EDITO - Wood MJ. NADPH oxidase: short-term foe, long-term friend. J Appl Physiol. 2011. Nov.111(5). pp 1231-2.*)

2-Mourmoura E, Leguen M, Dubouchaud H, Couturier K, **Vitiello D**, Lafond JL, Richardson M, Leverve X, Demaison L. *Middle Age aggravates myocardial ischemia through surprising upholding of complex II activity, oxidative stress, and reduced coronary perfusion*. **Age**. 2011. Sep. 33(3). pp 321-36.

3-Bourahla V, Dubouchaud H, Mourmoura E, **Vitiello D**, Lafond JL, Migné C, Pujos-Guillot E, Leverve X, Demaison L. *Disruption of chronic cariporide treatment abrogates myocardial ion homeostasis during acute ischemia-reperfusion*. **J Cardiovasc Pharmacol**. 2011. Sep. 58(3). pp 284-94.

PUBLICATIONS SOUMISES OU EN COURS DE SOUMISSION

1-Daoudi H, A.H. Lakehal AH, Bouhenni H, Ben Mebarek K, A. Rouabah A, **Vitiello D**, Rouabah L. Correlation between lingual CD 36 gene polymorphism (A/A) and eating habits among obese and lean adolescents in Algeria. (Article soumis dans **Nutrients**, Mars 2018).

COMMUNICATIONS AFFICHÉES EN CONGRÈS NATIONAL ET INTERNATIONAL

28-Djemai H, **Vitiello D**, Thomasson R, Desgorces F, Mougenot N, Denis R, Hermine O, Karim Z, Toussaint JF, Noirez P. Mutation du gène HFE de l'hémochromatose chez la souris : performance physique et cardiaque. SA2P, Constantine, 2018.

27-Djemai H, **Vitiello D**, Thomasson R, Mhamdi L, Falabregue M, Mougenot N, Desgorces F, Hermine O, Karim Z, Toussaint JF, Noirez P. Endurance training protects against cardiomyopathy in mice mutated for the *HFE* gene. EIC, Zurich, 2018.

26-Chiffolleau M, Herve C, Djemai H, Thomasson R, Toussaint JF, Noirez P, **Vitiello D**. Impact of gender on cardiac function in a mouse model of hereditary hemochromatosis. ESC, Barcelona, 2017.

25-Noirez P, Djemai H, Thomasson R, Desgorces FD, **Vitiello D**, Toussaint JF. Iron overload reduces longevity and increases frailty in knock-out HFE mice, ICFSR, Philadelphia, 2016.

24-**Vitiello D**, Trzaskus Y, Thomasson R, Desgorces FD, Djemai H, Toussaint JF, Noirez P. Are *HFE* gene knock-out mice dying earlier than wild-type mice because of iron overload in heart tissue induce cardiac dysfunction and exercise limitation? Federation of European Physiological Societies congress, Paris, 2016.

23-Djemai H, Thomasson R, **Vitiello D**, Desgorces F, Toussaint JF, Noirez P. Impact of the *HFE* gene mutation on exercise performance in mice, ECSS, Vienna, 2016.

22-**Vitiello D**, Djemai H, Trzaskus Y, Thomasson R, Desgorces FD, Toussaint JF, Noirez P. Are *HFE* gene knock-out mice dying earlier than wild-type mice because their frailty ? European Iron Club meeting (EIC), Innsbruck, 2016.

21-**Vitiello D**, Trzaskus Y, Thomasson R, Desgorces FD, Djemai H, Toussaint JF, Noirez P. *HFE* gene knock-out induces cardiac dysfunction in a mouse model of hereditary hemochromatosis. 11^{ème} édition

du Printemps de la cardiologie, Dijon. Archives of Cardiovascular Diseases, Supplements 8(3):241, 2016.

20-Vitiello D, Trzaskus Y, Thomasson R, Desgorces FD, Djemai H, Toussaint JF, Noirez P. L'invalidation du gène *HFE* entraîne des dysfonctions cardiaques âge-dépendantes chez la souris, Journées Francophones de Nutrition, Marseille, 2015.

19-Vitiello D, Degache F, Saugy J, Place N, Shena F, Millet G. Relationship between increased volume and force loss in calves after the most extreme mountain ultra-marathon in the world. 7ème congrès annuel de la Société Suisse des Sciences du Sport, Lausanne, 2015.

18-Chaar D, Vitiello D, Neagoe PE, Ducharme A, Carrier M, Pelletier G, Racine N, Lizkowski M, Sirois MG, White M. Increase in circulating and neutrophil-mediated release of interleukin-1 receptor antagonist in patients with advanced heart failure. Canadian Cardiovascular Congress, Vancouver, Can J Cardiol Suppl, 2014.

17-Chaar D, Vitiello D, Neagoe PE, Ducharme A, Carrier M, Pelletier G, Racine N, Lizkowski M, Sirois MG, White M. Decreased circulating and neutrophil-mediated VEGF release in stable long-term cardiac transplant recipients. Canadian Cardiovascular Congress, Vancouver, Can J Cardiol Suppl, 2014.

16-Vitiello D, Mourmoura E, Couturier K, Faure P, Dubouchaud H, Malpuech-Brugère C, Azarnoush K, Demaison, L. Cardiac mitochondrial oxidative stress during systemic glucose intolerance. 2nd Institute of Cardiometabolism And Nutrition (ICAN) series, Paris, 2014.

15-Vitiello D, Neagoe PE, Sirois MG, White M. Neutrophil biomarkers profiling in patients with advanced heart failure and diabetes. 1st Institute of Cardiometabolism And Nutrition (ICAN) series, Paris, 2013.

14-Vitiello D, Neagoe PE, Sirois MG, White M. Beneficial effect of mTOR inhibitors on human neutrophil inflammatory response. Canadian Cardiovascular Congress, Montreal, Can J Cardiol Suppl, 2013.

13-Vitiello D, Neagoe PE, Sirois MG, White M. Characterization and modulation of neutrophil inflammatory response in advanced heart failure patients. Canadian Cardiovascular Congress, Montreal, Can J Cardiol Suppl, 2013.

12-Vitiello D, Neagoe PE, Sirois MG, White M. L'everolimus: un agent immunosupresseur au pouvoir anti-inflammatoire. 16^{ème} journée de la recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal, 2013.

11-Vitiello D, Neagoe PE, Sirois MG, White M. Effets des agents immunosupresseurs sur la modulation inflammatoire dans le neutrophile humain. Journée G. Plaa, Montréal, 2013.

10-Vitiello D, Harel F, Touyz R.M, Sirois M.G, Lavoie J, Myers J, Gayda M, Chabot-Blanchet M, Rouleau JL, de Denus S, White M. Basal Arterial Blood Flow Increases Concomitantly with The Decrease Of Cardiopulmonary Reserve and Biomarker Activation in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. Arterioscler Thromb Vasc Biol/ATVB/AHA, Lake Buena Vista, 2013.

9-Maufrais C, Obert P, Dautzat M, **Vitiello D**, Rupp T, Doucende G, Schuster I, Nottin S. Improvement of left ventricular twist mechanics in young and senior athletes. 8^{ème} édition du Printemps de la cardiologie, Marseille, France. Archives of Cardiovascular Diseases, 2013.

8-Vitiello D, Neagoe PE, Sirois MG, White M. Impact of immunosuppressive agents on neutrophils inflammatory response in humans. Canadian Cardiovascular Congress, Toronto. Can J Cardiol Suppl, volume 28(5S) pp S236, 2012.

7-Vitiello D, Harel F, Touyz R, Sirois MG, Lavoie J, Gayda M, de Denus S, White M. Increase inflammation, oxidative stress and basal peripheral arterial blood flow in ambulatory patients suffering from heart failure with preserved ejection fraction. Canadian Cardiovascular Congress, Toronto. Can J Cardiol Suppl, volume 28(5S) pp S242, 2012.

6-Vitiello D, Neagoe PE, Sirois MG, White M. Modulation de la réponse inflammatoire des neutrophiles induite par des agents immunosupresseurs chez l'Homme. 15^{ème} journée de la recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal, 2012.

5-Vitiello D, Neagoe PE, Sirois MG, White M. Modulation de la réponse inflammatoire des neutrophiles induite par des agents immunosuppresseurs chez l'Homme. Journée G. Plaa, Montréal, 2012.

4-Vitiello D, Boissière J, Cristol JP, Polge A, Tanguy S, Reboul C, Gayrard S, Obert P, Nottin S. Implication of NOX-induced oxidative stress in transient left ventricular dysfunction observed after prolonged strenuous exercise. 6^{ème} édition du Printemps de la cardiologie, Lyon, France. Archives of Cardiovascular Diseases, Volume 3, Supplement 1, 2011.

3-Vitiello D, Rupp T, Millet G, Robach P, Bussière JL, Nottin S. Left and right ventricular consequences of completing the 166 km of the North Face® Ultra-Trail du Mont-Blanc®. 6^{ème} édition du Printemps de la cardiologie, Lyon, France. Archives of Cardiovascular Diseases, Volume 3, Supplement 1, 2011.

2-Vitiello D, Boissière J, Cazorla O, Reboul C, Tanguy S, Gayrard S, Obert P, Nottin S. Role of β -adrenergic pathway and calcium homeostasis in cardiac dysfunction induced by prolonged strenuous exercise. 5^{ème} édition du Printemps de la cardiologie, Nantes, France. Archives of Cardiovascular Diseases, Volume 2, Supplement 1, 2010.

1-Vitiello D, Boissière J, Cazorla O, Reboul C, Tanguy S, Gayrard S, Obert P, Nottin S. Exercise-induced Cardiac Fatigue as a transient cardiac pathology: Underlying mechanisms of this phenomenon. 6^{ème} édition du colloque EDSMH, outils de mesure et d'analyse en Sciences du Mouvement Humain, Montpellier, France, 2010.

COMMUNICATIONS ORALES EN CONGRÈS NATIONAL ET INTERNATIONAL

3-Vitiello D, Yvan Trzaskus, Haidar Djemai, Rémi Thomasson, François Desgorces, Jean-François Toussaint, Philippe Noirez. *HFE* gene knock-out induces cardiac dysfunction in a mouse model of hereditary hemochromatosis. 2^{ème} congrès internationale de l'Association Africaine des Sciences du Sport (2a2s), Hammamet, Tunisie, 2016.

2-Vitiello D, Degache F, Millet GP. Effects of hypobaric and normobaric hypoxic rehabilitation programs in stable chronic heart failure and stroke patients. Colloque du Département de Physiologie de Lausanne, Cran-Montana, Suisse, 2014.

1-Vitiello D, Neagoe PE, Sirois MG, White M. Effet des agents immunosuppresseurs sur la réponse inflammatoire des neutrophiles. 11ème Colloque de la Société Québécoise de Transplantation, Québec, 2012.

COLLABORATIONS INTERNATIONALES

-Pr. Grégoire P. MILLET, PhD, directeur de l'Institut des Sciences du Sport de l'Université de Lausanne, Géopolis, CH-1015, Lausanne, Suisse.

-Pr. Martin G. SIROIS, PhD, professeur de pharmacologie/ Université de Montréal, chercheur sénior/ Institut de Cardiologie de Montréal, centre de recherche (local S-5450), 5000 rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8.

-Pr. Rhian M. TOUYZ, MBBCh, MSc(Med), PhD, Director of Research Institute, senior scientist/ Glasgow, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, G12 8QQ, Scotland.

-Pr. Michel WHITE, MD, FRCP(C), FACC, FESC, Chaire de recherche Carolyn et Richard Renaud en insuffisance cardiaque de l'Institut de Cardiologie de Montréal, professeur de Médecine/ Université de Montréal, Service d'échocardiographie et de cardiologie non-invasive, 5000 rue Bélanger, Montréal, Québec, H1T 1C8.

DEMANDES DE SUBVENTION ET BOURSES DE RECHERCHE

1. Bourse Fondation de France (Projet DDS Cardio 2017). Co-investigateur. **95000 €**.

2. Partenariat Inserm / Fonds de Recherche du Québec-Santé (FRQS), 2013-2014. Investigateur principal. **30000 \$**.

3. Allocation de recherche du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (Allocataire MESR et moniteur), 2008-2011. **20000 €/an**.

4. Dysfonction diastolique et stress oxydant après un exercice prolongé. Bourse Cœur et Sport, Société Française de Cardiologie, Sanofi-aventis (France), 2011. Collaborateur. **15000 €**.

PRIX

1. Sélectionné parmi les 10 lauréats du Québec pour aller au congrès 1st ICAN conference series à Paris 2013 (**Bourse du réseau de recherche en santé cardiométabolique, diabète et obésité (CMDO) recherche/voyage, 900 \$**).
2. Meilleure présentation orale en sciences fondamentales, 11^{ème} Colloque de la Société Québécoise de Transplantation, Québec, Canada, octobre 2012: **2000 \$**.

EXPÉRIENCES D'ENCADREMENT

❖ En thèse

2016, Hamida Bouhenni, étudiante en 3^{ème} année de Doctorat (Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Constantine 1, Constantine, Algérie). Thème: obésité chez l'adolescent Constantinois, étude épidémiologique, relation syndrome métabolique, résistance hormonale et acide urique. J'ai été le **codirecteur de thèse** de Hamida pendant sa 3^{ème} année de Doctorat avec le Professeur Leila Rouabah, année universitaire 2016/2017, Constantine, Algérie.

2013, Diana Chaar, étudiante en première année de doctorat (Université de Montréal, Québec, Canada). Thème : activités pro-inflammatoires des neutrophiles et des microparticules dérivées des neutrophiles chez des sujets sains, des patients insuffisants cardiaques et greffés cardiaques. J'ai encadré à temps plein le travail de Diana du mois d'Août 2013 au mois de Décembre 2013, Montréal.

❖ En Master

2018, Marine Kirsch (UFR STAPS, Université Paris Est Créteil Val de Marne, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiante en Master 1. Thème du stage: effet d'un entraînement de type HIIT sur la cardiomyopathie dilatée induite par la double délétion des gènes de la dystrophine et de la desmine chez la souris. J'ai été le **tuteur de stage** de Marine à 100% de Février à Juin 2018, Paris.

2018, Emilie William (UFR STAPS, Université Paris Est Créteil Val de Marne, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiante en Master 1. Thème du stage: effet d'un entraînement en sprint répété en hypoxie au tennis (INSEP, Centre National de Tennis). J'ai été le référent d'Emilie à 100% de Janvier à Juin 2018, Paris.

2018, Elodie Delaunay (UFR STAPS, Université Paris Est Créteil Val de Marne, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiante en Master 1. Thème du stage: amélioration de la performance sportive en escrime *via* la prise en charge des aspects mentaux, émotionnels et psychomoteurs. J'ai été le référent d'Elodie à 100% de Janvier à Juin 2018, Paris.

2018, Erwan Martin (UFR Santé, Médecine et Biologie Humaine de Bobigny, Université Paris 13, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiant en Master 1. Thème du stage: amélioration de la préparation de tennismen. J'ai été le référent d'Erwan à 100% de Janvier à Juin 2018, Paris.

2018, Sébastien Nipau (UFR Santé, Médecine et Biologie Humaine de Bobigny, Université Paris 13, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiant en Master 1. Thème du stage: favoriser l'autonomie des seniors à l'aide d'un entraînement sur ergocycle avec une selle spéciale permettant de travailler prioritairement le bassin (Association « Atelier INAWA »). J'ai été le référent de Sébastien à 100% de Janvier à Juin 2018, Paris.

2017, Jordan Korn (UFR STAPS, Université Paris Est Créteil Val de Marne, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiant en Master 2. Thème du stage: étudier l'impact d'un entraînement aérobie et de résistance (cross fit) sur la perte de poids corporelle auprès de sujets actifs (La boîte à coaching, Paris). J'ai été le référent de Jordan à 100% de Janvier à Juin 2017, Paris.

2017, Valentin Duet (UFR STAPS, Université Paris Est Créteil Val de Marne, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiante en Master 1. Thème du stage: efficience d'une préparation physique sur la force et la performance en natation (cercle des nageurs de Paris). J'ai été le référent de Valentin à 100% de Janvier à Juin 2017, Paris.

2017, Constance Michel (UFR STAPS, Université Paris Est Créteil Val de Marne, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiante en Master 1. Thème du stage: effet d'un programme d'activité physique adaptée sur la condition physique de sujets seniors avec prothèses de hanche et de genoux (centre Denis Forestier de La Verrière). J'ai été le référent de Constance à 100% de Janvier à Juin 2017, Paris.

2017, Tristan Pawlak (UFR STAPS, Université Paris Est Créteil Val de Marne, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiant en Master 1. Thème du stage: impact du rythme cardiaque sur la performance en Patinage Artistique sur roulettes (Pôle France France Junior de patinage artistique sur roulettes, Boussy Saint-Antoine). J'ai été le référent de Tristan à 100% de Janvier à Juin 2017, Paris.

2017, Benjamin Yebeles (UFR STAPS, Université Paris Est Créteil Val de Marne, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiant en Master 1. Thème du stage: préparation physique d'un groupe d'adulte (Palais omnisports de Thiais). J'ai été le référent de Benjamin à 100% de Janvier à Juin 2017, Paris.

2017, Théo El Agri (UFR STAPS, Université Paris Descartes, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiant en Master 2. Thème du stage: effet de l'intégration d'un système de compétition en centre de coaching sportif (BG sport, Toulouse). J'ai été le référent de Théo à 100% de Janvier à Juin 2017, Paris.

2017, Samuel Sotto (UFR STAPS, Université Paris Descartes, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiant en Master 2. Thème du stage: mise en place d'un programme d'activités physiques adaptés auprès de personnes handicapées (UCPA, CAP' Loisir Sportif Handicap). J'ai été le référent universitaire de Samuel à 100% de Janvier à Juin 2017, Paris.

2017, Thomas Lecapitaine (UFR STAPS, Université Paris Descartes, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiant en Master 1. Thème du stage: préparation physique et handball (Club Issy Paris hand). J'ai été le référent universitaire de Thomas à 100% de Janvier à Juin 2017, Paris.

2017, Guillaume Rouamba (UFR Santé, Médecine et Biologie Humaine de Bobigny, Université Paris 13, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiant en Master 2. Thème du stage: « programme transfo », conception et réalisation de tests d'effort pour l'évaluation de la condition physique des clients d'une salle de fitness (club fitness moving, Mours). J'ai été le référent universitaire de Guillaume à 100% de Janvier à Juin 2017, Paris.

2016, **Yvan Trzaskus et Amira Meziani** (UFR Santé, Médecine et Biologie Humaine de Bobigny, Université Paris 13, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiants en Master 2. Thème du stage: effet de la surcharge en fer par l'inactivation du gène *HFE* sur la fonction cardiaque chez la souris mâle. J'ai été le **tuteur de stage** d'Yvan et d'Amira à 100% de Février à Juin 2016, Paris.

2016, **Charlène Hervé** (UFR STAPS, Université Rennes 2, Master Mouvement, Sport, Santé) et **Manon Chiffolleau** (UFR Santé, Médecine et Biologie Humaine de Bobigny, Université Paris 13, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiantes en Master 1. Thème du stage: effet d'un exercice de course épuisant sur la fonction cardiaque de souris femelles souffrant d'hémochromatose héréditaire. J'ai été le **tuteur de stage** de Charlène et de Manon à 100% de Février à Juin 2016, Paris.

2016, Amira Meziani (UFR STAPS, Université Paris Descartes, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiante en Master 2. Thème du stage: effet de l'endurance chez des patients cérébro-lésés aux Hôpitaux de Saint-Maurice. J'ai été le référent d'Amira à 100% du 25 Juillet au 31 Août 2016, Paris.

2016, Loris Chasseboeuf (UFR STAPS, Université Paris Est Créteil Val de Marne, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiant en Master 1. Thème du stage: effet d'un travail de proprioception, de force et d'endurance en plus d'une phase de rééducation classique en cabinet de kinésithérapie sur l'amélioration de la rééducation du côté lésé suite à un traumatisme musculo-squelettique. J'ai été le référent de Loris à 100% de Février à Juin 2016, Paris.

2016, Thomas Clotteau (UFR Santé, Médecine et Biologie Humaine de Bobigny, Université Paris 13, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiant en Master 1. Thème du stage: préparation physique et sports de combat (boxe, lutte, arts martiaux mixtes). J'ai été le référent de Thomas à 100% de Février à Juin 2016, Paris.

2016, Théo El Agri (UFR STAPS, Université Paris Descartes, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiant en Master 1. Thème du stage: analyse d'une banque de donnée sur l'évaluation mentale de personnes engagées dans une pratique sportive en salle de sport. Quelles sont leurs motivations ? (BG sport, Toulouse). J'ai été le référent de Théo à 100% de Février à Juin 2016, Paris.

2016, Aenice Verhaeghe (UFR Santé, Médecine et Biologie Humaine de Bobigny, Université Paris 13, Master Exercice Biologie Nutrition Santé) étudiant en Master 1. Thème du stage: préparation physique et épreuves combinés en athlétisme (décathlon masculin et heptathlon féminin). J'ai été le référent d'Aenice à 100% de Février à Juin 2016, Paris.

2015, Xijia Yang (UFR de Biologie, Université Joseph Fourier de Grenoble) étudiante en Master 1 au Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée (INSERM U1055) de Grenoble. Thème du stage: évaluation de la masse mitochondriale des tissus musculaires de souris ATAD3^{+/-} après un entraînement en endurance. J'ai co-encadré Xijia (50%) avec le Dr. Denis Rousseau (MCF, UFR Biologie, Université Joseph Fourier de Grenoble) du mois de Mai 2015 au mois de Juin 2015, Grenoble.

2015, tuteur de 6 étudiants de Master 1 de la filière « Activités Physiques Adaptées – Santé » pour le suivi de stage et/ou la correction du mémoire de stage, du mois de Janvier au mois de Juin 2015 (Albin Curto,

Anne-Clémence Grand-Jean, Maeva Guillamin, Laetitia Lambert, Emeline Marcadella, Alice Thibouw), Grenoble.

COMPÉTENCES TECHNIQUES ET EXPÉRIMENTALES

Recherche clinique:

- Échocardiographie: standard, Tissue Doppler and *Speckle Tracking Imaging*.
- Fonction vasculaire (brachial artery flow-mediated dilation).
- Mesure de la pression artérielle par sphygmomanométrie et de la fonction cardiaque (ECG).
- Mesure des paramètres cardio-pulmonaires par échanges gazeux au cours d'une épreuve d'effort et mesure de la composition corporelle.
- Épreuves d'effort en normoxie et en hypoxie (sujets sains et patients greffés cardiaques).
- Mesure de l'activité / force musculaire (EMG de surface), plateforme de force, isocinétisme (Cybex).
- Neurostimulation électrique transcutanée (quadriceps / mollet).
- NIRS musculaire.
- Notions d'IRM (cerveau, foie) et de Stimulation Magnétique Transcrânienne (participation à des protocoles de recherche).
- Notions d'IRM cardiaque *BOLD-sensitive*.

Recherche fondamentale:

- **Certification pour la chirurgie expérimentale** (Faculté de Médecine, Université Pierre et Marie Curie, Paris, 2017).
- **Certification pour l'expérimentation animale de niveau 1** (ENS Lyon et Université Claude Bernard, Lyon 1, 2011).
- Étude de la fonction cardiaque *in vivo* chez le rat (capteur de pression-volume type Millar®).
- Étude de la fonction cardiaque *ex vivo* chez le rat (cœurs isolés perfusés sains et ischémiques).
- Étude de la fonction cardiaque *in vitro* (cardiomyocytes isolés de rat): longueur du sarcomère, signalisation calcique.
- Étude de la fonction endothéliale aortique (anneaux aortiques isolés de rat).
- Étude de la respiration mitochondriale dans une chambre hermétique avec électrode de Clark (mitochondries isolées de muscle squelettique et de cœur de rat).
- Étude de la respiration mitochondriale sur fibres myocardiques perméabilisées de souris.

- Biologie cellulaire (activité pro-inflammatoire de neutrophiles humains isolés).
- Culture cellulaire (HUVECs et bAECs).
- Cytométrie en flux (expression de la L-sélectine à la surface des neutrophiles, étude sur les récepteurs membranaires des microparticules dérivées des neutrophiles humains).
- Western Blotting sur le tissu myocardique de rongeur (ATAD3, complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale, NADPH oxydase, connexine-43, échangeurs $\text{Na}^+\text{-H}^+$ et $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$, α et β Tubulines).
- Western Blotting sur le tissu musculaire squelettique de rongeur (ATAD3, complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale, GLUT4, PGC-1 α).
- Spectrophotométrie (complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale, citrate synthase, rapport glutathion réduit/glutathion oxydé, créatine kinase).
- Analyses d'échantillons sanguins (dosages de la troponine cardiaque I et des catécholamines).
- Immunohistochimie (connexine-43 et complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale).
- ELISA avec du surnageant de neutrophiles humains et des échantillons de plasma humain (Vascular endothelial growth factor (VEGF), Interleukine-1RA et -8, MIP1- β).
- Notions de microscopie confocale (migration et adhésion des neutrophiles humains).
- Notions de microscopie ultra-haute définition (STORM – ultrastructure mitochondriale).
- PCR et qPCR (gène d'IL-8, quantité d'ADN mitochondrial).

II-Activités d'enseignement

Je suis engagé depuis le 1^{er} Septembre 2015 comme Maître de conférences en physiologie humaine à l'Unité de Formation et de Recherche des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (UFR STAPS) de Paris. Depuis 2007, j'ai réalisé en plus de mon activité de recherche, des enseignements avec des étudiants de Licence et de Master dans le Département STAPS de l'Université d'Avignon, dans l'UFR Activités Physiques et Sportives (APS) de l'Université Joseph Fourier de Grenoble et de Valence-Rabelais et à l'UFR STAPS de l'Université Paris Descartes.

RÉSUMÉ DES ACTIVITÉS D'ENSEIGNEMENT

2017-2018 STAPS (nombre d'heures annuelles équivalent TD = 272)

- | | |
|-----------------------------------|--|
| MCF | - Physiologie générale, comportement moteur et ressource physiologique de l'élève en EPS |
| Université Paris Descartes | - Entraînement, exercice, santé |

- Physiologie des adaptations à l'exercice et à l'entraînement
- Physiologie des adaptations en milieu extrême
- Méthodologie de l'entraînement et de la performance sportive et optimisation de la performance sportive

2016-2017 STAPS (nombre d'heures annuelles équivalent TD = 227)

MCF - Physiologie générale et comportement moteur de l'élève en EPS

Université Paris Descartes

- Entraînement, exercice, santé
- Physiologie des adaptations en milieu extrême
- Méthodologie de l'entraînement et de la performance sportive et optimisation de la performance sportive

2015-2016 STAPS (nombre d'heures annuelles équivalent TD = 220)

MCF - Physiologie générale et physiologie de la fatigue

Université Paris Descartes

- Entraînement, exercice, santé
- Physiologie des adaptations en milieu extrême
- Méthodologie de l'entraînement et de la performance sportive

2014-2015 STAPS (nombre d'heures annuelles équivalent TD = 192)

ATER - Physiologie générale, physiologie du vieillissement

Université Grenoble 1

- Activité physique adaptée et santé (APA-S)
- Suivi de stage (6 étudiants de Master 1 APA-S)

2010-2011 STAPS (nombre d'heures annuelles équivalent TD = 64)

Moniteur - Physiologie générale

Université d'Avignon

- Exercice et cardiopathies, endocrinologie
- Physiologie de la fatigue (fatigue cardiaque, fatigue centrale et périphérique)
- Football (pratique)

2009-2010 STAPS (nombre d'heures annuelles équivalent TD = 64)

Moniteur - Physiologie générale

Université d'Avignon

- Bioénergétique (substrats énergétiques, calorimétrie)
- Football (pratique)

2008-2009 STAPS (nombre d'heures annuelles équivalent TD = 64)

- Moniteur** - Physiologie générale
Université d'Avignon - Physiologie du vieillissement (appareil cardio-circulatoire)
- Football (pratique)

2007-2008 UFRAPS (nombre d'heures = 60)

- Formateur** - Préparation à la certification C2i pour les nouveaux étudiants de
Université Grenoble 1 Licence 1

III-Autres compétences et responsabilités

- Directeur de la formation Licence, UFR STAPS, Université Paris Descartes (Septembre 2016-).
- Responsable du semestre « rebond » en L1 STAPS, Université Paris Descartes (Septembre 2015-Septembre 2017).
- Membre de l'équipe éditoriale de la revue *International Journal of Cardiology and Cardiovascular Medicine* (Septembre 2017-).
- Membre de la Société Française de Cardiologie (Septembre 2015-).
- Rédaction de demandes de financement et de bourses de recherche (Canada, France, Suisse).
- Rédaction de formulaires pour le comité d'éthique pour des projets cliniques et fondamentaux (Canada, France, Suisse).
- Représentant des étudiants (EA 4278, Université d'Avignon, France, 2010-2011).
- Représentant des doctorants à l'école doctorale Sciences et Agrosciences (ED SAS 536, Université d'Avignon, France, 2010-2011).
- Organisation de journées scientifiques (1^{ère} Journées scientifiques de l'école doctorale SAS, Université d'Avignon, France, 2011; « Tribulations Savantes 2010 », Université Joseph Fourier, Grenoble, France, 2010).

IV-Références

Dr. Luc Demaison, PhD

Chargé de recherche INRA

Unité de nutrition humaine

Clermont Université, Université d'Auvergne BP 10448

63000 CLERMONT-FERRAND, France

Téléphone: +33(0)684228386

Email: luc.demaison@clermont.inra.fr

Pr. Grégoire P. Millet, PhD

Professeur de Physiologie de l'exercice

Directeur de l'Institut des Sciences du Sport de l'Université de Lausanne

Université de Lausanne, Géopolis, CH-1015, LAUSANNE, Suisse

Téléphone: (+41) 216923294

Email: gregoire.millet@unil.ch

Pr. Martin G. Sirois, PhD

Professeur de Pharmacologie

Université de Montréal

Chercheur sénior, Directeur du Laboratoire de Biologie Vasculaire

Institut de Cardiologie de Montréal, MONTRÉAL, Qc, Canada

Téléphone: (+1) 5143763330 (ext 3582)

Email: martin.sirois@icm-mhi.org

Pr. Michel White, MD, FRCP(C), FACC, FESC

Professeur de Médecine

Université de Montréal

Chaire de recherche Carolyn et Richard Renaud en insuffisance cardiaque

De l'Institut de Cardiologie de Montréal, MONTRÉAL, Qc, Canada

Téléphone: (+1) 5143763330 (ext 3962, 3947, 2888)

Email: m_white@icm-mhi.com

Travaux de recherche

قلب

I- Travaux de Doctorat

2008-2011 Réalisés au sein de l'EA 4278, Laboratoire de Pharm-Écologie Cardiovasculaire
(Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse)

« Dysfonctions cardiaques transitoires induites par un exercice physique prolongé. Exploration mécanistique par une approche translationnelle »

Au cours de mon travail de doctorat (septembre 2008-décembre 2011), j'ai continué à étudier la fonction cardiaque chez le rat mais également chez l'être humain, pour approfondir mes connaissances dans le domaine de la physiologie cardiovasculaire et évaluer les "dysfonctions cardiaques induites par un exercice physique prolongé" selon une approche translationnelle (*i.e.* de l'identification des dysfonctions cardiaques chez l'Homme à l'exploration des mécanismes physiopathologiques potentiellement responsables de ces dysfonctions chez l'animal).

Étude n°1 Le but de cette étude était de déterminer l'effet d'un exercice prolongé (3 heures) sur la fonction cardiaque de sujets sains. La fonction cardiaque a été évaluée avant et après un effort de 3 heures sur bicyclette ergonomique en utilisant une technique échocardiographique de pointe appelée *speckle tracking imaging*. Les mesures pré- et post-effort ont été réalisées à même fréquence cardiaque afin d'éviter les problèmes de charges cardiaques. Les résultats montrent qu'un exercice prolongé de 3 heures entraîne une baisse de la fonction systolique du myocarde traduit par des baisses de la vitesse de raccourcissement des fibres myocardiques ventriculaires gauches pendant la systole. Ce travail mené en collaboration avec le Pr Nicolas TORDI, PhD de l'Université de Besançon a donné lieu à une publication scientifique dans une revue internationale :

Vitiello D, Cassirame J, Ménétrier A, Rupp T, Schuster I, Obert P, Tordi N, Nottin S. Depressed systolic function after prolonged and strenuous exercise. **Med Sci Sports Exerc.** 2013. Nov. 45(11). Pp2072-9.

Étude n°2 Le but de cette étude était de déterminer l'effet d'un exercice physique extrême de très longue durée (>24 heures) sur la fonction cardiaque de sujets entraînés en endurance. Nous avons évalué la fonction cardiaque avant et après la réalisation de la course mythique de l'Ultra-Trail du Mont-Blanc (UTMB® 2009, 166 km de course) par *speckle tracking imaging*. Une mesure continue de la fréquence cardiaque a également été réalisée tout au long de la course chez les athlètes. Un dosage

plasmatic des troponines cardiaques I (cTnI) a aussi été réalisé avant et après l'effort. Les résultats montrent qu'un exercice physique extrême de très longue durée (>24 heures) n'altère pas la fonction cardiaque des athlètes. Cependant, lorsque l'on analyse la fonction cardiaque des athlètes présentant de hauts niveaux de cTnI plasmatiques post-course (> 0.03 µg/L soit 1/3 de notre population - 7 sujets), nos résultats montrent une baisse de la fonction du ventricule droit. Ce travail mené en collaboration avec le Pr Guillaume Y. Millet, PhD de l'Université de Calgary, Canada, a donné lieu à une publication scientifique dans une revue internationale :

Vitiello D, Rupp T, Bussière JL, Robach P, Polge A, Millet GY, Nottin S. Myocardial damages and left and right ventricular strains after an extreme mountain ultra-long duration exercise. *Int J Cardiol.* 2013. May. 165(2). pp391-2.

Étude n°3 Le but de cette étude était de déterminer les mécanismes physiopathologiques potentiellement responsables de la baisse de fonction cardiaque observée chez l'Homme à la suite d'exercices physiques prolongés (≥3 heures). Nous avons utilisé des groupes de rats contrôles (sédentaires) et coureurs (4 heures de course sur tapis roulant). Nous avons mesuré la fonction cardiaque *in vivo* (capteur Millar® intra-ventriculaire) et *ex vivo* (cœur isolé perfusé de Langendorff) chez le rat avant et après un stress β-adrénérique à l'isoprotérénol à la suite d'un effort de 4 heures. Ces premières expériences nous ont permis de voir l'implication potentielle de la voie β-adrénérique dans la baisse de fonction cardiaque. Dans une dernière expérience, nous avons traité des rats contrôles et coureurs avec de l'apocynine (inhibiteur spécifique de la NADPH oxydase) et avons réalisé le même exercice et les mêmes mesures de fonction cardiaque pour évaluer l'implication du stress oxydant dans la baisse de fonction cardiaque. Un dosage du malondialdéhyde et du rapport GSH/GSSG dans le tissu myocardique des différents groupes de rats a aussi été réalisé. Nos résultats montrent une baisse de la fonction cardiaque des rats après la course de 4 heures. Cette baisse de fonction n'est pas dépendante d'une désensibilisation de la voie β-adrénérique mais semble être en partie due à l'augmentation du stress oxydant provenant de la NADPH oxydase. Ce travail a donné lieu à une publication scientifique dans une revue internationale :

Vitiello D, Boissière J, Doucende G, Gayraud S, Polge A, Faure P, Goux A, Tanguy S, Reboul C, Obert P, Nottin S. β-adrenergic receptors desensitization is not involved in exercise-induced cardiac fatigue: NADPH oxidase-induced oxidative stress as a new trigger. *J Appl Physiol.* 2011. Nov. 11(5). pp 1242-8.

Cette publication a donné lieu à l'écriture d'un Édito (Wood MJ. *NADPH oxidase: short-term foe, long-term friend*. **J Appl Physiol**. 2011 Nov.111(5). pp 1231-2) et d'une demande de financement que nous avons obtenu en 2011 (**Bourse Cœur & Sport: 15000€**).

Bilan méthodologique

- Échocardiographie-Doppler chez l'Homme : évaluations morphologiques et fonctionnelles des ventricules gauche et droit par échographie standard, Doppler tissulaire et *speckle tracking imaging*
- Microchirurgie chez le rat : cathétérismes artériels, capteur pression-volume intra-ventriculaire (fonction cardiaque *in vivo* chez le rat)
- Prélèvement du cœur et évaluation de la fonction cardiaque *ex vivo* chez le rat (cœur isolé perfusé de Langendorff)
- Dosages plasmatiques des catécholamines et des troponines cardiaques I
- Dosages du malondialdéhyde, du glutathion et du glutathion dissulfide dans le tissu myocardique par fluorométrie et spectrophotométrie
- Expressions de la NADPH oxydase et de la connexine-43 mesurées par Western blotting

Autres compétences méthodologiques acquises au cours de mon doctorat :

- Épreuves d'effort et mesures d'échanges gazeux et des paramètres cardio-pulmonaires
- Mesure anthropométriques (plis cutanés)
- Fonction vasculaire chez l'Homme
- Mesure de la pression artérielle et analyse d'un électrocardiogramme
- NIRS musculaire
- Fonction cardiaque *in vitro* chez le rat (cardiomyocytes isolés)
- Réactivité d'anneaux d'aortes de rat placés dans des cuves à organe
- Dissection et isolement de tissus et petites artères (aorte thoracique)

II- Travaux de postdoctorat

1) **2012-2014** Réalisés à l'Institut de Cardiologie de Montréal, Québec, Canada

Thème principal : « **Effet des agents immunosuppresseurs sur la réponse inflammatoire du neutrophile humain. Implication potentielle dans la vasculopathie du greffon cardiaque** »

Étude n°1 Après avoir soutenu ma thèse le 7 Décembre 2011, j'ai réalisé deux années de stage postdoctoral (Janvier 2012-Décembre 2013) dans un des plus prestigieux centres de cardiologie au monde : l'Institut de Cardiologie de Montréal, Qc, Canada. Le projet principal consistait à étudier l'effet des agents immunosuppresseurs (*i.e.* cyclosporine A, tacrolimus, acide mycophénolique, everolimus, sirolimus) sur l'activité pro-inflammatoire des neutrophiles de sujets sains, défailants et greffés cardiaques, potentiellement impliquée dans le développement de la vasculopathie du greffon cardiaque (VG), cause primaire du rejet de greffe cardiaque. Ainsi, j'ai continué à travailler chez l'Homme, mais en développant des techniques complètement différentes de l'échocardiographie. J'ai appris à maîtriser les tests ELISA, la microscopie confocale, la cytométrie en flux et la biochimie. Du point de vue thématique, j'ai réorienté mes préoccupations vers des thématiques plus pathologiques à fort potentiel médical comme le rejet de greffe cardiaque. En effet, l'épidémie actuelle d'obésité et de diabète de type 2 conduit à l'athérosclérose et à la défaillance cardiaque. La greffe cardiaque se situe donc dans la continuité logique de ces anomalies fonctionnelles. Les résultats chez les sujets sains portant sur la sécrétion de différents biomarqueurs pro- et anti-inflammatoires par les neutrophiles, montrent qu'un nouvel agent immunosuppresseur de la classe des inhibiteurs de la protéine *mTOR* (*i.e.* everolimus), prévient la libération de médiateurs pro-inflammatoires (*i.e.* IL-8, VEGF), mais surtout, augmente la libération d'un médiateur anti-inflammatoire, l'IL-1RA. Ce travail a mené à la publication d'un article dans une revue internationale :

Vitiello D, Neagoe PE, Sirois MG and White M. Effect of everolimus on the immunomodulation of human neutrophils inflammatory response and activation. *Cell Mol Immunol.* 2015. Jan. 12(1). pp40-52.

Étude n°2 Le même travail a été réalisé chez des patients greffés cardiaques. Nous avons alors pu mettre en évidence que les patients greffés cardiaques présentent une diminution marquée du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) circulant et également une diminution marquée de la

libération des médiateurs pro- (*i.e.* IL-8, VEGF) et anti- (*i.e.* IL-1RA) inflammatoires. Ce travail a été publié dans une revue internationale :

Vitiello D, Chaar D, Neagoe PE, Ducharme A, Carrier M, Pelletier G, Racine N, Lizkwocki M, Sirois MG and White M. Decreased circulating and neutrophil mediated VEGF release in stable long-term cardiac transplant recipients. **Vasc cell.** 2015. Apr. 7(4).

Étude n°3 Entre-temps, j'ai été également impliqué dans une étude clinique portant sur la fonction coronarienne et la libération de biomarqueurs inflammatoires, oxydants et angiogéniques à la suite d'une stimulation hypoxique et/ou d'un exercice physique modéré chez des patients transplantés cardiaques et des sujets sains. En parallèle de cette étude, j'ai également pu participer aux premières expériences de validation de la technique d'IRM cardiaque « Blood oxygen level-dependent (BOLD)-sensitive » afin d'évaluer l'oxygénation du tissu musculaire cardiaque chez l'Homme.

Étude n°4 J'ai également apporté l'idée innovante d'étudier la capacité des neutrophiles humains (traités ou non avec les agents immunosuppresseurs) à induire la libération de microparticules (MPs) suite à une stimulation avec des médiateurs pro-inflammatoires. Nous pensions que ces MPs pouvaient contribuer au développement de l'athéromatose coronarienne responsable de la vasculopathie du greffon (VG) et du rejet de greffe cardiaque. Nos premiers résultats préliminaires sur les MPs ont démontré la capacité de plusieurs médiateurs pro-inflammatoires comme le *fMLP*, le *LPS*, le *TNF- α* à tripler leur libération par les neutrophiles de volontaires sains. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que certains auteurs ont démontré que l'augmentation des MPs était encore plus importante en condition pathologique comme chez des patients souffrant de vasculites à ANCA (neutrophiles dépendantes). L'ensemble de ces résultats préliminaires chez les volontaires sains, constitue les prémices du projet et nous a amené à étudier ces différents paramètres chez les patients défaillants et greffés cardiaques afin de mieux comprendre les mécanismes potentiellement impliqués dans le développement et/ou la progression de la défaillance cardiaque et de la VG.

Il est important de mentionner que le Professeur Martin Sirois, PhD a rédigé une demande de financement sur cette thématique et a obtenu un financement au mois de Juin 2014 auprès des Instituts de Recherche en Santé du Canada.

Étude n°5 En marge de l'ensemble de ces travaux, j'ai également été impliqué dans une étude qui consistait à investiguer la fonction cardio-pulmonaire et la fonction vasculaire périphérique en relation avec une évaluation des états inflammatoire et oxydatif de patients insuffisants cardiaques avec fonction systolique préservée. Nos résultats démontrent une baisse de la fonction cardio-pulmonaire globale en réponse à un exercice maximal des patients insuffisants cardiaques en

comparaison à des sujets sains. Cette baisse de fonction est associée à une élévation de la concentration plasmatique de marqueurs pro-inflammatoires (*C-reactive protein*, IL-6) et de stress oxydant (TBARS). En revanche aucune différence de fonction vasculaire périphérique n'a été démontrée entre les deux populations. Ce travail a mené à la publication d'un article dans une revue internationale :

Vitiello D, Harel F, Touyz R, Sirois MG, Lavoie J, Myers J, Gayda M, Chabot-Blanchet M, Rouleau JL, de Denus S, White M. Arterial blood flow increases concomitantly with decreased cardiopulmonary function and biomarker activation in ambulatory patients with heart failure and preserved ejection fraction. **Int J Vasc Med.** 2014. Article ID 917271.

L'ensemble de ces travaux m'ont notamment permis d'obtenir deux prix (meilleure présentation orale 2000\$ et bourse de voyage 900\$), d'écrire une demande de financement m'ayant permis d'obtenir une bourse de recherche compétitive (**Partenariat Inserm/FRQS 2013: 30000\$**) et de participer à plusieurs congrès nationaux et internationaux (Canada et USA) et de publier 6 communications dans la revue *Canadian Journal of Cardiology*.

Chaar D, **Vitiello D**, Neagoe PE, Ducharme A, Carrier M, Pelletier G, Racine N, Lizkowski M, Sirois MG, White M. Increase in circulating and neutrophil-mediated release of interleukin-1 receptor antagonist in patients with advanced heart failure. **Can J Cardiol.** 2014. Oct. 30(10). pp197-8.

Chaar D, **Vitiello D**, Neagoe PE, Ducharme A, Carrier M, Pelletier G, Racine N, Lizkowski M, Sirois MG, White M. Decreased circulating and neutrophil-mediated VEGF release in stable long-term cardiac transplant recipients. **Can J Cardiol.** 2014. Oct. 30(10). pp207-8.

Vitiello D, Neagoe PE, Sirois MG, White M. Beneficial effect of Mtor inhibitors on inflammation in human neutrophils. **Can J Cardiol.** 2013. Oct. 29(10). pp201-2.

Vitiello D, Neagoe PE, Sirois MG, White M. Characterization and modulation of neutrophil inflammatory response in advanced heart failure patients. **Can J Cardiol.** 2013. Oct. 29(10). pp202-3

Vitiello D, Neagoe PE, Sirois MG, White M. Impact of Immunosuppressive Agents on Neutrophils Inflammatory Response in Humans. **Can J Cardiol.** 2012. Sept. 28(5). pp242-3.

Vitiello D, Harel F, Touiz R, Sirois MG, Lavoie J, Gayda M, de Denus S, White M. Increase inflammation, oxidative stress and basal peripheral arterial blood flow in ambulatory patients suffering from heart failure with preserved ejection fraction. **Can J Cardiol.** 2012. Sept. 28(5). pp236-7.

Bilan méthodologique

- Dosages de biomarqueurs pro-inflammatoires (IL-8), pro-inflammatoires/angiogéniques (VEGF) et anti-inflammatoires (IL-1RA) par ELISA (surnageant cellulaire (neutrophiles humains) et plasma)
- Isolement et activités biologiques des neutrophiles humains (adhésion cellulaire et migration)
- Isolement et caractérisation des microparticules dérivées des neutrophiles humains
- Culture cellulaire (cellules endothéliales : HUVECs, BAECs)
- Cytométrie en flux (microparticules dérivées des neutrophiles humains, expression de la L-sélectine et de la β 2-intégrine à la surface des neutrophiles)
- Immunologie (utilisation d'agents immunosuppresseurs comme l'everolimus)
- Adhésion cellulaire (neutrophiles/HUVECs ou /matrice extracellulaire humaine)
- Travail en milieu hospitalier avec différents types de patients (insuffisants cardiaques, greffés cardiaques)
- Recrutement de patients et travail collaboratif avec une équipe d'infirmier
- Modèle d'exposition à l'hypoxie chez l'Homme
- Épreuve d'effort et mesures des échanges gazeux et de la fonction cardiovasculaire
- Fonction vasculaire périphérique chez l'Homme (brachial artery flow-mediated dilation)
- Mesure de l'oxygénation du myocarde par IRM cardiaque *BOLD-sensitive*

Autres compétences méthodologiques acquises au cours de mon postdoctorat :

- Adhésion et migration des neutrophiles humains
- PCR et qPCR (gène de l'IL-8)

2) **Janvier 2014 – Août 2014** Réalisés à l'Institut des Sciences du Sport de l'Université de Lausanne (ISSUL) et à la Haute École de Santé Vaud (HESAV) à Lausanne, Suisse

Thème principal : « **Programme de réhabilitation à l'effort en condition hypoxique chez des patients insuffisants cardiaques et des patients hémiplésiques stables** »

Ceci est le titre du projet que j'ai conçu puis rédigé en collaboration avec les Professeurs Degache et Millet. Nous avons déposé le projet au Fonds National Suisse de la recherche scientifique (FNS) Division III (Biologie / Médecine) en Avril 2014. Le projet a été classé parmi les 5 axes de priorité de recherche scientifique par le comité d'experts. Malheureusement, cela n'a pas suffi pour obtenir le financement demandé. Étant donné les commentaires plutôt encourageants des experts, nous avons eu la possibilité de réviser le projet afin de le déposer à nouveau au mois d'Avril 2015 au FNS. Je suis à ce jour toujours en collaboration avec les Professeurs Degache et Millet.

En parallèle de cette activité de rédaction de demande de financement, j'ai rédigé deux formulaires pour le comité d'éthique concernant notre projet de recherche et une étude de l'ISSUL sur des patients obèses (« effet d'un entraînement de marche en condition hypoxique sur la composition corporelle, le métabolisme et les réponses mécaniques chez des sujets obèses sains », étude menée par le Dr Davide Malatesta). Par ailleurs, l'originalité de notre projet m'a permis d'être invité à faire une conférence au Colloque du Département de Physiologie de Lausanne à Cran-Montana, Suisse, en Février 2014. Enfin, j'ai également participé à la rédaction de deux articles après avoir analysé les données de deux études menées au sein de l'ISSUL et de l'HESAV par les Professeurs Degache et Millet.

Étude n°1 Ce travail avait pour but d'étudier l'effet de l'ultra-marathon le plus difficile du monde (*i.e.* Tor des Géants 2011, ≈330 km et 24000 m de dénivelé positif) sur la baisse de fonction musculaire des coureurs. Des mesures de la fonction musculaire des quadriceps et des mollets (*i.e.* neurostimulation électrique transcutanée) et de composition corporelle (*i.e.* bio-impédancemétrie - Zmétrix®) ont été réalisées avant et après la course chez un groupe contrôle (pas d'effort mais même privation de sommeil) et un groupe de coureurs. Les principaux résultats de cette étude montrent une relation négative entre la présence d'œdèmes au niveau des mollets et la baisse de la force musculaire après l'effort chez les coureurs. Ainsi, cette étude permet d'apporter un des éléments expliquant la baisse de fonction musculaire après ce type d'effort de très longue durée. Ce travail a donné lieu à l'acceptation d'un résumé pour présentation affichée au 7ème congrès annuel de la Société Suisse des Sciences du Sport à Lausanne, Suisse, 2015 ainsi qu'à l'écriture d'un article publié dans une revue internationale :

Vitiello D, Degache F, Saugy JJ, Place N, Schena F, Millet GP. The increase in hydric volume is associated to contractile impairment in the calf after the world's most extreme mountain ultra-marathon. **Extrem Physiol Med.** 2015. Oct. 20. pp4-18.

Étude n°2 Ce travail avait pour but d'étudier l'effet d'un exercice fatigant de marche sur le contrôle postural d'enfants atteints d'hémiplégie spastique ainsi que l'évolution de la stabilité posturale en cas d'annulation des afférences visuelles ou de la réalisation simultanée d'une tâche cognitivo-verbale. L'hémiplégie représente un tiers des cas de paralysie cérébrale dont l'incidence est de 2.5 sur 1000 naissances. Ce handicap consiste en l'atteinte d'un hémicorps cérébral impliquant la parésie de la partie opposée des membres supérieurs et davantage encore des membres inférieurs de la personne handicapée. Les enfants hémiplégiques sont souvent fatigués et cet état perturbe le contrôle de leur motricité. Des tests de posture sur plateforme de force ont été réalisés avant et après un exercice de marche de 15 minutes sur tapis roulant dans trois conditions (Yeux Ouverts, Yeux Fermés, Yeux Ouverts-Double-Tâche) chez des enfants sans troubles moteurs et chez des enfants hémiplégiques. Les résultats principaux de cette étude montrent que le contrôle postural des enfants hémiplégiques est moins efficient que celui des enfants sains après l'effort. En condition de fatigue, l'altération du contrôle postural est en partie expliquée par une augmentation de la surface des oscillations du centre des pressions des enfants hémiplégiques. La fatigue aggrave l'altération du contrôle postural en condition Yeux Ouverts-Double-Tâche. Ainsi, cette étude permet d'apporter un des éléments expliquant l'altération du contrôle postural chez des enfants hémiplégiques en condition de fatigue. Ce travail a donné lieu à l'écriture d'un article qui a été publié dans une revue internationale :

Vitiello D, Pochon D, Newman CJ, Malatesta D, Barral J, Degache F. Walking-induced muscle fatigue impairs postural control in adolescents with unilateral spastic cerebral palsy. **Res Dev Disabil.** 2016. 3(53-54). pp11-18.

Bilan méthodologique en marge de mon activité d'écriture

- Neurostimulation électrique transcutanée / composition corporelle / plateforme de force
- NIRS musculaire et fonctionnement de la chambre hypoxique (ISSUL, Lausanne, Suisse)
- Fonctionnement de l'IRM fonctionnelle cérébrale (CHUV, Lausanne, Suisse)

III- Travaux en tant qu'ATER 2014-2015

Octobre 2014-Décembre 2014 Réalisés au sein du Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée (INSERM U1055) à Grenoble, France

Ma première aide a porté sur une partie du projet de thèse de Mademoiselle Rafaela Bagur dirigé par le Pr Rita Guzun. J'ai eu l'occasion de réaliser des expériences avec un oxygraphe (Oroboros O2k, Oroboros Instruments, Innsbruck, Austria) pour étudier la fonction respiratoire mitochondriale dans des fibres perméabilisées isolées de myocarde de souris contrôles et de souris knock-out pour la β -2 Tubuline. Les résultats de cette expérience montrent une diminution significative de la sensibilité à l'ADP (baisse du Km-ADP) des mitochondries de souris knock-out par rapport aux souris contrôles. Ce résultat montre le rôle important de la β -2 Tubuline dans la régulation de la fonction mitochondriale myocardique. Ainsi, j'ai pu apprendre la technique d'isolement des fibres myocardiques et la méthode pour la mesure de la respiration mitochondriale sur fibres isolées perméabilisées.

Second semestre 2015 Réalisés au sein du Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée (INSERM U1055) à Grenoble, France

J'ai pu réaliser des Western blots sur du tissu myocardique ainsi que sur du tissu musculaire squelettique de souris sauvages et +/- pour le gène *ATAD3*. Ce gène code pour une nouvelle protéine dont la fonction est encore mal connue à ce jour. En collaboration avec le Dr Denis Rousseau, nous avons mesuré l'expression de cette nouvelle protéine et des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale ainsi que la quantité d'ADN mitochondrial dans les biopsies pour explorer le rôle d'*ATAD3* dans la biogénèse mitochondriale.

Bilan méthodologique

- Respiration mitochondriale sur fibres myocardiques perméabilisées de souris
- Western Blotting sur le tissu musculaire et le tissu myocardique de souris (*ATAD3*, complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale, GLUT4, α et β Tubulines)
- PCR (quantité d'ADN mitochondrial) et spectrophotométrie (activité de la citrate synthase)
- Notions de microscopie ultra-haute définition (STORM – ultrastructure mitochondriale) (IAB, Grenoble, France)

IV- Travaux en tant que maître de conférences, Septembre 2015-

Septembre 2015 – Septembre 2017 - J'ai intégré l'équipe de physiologie expérimentale de l'EA7329 – Institut de Recherche bioMédical et d'Épidémiologie du Sport (IRMES)

Dans cette équipe, nous avons évalué l'effet d'une surcharge en fer induite par l'inactivation du gène codant pour la protéine *HFE* (impliquée dans l'absorption du fer au niveau intestinal) sur la physiologie globale et la performance physique de souris SV129. Cette équipe a vu le jour au sein de l'IRMES suite à un travail de génotypage mener chez l'Homme. Il a été démontré que la fréquence de mutation du gène *HFE* est deux fois plus importante chez les athlètes que chez la population générale et que des athlètes (~80%) performants (podiums olympiques) présentent une mutation de ce gène. Les résultats de l'étude de Hermine et *al.*, 2015 (Biochimie. 2015 Dec;119:1-5) laissaient à penser qu'une mutation hétérozygote du gène *HFE* pouvaient engendrer un phénotype favorable à l'augmentation de la performance sportive. Le but de notre équipe était donc de déterminer les mécanismes sous-jacents pouvant expliquer les performances sportives observées chez l'Homme mais également d'expliquer comment une mutation homozygote du gène *HFE* (impliquée dans le développement de l'hémochromatose héréditaire) entraînant une surcharge en fer tissulaire dans l'organisme était délétère pour la fonction du muscle squelettique et du cœur. Des échocardiographies à 7, 14, 18 et 20 mois et des tests de performance en course sur tapis roulant avec analyseurs de gaz ont été réalisés sur plus de 40 animaux sauvages, hétérozygotes et knock-out (KO) pour le gène *HFE*. Nous avons également évalué le contenu en fer intra-myocardique et la fibrose myocardique à 7 et à 20 mois. Deux stagiaires de M2 (Amira Meziani et Yvan Trzaskus) sont venus nous prêter main forte pour réaliser ces expériences au cours du deuxième semestre. Nous avons pu démontrer que la fraction d'éjection était abaissée chez les souris KO par rapport aux souris sauvages quel que soit l'âge. Nous avons également montré que les diamètres ventriculaires gauches en fin de systole et de diastole étaient plus grands avec le vieillissement et d'autant plus grands chez les souris KO par rapport aux souris sauvages. De manière intéressante, ces modulations fonctionnelles et structurales étaient encore plus importantes à partir de 14 mois chez les souris KO et semblaient être associées à une augmentation de la fibrose et du contenu en fer intra-myocardique. Un article a été publié dans une revue internationale :

Djemai H, Thomasson R, Trzaskus Y, Mougenot N, Meziani A, Toussaint J-F, Noirez P, **Vitiello D**. A mouse model of cardiomyopathy induced by mutations in the hemochromatosis HFE gene. **Can J Cardiol**. 2017. 33(7). pp904-910.

Un autre article portant sur l'état de fragilité de souris mâles KO pour le gène *HFE* a été rédigé (Djemai H, **Vitiello D**, Thomasson R, Toussaint JF, Noirez P. Is frailty the cause of premature death in old *HFE* gene knock-out mice ? En cours de soumission dans *The Journal of Frailty and Aging*).

Enfin, nous avons également rédigé un article portant sur l'effet de l'entraînement en endurance de 3 mois sur les caractéristiques physiques, la performance physique et la force musculaire de souris hétérozygotes et homozygotes pour le gène *HFE* et sauvages (Haidar Djemai H, Thomasson R, **Vitiello D**, Desgorces F, Karim Z, Denis R, Toussaint JF, Hourdé C, Noirez P. Effects of mutations in the *HFE* gene on physiological and physical characteristics in a mouse model of hereditary hemochromatosis. En cours de soumission dans *British Journal of Sport Medicine*).

En collaboration avec le Dr Luc Demaison (CR INRA à Clermont-Ferrand) nous avons finalisé un travail de recherche dont le but était d'évaluer les effets *in vivo* de l'activité physique spontanée sur le fonctionnement mécanique et métabolique du cœur dans des conditions de normoxie mais aussi lors d'une ischémie-reperfusion chez des rats adultes jeunes et âgés de souches différentes (Wistar et Lou/C). Le but a été également d'expliquer les mécanismes responsables des éventuelles modifications observées. Nous avons notamment démontré que les rats Wistar présentent une plus grosse masse adipeuse abdominale que les rats Lou/C. Cet excès d'adiposité maintiendrait l'activité du complexe 2 de la chaîne respiratoire mitochondriale lors de la reperfusion du cœur post-ischémie favorisant une production accrue de peroxyde d'hydrogène en partie responsable des anomalies fonctionnelles cardiaques retrouvées chez les rats Wistar. Ce travail a donné lieu à l'écriture d'un article qui a été publié dans une revue internationale :

Vitiello D, Mourmoura E, Couturie K, Faure P, Dubouchaud H, Malpuech-Brugère C, Azarnoush K, Demaison D. Increased abdominal adiposity exacerbates *ex vivo* cardiac reperfusion injury through augmented mitochondrial oxidative stress. **J Diabetes Metab**. 2015. 6(10). 614.

Dans le cadre de la codirection de thèse de Mme Hamida Bouhenni (étudiante au doctorat) avec le Pr Leila Rouabah (Département de biochimie et biologie cellulaire et moléculaire, Université de Constantine, Algérie) initiée fin 2015, nous avons réalisé une étude visant à déterminer l'incidence du syndrome métabolique dans une population adolescente citadine algérienne (≈14 ans de moyenne

d'âge) et évalué des paramètres biologiques d'intérêt (*e.g.* acide urique, insuline, leptine) pour caractériser plus précisément ce syndrome et déterminer de nouveaux biomarqueurs dans cette population spécifique en fonction du morphotype (*i.e.* normopondéraux, surpoids, obèses, obèses morbides). Dans le premier article (accepté pour publication le 20 Juin 2017), nous avons démontré que la prévalence du syndrome métabolique dans la population adolescente souffrant d'obésité était de 17%. Nous avons clairement montré une corrélation positive entre les taux plasmatiques d'acide urique et de leptine avec le tour de taille, la hausse de la pression artérielle et les taux plasmatiques élevés de triglycéride et de lipoprotéines de haute densité chez les adolescents avec un syndrome métabolique. Il semblerait donc que l'acide urique et la leptine soient deux biomarqueurs d'intérêt dans le diagnostic du syndrome métabolique chez ces adolescents. Dans le deuxième article (accepté pour publication le 25 Août 2017), nous avons complété les résultats du premier article en montrant que le fait d'habiter en milieu urbain et en plaine favorisait le développement de l'obésité abdominale chez ces adolescents. De plus, nous avons suggéré qu'un ratio tour de taille/taille > 0,50 pouvait représenter un outil diagnostique précoce du syndrome métabolique auprès d'adolescents souffrant d'obésité abdominale. Ces deux articles ont été publiés dans la même revue internationale :

Bouhenni H, Daoudi H, Djemai H, Rouabah A, **Vitiello D***, Rouabah L*. Metabolic syndrome, leptin-insulin resistance and uric acid: a trinomial foe for Algerian city-dweller adolescents' health. **Int J Adolescent health Med.** (accepted for publication, 20 June 2017).

**participation équivalente des auteurs à la direction du travail de recherche.*

Bouhenni H, Daoudi H, Djemai H, Rouabah A, **Vitiello D***, Rouabah L*. Relationships between metabolic profile, hypertension and uric acid with cardiometabolic risk in adolescents with abdominal obesity: impact of geodemographic factors on the prevalence of abdominal obesity. **Int J Adolescent health Med.** (accepted for publication, 25 August 2017).

**participation équivalente des auteurs à la direction du travail de recherche.*

Cette collaboration avec le Pr Rouabah devrait pouvoir nous permettre de travailler prochainement sur les maladies cardiométaboliques et de déterminer des biomarqueurs d'intérêt chez des adultes Algériens souffrant d'obésité. Le début des travaux est pour le moment programmé au mois de Novembre 2018 et se fera sous la forme d'un travail de thèse de doctorat financé par l'Université de Constantine 1. Madame Narimane Djekkoun a été choisie pour réaliser ce travail sous notre direction au cours des 3 prochaines années.

Par ailleurs, je participe actuellement à l'écriture d'un nouvel article avec le Pr Rouabah concernant l'effet d'une mutation du gène codant pour la protéine CD36 (translocase à acide gras) sur le comportement alimentaire et le pourcentage de masse grasse auprès d'adolescents algériens. Cette étude est partie du constat suivant : des souris pour lesquelles l'expression du gène a été inhibée, perdent spontanément le goût et la préférence pour les émulsions grasses contenues dans leur alimentation. Cet article sera prochainement soumis dans la revue *Nutrients* (Mars 2018).

Depuis Septembre 2017 J'ai intégré l'équipe « Cellules Souches et Biothérapies » de l'UMR 8256 Adaptations Biologiques et Vieillesse (B2A) en convention d'accueil

En collaboration avec le Pr Arnaud Ferry (UFR STAPS, Université Paris Descartes) et le Pr Onnik Agbulut (UFR SV, Sorbonne Université), j'ai eu l'occasion de participer à un projet de recherche visant à déterminer le rôle de l'exercice physique volontaire sur la prévention du remodelage tissulaire cardiaque dans un modèle de cardiomyopathie dilatée chez la souris. Dans cet article, nous avons notamment démontré que le fait de pratiquer volontairement une activité physique modérée de 4 semaines dans une roue permet, aux souris atteintes de cardiomyopathie dilatée induite par une inhibition cardiaque-spécifique du *Serum Response Factor*, de corriger en partie les altérations fonctionnelles et les modulations structurales du cœur dues à la pathologie. De plus, ces bénéfices sembleraient être associés à une diminution significative de la fibrose intra-myocardique et à une augmentation de la biogénèse mitochondriale au sein des cardiomyocytes. Ainsi, ce type d'activité physique semble être suffisant pour ralentir l'évolution de la cardiomyopathie dilatée vers l'insuffisance cardiaque. Cette collaboration a donné lieu à la publication d'un article dans une revue internationale :

Deloux R, **Vitiello D**, Mougnot N, Noirez P, Li Z, Mericskay M, Ferry A, Agbulut O. Voluntary exercise improves cardiac function and prevents cardiac remodeling in a mouse model of dilated cardiomyopathy. **Front Physiol.** 2017. 15;8:899.

A ce jour, et notamment grâce à ma collaboration avec le Pr Agbulut et le Dr Rouis, j'ai pu participer à la rédaction d'une demande de financement et à l'obtention d'un financement de 95000 euros auprès de la Fondation de France (projet DDS Cardio 2017) pour un projet portant sur l'utilisation de biothérapies et de la thioredoxine dans l'insuffisance cardiaque. Le projet est actuellement en cours.

Activités d'enseignement

قلب

**2017-2018 MAÎTRE DE CONFÉRENCES, UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES,
UFR STAPS**

UE Histoire et biologie 15H00 de cours magistraux et 20H00 de travaux dirigés

Cours: Biologie et comportement moteur de l'élève

Filière: Licence Éducation et Motricité (3^{ème} année)

Responsable: **D. VITIELLO**

UE Sport 18H00 de cours magistraux et 24H00 de travaux dirigés

Cours: Méthodologie de l'entraînement physique et sportif

Filière: Master Entraînement Biologie Nutrition Santé (1^{ère} année)

Responsable: **D. VITIELLO**

UE Adaptations à l'exercice et aux conditions extrêmes 12H00 de cours magistraux

Cours: Hyperbarie et ambiance chaude

Filière: Master Entraînement Biologie Nutrition Santé (1^{ère} année)

Responsable: T. LAUNAY

UE Physiopathologie de l'entraînement sportif et dopage 2H00 de cours magistraux

Cours: Physiopathologie de l'entraînement

Filière: Master Entraînement Biologie Nutrition Santé (1^{ère} année)

Responsable: A. FERRY

UE Physiologie et psychologie du sport 40H00 de cours magistraux et 12H00 de travaux dirigés

Cours: Physiologie de l'exercice et de l'entraînement

Filière: Licence Entraînement Sportif (3^{ème} année)

Responsables: A. FERRY et **D. VITIELLO**

UE Comportement et physiologie des grandes fonctions 16H00 de cours magistraux et 44H00 de travaux dirigés

Cours: Physiologie intégrative du corps humain

Filière: Licence (1^{ère} année)

Responsable: **D. VITIELLO**

UE Projet professionnel « entraînement sportif » 15H00 de cours magistraux, 20H00 de travaux dirigés

Cours: Optimisation de la performance sportive

Filière: Licence Entraînement Sportif (3^{ème} année)

Responsable: J. HUBERSON et **D. VITIELLO**

UE Physiologie et sociologie du sport 6H00 de cours magistraux, 16H00 de travaux dirigés

Cours: Santé, exercice et entraînement

Filière: Licence Entraînement Sportif (3^{ème} année)

Responsable: A. FERRY

UE Préparation aux écrits 2 du CAPEPS 2H00 de cours magistraux

Cours: Ressources physiologiques de l'élève en EPS

Filière: Master Métiers de l'Enseignement, de l'Education et de la Formation (1^{ère} année)

Responsable: C. BERTHELOT

**2016-2017 MAÎTRE DE CONFÉRENCES, UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES,
UFR STAPS**

UE Histoire et biologie 15H00 de cours magistraux et 20H00 de travaux dirigés

Cours: Biologie et comportement moteur de l'élève

Filière: Licence Éducation et Motricité (3^{ème} année)

Responsable: **D. VITIELLO**

UE Sport 18H00 de cours magistraux et 24H00 de travaux dirigés

Cours: Méthodologie de l'entraînement physique et sportif

Filière: Master Entraînement Biologie Nutrition Santé (1^{ère} année)

Responsable: **D. VITIELLO**

UE Adaptations à l'exercice et aux conditions extrêmes 12H00 de cours magistraux

Cours: Hyperbarie et ambiance chaude

Filière: Master Entraînement Biologie Nutrition Santé (1^{ère} année)

Responsable: T. LAUNAY

UE Comportement et physiologie des grandes fonctions 15H00 de cours magistraux et 66H00 de travaux dirigés

Cours: Physiologie intégrative du corps humain

Filière: Licence (1^{ère} année)

Responsable: **D. VITIELLO**

UE Projet professionnel « entraînement sportif » 15H00 de cours magistraux, 20H00 de travaux dirigés

Cours: Optimisation de la performance sportive

Filière: Licence Entraînement Sportif (3^{ème} année)

Responsable: J. HUBERSON et **D. VITIELLO**

UE Physiologie et sociologie du sport 6H00 de cours magistraux, 16H00 de travaux dirigés

Cours: Santé, exercice et entraînement

Filière: Licence Entraînement Sportif (3^{ème} année)

Responsable: A. FERRY

**2015-2016 MAÎTRE DE CONFÉRENCES, UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES,
UFR STAPS**

UE Sport 18H00 de cours magistraux et 24H00 de travaux dirigés

Cours: Méthodologie de l'entraînement physique et sportif

Filière: Master Entraînement Biologie Nutrition Santé (1^{ère} année)

Responsable: **D. VITIELLO**

UE Exercice et Nutrition 3H00 de cours magistraux

Cours: Performance et entraînement

Filière: Master Entraînement Biologie Nutrition Santé (1^{ère} année)

Responsable: M. BEAUDRY

UE Adaptations à l'exercice et aux conditions extrêmes 12H00 de cours magistraux

Cours: Hyperbarie et ambiance chaude

Filière: Master Entraînement Biologie Nutrition Santé (1^{ère} année)

Responsable: T. LAUNAY

UE Comportement et physiologie des grandes fonctions 36H00 de cours magistraux et 100H00 de travaux dirigés

Cours: Physiologie intégrative du corps humain

Filière: Licence (1^{ère} année)

Responsable: **D. VITIELLO**

UE Physiologie et sociologie du sport 6H00 de cours magistraux, 12H00 de travaux dirigés et 6H00 de travaux pratiques

Cours: Santé, exercice et entraînement

Filière: Licence Entraînement Sportif (3^{ème} année)

Responsable: A. FERRY

DU Nutrition et Activités Physiques et Sportives 3H00 de cours magistraux

Public: Entraîneurs, préparateurs physiques, nutritionnistes, médecins du sport

Responsable: P. NOIREZ et G. DACQUAY

**2014-2015 ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE À 100%,
UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER DE GRENOBLE, UFR APS**

UE Dimension scientifique 24H00 de cours magistraux et 126H00 de travaux dirigés (dont ≈ 10H00 de cours de soutien en physiologie) (essentiellement en « *pédagogie inversée* » en L1)

Cours: Physiologie et effort sportif (bioénergétique, fonction respiratoire et musculaire, physiologie cardio-vasculaire, digestion et nutrition du sportif, système urinaire et hydratation du sportif), vieillissement normal et pathologique, sciences et éducation à la santé par les APAS

Filière: Licence Sciences et Techniques des APS (1^{ère} et 3^{ème} année) et Master (1^{ère} année)

Responsables: H. BENOÎT, K. COUTURIER, P. FLORE

UE Dimension technologique 9H00 de travaux dirigés et 10H00 de travaux pratiques

Cours: Technologie de la condition physique (bioénergétique)

Filière: Licence Sciences et Techniques des APS (2^{ème} année)

Responsable: V. CHATÉ

UE Dimension professionnelle 5H00 de travaux pratiques

Cours: Suivi de réhabilitation en APA

Filière: Master Sciences et Techniques des APS (2^{ème} année)

Responsable: P. FLORE

STAGE 18H00 d'encadrement, de suivi de stage et de correction de mémoire

Filière: Master Sciences et Techniques des APS (1^{ère} année) : 6 étudiants de la filière « activités physiques adaptées-santé (APAS) ».

Responsables: A. BUTTARELLO, V. CHATÉ

**2010-2011 MONITEUR, UNIVERSITÉ D'AVIGNON, UFR SCIENCES,
DÉPARTEMENT STAPS**

UE Méthodologie 44H00 de travaux pratiques

Cours: Football

Filière: Licence Sciences et Techniques des APS (1^{ère} année)

Responsables: S. TANGUY, **D. VITIELLO**

UE Fondamentale 4H30 de cours magistraux, 4H30 de travaux dirigés et 1H30 de travaux pratiques

Cours: Physiologie générale/ Maturation neuromusculaire/ Fatigue centrale et périphérique/
Fatigue cardiaque

Filière: Licence Sciences et Techniques des APS (2^{ème} et 3^{ème} année)

Responsable: P. OBERT

UE optionnelle « entraînement sportif » 6H00 de cours magistraux, 3H30 travaux dirigés

Cours: Sciences de la Santé (cardiopathies, Traumatologie)

Filière: Licence Sciences et Techniques des APS (2^{ème} année)

Responsable: S NOTTIN

**2009-2010 MONITEUR, UNIVERSITÉ D'AVIGNON, UFR SCIENCES,
DÉPARTEMENT STAPS**

UE Méthodologie 6H00 de travaux dirigés, 48H00 de travaux pratiques

Cours: Football/ Physiologie générale- TP ECG/ Utilisation des substrats énergétiques/
Calorimétrie/ Spirométrie/ Mesures anthropologiques/ Relation théorie-pratique

Filière: Licence Sciences et Techniques des APS (1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} année)

Responsables: A. VINET, S. NOTTIN, **D. VITIELLO**

UE Fondamentale 3H00 de travaux dirigés

Cours: Physiologie du vieillissement/ Adaptation à l'exercice chronique

Filière: Licence Sciences et Techniques des APS (3^{ème} année)

Responsable: S. NOTTIN

UE optionnelle « entraînement sportif » 2H30 de cours magistraux, 4H00 travaux pratiques

Cours: Réponse à l'exercice aigu (calorimétrie, hérédité)

Filière: Licence Sciences et Techniques des APS (3^{ème} année)

Responsable: A. VINET

**2008-2009 MONITEUR, UNIVERSITÉ D'AVIGNON, UFR SCIENCES,
DÉPARTEMENT STAPS**

UE Méthodologie 9H00 de travaux dirigés, 44H00 de travaux pratiques

Cours: Football/ Physiologie générale- TP ECG/ Utilisation des substrats énergétiques/
Calorimétrie/ Spirométrie/ Relation théorie-pratique/ TP anaérobie-SRM/ Techniques
documentaires

Filière: Licence Sciences et Techniques des APS (1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} année)

Responsables: A. VINET, S. NOTTIN, **D. VITIELLO**

UE Fondamentale 3H30 de travaux dirigés

Cours: Physiologie du vieillissement/ Adaptation à l'exercice chronique

Filière: Licence Sciences et Techniques des APS (3^{ème} année)

Responsable: S. NOTTIN

UE optionnelle « entraînement sportif » 3H00 de cours magistraux, 3H00 de travaux pratiques, 1H30 de travaux pratiques

Cours: Réponse à l'exercice aigu (calorimétrie, hérédité)

Filière: Licence Sciences et Techniques des APS (3^{ème} année)

Responsable: A. VINET

**2007-2008 FORMATEUR, UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER DE GRENOBLE,
UFR APS**

Certificat Informatique et Internet (C2i) 60H00 de travaux dirigés

Filière: Licence 1^{ère} année

Module: U.E d'ouverture

Responsable: A. COGNE

BILAN DES ACTIVITÉS D'ENSEIGNEMENT

Années universitaires	Enseignements principaux	Heures (équivalent TD)
2017-2018	Sciences biologiques, entraînement, santé et stages (recherche et professionnel)	272
2016-2017	Sciences biologiques, entraînement, santé et stages (recherche et professionnel)	227
2015-2016	Sciences biologiques, entraînement, santé et stages (recherche et professionnel)	220
2014-2015	Sciences biologiques, santé et stage professionnel (activités physiques adaptées - santé)	192
2010-2011	Sciences biologiques et football	64
2009-2010	Sciences biologiques et football	64
2008-2009	Sciences biologiques et football	64
2007-2008	Formation C2i	60
	Total (équivalent TD)	1163

BILAN DES RESPONSABILITÉS PÉDAGOGIQUES

1) Enseignements

Années universitaires	Intitulés	Diplômes
2017-2018	Méthodologie de l'entraînement physique et sportif	Master 1 EBNS
2017-2018	Physiologie intégrative du corps humain, Optimisation de la performance (1) Biologie et comportement moteur de l'élève, Physiologie de l'exercice et de l'entraînement	Licence 1 et Licences 3 ES et EM* STAPS
2016-2017	Méthodologie de l'entraînement physique et sportif	Master 1 EBNS
2016-2017	Physiologie intégrative du corps humain, Optimisation de la performance (1) Biologie et comportement moteur de l'élève	Licence 1 et Licences 3 ES* et EM STAPS
2015-2016	Méthodologie de l'entraînement physique et sportif	Master 1 EBNS*
2015-2016	Physiologie intégrative du corps humain	Licence 1 STAPS
2010-2011	Football	Licence 1 STAPS
2009-2010	Football	Licence 1 STAPS
2008-2009	Football	Licence 1 STAPS

*EBNS : Entraînement, Biologie, Nutrition, Santé ; *EM = Education Motricité ; *ES = Entraînement Sportif

2) Unités d'enseignements (UE)

Années universitaires	Intitulés	Diplômes
2017-2018	Sport	Master 1 EBNS
2017-2018	Comportement et physiologie des grandes fonctions	L1 STAPS
2017-2018	Physiologie et psychologie du sport	L3 ES STAPS
2016-2017	Sport	Master 1 EBNS
2016-2017	Comportement et physiologie des grandes fonctions	L1 STAPS
2015-2016	Sport	Master 1 EBNS
2015-2016	Comportement et physiologie des grandes fonctions	L1 STAPS

Activités administratives

قلب

DEPUIS L'ANNÉE UNIVERSITAIRE 2016-2017

❖ **Directeur de la formation Licence, UFR STAPS, Université Paris Descartes (heures référentielles = 90h00)**

Cette responsabilité consiste notamment à :

- Réorganiser la maquette de formation Licence pour le quadriennal 2019-2023
- Être le pont entre la direction et l'administration + liaison webmaster
- Organiser et gérer les modalités de suivi des évaluations
- Présider le jury Licence (diplômes et examens)
- Organiser les réunions pédagogiques et établir les comptes rendus
- Organiser la rentrée L1/L2/L3
- Intervenir auprès dans la commission Parcoursup / bac antérieur / bac sortant / réorientation
- Fournir les recommandations alter PACES
- Organiser et intervenir dans les salons de l'étudiant
- Gérer les UE Optionnelles

- ✓ **Lauréat de l'appel à projet « pédagogie innovante 2017-2018 »** à l'Université Paris Descartes (Projet Vision STAPS : analyse vidéo et en réalité virtuelle du geste sportif)

ANNÉES UNIVERSITAIRES 2015-2016 ET 2016-2017

❖ **Responsable du semestre « rebond » en L1 (heures référentielles = 22h00) : 24 étudiants**

Cette responsabilité m'a permis de mettre en place un semestre aménagé pour les étudiants de L1 ne pouvant pas valider leur première année sans redoublement. L'objectif était de fournir du soutien et du tutorat aux étudiants ayant eu une moyenne comprise entre 6/20 et 8/20 au cours du premier semestre de leur première année de L1. Ainsi, l'objectif était d'aménager un programme à ces étudiants afin de rattraper les UE non validées au premier semestre en fin de première année de L1 (= soutien des étudiants) et de leur permettre de bien préparer les UE qu'ils n'avaient pas pu suivre au deuxième semestre de leur première année de L1 au cours de leur année de redoublement (= tutorat auprès des étudiants). Cela nécessitait l'allègement du programme en le répartissant sur 2 années (4 semestres) pour leur permettre de mieux réussir dans les UE leur posant problème. L'objectif final était de donner des outils à nos étudiants afin d'obtenir les ECTS leur permettant d'avancer plus rapidement dans leur formation en Licence tout en tentant de limiter l'abandon ou la validation de la L1 en 3 ans.

Pourquoi l'HDR ?

قلب

I-Capacité à concevoir, diriger, animer, coordonner des activités de recherche et d'encadrement d'étudiants

Depuis 2007, mon activité de chercheur s'est focalisée dans les domaines de la physiologie/physiopathologie cardiaque et de la physiologie de l'exercice physique à la fois chez l'Homme et chez l'animal. J'ai pu travailler dans des laboratoires reconnus en France dans le domaine de la bioénergétique au cours de mon Master (Inserm U1055 – LBFA, Grenoble, France) et dans le domaine de la physiologie cardiovasculaire à l'exercice au cours de ma thèse de doctorat (EA4278 – LAPEC, Avignon, France). J'ai également pu travailler dans différentes structures de renommées mondiales comme l'Institut de Cardiologie de Montréal (Canada) et l'Institut des Sciences du Sport de l'Université de Lausanne (Suisse) ou encore la Haute École de Santé de Vaud (Suisse) au cours de mes 2 postdoctorats dans lesquels j'ai été impliqué dans différents projets de recherche clinique portant notamment sur la transplantation cardiaque et l'insuffisance cardiaque. Un des points communs à ces différents projets de recherche est l'étude du rôle de l'exercice physique dans la modulation de ces pathologies dans le but d'améliorer soit la qualité de vie du patient, soit la réhabilitation du patient à l'effort. Enfin, ces différentes expériences de recherche m'ont également permis de développer des compétences dans le **management** car j'ai eu la chance de pouvoir **superviser des étudiants** pendant mon stage postdoctoral à Montréal, en tant qu'ATER à Grenoble et en tant que maître de conférences à Paris. Ainsi, grâce à mes 10 années d'expérience de recherche clinique et fondamentale dans les domaines de la physiopathologie cardiaque et des activités physiques et sportives, je souhaite continuer à poursuivre mes recherches en tant que maître de conférences habilité à diriger les recherches. Ce statut me permettra d'encadrer de manière officielle, légitime et avec tout mon enthousiasme, des étudiants en thèse, passionnés par la recherche, pour mener à bien des projets portant sur les domaines de la physiopathologie cardiaque et de l'exercice physique afin de découvrir et de déterminer de nouveaux mécanismes physiologiques impliqués dans la prévention des cardiopathies (*e.g.* ischémie cardiaque, cardiomyopathie dilatée, insuffisance cardiaque).

De manière plus précise, les différents projets de recherche dans lesquels j'ai pu être impliqué au cours de mon master et de mon doctorat m'ont principalement permis de **participer pleinement aux expérimentations** à la fois chez l'Homme et l'animal. Au cours de mon doctorat, j'ai également commencé à faire grandir mon expérience dans la **conception des activités de recherche** en concertation avec mon directeur de thèse afin de donner des suites logiques, originales et pertinentes aux résultats préliminaires que nous avons obtenus. Par exemple, après avoir démontré que les rats

ayant réalisé une course de 4h sur tapis roulant présentaient une baisse de fonction cardiaque globale de 30%, nous avons imaginé les différentes pistes de recherche possibles pour tenter de déterminer les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à cette fatigue cardiaque (*e.g.* stress oxydatif). C'est également en thèse que j'ai pu faire mes premières armes en termes d'écriture de **demande de financement** en tant que collaborateur (obtention de la bourse Cœur et Sport de 15000 euros, 2011). Ensuite, grâce à mon postdoctorat et à ma fonction actuelle de maître de conférences, j'ai pu acquérir de l'**expérience en termes d'encadrement d'étudiants (M1, M2 et doctorat) et de direction des activités de recherche**. En effet, au cours de mon postdoctorat à Montréal, j'ai pu former et encadrer Madame Diana Chaar sur différentes techniques expérimentales (*e.g.* ELISA, isolement des neutrophiles humains, cytométrie en flux) et sur les activités de recherche faisant suite au travail que j'avais réalisé avant mon départ pour la France. Toujours au sein de l'Institut de Cardiologie de Montréal, j'ai pu **concevoir et animer** le développement d'une méthodologie permettant de compter le nombre de microvésicules dérivées des neutrophiles dans différentes conditions (*i.e.* basale et stimulation par des agonistes pro-inflammatoires et pro-angiogéniques) par cytométrie en flux. La suite de ce travail a représenté une partie du travail de thèse de Madame Chaar. De plus, au cours de mes deux postdoctorats (Canada et Suisse), j'ai pu **rédiger différentes demandes de financement**. Une demande avait abouti à un financement de 30000 dollars canadiens (partenariat Inserm/FRQS, 2013) et une autre avait été classée parmi les 5 axes de priorité de recherche scientifique par le comité d'experts (Fonds National Suisse de la recherche scientifique (FNS), 2014). Malheureusement, cela n'a pas suffi pour obtenir le financement demandé mais étant donné les commentaires plutôt encourageants des experts, nous avons décidé de réviser le projet et de le déposer à nouveau au FNS en 2015. Le financement n'a malheureusement pas été acquis non plus. Néanmoins, grâce à ces expériences j'ai pu acquérir une certaine compétence dans l'écriture des demandes de financement. Par ailleurs, depuis mon recrutement en tant que maître de conférences à l'UFR STAPS de l'Université Paris Descartes en Septembre 2015, j'ai déjà pu **encadrer plusieurs étudiants** de M1 et de M2 dont Mr Yvan Trzaskus et Mme Amira Meziani avec lesquels nous avons rédigé et publié un article dans la revue internationale *Canadian Journal of Cardiology* en Mars 2017. Cet article portait sur la cardiomyopathie induite par une surcharge en fer causée par la délétion du gène *HFE*. En outre, depuis fin 2015, j'ai initié une collaboration avec le Professeur Leila Rouabah de l'Université de Constantine 1, Algérie, avec laquelle j'ai la chance et l'honneur de **co-encadrer** Mme Hamida Bouhenni dans la réalisation de son **travail de thèse** portant sur le syndrome métabolique chez des adolescents algériens. Cette collaboration m'a permis d'encadrer Mme Bouhenni au cours d'expériences de dosages sanguins (*e.g.* acide urique, leptine) et de diriger le travail de rédaction de

deux articles scientifiques récemment acceptés pour publication dans la revue *International Journal of Adolescent Health and Medicine*.

Enfin, grâce à une dernière collaboration initiée en 2016 avec le Pr Arnaud Ferry (UFR STAPS, Université Paris Descartes) et le Pr Onnik Agbulut (UFR SV, Sorbonne Université), j'ai pu participer à un projet de recherche visant à déterminer le rôle de l'exercice physique volontaire sur la prévention du remodelage tissulaire cardiaque dans un modèle de cardiomyopathie dilatée chez la souris. Cette collaboration m'a permis de **co-diriger l'écriture d'un article scientifique** qui a été récemment accepté pour publication dans la revue internationale *Frontiers in Physiology*. Par ailleurs, en 2017, la collaboration avec le Pr Agbulut et le Dr Rouis m'a permis de participer à la rédaction d'une demande de financement et à l'**obtention d'un financement de 95000 euros** auprès de la Fondation de France (projet DDS Cardio 2017).

En résumé, mes différentes expériences de recherche en France et à l'étranger m'ont permis de développer des compétences en termes de conception, d'animation, d'encadrement d'étudiants et de direction des activités de recherche dans les domaines de la physiopathologie cardiaque et de la physiologie de l'exercice physique. De plus, mes expériences de recherche translationnelle (Homme/animal) à la fois en thèse et au cours de mon postdoctorat au Canada m'ont permis de développer des compétences dans les domaines cliniques et fondamentaux. Enfin, mes différentes activités m'ont permis de réaliser des collaborations productives entre différents acteurs de la santé dont les cardiologues, les infirmiers, les chercheurs et enfin les patients souffrant de différentes cardiopathies. Ainsi, je suis convaincu que ces différentes compétences me permettront d'encadrer et de diriger efficacement mes futurs étudiants en thèse pour pouvoir réaliser des projets de recherche originaux dans la suite de ma carrière.

II-Projet et perspectives de recherche

Mon objectif professionnel est à présent de devenir Professeur des Universités. Cet objectif fait écho à mes ambitions personnelles de pouvoir, dans le futur, diriger une équipe de recherche focalisant son travail autour de l'activité physique, associée aux nouvelles biothérapies, afin de déterminer les mécanismes physiologiques impliqués dans la prévention de l'insuffisance cardiaque.

-Résumé du projet de recherche :

Le projet de recherche que je souhaite mener après l'obtention de mon HDR s'intitule « Activité physique, Mitochondrie et Biothérapies au cœur de la lutte contre l'insuffisance cardiaque – Projet « *ACTIMBIO-CARDE* » et se découpe en deux volets.

Le volet 1 s'intéressera à définir des voies de signalisation impliquées dans la dysfonction des mitochondries cardiaques qui représente une des causes majeures de survenue de l'insuffisance cardiaque. Après avoir défini ces voies à l'étage moléculaire et génétique, les travaux complémentaires de ce premier volet nous permettront de déterminer le rôle de l'activité physique dans la modulation de la fonction des mitochondries cardiaques. A plus long terme, l'objectif des travaux sera de déterminer des cibles thérapeutiques et des modalités de pratique physique précises afin de lutter contre la survenue de l'insuffisance cardiaque chez l'Homme et plus particulièrement l'insuffisance cardiaque diastolique. Ce premier volet se verra translationnel en réalisant des expériences chez le rongeur mais également chez l'Homme.

Le volet 2 s'intéressera à identifier de nouvelles biothérapies en lien avec les microvésicules dérivées de différents types cellulaires (*e.g.* plaquettes, neutrophiles, cellules endothéliales) afin de lutter contre la survenue de l'insuffisance cardiaque induite par des dysfonctions mitochondriales. Après avoir identifié ces biothérapies, les travaux complémentaires de ce deuxième volet nous permettront de déterminer le rôle de l'activité physique dans l'amplification ou non de l'effet de ces biothérapies sur la fonction mitochondriale cardiaque et plus globalement sur la fonction cardiaque. A plus long terme, l'objectif des travaux sera d'élaborer des biothérapies efficaces et de définir des stratégies pour la pratique d'une activité physique afin de lutter contre la survenue de l'insuffisance cardiaque diastolique chez l'Homme.

A) Revue de la littérature scientifique

1) Activité physique et insuffisance cardiaque

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, l'activité physique s'entend de tout mouvement corporel produit par les muscles qui requiert une dépense d'énergie (http://www.who.int/topics/physical_activity/fr/). Caspersen et *al.*, avaient également précisé que l'activité physique requiert une dépense d'énergie que l'on définit en kilocalories et qui varie de basse à haute au cours de l'activité. Par ailleurs, ces auteurs ont aussi rapporté une corrélation positive entre le niveau d'activité physique et la condition physique des sujets ¹.

L'insuffisance cardiaque se définit comme un syndrome clinique complexe résultant de toutes les altérations structurales ou fonctionnelles du remplissage ventriculaire ou de l'éjection sanguine. Les principales manifestations cliniques de ce syndrome sont des dyspnées et de la fatigue qui peuvent notamment engendrer des intolérances à l'exercice physique. De plus, même si les désordres menant à l'insuffisance cardiaque sont multiples (*e.g.* problèmes au niveau du myocarde, de l'endocarde, des valves), la majorité des patients avec insuffisance cardiaque présentent une dysfonction myocardique du ventricule gauche. Par ailleurs, comme la majorité des patients avec insuffisance cardiaque présentent des défaillances systoliques et diastoliques, deux grandes formes de caractérisation de ce syndrome clinique ont été définies : on parle aujourd'hui d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (fraction d'éjection : $> 40\%$ à $\geq 55\%$) (*i.e.* insuffisance cardiaque diastolique) ou réduite (fraction d'éjection : $\leq 35-40\%$) (*i.e.* insuffisance cardiaque systolique) ². **En outre, l'insuffisance cardiaque diastolique n'a pas à ce jour de traitement pharmacologique efficace. De plus, il n'existe pas de définition précise de sa physiopathologie. Elle touche pourtant la moitié des patients avec insuffisance cardiaque.** Enfin, afin de classer la sévérité de ce syndrome en rapport avec les atteintes fonctionnelles, il existe 4 stades allant de l'atteinte la moins sévère (NYHA I \approx pas de limitation à la pratique d'une activité physique et pas d'atteintes structurales) à la plus sévère (NYHA IV \approx transplantation indispensable).

En France, en 2009, la prévalence de l'insuffisance cardiaque était de 2.3% soit environ 1130000 personnes. Cette prévalence augmentait à 15% pour des sujets âgés >85 ans ³. Cette même année, 152601 hospitalisations ont été réalisées sur des patients avec insuffisance cardiaque dans la population française bénéficiant du régime général de l'assurance maladie ⁴. Aux Etats-Unis, en 2009, le risque de développer une insuffisance cardiaque au cours de la vie est de 20% pour des personnes âgées de 40 ans et plus ⁵. L'incidence de ce syndrome était de 650000 et touchait en 2013 environ 5000000 de personnes ⁶. La mortalité liée à l'insuffisance cardiaque demeure importante malgré l'amélioration de la prise en charge des patients et atteint environ 50% dans les 3 à 5 ans post diagnostic en France comme aux États-Unis ⁷. **Il est donc extrêmement important de trouver d'autres thérapies et d'autres formes de prise en charge des patients afin de diminuer l'impact de l'insuffisance**

cardiaque et notamment l'insuffisance cardiaque diastolique sur la santé des populations et sur le budget des pays (≈ 1 milliard € / an en France selon l'enquête CNAM 2012 et 30 milliards \$ / an aux États-Unis).

De nos jours, il existe un consensus dans la littérature scientifique concernant l'**effet bénéfique d'une pratique régulière d'une activité physique sur la santé cardiovasculaire**. Cela se traduit par une diminution de la mortalité due à des pathologies cardiovasculaires, et ce, d'autant plus que l'intensité de pratique est élevée⁸. Parmi les effets bénéfiques de l'activité physique sur les patients, on peut noter une augmentation du temps de pratique, de la consommation maximale d'oxygène, du débit cardiaque pic et de repos, de la perfusion myocardique, de la fraction d'éjection, du débit sanguin local au niveau des jambes à l'effort, de la fonction endothéliale, de la force de contraction musculaire volontaire et une diminution des dyspnées d'effort⁹.

Cependant, malgré les avancées dans le domaine en matière de programmation d'activité physique auprès de patients avec insuffisance cardiaque diastolique, un challenge important demeure à savoir, quelle forme d'activité physique (*i.e.* quelle intensité ? quelle durée ? quel volume ? continue ? fractionnée ? en aérobie ? en résistance ?) Pour quel type de patient ?

L'ambition de ce projet de recherche est, à long terme, de tenter d'apporter un maximum de réponses à ces questions en focalisant les travaux sur l'impact d'une activité physique dans la prévention de l'insuffisance cardiaque induite par des dysfonctions mitochondriales.

2) Activité physique et fonction mitochondriale myocardique

Le cœur est parmi les organes du corps humain, celui qui est probablement le plus oxydatif. De par son fonctionnement en continu étalé sur toute une vie, avec une moyenne de 100000 battements par jour, le myocarde puise son énergie exclusivement grâce à l'oxydation de ses substrats énergétiques (dans l'ordre d'importance : acides gras, lactate et glucides) afin de générer assez d'ATP pour sa contraction (≈ 5kg d'ATP par jour). Il n'est donc pas étonnant de voir que la quantité de mitochondries dans le tissu myocardique est très importante (≈30-35% du volume d'un cardiomyocyte)¹⁰.

La mitochondrie est un organite essentiel à la production d'ATP pour satisfaire les besoins énergétiques gigantesques du myocarde. La consommation en oxygène au niveau du myocarde représente environ 10% de la consommation d'oxygène totale de l'organisme et quasiment l'intégralité de l'ATP consommée au niveau myocardique est produite par les mitochondries à travers la

phosphorylation oxydative ¹¹. Environ 1/3 de la production d'ATP mitochondriale au niveau du myocarde serait utilisé pour assurer le transport d'électrolytes et de métabolites entre la mitochondrie, le réticulum sarcoplasmique et le sarcolemme des fibres myocardiques et les 2/3 restants seraient utilisés pour assurer la contraction des fibres myocardiques ¹².

Depuis une décennie, la pratique régulière d'une activité physique a émergé comme une réelle stratégie thérapeutique non-pharmacologique alternative dans la prévention globale des pathologies cardiovasculaires et comme une prévention secondaire de l'insuffisance cardiaque ¹³⁻¹⁸. Des études menées chez des patients avec insuffisance cardiaque de différentes étiologies (*i.e.* infarctus, cardiomyopathies ischémiques, cardiomyopathie dilatée) ont démontré une amélioration de la fonction cardiaque et de la qualité de vie de ces patients après 2 à 6 mois de programme de réhabilitation à l'effort ¹⁹⁻²¹. Ces résultats ont été confortés par l'étude HF-ACTION multi-centre, randomisée, contrôlée, menée auprès de plus de 2000 patients avec insuffisance cardiaque ²². Cette étude a notamment démontré qu'une activité physique régulière réduisait le risque de mortalité cardiovasculaire et le nombre d'hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque. De plus, il semblerait que l'entraînement en endurance favorise une augmentation de la pression partielle en oxygène au niveau de la microcirculation musculaire squelettique ce qui réduirait en partie l'intolérance à l'effort des patients avec insuffisance cardiaque ²³. Par ailleurs, il a été démontré qu'un entraînement localisé des quadriceps de 8 semaines permettait d'augmenter le nombre de capillaires sanguins par fibre musculaire, la densité des mitochondries dans le tissu musculaire et le pic de consommation d'oxygène de patients avec insuffisance cardiaque ²⁴. Ceci représente une alternative intéressante d'activité physique par rapport aux activités sollicitant l'ensemble des membres de l'organisme. Toutes ces études menées chez l'Homme tendent à montrer un **effet bénéfique d'une activité physique régulière dans l'amélioration de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie des patients** avec insuffisance cardiaque notamment à travers l'amélioration de la fonction musculaire squelettique. Néanmoins, ce **constat est à nuancer** car d'autres études menées chez des patients avec insuffisance cardiaque ont rapporté une diminution de la réserve cardiovasculaire entraînant une intolérance à l'effort et particulièrement chez les patients dont la fréquence cardiaque avait du mal à se stabiliser à la suite d'un effort de courte durée ^{25,26}. D'autres auteurs ont démontré qu'un programme d'entraînement en endurance de 4 semaines des muscles fléchisseurs du poignet n'a pas favorisé une augmentation de la capacité oxydative des muscles suggérant une altération de la biogénèse mitochondriale ²⁷. Ces différents résultats pourraient s'expliquer par la variabilité des activités physiques réalisées en termes d'intensité et de durée mais également de par l'hétérogénéité des populations étudiées (*i.e.* nombre

d'études comprenant des patients avec insuffisance cardiaque diastolique < à celles avec insuffisance cardiaque systolique).

En outre, les mécanismes physiologiques potentiellement impliqués dans les effets bénéfiques d'une activité physique régulière sur l'insuffisance cardiaque ne sont pas complètement élucidés chez l'Homme et encore moins dans le cadre de l'insuffisance cardiaque diastolique. De plus, l'investigation du rôle d'une dysfonction mitochondriale cardiaque chez l'Homme dans la survenue de l'insuffisance cardiaque est rendue difficile par la disponibilité du tissu cardiaque et par les différents traitements pharmacologiques fréquemment utilisés dans ce contexte pathologique comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les statines qui modulent fortement la fonction mitochondriale (*i.e.* respectivement en la préservant ²⁸ et en l'altérant ²⁹). Des études récentes menées chez l'animal ont permis de montrer qu'une activité physique volontaire de course dans une roue pratiquée pendant 56 jours améliorerait la fonction cardiaque et augmentait la distance parcourue dans la roue sans variation de la fonction mitochondriale (*i.e.* évaluée dans le muscle *soleus*) dans un modèle murin d'insuffisance cardiaque chronique induite par une surexpression cardiaque-spécifique de la protéine G_qα ³⁰. **Cependant, qu'en est-il des effets de l'activité physique régulière sur la fonction mitochondriale cardiaque ? Aujourd'hui il est difficile de répondre à cette question et encore plus dans le contexte de l'activité physique comme adjuvant thérapeutique de l'insuffisance cardiaque.** Néanmoins un nombre très limité d'études ont montré une hypertrophie des mitochondries ³¹, une baisse de la production de peroxyde d'hydrogène et de l'activité de la superoxyde dismutase à manganèse ³² et une baisse de l'activité de la monoamine oxydase A dans des mitochondries isolées de cœur de rats et de souris ³³ après des activités physiques d'endurance. Ces résultats laissent à penser que cette forme d'activité physique augmenterait la biogénèse mitochondriale et améliorerait le profil oxydatif des mitochondries.

Enfin, Del Torto *et al.*, ont récemment démontré que plus les patients étaient à des stades avancés de l'insuffisance cardiaque et plus ils présentaient des limitations à l'effort dues notamment à une diminution de leur pic de consommation d'oxygène ³⁴. **Ce dernier résultat suggère une potentielle implication d'une altération de la fonction mitochondriale au niveau myocardique dans l'augmentation de la sévérité de l'insuffisance cardiaque.**

3) Dysfonction mitochondriale et insuffisance cardiaque

En parallèle de son activité centrale dans le métabolisme énergétique du cœur, la mitochondrie produit également des radicaux libres dérivés de l'oxygène.

Dans des **conditions physiologiques**, ce **stress oxydatif** (*i.e.* production d'anion superoxyde et formation de peroxyde d'hydrogène), provenant principalement de la phosphorylation oxydative au niveau des crêtes mitochondriales, peut **moduler la fonction cardiaque** en agissant directement sur des **voies de signalisations cellulaires** comme l'induction de la relaxation des cellules musculaires lisses coronaires^{35,36} ou l'activation des récepteurs à ryanodine cardiaque³⁷. Plus récemment, il a été rapporté que la production d'un stress oxydatif mitochondrial basal entraîne une phosphorylation de la kinase mitochondriale *ERK* (*i.e.* enzyme impliquée dans le pré-conditionnement des cardiomyocytes ventriculaires) à une température de 16°C offrant une protection contre l'ischémie/reperfusion³⁸. Par ailleurs, il a été démontré qu'un stress oxydatif physiologique induit par la S-nitrosylation de la sous-unité ND3 du complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale protège le cardiomyocyte d'un stress ischémique³⁹.

Dans le cas où la **production de radicaux libres dépasse les capacités antioxydantes** d'un tissu, le stress oxydatif engendre des **dommages** parfois irréversibles. Ce cas de figure est souvent présent en **condition pathologique**. Teshima Y et *al.*, ont rapporté que la mitochondrie est une source de production majeure de radicaux libres dérivés de l'oxygène dans le myocarde de patients diabétiques⁴⁰. Par conséquent, la génération d'un stress oxydatif important au niveau myocardique est en partie responsable de la détérioration des fonctions cardiaques de ces patients. Par ailleurs, Yang et *al.*, ont rapporté que la mitochondrie est un organite intervenant dans l'homéostasie ionique au niveau des cardiomyocytes (*i.e.* Ca²⁺, K⁺, Na⁺) et qu'une dysfonction mitochondriale pourrait être, de ce point de vue, responsable de la survenue d'arythmies potentiellement impliquées dans le développement de l'insuffisance cardiaque à long terme⁴¹. Enfin, Kuroda et *al.*, ont démontré que le stress oxydant provenant de la mitochondrie (*i.e.* *Nox4*) entraîne des dommages au niveau de la chaîne respiratoire et une baisse du contenu en ADN mitochondrial dans un modèle murin d'hypertrophie cardiaque induite par une surcharge de pression⁴².

Une revue récente a mis en lumière un postulat selon lequel, la baisse de la production d'ATP induite par une **dysfonction mitochondriale** au niveau cardiaque engendre un **déséquilibre énergétique au sein du myocarde** (*i.e.* baisse ATP, phosphocréatine ou rapport phosphocréatine/ATP) qui serait un des mécanismes physiopathologiques majeurs impliqués dans le développement de l'**insuffisance cardiaque**⁴³. De plus, des études^{44,45} menées sur des modèles animaux (*i.e.* chien et guinea-pig) d'insuffisance cardiaque^{44,45} et chez l'Homme⁴⁶ ont rapporté une altération de la **biogénèse mitochondriale**, une fragmentation et un gonflement des mitochondries ainsi qu'une hyperplasie. Chez l'animal la conclusion globale des différentes études est une **downregulation progressive de *PGC1α*** (*Peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1alpha*) avec la **sévérité de**

l'insuffisance cardiaque ⁴⁷. Cependant, chez l'Homme les résultats sont plus contrastés concernant l'influence d'une baisse de la biogénèse mitochondriale sur le développement de l'insuffisance cardiaque avec des études montrant soit un niveau normal du contenu en ADN mitochondrial au niveau cardiaque ⁴⁸, soit une baisse de la densité mitochondriale au niveau du muscle squelettique de patients avec insuffisance cardiaque ⁴⁹. **Ainsi, le mécanisme physiopathologique induisant la baisse progressive de la voie de signalisation de PGC1 α avec le développement de l'insuffisance cardiaque demeure non connu. Ceci est un point déterminant étant donné le rôle majeur de PGC1 α dans la biogénèse mitochondriale.**

Par ailleurs, la fonction mitochondriale est altérée avec le développement de la pathologie. En effet, chez l'Homme ^{50,51} et chez le chien ⁵², il a été démontré que la dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale augmente avec le développement de l'insuffisance cardiaque. La cause de cette dysfonction a été attribuée à une baisse globale de la densité mitochondriale intracellulaire. De plus, il est important de connaître plus spécifiquement d'où provient la dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale. En effet, dans un modèle d'insuffisance cardiaque induite par une cardiomyopathie dystrophique chez le hamster, il a été rapporté que seules les mitochondries de la région péri-nucléaire du cardiomyocyte présentaient des dysfonctions au niveau des complexes I et II ⁵³. En revanche, dans un modèle canin d'insuffisance cardiaque induite par des micro-embolismes coronariens, il a été rapporté que les mitochondries intermyofibrillaires et sous-sarcolemmales cardiaques présentaient des dysfonctions au niveau des complexes I, III et IV ⁵⁴. De ce fait, on se rend compte de l'impact direct de la fonction mitochondriale sur la bioénergétique du cœur et donc dans le développement de l'insuffisance cardiaque en cas de dysfonction. **Ainsi, il sera important de déterminer les causes précises des dysfonctions mitochondriales dans nos modèles animaux d'insuffisance cardiaque** (cf. point B) ; Modèles expérimentaux, hypothèses, objectifs et perspectives de recherche) en analysant les **mécanismes physiopathologiques** sous-jacents de manière **régionalisée au sein des deux populations de mitochondries** (*i.e.* intermyofibrillaire et sous-sarcolemmale). Sous cet angle, on peut également penser que les dysfonctions myocardiques pourraient être plus ou moins importantes en fonction de la région du cœur investiguée et notamment entre le ventricule droit et le ventricule gauche ou entre la région septale et la région latérale. Il sera alors important d'**analyser la fonction mitochondriale dans ces différentes régions du cœur** pour affiner la description des mécanismes physiopathologiques et tenter de définir des **cibles thérapeutiques précises**.

4) Biothérapies, microvésicules et insuffisance cardiaque

Malgré les récentes avancées pharmacologiques et technologiques dans le domaine des pathologies cardiovasculaires, la seule option de traitement contre les formes sévères d'insuffisance cardiaque chez l'Homme est la transplantation cardiaque avec les différents problèmes de rejet de greffe que cet acte entraîne. Ainsi, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont émergé comme les thérapies cellulaires et l'utilisation de la **bio-ingénierie pour élaborer des biomatériaux** favorisant la régénération tissulaire du myocarde ou le remplacement du tissu lésé. Ces différents points représentent les nouvelles biothérapies dans le contexte de l'insuffisance cardiaque. De plus, étant donné que le tissu myocardique n'a pas la faculté de croître facilement une fois mature⁵⁵, le tissu lésé est souvent remplacé par du tissu fibreux non fonctionnel. On entrevoit ici tout le **potentiel thérapeutique** de l'utilisation des biomatériaux dans le traitement de l'**insuffisance cardiaque**.

Bien que certaines études ont démontré des aspects pertinents de l'utilisation de **biomatériaux cellularisés** par des cardiomyocytes ou des cellules endothéliales dérivés de cellules souches humaines pluripotentes tentant de mimer le tissu myocardique⁵⁶⁻⁶³, de nombreux paramètres restent encore à être contrôlés pour **limiter les réactions inflammatoires et les réponses immunitaires** lors de la greffe de ce tissu artificiel sur le myocarde.

Depuis une quinzaine d'années, il y a eu un engouement dans le monde scientifique pour l'étude des **microvésicules dérivées de différents types cellulaires** qui représentent une nouvelle forme de communication au sein de l'organisme. Les microvésicules sont définies comme des petites particules de diamètres compris entre 0.1 et 1 μm et sont libérées dans la circulation sanguine par un bourgeonnement au niveau de la membrane des cellules parentes lors d'une activation ou d'une apoptose cellulaire⁶⁴. Il a été démontré qu'elles pouvaient provenir de différents types cellulaires comme les plaquettes, l'endothélium et les neutrophiles de par la présence de marqueurs cellulaires originels sur leur membrane⁶⁵. Par ailleurs, les **microvésicules sont présentes dans le plasma de sujets sains** et leur libération est **augmentée en situation pathologique** comme les pathologies coronariennes, le diabète ou l'athérosclérose^{66,67}. La libération de microvésicules dérivées des plaquettes et des leucocytes dont les neutrophiles est notamment augmentée dans le cadre de l'insuffisance cardiaque. Cette libération est également **augmentée à la suite de différents types d'activités physiques**. En effet, il a été démontré qu'un exercice épuisant (*i.e.* 85% de la fréquence cardiaque maximale ou test d'effort maximal ou supramaximal sur ergocycle) entraîne une augmentation de la concentration plasmatique en microvésicules dérivées des plaquettes, des cellules endothéliales et des neutrophiles chez l'Homme⁶⁸⁻⁷¹. Il a également été rapporté une augmentation de la concentration plasmatique des microvésicules dérivées des cellules endothéliales et des monocytes

après un effort endurant intense de pédalage (*i.e.* 80% de la puissance maximale aérobie pendant 1h30) chez l'Homme ⁷². Ces auteurs ont également démontré que l'entraînement permettait une élimination plus rapide des microvésicules dérivées des plaquettes ayant un profil pro-coagulant. De plus, il a été démontré qu'un programme d'activité physique de 6 mois (*i.e.* 3 séances par semaine de 40 minutes de pédalage sur ergocycle à 65% de la fréquence cardiaque maximale) réduisait la concentration totale de microvésicules dérivées des cellules endothéliales chez des sujets pré-hypertendus ⁷³. Enfin, ces auteurs ont montré, *in vitro*, que cette réduction pouvait être en lien avec l'augmentation de la biogénèse mitochondriale au sein des cellules endothéliales.

En résumé, les récents résultats issus de ces dernières études montrent que l'activité physique intense et d'endurance module la libération des microvésicules dérivées des plaquettes, des leucocytes et des cellules endothéliales. Cependant les effets de ces microvésicules ne sont encore pas complètement compris. On pourrait penser que les **microvésicules libérées en grande quantité après un exercice physique** pourraient avoir des effets potentiellement intéressants qui seraient en partie responsables de **l'effet globalement bénéfique** d'une activité physique régulière sur la **santé cardiovasculaire**. En effet, il a été démontré *in vitro* que certaines microvésicules (*i.e.* dérivées des plaquettes et des cellules endothéliales) à des concentrations différentes peuvent avoir un rôle pro- ou anti-angiogénique ⁷⁴. Il a également été démontré que des microvésicules dérivées des neutrophiles ont des effets anti-inflammatoires ^{75,76}. De plus, comme précisé plus tôt, l'entraînement en endurance favoriserait l'élimination plus rapide des microvésicules dérivées des plaquettes ayant un profil pro-coagulant ⁷². **Ainsi, le potentiel thérapeutique de ces microvésicules pourrait être suggéré dans le cadre de l'insuffisance cardiaque diastolique.**

B) Modèles expérimentaux, hypothèses, objectifs et perspectives de recherche

➤ Premier volet du projet

Modèles expérimentaux de l'insuffisance cardiaque diastolique

À présent, il est important de définir avec quels modèles d'insuffisance cardiaque nous allons travailler pour réaliser le projet car les causes menant à l'insuffisance cardiaque sont multiples (*e.g.* cardiomyopathies ischémiques, non-ischémiques, problèmes de valves) ainsi que les mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

1) Modèle de cardiomyopathie dilatée non-ischémique (*αMHC-MerCreMer:Sf/Sf*)

Grâce à la collaboration que j'ai pu initier avec le Professeur Agbulut, nous aurons la possibilité de travailler sur un modèle d'insuffisance cardiaque élaboré puis validé au sein de l'UMR 8256-B2A^{77,78}. Brièvement, la cardiomyopathie puis le développement de l'insuffisance cardiaque diastolique (*i.e.* fraction d'éjection préservée des souris mutantes de 2 mois $\approx 60\%$ vs. $\approx 80\%$ pour les souris sauvages de même âge) en 8-10 semaines dans ce modèle sont dus à l'invalidation du facteur de transcription *SRF* (*i.e.* *Serum Response Factor*) induite par une injection de tamoxifène de 20 mg/kg/jour pendant 3 jours consécutifs. Ce facteur de transcription est notamment un des régulateurs majeurs de l'expression des gènes au niveau du cœur qui est fortement réprimé en cas de défaillance cardiaque^{79,80}.

Pourquoi ce modèle ?

Les cardiomyopathies représentent la première cause mondiale du développement de l'insuffisance cardiaque⁸¹. Parmi les différentes cardiomyopathies, les cardiomyopathies dilatées non-ischémiques sont les pathologies les plus fréquemment impliquées dans le développement de l'insuffisance cardiaque et particulièrement auprès d'adultes relativement jeunes^{81,82}. Malgré certaines avancées dans le traitement des cardiomyopathies dilatées ischémiques (*i.e.* revascularisation, réparation des valves), l'évolution de la pathologie vers l'insuffisance cardiaque persiste. Le seul traitement actuel dans les cas de pathologies avancées est la transplantation cardiaque⁸³. De plus, **les patients avec cardiomyopathie dilatée seraient plus à même de développer une insuffisance cardiaque diastolique** car il a été rapporté une certaine rigidité myocardique qui serait due à une diminution de la forme COMPLIANTE de la titine myocardique (*i.e.* *N2BA*)⁸⁴, à une S-glutathionylation de la protéine de transport de la myosine cardiaque (*i.e.* *MYBP-C*)⁸⁵, à une dégradation de la matrice extracellulaire myocardique prononcée causée par une modification de l'activité des métalloprotéinases (*i.e.* *MMP*)⁸⁶ et à la présence de fibrose interstitielle⁸⁷ chez ces patients.

Hypothèses et objectifs de travail avec ce modèle

L'enjeu de ce travail est double. Il sera intéressant d'identifier les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de cette pathologie et également de déterminer de nouveaux traitements pour limiter ou prévenir le développement de l'insuffisance cardiaque diastolique induite par cette forme de cardiomyopathie.

- Premièrement, nous avons de bonnes chances de penser que des dysfonctions mitochondriales pourraient être un des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de la cardiomyopathie dilatée non-ischémique étant donné que ces dysfonctions sont fréquemment retrouvées chez des enfants et des patients atteints de cardiomyopathies dilatées^{88,89}. Des données préliminaires de mon travail mené en collaboration avec le Professeur Ferry et le Professeur Agbulut montrent que l'inactivation de *SRF* entraîne notamment une baisse de l'expression des gènes codants pour *PGC1 α* et de *TFAM* (*Transcription Factor of Activated Mitochondria*) dans le tissu myocardique de souris. Ces résultats suggèrent une implication de la baisse de la biogénèse mitochondriale et de l'activité de transcription au niveau mitochondriale dans la survenue de l'insuffisance cardiaque induite par l'inactivation de *SRF* chez la souris (article récemment accepté pour publication dans *Front Physiol*). **L'objectif, ici, sera d'analyser la respiration mitochondriale et de déterminer par PCR les différents gènes cibles qui pourraient être affectés (e.g. *TFAM*, *VDAC1*, *ACO2*, *NRF 1/2*, *SDHA*, *CS*).**

- Deuxièmement, nous émettons l'hypothèse que l'activité physique pourrait avoir un grand rôle à jouer dans le traitement de l'insuffisance cardiaque diastolique. En effet, une étude récente a démontré que 12 semaines de réhabilitation ont permis d'améliorer la fonction cardiaque de patients avec insuffisance cardiaque dont la cause était une cardiomyopathie dilatée non-ischémique⁹⁰. Cet effet bénéfique avait également été rapporté antérieurement après 8 semaines d'exercice sur cyclo-ergomètre chez le même type de patients⁹¹. Cependant, les mécanismes cellulaires et moléculaires de ces effets ne sont pas clairement identifiés à ce jour. Une première piste pourrait être là encore la mitochondrie. En effet, des données préliminaires de notre équipe montrent notamment une augmentation de l'expression de *PGC1 α* , de *VDAC1* (*i.e. Voltage-Dependent Anion-selective Channel 1*) et de l'*ACO2* (*i.e. aconitase mitochondriale*) dans le tissu myocardique après 4 semaines d'activité volontaire de course dans une roue chez la souris α MHC-MerCreMer:Sf/Sf. Ces résultats suggèrent que ce type d'activité physique a été suffisant pour améliorer la fonction mitochondriale et la biogénèse mitochondriale dans un modèle murin d'insuffisance cardiaque diastolique induite par une cardiomyopathie dilatée non-ischémique créée par une inactivation de *SRF*. **L'objectif, ici, sera de préciser l'effet de cette activité physique volontaire sur la biogénèse mitochondriale par une analyse PCR des différents gènes codant pour des protéines impliquées dans ce phénomène (e.g. *CaMKIV*, *AMPK*, *SIRT1*, *EER α* , *C-EPB α*) et de faire une analyse métabolomique (*i.e. ATP*, *ADP*, *AMP*, *Pi*) par RMN afin d'avoir une image précise de la bioénergétique mitochondriale cardiaque.**

Perspectives de recherche avec ce modèle expérimental

Une des premières perspectives de travail serait de réaliser les mêmes mesures d'expressions géniques dans différentes régions du cœur (ventricules / oreillettes / septum / paroi latérale). Ensuite, nous réaliserons une mesure de la fonction respiratoire mitochondriale en temps réel sur des mitochondries au sein de fibres myocardiques perméabilisées avec l'analyseur Agilent Seahorse XFe24. Une mesure de la fonction respiratoire sera également réalisée en parallèle sur des mitochondries intermyofibrillaires et sous-sarcolemmales. Cette perspective aura pour objectif de préciser et régionaliser l'analyse de la fonction mitochondriale dans notre modèle murin d'insuffisance cardiaque diastolique et de déterminer précisément les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Pour aller plus loin dans l'analyse des mécanismes physiopathologiques impliquant la mitochondrie dans la survenue de l'insuffisance cardiaque diastolique, une autre perspective de travail serait de mesurer l'expression d'une protéine mitochondriale dont la fonction n'est pas encore complètement définie à ce jour : *ATAD3* (*ATPase family AAA Domain-containing protein 3*). Cette protéine est une ATPase présente dans la membrane interne de la mitochondrie qui est exprimée notamment chez l'Homme et la souris⁹². Il apparaît également que cette protéine soit essentielle dans le développement du ver *C-elegans*⁹³ et dans les premiers stades de développement de l'embryon de souris⁹⁴. De plus, *ATAD3* semble être une protéine centrale dans l'interaction entre le réticulum endoplasmique et la mitochondrie et donc dans le métabolisme des lipides au sein de la mitochondrie⁹⁵. Cette protéine semblerait être centrale dans la biogénèse mitochondriale et dans le maintien de l'intégrité des mitochondries⁹⁶. Dans ce contexte, il sera intéressant de mesurer l'expression de cette protéine dans notre modèle murin d'insuffisance cardiaque. Selon les résultats, il sera intéressant de moduler l'expression de cette protéine (*i.e.* RNAi⁹³) et de voir son retentissement sur la fonction mitochondriale, l'activité des complexes de la chaîne respiratoire et sur la synthèse et l'utilisation des lipides au sein de la mitochondrie notamment à travers la mesure de l'expression de gènes codants pour des protéines impliquées dans la biogénèse mitochondriale et le métabolisme des lipides mitochondrial comme *PCG1α*⁹⁷, *PPARα/β* (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) et *NRF1/2* (*Nuclear Respiratory Factor 1 and 2*)⁹⁸. Ce dernier point a son importance car au cours du développement de l'insuffisance cardiaque, il y a un changement de substrat énergétique préférentiel pour la mitochondrie passant de l'oxydation abondante des acides gras en condition non pathologique à l'oxydation des glucides en condition pathologique⁹⁹. Ainsi, on pourrait penser que ce changement d'utilisation de substrats énergétiques pourrait en partie être dû à une baisse de l'expression d'*ATAD3*.

2) *Modèle de cardiomyopathie dilatée non-ischémique induite par une surcharge en fer myocardique (HFE)*

Le travail que j'ai pu mener et diriger au sein du groupe de physiologie expérimentale de l'IRMES-EA7329 depuis mon recrutement en tant que MCF en septembre 2015 a permis de publier un article en Mars 2017 dans la revue *Canadian Journal of Cardiology*. Dans cet article nous avons clairement démontré qu'une surcharge en fer myocardique induite par la délétion du gène *HFE* codant pour la protéine humaine de l'hémochromatose (HFE) chez la souris SV129 entraînait une fibrose interstitielle et une dilatation des cavités ventriculaires associées à une insuffisance cardiaque diastolique (*i.e.* fraction d'éjection préservée des souris KO à 14 mois $\approx 60\%$ vs. $\approx 80\%$ pour les souris sauvages de même âge) clairement établie après 14 mois¹⁰⁰.

Pourquoi ce modèle ?

Pour les mêmes raisons évoquées lors de la description du modèle précédent puisque notre modèle *HFE* engendre également une cardiomyopathie dilatée non-ischémique. En plus, ici, l'utilisation de ce modèle nous permettra de déterminer les mécanismes potentiels impliqués dans l'insuffisance cardiaque induite par une surcharge en fer myocardique provoquée par l'hémochromatose héréditaire largement méconnus de nos jours et de tenter de trouver des nouvelles stratégies thérapeutiques pour traiter cette pathologie.

Hypothèses et objectifs de travail avec ce modèle

L'enjeu de ce travail est double. Il sera intéressant d'identifier les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de la cardiomyopathie dilatée non-ischémique induite par le surcharge en fer myocardique et également de déterminer de nouveaux traitements pour limiter ou prévenir le développement de l'insuffisance cardiaque de type diastolique induite par cette forme de cardiomyopathie.

L'hémochromatose héréditaire est une pathologie principalement due à des mutations du gène codant pour la protéine HFE et représente la première pathologie autosomique récessive dans le monde. Cette pathologie est notamment caractérisée par une surcharge tissulaire en fer¹⁰¹. Les principaux organes touchés chez les patients sont le foie, le pancréas et le cœur. Environ 15% des patients présentent des complications cardiaques dont la cardiomyopathie dilatée et l'insuffisance cardiaque qui représentent les premières causes de morbidité mortalité malgré la thérapie de chélation du fer ou la phlébotomie.

Il serait donc important de mieux connaître les mécanismes impliqués dans le développement des pathologies cardiovasculaires en cas de surcharge en fer causée par l'hémochromatose héréditaire afin de développer des moyens thérapeutiques plus efficaces et moins invasifs.

- Premièrement, comme pour le modèle précédent, nous avons de bonnes raisons de penser que des dysfonctions mitochondriales pourraient être un des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de la cardiomyopathie dilatée non-ischémique étant donné que ces dysfonctions sont fréquemment retrouvées chez des enfants et des patients atteints de cardiomyopathies dilatées^{88,89}. Des données très préliminaires de notre équipe tendent à montrer une tendance à la baisse du taux basal de consommation d'oxygène évalué directement avec l'analyseur Agilent Seahorse XFe24 sur des mitochondries isolées du myocarde chez 1 souris KO *HFE* (4 pmol/min/μg) et 1 souris sauvage (2 pmol/min/μg). De plus, des dommages de l'ADN mitochondrial dans le tissu myocardique liés à un stress oxydant issu de la réaction de Fenton (*i.e.* le fer ferreux en excès réagit avec le peroxyde d'hydrogène pour former la radical hydroxyle très toxique) ont été rapportés dans un modèle murin de surcharge en fer induite par injection de fer-dextran pendant 1 mois¹⁰². Ainsi, l'accumulation de fer dans la mitochondrie elle-même serait une source de dysfonction. **L'objectif, ici, sera de continuer l'analyse de la respiration mitochondriale et de doser le stress oxydatif mitochondrial ainsi que les capacités antioxydantes des mitochondries intermyofibrillaires et sous-sarcolemmales isolées dans différentes régions du myocarde.**

- Deuxièmement, nous émettons encore l'hypothèse que l'activité physique pourrait avoir un grand rôle à jouer dans le traitement de cette cardiomyopathie dilatée induite par une surcharge en fer étant donné les résultats bénéfiques de celle-ci sur la fonction cardiaque de patients avec insuffisance cardiaque dont la cause était une cardiomyopathie dilatée non-ischémique⁹⁰. Cependant, il n'existe à ce jour aucune donnée sur les effets d'une activité physique régulière sur la fonction cardiaque de patients avec hémochromatose héréditaire présentant une cardiomyopathie dilatée tant chez l'Homme que chez l'animal. **L'objectif, ici, sera de déterminer les mécanismes cellulaires et moléculaires des effets d'une activité physique régulière tant sur la fonction mitochondriale que sur la fonction cardiaque globale évaluée par IRM et par le système du cœur isolé perfusé de Langendorff.**

Perspectives de recherche avec ce modèle expérimental

Les perspectives de travail seront identiques à celles précisées dans le premier modèle afin de préciser et régionaliser l'analyse de la fonction mitochondriale dans ce modèle murin d'insuffisance cardiaque et de déterminer précisément les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Plus

spécifiquement à ce dernier modèle d'insuffisance cardiaque associée à une surcharge en fer, il serait également intéressant d'étudier la protéine *ATAD3*. En effet, il a été récemment rapporté que cette protéine modulait l'homéostasie du fer mitochondrial et des hèmes ferreux mitochondriaux chez le ver *C-Elegans*¹⁰³. Ces auteurs ont notamment démontré que les vers KO pour la protéine, présentaient des accumulations massives de fer et des hèmes dans les mitochondries par rapport aux vers contrôles. Ces résultats tendent à penser qu'une accumulation du fer mitochondrial dans le myocarde pourrait engendrer un défaut de synthèse et de libération des hèmes ferreux indispensables à l'oxygénation du tissu et à l'activité du cytochrome C oxydase (*i.e.* complexe IV de la chaîne respiratoire mitochondriale) perturbant ainsi les processus métaboliques au niveau du cœur. Cette piste de recherche serait passionnante d'autant plus qu'à notre connaissance il n'existe aucune donnée à ce jour sur l'effet d'une inhibition d'*ATAD3* sur la fonction cardiaque dans le cadre d'une insuffisance cardiaque diastolique induite par une surcharge en fer myocardique chez la souris.

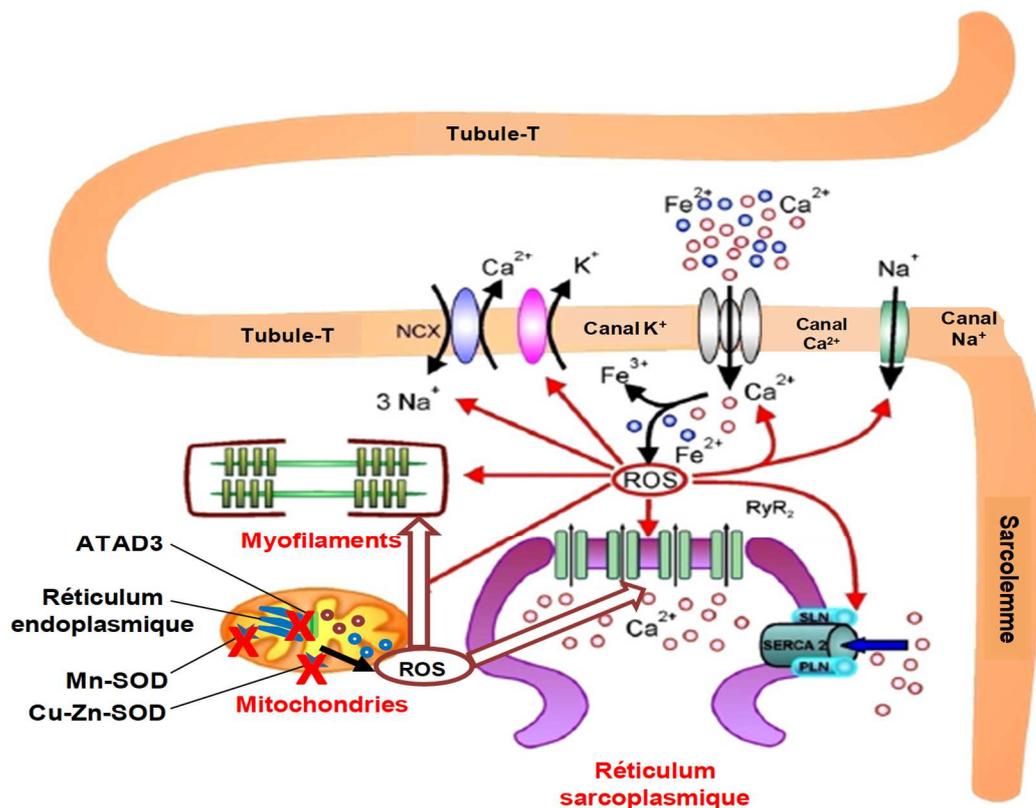


Illustration de l'effet hypothétique d'une invalidation de SRF ou d'une surcharge en fer dans le tissu myocardique dans nos modèles de souris sur l'altération de la fonction des cardiomyocytes impliquant une production de radicaux libres mitochondriale, une inhibition du pouvoir antioxydant de Mn-SOD et de Cu-Zn-SOD et d'ATAD3 et une altération du métabolisme lipidique mitochondrial par rupture du lien entre le réticulum endoplasmique.

ROS= radicaux libres dérivées de l'oxygène ; RyR₂= récepteurs à ryanodine 2 ; Mn-SOD= superoxyde dismutase à manganèse ; Cu-Zn-SOD= superoxyde dismutase à cuivre et zing ;ATAD3= ATPase family AAA Domain-containing protein 3 ; SERCA 2= Ca²⁺ ATPase du réticulum sarcoplasmique 2 ; PLN= phospholamban ; SLN= sarcolipine.

➤ *Deuxième volet du projet*

Les **objectifs de ce deuxième volet du projet** seront de : **1)** de déterminer précisément la **composition**, les **caractéristiques** de surface et le mode de **production** des **biomatériaux** en accord avec leur application chez l'Homme en clinique ; **2)** d'évaluer le **potentiel thérapeutique** de ces **biomatériaux** sur lesquels seront fixés différentes cellules (*i.e.* cardiomyocytes ou de cellules endothéliales dérivés de cellules souches humaines pluripotentes, cardiomyocytes de rat néonatal) sur le **fonctionnement cardiaque** dans nos différents modèles d'insuffisance cardiaque diastolique ; **3)** d'évaluer les **effets physiologiques d'une activité physique régulière** associée à l'utilisation de **différents biomatériaux** sur la **fonction cardiaque** dans ces mêmes modèles.

D'un point de vue expérimental, mon implication dans ce deuxième volet du projet se fera autour des objectifs 2) et 3) cités précédemment. Nous évaluerons le potentiel thérapeutique des différents biomatériaux cellularisés ou fonctionnalisés avec des microvésicules ou différentes drogues (*e.g.* thioredoxine 1, CB3, CB4, (-)-épicatéchine) sur la fonction cardiaque dans nos modèles murins d'insuffisance cardiaque diastolique (*i.e.* α MHC-MerCreMer:Sf/Sf et *HFE*) et également dans un modèle murin de cardiomyopathie ischémique induite par une ligature de l'artère coronaire gauche. Tous les biomatériaux seront greffés sur la partie épicaudique du myocarde. La fonction cardiaque sera évaluée avant et tous les 7 jours pendant 2 mois après la greffe par IRM. Des analyses complémentaires de la fonction cardiaque *ex vivo* (*i.e.* système du cœur isolé perfusé de Langendorff) et *in vitro* (*i.e.* cardiomyocytes isolés) et de la fonction mitochondriale sur fibres myocardiques perméabilisées nous permettront d'explorer plus en détail les mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués dans la baisse de contractilité et de relaxation du myocarde chez les animaux greffés. Nous évaluerons ensuite le phénotype des cellules sur le biomatériau greffé par microscopie puis nous analyserons le remodelage ventriculaire par des techniques morphométriques. Le pourcentage de fibrose sera évalué par coloration histologique au rouge Sirius, l'angiogenèse par l'immunomarquage au CD31 et l'apoptose par la technique du Tunnel. Enfin, des analyses par PCR seront réalisées pour évaluer la régulation des marqueurs biologiques d'atteinte cardiaque (*e.g.* *NT-proBNP*, *hscTnT*, *TGF- β* , collagène type I et type III). En complément, toutes ces analyses seront reproduites à la suite d'un programme d'activité physique de course volontaire de 4 semaines dans une roue ou de course sur tapis roulant de 8 semaines à 75% de la consommation maximale d'oxygène ou de course sur tapis roulant à 100% de la vitesse maximale de course jusqu'à épuisement (ces programmes se feront sur la plateforme d'activité physique pour le petit animal de l'IRMES ou du Pr Ferry).

Une des perspectives de ce second volet serait l'utilisation de différentes microvésicules (*i.e.* dérivées des plaquettes, des neutrophiles et des cellules endothéliales) en lieu et places des cardiomyocytes ou des cellules endothéliales dérivés de cellules souches humaines pluripotentes et des cardiomyocytes de rat néonatal sur les biomatériaux. Les microvésicules dérivées des plaquettes, des neutrophiles et des cellules endothéliales seront isolées du plasma de souris après différentes centrifugations et après les avoir identifiées et quantifiées par cytométrie en flux (*i.e.* anticorps potentiels : anti CD31⁺/CD42⁻ ou CD41⁺, CD42⁺, CD61 pour identifier les microvésicules dérivées des plaquettes; anti CD62E⁺, CD105⁺, CD106⁺ pour celles dérivées de l'endothélium et anti CD66b, CD63, CD15/CD11b pour celles dérivées des neutrophiles). Ces microvésicules seront ensuite incubées avec les biomatériaux ayant été identifiés comme ayant un bon potentiel thérapeutique. Enfin, ces derniers seront greffés au niveau de l'épicarde. Les mêmes expériences que celles décrites précédemment, dont les différents programmes d'activité physique, seraient réalisées de nouveau pour évaluer le potentiel thérapeutique de ces biomatériaux « microvésicularisés » dans nos différents modèles murins d'insuffisance cardiaque diastolique.

BUT À LONG TERME DU PROJET DE RECHERCHE

L'objectif ultime de ce projet de recherche sera de comprendre finement les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'insuffisance cardiaque diastolique *via* une dérégulation du fonctionnement mitochondrial et de voir comment l'activité physique peut moduler ces différents mécanismes. Ceci permettrait de développer des stratégies de traitement plus spécifiques en limitant les effets sur d'autres tissus de l'organisme. Les stratégies prophylactiques qui tirent parti des différences spatiales, structurelles et fonctionnelles inhérentes entre les sous-populations mitochondriales mais également dans les différentes parties du myocarde, offrent une occasion unique de le faire. Étant donné que les altérations du protéome mitochondrial dictent les effets structurels et fonctionnels en aval sur la mitochondrie et ultimement la fonction cardiaque, des stratégies conçues pour réduire ou inverser la perte de protéome mitochondrial ainsi que des modifications post-traductionnelles délétères sur le protéome mitochondrial peut offrir la possibilité de développer des options précises de traitement pour le patient cardiaque. Dans ce contexte, les nouvelles biothérapies à visée cardiaque incluant l'ingénierie tissulaire et l'activité physique se présenteraient alors comme de véritables adjuvants thérapeutiques pour traiter les dysfonctions mitochondriales impliquées dans le développement de l'insuffisance cardiaque diastolique.

C) Travaux de recherche menés en collaboration

Premièrement, ma collaboration avec le Pr Rouabah de l'Université de Constantine 1 (Département de biochimie et biologie cellulaire et moléculaire) est toujours en cours. Nous venons de publier deux articles portant sur l'obésité et le syndrome métabolique chez les adolescents algériens dans la revue *Int J Adolescent health Med* (juin et août 2017) avec l'étudiante au doctorat que nous co-encadrons actuellement et qui devrait soutenir sa thèse prochainement à Constantine. Cette collaboration est toujours effective et nous sommes, en ce moment même, en train d'organiser le travail des 3 années de thèse d'une étudiante qui vient d'obtenir un financement doctoral de 3 ans auprès de l'Université de Constantine 1. Le projet va porter sur les maladies cardiométaboliques, les cardiomyokines et l'exercice physique chez des adultes Constantinois. Je serai donc le co-encadrant de cette étudiante avec le Pr Rouabah au cours des 3 prochaines années universitaires. De plus, un article portant sur l'effet d'une mutation du gène codant pour la protéine CD36 (translocase à acide gras) sur le comportement alimentaire et le pourcentage de masse grasse auprès d'adolescents algériens est actuellement en cours de soumission dans la revue internationale *Nutrients*.

Deuxièmement, ma collaboration avec le Pr Ferry et le Pr Agbulut est toujours en cours et va se poursuivre pour les deux prochaines années. En effet, nous venons d'obtenir, avec le Pr Agbulut et le Dr Rouis, un financement de 95000 euros auprès de la Fondation de France (projet DDS Cardio 2017) pour un projet de 2 ans portant sur l'utilisation de biothérapies et de la thioredoxine dans l'insuffisance cardiaque. Ce projet a officiellement démarré en décembre 2017. Cette collaboration devrait me permettre d'utiliser le programme d'activité physique volontaire développé par le Pr Ferry dans le cadre de notre modèle murin d'insuffisance cardiaque α MHC-MerCreMer:Sf/Sf (et sûrement *HFE*) afin de voir comment celui-ci peut prévenir ou limiter la perte de fonction cardiaque et le développement de la fibrose myocardique. Cette collaboration devrait également me permettre d'élargir le champ de recherche du groupe de physiologie expérimentale de l'IRMES en utilisant les biothérapies innovantes développées par le laboratoire du Pr Agbulut associées à l'activité physique. Par ailleurs, nous envisageons de doser le taux sanguin des formes normale et tronquée de la thioredoxine chez des patients avec insuffisance cardiaque diastolique et des sujets sains appariés en genre et en âge pratiquant ou non une activité physique régulière. Cette partie clinique du projet pourrait se faire en collaboration avec le Dr Gayda de l'Institut de Cardiologie de Montréal étant donné le pool important de patients et la facilité d'accès à la biobanque pour doser rapidement les échantillons sanguins. À ce jour, une étudiante en M2 de l'UFR SV (Sorbonne Université) et une postdoctorante du laboratoire du Pr Agbulut sont déjà présentes pour nous aider à réaliser au mieux ce projet. Un ou

une étudiant(e) pourrait également être recruté(e) l'année prochaine pour continuer à travailler sur le projet si l'étudiante en M2 ne continue pas son activité de recherche en thèse.

D) Faisabilité du projet de recherche

La faisabilité des différents projets en cours et pour les 3 années à venir me paraît grande étant donné que tous sont financés et que pour chacun d'entre eux, nous disposons d'étudiant(e)s de qualité. Je fais ici référence au projet de thèse « exercice physique et pathologies cardiométabolique » avec le Pr Rouabah et au projet « thioredoxine et insuffisance cardiaque » avec le Pr Agbulut.

Concernant, le co-encadrement de thèse, je vais avoir un rôle de suivi et de gestion du projet ainsi qu'un rôle de soutien à l'avancée du projet sur les 3 années à venir (*i.e.* analyses des résultats, écriture d'articles). L'essentiel du recrutement des sujets, du travail épidémiologique, du programme d'activité physique et de la mesure de la fonction cardiaque chez les adultes se feront à Constantine sous la direction du Pr Rouabah. Les dosages par ELISA de certaines cardiomyokines (*e.g.* irisine, *Fstl1*, *DCD*, *GDF-15*) et l'analyse des données échocardiographiques, obtenues en ma présence à Constantine, se feront avec la doctorante sous ma direction au sein du laboratoire du Pr Agbulut à Paris. Mes premières expériences de co-encadrement avec le Pr Rouabah ayant menées à la publication de 2 articles ainsi que mes différentes expériences d'encadrement d'étudiants en M2 STAPS me permettront d'encadrer encore plus efficacement la doctorante au cours de son travail de thèse qui débute.

Concernant le projet « thioredoxine et insuffisance cardiaque », afin de faciliter mon interaction avec le Pr Agbulut, j'ai récemment obtenu une convention d'accueil entre mon laboratoire d'appartenance (IRMES) et le laboratoire du Pr Agbulut (Cellules Souches et Biothérapies, UMR 8256 – B2A). Cette convention couvrira donc la période de financement du projet. Toutes les expériences prévues (*i.e.* dosages sanguins des formes normales et tronquées de la thioredoxine chez les patients avec insuffisance cardiaque; impact des 2 formes de la protéine et de 2 peptides mimétiques (*i.e.* CB3, CB4) développés par le Dr Rouis de l'UMR 8256 – B2A sur la survie des cardiomyocytes et sur la fonction cardiaque *ex vivo* dans notre modèle d'insuffisance cardiaque α MHC-MerCreMer:Sf/Sf; test de l'efficacité fonctionnelle d'un biomatériau fonctionnalisé avec la thioredoxine 1 et CB3, CB4 dans le modèle α MHC-MerCreMer:Sf/Sf pour ce projet se feront avec l'aide immédiate d'une étudiante de M2 et d'une postdoctorante au sein du laboratoire. Mon rôle dans ce projet sera de gérer le travail des 2 étudiantes, de les former sur la mesure de la fonction cardiaque *ex vivo* et un de mes objectifs sera de me familiariser avec l'utilisation de biothérapies cardiaques à l'aide de biomatériaux fonctionnalisés qui est la spécialité du Pr Agbulut. De plus, je suis à ce jour titulaire de l'expérimentation animale de niveau 1 et d'une certification à la chirurgie animale. Ainsi, je suis tout à fait à même d'encadrer ces 2 étudiantes pour les expérimentations sur les cardiomyocytes et le cœur isolé et d'analyser au mieux les résultats de ces expériences. Par ailleurs, en 2015, le Pr Agbulut a obtenu un financement ANR de

3 ans sur le projet MimHeart visant à élaborer des biomatériaux en 3D cellularisés pour traiter l'insuffisance cardiaque et de tester les potentialités de ces biomatériaux *in vivo*, *ex vivo* dans les modèles murins d'insuffisance cardiaque α MHC-MerCreMer:Sf/Sf. En plus du financement conséquent, le Pr Agbulut dispose d'une solide expérience en thérapie cellulaire à visée cardiaque comme en témoignent ses publications de haut niveau^{56,58,104-106}. Toute la partie sur le développement des biomatériaux se fera en collaboration avec des chercheurs spécialisés de l'Institut de Chimie et Procédés pour l'Energie, l'Environnement et la Santé (ICPEES) de l'Université de Strasbourg. Pour ma part, mon implication dans ce deuxième volet sera la gestion et la supervision des expérimentations visant à déterminer le potentiel thérapeutique des biomatériaux cellularisés, fonctionnalisés (thioredoxine 1, CB3, CB4) ou « microvésicularisés » associés à une activité physique régulière ou par intervalle sur la fonction cardiaque. Mon expertise en expérimentation animale, en physiopathologie cardiaque et en physiologie de l'exercice me permettra de m'impliquer efficacement dans ce deuxième volet. Une postdoctorante, une étudiante de M2 et une ingénieure d'études sont déjà présente au laboratoire du Pr Agbulut et nous planifions le recrutement d'un(e) doctorant(e) l'année prochaine pour nous prêter main forte sur ce projet. Par ailleurs, un ingénieur d'études gère actuellement toutes les expérimentations sur la plateforme d'activité physique pour le petit animal de l'IRMES.

En résumé pour le projet que je souhaite développer après l'obtention de mon HDR, une partie sera déjà faisable dans la situation actuelle (*i.e.* partie fondamentale chez l'animal) et une autre le serait grâce à une collaboration potentielle avec le Pr Hulot au sein du centre de recherche - PARCC de l'Hôpital Européen Georges Pompidou ou avec le Dr Gayda au sein du l'Institut de Cardiologie de Montréal en 2019 (*i.e.* partie clinique chez l'Homme).

Enfin, il est important de signaler que la majorité des matériels nécessaires à la réalisation des différentes expérimentations envisagées sont déjà disponibles au sein du laboratoire du Pr Agbulut ou dans l'UMR 8256 – B2A pour la partie biochimie, immunohistochimie et génétique (Western blotting, ELISA, Tunnel, RT-PCR, microscopes confocal et électronique), pour la partie bioénergétique sur les mitochondries (analyseur Agilent Seahorse XFe24) et pour la partie sur les microparticules (FACS). Les échocardiographies ou les IRM ainsi que l'analyse de la fonction des cardiomyocytes *in vitro* pourraient se faire en collaboration avec le Dr Gayda ou le Pr Hulot. Pour la mesure de la fonction cardiaque *ex vivo* nous venons d'acquérir un système de perfusion de Langendorff avec le Pr Agbulut. Enfin, toute la partie sur les programmes d'activité physique pourra se faire sur la plateforme d'activité physique de l'IRMES ou en collaboration avec le Pr Ferry dans les locaux de l'animalerie de la faculté de Médecine de Sorbonne Université.

Je suis sincèrement convaincu que l'ensemble des forces humaines en présence, que la qualité de ces forces et que les conditions matérielles sont réunies pour réaliser des collaborations fructueuses pour mener à bien le projet que j'envisage de réaliser avec toute ma détermination dès l'obtention de mon HDR.

E) Références bibliographiques

- 1 Caspersen, C. J., Powell, K. E. & Christenson, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* **100**, 126-131 (1985).
- 2 Yancy, C. W. *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* **128**, 1810-1852, doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8807 (2013).
- 3 De Peretti C *et al.* Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives « Handicap-Santé ». *BEH* **9-10**, 172-181 (2014).
- 4 Tuppin, P. *et al.* Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Arch Cardiovasc Dis* **107**, 158-168, doi:10.1016/j.acvd.2014.01.012 (2014).
- 5 Djousse, L., Driver, J. A. & Gaziano, J. M. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA* **302**, 394-400, doi:10.1001/jama.2009.1062 (2009).
- 6 Go, A. S. *et al.* Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* **127**, e6-e245, doi:10.1161/CIR.0b013e31828124ad (2013).
- 7 Roger, V. L. *et al.* Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* **292**, 344-350, doi:10.1001/jama.292.3.344 (2004).
- 8 Lear, S. A. *et al.* The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet*, doi:10.1016/S0140-6736(17)31634-3 (2017).
- 9 Piepoli, M. F. *et al.* Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* **13**, 347-357, doi:10.1093/eurjhf/hfr017 (2011).
- 10 Schaper, J., Meiser, E. & Stammler, G. Ultrastructural morphometric analysis of myocardium from dogs, rats, hamsters, mice, and from human hearts. *Circ Res* **56**, 377-391 (1985).
- 11 Harris, D. A. & Das, A. M. Control of mitochondrial ATP synthesis in the heart. *Biochem J* **280** (Pt 3), 561-573 (1991).
- 12 Schramm, M., Klieber, H. G. & Daut, J. The energy expenditure of actomyosin-ATPase, Ca(2+)-ATPase and Na⁺,K(+)-ATPase in guinea-pig cardiac ventricular muscle. *J Physiol* **481** (Pt 3), 647-662 (1994).
- 13 Downing, J. & Balady, G. J. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol*

- 58, 561-569, doi:10.1016/j.jacc.2011.04.020 (2011).
- 14 Gasiorowski, A. & Dutkiewicz, J. Comprehensive rehabilitation in chronic heart failure. *Ann Agric Environ Med* **20**, 606-612 (2013).
- 15 Gayda, M., Ribeiro, P. A., Juneau, M. & Nigam, A. Comparison of Different Forms of Exercise Training in Patients With Cardiac Disease: Where Does High-Intensity Interval Training Fit? *Can J Cardiol* **32**, 485-494, doi:10.1016/j.cjca.2016.01.017 (2016).
- 16 Guyatt, G. H. & Devereaux, P. J. A review of heart failure treatment. *Mt Sinai J Med* **71**, 47-54 (2004).
- 17 Ribeiro, P. A., Boidin, M., Juneau, M., Nigam, A. & Gayda, M. High-intensity interval training in patients with coronary heart disease: Prescription models and perspectives. *Ann Phys Rehabil Med* **60**, 50-57, doi:10.1016/j.rehab.2016.04.004 (2017).
- 18 Sharma, S., Firoozi, S. & McKenna, W. J. Value of exercise testing in assessing clinical state and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Rev* **9**, 70-76 (2001).
- 19 Belardinelli, R., Georgiou, D., Cianci, G. & Purcaro, A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* **99**, 1173-1182 (1999).
- 20 Belardinelli, R., Georgiou, D., Scocco, V., Barstow, T. J. & Purcaro, A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* **26**, 975-982, doi:10.1016/0735-1097(95)00267-1 (1995).
- 21 Hambrecht, R. *et al.* Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* **25**, 1239-1249, doi:10.1016/0735-1097(94)00568-B (1995).
- 22 O'Connor, C. M. *et al.* Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* **301**, 1439-1450, doi:10.1001/jama.2009.454 (2009).
- 23 Hirai, D. M., Musch, T. I. & Poole, D. C. Exercise training in chronic heart failure: improving skeletal muscle O₂ transport and utilization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **309**, H1419-1439, doi:10.1152/ajpheart.00469.2015 (2015).
- 24 Esposito, F., Reese, V., Shabetai, R., Wagner, P. D. & Richardson, R. S. Isolated quadriceps training increases maximal exercise capacity in chronic heart failure: the role of skeletal muscle convective and diffusive oxygen transport. *J Am Coll Cardiol* **58**, 1353-1362, doi:10.1016/j.jacc.2011.06.025 (2011).
- 25 Gupte, A. A. & Hamilton, D. J. Exercise Intolerance In Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Methodist Debakey Cardiovasc J* **12**, 105-109, doi:10.14797/mdcj-12-2-105 (2016).

- 26 Upadhyya, B., Haykowsky, M. J., Eggebeen, J. & Kitzman, D. W. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem. *J Geriatr Cardiol* **12**, 294-304, doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.013 (2015).
- 27 Southern, W. M. *et al.* Reduced skeletal muscle oxidative capacity and impaired training adaptations in heart failure. *Physiol Rep* **3**, doi:10.14814/phy2.12353 (2015).
- 28 Zoll, J. *et al.* ACE inhibition prevents myocardial infarction-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction. *J Appl Physiol (1985)* **101**, 385-391, doi:10.1152/jappphysiol.01486.2005 (2006).
- 29 Parker, B. A. & Thompson, P. D. Effect of statins on skeletal muscle: exercise, myopathy, and muscle outcomes. *Exerc Sport Sci Rev* **40**, 188-194, doi:10.1097/JES.0b013e31826c169e (2012).
- 30 Grassi, B. *et al.* Exercise training in Tgalphaq*44 mice during the progression of chronic heart failure: cardiac vs. peripheral (soleus muscle) impairments to oxidative metabolism. *J Appl Physiol (1985)* **123**, 326-336, doi:10.1152/jappphysiol.00342.2017 (2017).
- 31 Coleman, R., Weiss, A., Finkelbrand, S. & Silbermann, M. Age and exercise-related changes in myocardial mitochondria in mice. *Acta Histochem* **83**, 81-90, doi:10.1016/S0065-1281(88)80075-8 (1988).
- 32 Judge, S. *et al.* Exercise by lifelong voluntary wheel running reduces subsarcolemmal and interfibrillar mitochondrial hydrogen peroxide production in the heart. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **289**, R1564-1572, doi:10.1152/ajpregu.00396.2005 (2005).
- 33 Kavazis, A. N., Alvarez, S., Talbert, E., Lee, Y. & Powers, S. K. Exercise training induces a cardioprotective phenotype and alterations in cardiac subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondrial proteins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **297**, H144-152, doi:10.1152/ajpheart.01278.2008 (2009).
- 34 Del Torto, A. *et al.* Contribution of central and peripheral factors at peak exercise in heart failure patients with progressive severity of exercise limitation. *Int J Cardiol* **248**, 252-256, doi:10.1016/j.ijcard.2017.07.071 (2017).
- 35 Liu, Y. *et al.* Mitochondrial sources of H₂O₂ generation play a key role in flow-mediated dilation in human coronary resistance arteries. *Circ Res* **93**, 573-580, doi:10.1161/01.RES.0000091261.19387.AE (2003).
- 36 Saitoh, S. *et al.* Redox-dependent coronary metabolic dilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **293**, H3720-3725, doi:10.1152/ajpheart.00436.2007 (2007).
- 37 Eager, K. R. & Dulhunty, A. F. Activation of the cardiac ryanodine receptor by sulfhydryl oxidation is modified by Mg²⁺ and ATP. *J Membr Biol* **163**, 9-18 (1998).
- 38 Bhagatte, Y., Lodwick, D. & Storey, N. Mitochondrial ROS production and subsequent ERK

phosphorylation are necessary for temperature preconditioning of isolated ventricular myocytes. *Cell Death Dis* **3**, e345, doi:10.1038/cddis.2012.84 (2012).

39 Chouchani, E. T. *et al.* Identification and quantification of protein S-nitrosation by nitrite in the mouse heart during ischemia. *J Biol Chem* **292**, 14486-14495, doi:10.1074/jbc.M117.798744 (2017).

40 Teshima, Y. *et al.* Production of reactive oxygen species in the diabetic heart. Roles of mitochondria and NADPH oxidase. *Circ J* **78**, 300-306 (2014).

41 Yang, K. C., Bonini, M. G. & Dudley, S. C., Jr. Mitochondria and arrhythmias. *Free Radic Biol Med* **71**, 351-361, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.033 (2014).

42 Kuroda, J. *et al.* NADPH oxidase 4 (Nox4) is a major source of oxidative stress in the failing heart. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**, 15565-15570, doi:10.1073/pnas.1002178107 (2010).

43 Brown, D. A. *et al.* Expert consensus document: Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. *Nat Rev Cardiol* **14**, 238-250, doi:10.1038/nrcardio.2016.203 (2017).

44 Goh, K. Y. *et al.* Impaired mitochondrial network excitability in failing guinea-pig cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* **109**, 79-89, doi:10.1093/cvr/cvv230 (2016).

45 Sabbah, H. N. *et al.* Mitochondrial abnormalities in myocardium of dogs with chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* **24**, 1333-1347 (1992).

46 Sebastiani, M. *et al.* Induction of mitochondrial biogenesis is a maladaptive mechanism in mitochondrial cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* **50**, 1362-1369, doi:10.1016/j.jacc.2007.06.035 (2007).

47 Dai, D. F. *et al.* Mitochondrial oxidative stress mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and Galphaq overexpression-induced heart failure. *Circ Res* **108**, 837-846, doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.232306 (2011).

48 Scheubel, R. J. *et al.* Dysfunction of mitochondrial respiratory chain complex I in human failing myocardium is not due to disturbed mitochondrial gene expression. *J Am Coll Cardiol* **40**, 2174-2181 (2002).

49 Drexler, H. *et al.* Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* **85**, 1751-1759 (1992).

50 Lemieux, H., Semsroth, S., Antretter, H., Hofer, D. & Gnaiger, E. Mitochondrial respiratory control and early defects of oxidative phosphorylation in the failing human heart. *Int J Biochem Cell Biol* **43**, 1729-1738, doi:10.1016/j.biocel.2011.08.008 (2011).

51 Quigley, A. F., Kapsa, R. M., Esmore, D., Hale, G. & Byrne, E. Mitochondrial respiratory chain activity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* **6**, 47-55 (2000).

52 Sharov, V. G., Goussev, A., Lesch, M., Goldstein, S. & Sabbah, H. N. Abnormal mitochondrial function in myocardium of dogs with chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* **30**, 1757-1762,

doi:10.1006/jmcc.1998.0739 (1998).

53 Hoppel, C. L., Tandler, B., Parland, W., Turkaly, J. S. & Albers, L. D. Hamster cardiomyopathy. A defect in oxidative phosphorylation in the cardiac interfibrillar mitochondria. *J Biol Chem* **257**, 1540-1548 (1982).

54 Rosca, M. G. *et al.* Cardiac mitochondria in heart failure: decrease in respirasomes and oxidative phosphorylation. *Cardiovasc Res* **80**, 30-39, doi:10.1093/cvr/cvn184 (2008).

55 Zak, R. Cell proliferation during cardiac growth. *Am J Cardiol* **31**, 211-219 (1973).

56 Bellamy, V. *et al.* Long-term functional benefits of human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors embedded into a fibrin scaffold. *J Heart Lung Transplant* **34**, 1198-1207, doi:10.1016/j.healun.2014.10.008 (2015).

57 Chen, Q. Z. *et al.* Characterisation of a soft elastomer poly(glycerol sebacate) designed to match the mechanical properties of myocardial tissue. *Biomaterials* **29**, 47-57, doi:10.1016/j.biomaterials.2007.09.010 (2008).

58 Hamdi, H. *et al.* Efficacy of epicardially delivered adipose stroma cell sheets in dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* **99**, 640-647, doi:10.1093/cvr/cvt149 (2013).

59 Kharaziha, M. *et al.* PGS:Gelatin nanofibrous scaffolds with tunable mechanical and structural properties for engineering cardiac tissues. *Biomaterials* **34**, 6355-6366, doi:10.1016/j.biomaterials.2013.04.045 (2013).

60 Miyahara, Y. *et al.* Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat Med* **12**, 459-465, doi:10.1038/nm1391 (2006).

61 Rai, R. *et al.* Bioactive electrospun fibers of poly(glycerol sebacate) and poly(epsilon-caprolactone) for cardiac patch application. *Adv Healthc Mater* **4**, 2012-2025, doi:10.1002/adhm.201500154 (2015).

62 Stevens, K. R., Pabon, L., Muskheli, V. & Murry, C. E. Scaffold-free human cardiac tissue patch created from embryonic stem cells. *Tissue Eng Part A* **15**, 1211-1222, doi:10.1089/ten.tea.2008.0151 (2009).

63 Tan, J. Y., Sriram, G., Rufaihah, A. J., Neoh, K. G. & Cao, T. Efficient derivation of lateral plate and paraxial mesoderm subtypes from human embryonic stem cells through GSKi-mediated differentiation. *Stem Cells Dev* **22**, 1893-1906, doi:10.1089/scd.2012.0590 (2013).

64 Piccin, A., Murphy, W. G. & Smith, O. P. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Rev* **21**, 157-171, doi:10.1016/j.blre.2006.09.001 (2007).

65 Andrews, R. K. & Berndt, M. C. Microparticles facilitate neutrophil/platelet crosstalk. *Blood* **112**, 2174-2175, doi:10.1182/blood-2008-06-163063 (2008).

66 Baron, M., Boulanger, C. M., Staels, B. & Tailleux, A. Cell-derived microparticles in

- atherosclerosis: biomarkers and targets for pharmacological modulation? *J Cell Mol Med* **16**, 1365-1376, doi:10.1111/j.1582-4934.2011.01486.x (2012).
- 67 Koga, H. *et al.* Elevated levels of VE-cadherin-positive endothelial microparticles in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **45**, 1622-1630, doi:10.1016/j.jacc.2005.02.047 (2005).
- 68 Chaar, V. *et al.* Effect of strenuous physical exercise on circulating cell-derived microparticles. *Clin Hemorheol Microcirc* **47**, 15-25, doi:10.3233/CH-2010-1361 (2011).
- 69 Chen, Y. W., Chen, J. K. & Wang, J. S. Strenuous exercise promotes shear-induced thrombin generation by increasing the shedding of procoagulant microparticles from platelets. *Thromb Haemost* **104**, 293-301, doi:10.1160/TH09-09-0633 (2010).
- 70 Kirk, R. J., Peart, D. J., Madden, L. A. & Vince, R. V. Repeated supra-maximal sprint cycling with and without sodium bicarbonate supplementation induces endothelial microparticle release. *Eur J Sport Sci* **14**, 345-352, doi:10.1080/17461391.2013.785600 (2014).
- 71 Maruyama, K., Kadono, T. & E, M. Plasma levels of platelet-derived microparticles are increased after anaerobic exercise in healthy subjects. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* **19**, 585-587 (2013).
- 72 Sossdorf, M., Otto, G. P., Claus, R. A., Gabriel, H. H. & Losche, W. Cell-derived microparticles promote coagulation after moderate exercise. *Med Sci Sports Exerc* **43**, 1169-1176, doi:10.1249/MSS.0b013e3182068645 (2011).
- 73 Kim, J. S. *et al.* Shear stress-induced mitochondrial biogenesis decreases the release of microparticles from endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **309**, H425-433, doi:10.1152/ajpheart.00438.2014 (2015).
- 74 Martinez, M. C. & Andriantsitohaina, R. Microparticles in angiogenesis: therapeutic potential. *Circ Res* **109**, 110-119, doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.233049 (2011).
- 75 Eken, C. *et al.* Ectosomes released by polymorphonuclear neutrophils induce a MerTK-dependent anti-inflammatory pathway in macrophages. *J Biol Chem* **285**, 39914-39921, doi:10.1074/jbc.M110.126748 (2010).
- 76 Gasser, O. & Schifferli, J. A. Activated polymorphonuclear neutrophils disseminate anti-inflammatory microparticles by ectocytosis. *Blood* **104**, 2543-2548, doi:10.1182/blood-2004-01-0361 (2004).
- 77 Diguët, N. *et al.* Muscle creatine kinase deficiency triggers both actin depolymerization and desmin disorganization by advanced glycation end products in dilated cardiomyopathy. *J Biol Chem* **286**, 35007-35019, doi:10.1074/jbc.M111.252395 (2011).
- 78 Parlakian, A. *et al.* Temporally controlled onset of dilated cardiomyopathy through disruption

- of the SRF gene in adult heart. *Circulation* **112**, 2930-2939, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.533778 (2005).
- 79 Chang, J. *et al.* Inhibitory cardiac transcription factor, SRF-N, is generated by caspase 3 cleavage in human heart failure and attenuated by ventricular unloading. *Circulation* **108**, 407-413, doi:10.1161/01.CIR.0000084502.02147.83 (2003).
- 80 Davis, F. J. *et al.* Increased expression of alternatively spliced dominant-negative isoform of SRF in human failing hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **282**, H1521-1533, doi:10.1152/ajpheart.00844.2001 (2002).
- 81 Stehlik, J. *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. *J Heart Lung Transplant* **31**, 1052-1064, doi:10.1016/j.healun.2012.08.002 (2012).
- 82 Savvatis, K., Schultheiss, H. P. & Tschope, C. Endomyocardial biopsy and ultrastructural changes in dilated cardiomyopathy: taking a 'deeper' look into patients' prognosis. *Eur Heart J* **36**, 708-710, doi:10.1093/eurheartj/ehu461 (2015).
- 83 Hershberger, R. E., Morales, A. & Siegfried, J. D. Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: a review for genetics professionals. *Genet Med* **12**, 655-667, doi:10.1097/GIM.0b013e3181f2481f (2010).
- 84 Makarenko, I. *et al.* Passive stiffness changes caused by upregulation of compliant titin isoforms in human dilated cardiomyopathy hearts. *Circ Res* **95**, 708-716, doi:10.1161/01.RES.0000143901.37063.2f (2004).
- 85 Chung, J., Jeong, E. & Go, y. Mitochondria-Targeted Antioxidant Ameliorates Diet-Induced Diabetes and Diastolic Dysfunction (abstr) *Journal of American College of Cardiology* **61**, E597 (2013).
- 86 Spinale, F. G. *et al.* A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation* **102**, 1944-1949 (2000).
- 87 van Heerebeek, L. *et al.* Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* **113**, 1966-1973, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.587519 (2006).
- 88 Bates, M. G. *et al.* Mitochondrial respiratory chain disease in children undergoing cardiac transplantation: a prospective study. *Int J Cardiol* **155**, 305-306, doi:10.1016/j.ijcard.2011.11.063 (2012).
- 89 Finsterer, J. & Kothari, S. Cardiac manifestations of primary mitochondrial disorders. *Int J Cardiol* **177**, 754-763, doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.014 (2014).
- 90 Legallois, D. *et al.* Cardiac rehabilitation improves coronary endothelial function in patients with heart failure due to dilated cardiomyopathy: A positron emission tomography study. *Eur J Prev*

- Cardiol* **23**, 129-136, doi:10.1177/2047487314565739 (2016).
- 91 Holloway, C. J. *et al.* Exercise training in dilated cardiomyopathy improves rest and stress cardiac function without changes in cardiac high energy phosphate metabolism. *Heart* **98**, 1083-1090, doi:10.1136/heartjnl-2012-302145 (2012).
- 92 Li, S. *et al.* Expression analysis of ATAD3 isoforms in rodent and human cell lines and tissues. *Gene* **535**, 60-69, doi:10.1016/j.gene.2013.10.062 (2014).
- 93 Hoffmann, M. *et al.* C. elegans ATAD-3 is essential for mitochondrial activity and development. *PLoS One* **4**, e7644, doi:10.1371/journal.pone.0007644 (2009).
- 94 Goller, T., Seibold, U. K., Kremmer, E., Voos, W. & Kolanus, W. Atad3 function is essential for early post-implantation development in the mouse. *PLoS One* **8**, e54799, doi:10.1371/journal.pone.0054799 (2013).
- 95 Rone, M. B. *et al.* Identification of a dynamic mitochondrial protein complex driving cholesterol import, trafficking, and metabolism to steroid hormones. *Mol Endocrinol* **26**, 1868-1882, doi:10.1210/me.2012-1159 (2012).
- 96 Gilquin, B. *et al.* The AAA+ ATPase ATAD3A controls mitochondrial dynamics at the interface of the inner and outer membranes. *Mol Cell Biol* **30**, 1984-1996, doi:10.1128/MCB.00007-10 (2010).
- 97 Arany, Z. *et al.* Transverse aortic constriction leads to accelerated heart failure in mice lacking PPAR-gamma coactivator 1alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 10086-10091, doi:10.1073/pnas.0603615103 (2006).
- 98 Huss, J. M. & Kelly, D. P. Nuclear receptor signaling and cardiac energetics. *Circ Res* **95**, 568-578, doi:10.1161/01.RES.0000141774.29937.e3 (2004).
- 99 Stanley, W. C., Recchia, F. A. & Lopaschuk, G. D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* **85**, 1093-1129, doi:10.1152/physrev.00006.2004 (2005).
- 100 Djemai, H. *et al.* A Mouse Model of Cardiomyopathy Induced by Mutations in the Hemochromatosis HFE Gene. *Can J Cardiol* **33**, 904-910, doi:10.1016/j.cjca.2017.03.006 (2017).
- 101 Pietrangelo, A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* **139**, 393-408, 408 e391-392, doi:10.1053/j.gastro.2010.06.013 (2010).
- 102 Gao, X. *et al.* Mitochondrial dysfunction may explain the cardiomyopathy of chronic iron overload. *Free Radic Biol Med* **49**, 401-407, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.033 (2010).
- 103 van den Ecker, D. *et al.* Caenorhabditis elegans ATAD-3 modulates mitochondrial iron and heme homeostasis. *Biochem Biophys Res Commun* **467**, 389-394, doi:10.1016/j.bbrc.2015.09.143 (2015).
- 104 Agbulut, O. *et al.* Can bone marrow-derived multipotent adult progenitor cells regenerate infarcted myocardium? *Cardiovasc Res* **72**, 175-183, doi:10.1016/j.cardiores.2006.07.009 (2006).

105 Agbulut, O. *et al.* Comparison of human skeletal myoblasts and bone marrow-derived CD133+ progenitors for the repair of infarcted myocardium. *J Am Coll Cardiol* **44**, 458-463, doi:10.1016/j.jacc.2004.03.083 (2004).

106 Menasche, P. *et al.* Towards a clinical use of human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors: a translational experience. *Eur Heart J* **36**, 743-750, doi:10.1093/eurheartj/ehu192 (2015).