

n° 10 - décembre 2013

# la lettre

de l'institut du thorax

## édito

L'année 2013 s'achève. Elle a été riche sur le plan scientifique avec des publications de haut niveau, elle a aussi permis de préparer l'avenir avec la labellisation du DHU 2020, le lancement du projet Vacarme, l'affirmation de la politique de recherche intégrée et l'ouverture vers des équipes médicales hors institut telles que la neuroradiologie et la médecine interne et vasculaire.

Je sais que 2014 sera aussi une belle année sur le plan scientifique. Il faudra aussi faire face à de nouveaux enjeux : ceux liés aux programmes européens et au «plan investissement d'avenir n°2». Je suis persuadé que l'organisation de l'institut du thorax est un atout pour réussir.

Pour l'institut du thorax, 2014 sera une année toute particulière car l'institut aura 10 ans. Cette longévité et cette expérience sont une force, nous la devons à chacun d'entre vous et fêterons ensemble ce 10<sup>e</sup> anniversaire comme il se doit.

Je vous souhaite de bonnes fêtes et une excellente année 2014.

Hervé Le Marec  
Directeur

### Dans ce numéro

#### le dossier

Les cellules musculaires lisses au cœur des maladies vasculaires et bronchiques

#### focus

Valoriser la recherche : pourquoi ? comment ?

l'institut du thorax a 10 ans !

cuisine et sciences  
la migration

## le dossier

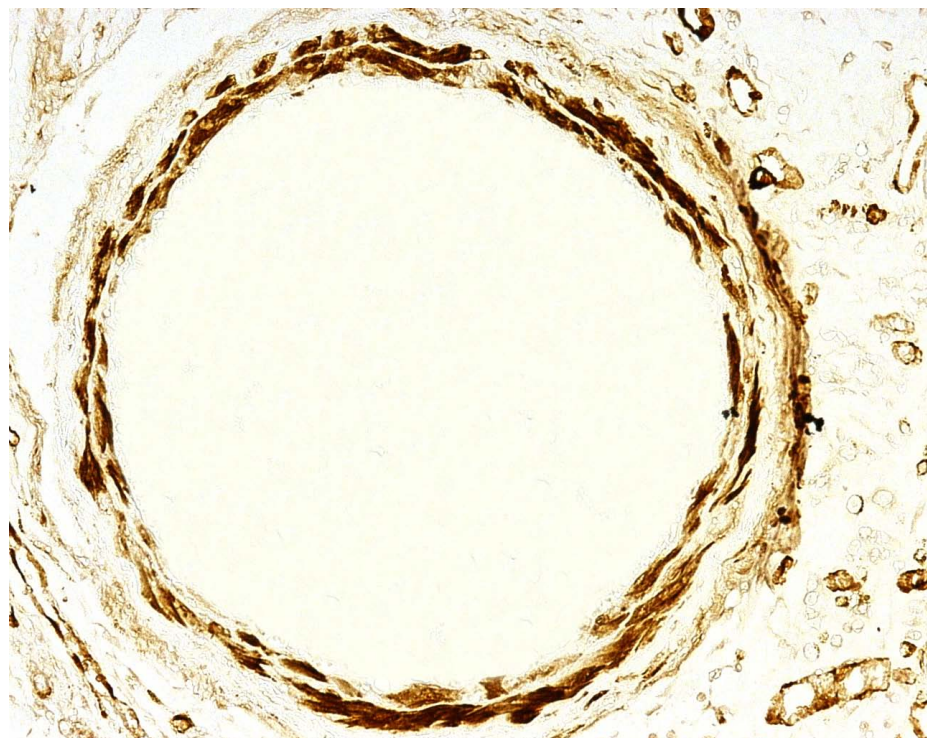


Image en microscopie optique d'une coupe transversale d'artère carotide. Les cellules musculaires lisses présentes dans la paroi apparaissent en brun foncé. ©l'institut du thorax

## Les cellules musculaires lisses au cœur des maladies vasculaires et bronchiques

**La contraction excessive des cellules musculaires lisses conduit au développement de pathologies artérielles ou respiratoires extrêmement fréquentes comme l'hypertension artérielle ou l'asthme. L'institut du thorax offre un environnement unique pour la compréhension de ces pathologies et la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques.**

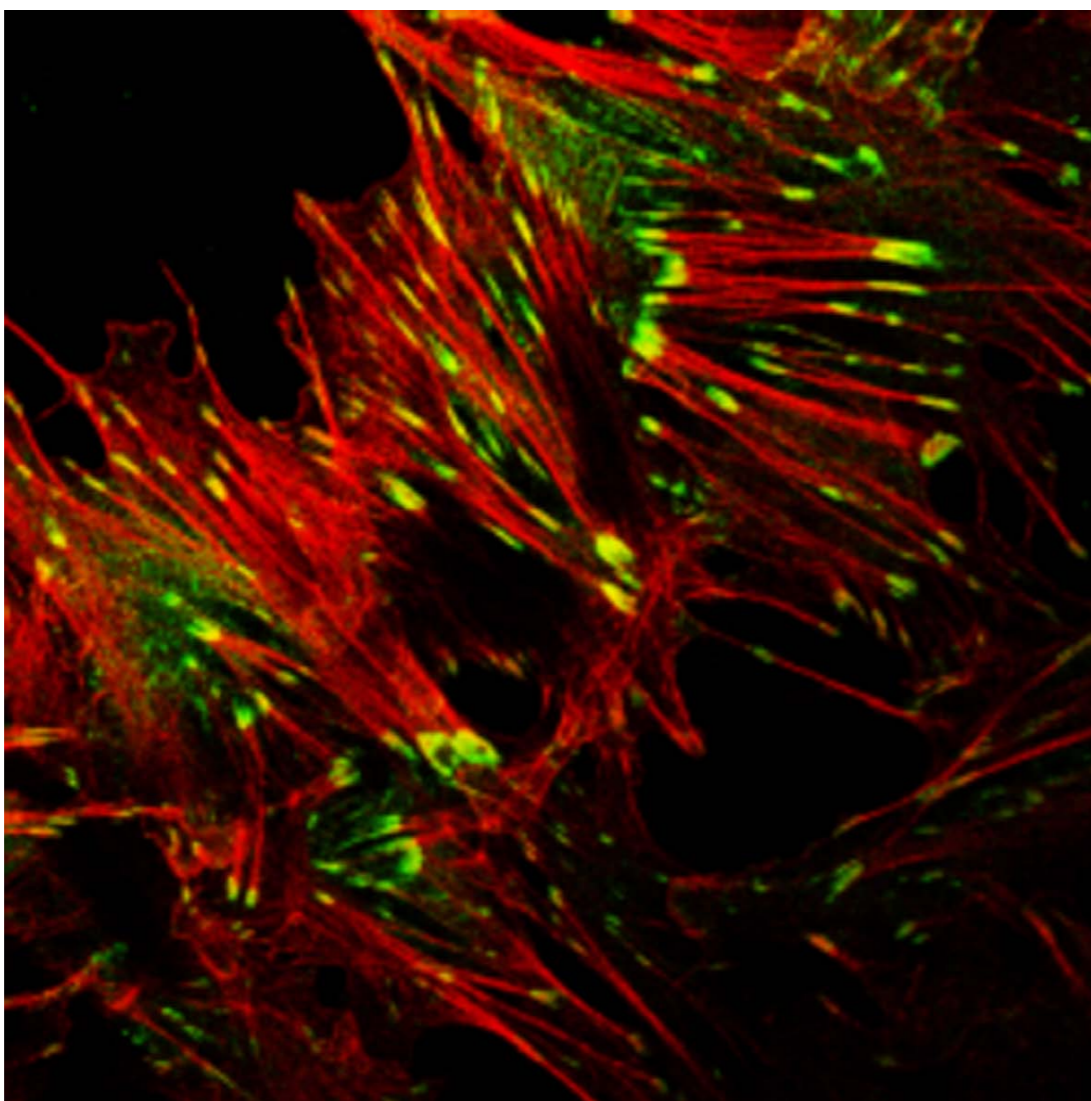
Les cellules musculaires lisses constituent, à côté des cellules musculaires cardiaques et squelettiques, le troisième type, beaucoup moins connu, des cellules musculaires de l'organisme. Elles sont cependant responsables de fonctions physiologiques majeures et vitales. En effet, les cellules musculaires lisses sont des constituants de la paroi des vaisseaux sanguins et des organes creux des systèmes respiratoire, digestif, urinaire et reproducteur essentiels à leur fonction (cf. image ci-dessus).

A l'opposé des cellules musculaires cardiaques ou squelettiques qui génèrent des contractions phasiques et rapides, les cellules musculaires lisses se contractent de façon lente et prolongée, générant ainsi un tonus musculaire maintenu. L'activité de ces cellules échappe au contrôle volontaire mais sont finement régulées par des mécanismes neuro-humoraux extrêmement précis qui permettent d'ajuster l'état de contraction de façon à assurer une fonction physiologique normale et répondre en permanence aux besoins de l'organisme. En conséquence, un dysfonctionnement de ces cellules est à l'origine de situations pathologiques.

Lire la suite page 2



Cellules musculaires lisses d'aorte en culture.  
Les filaments d'actine, responsable de la contraction cellulaire apparaissent en rouge. La coloration verte marque les zones d'ancrage des cellules à leur substrat.  
©l'institut du thorax



Depuis de nombreuses années, l'équipe de recherche « Signalisation et hypertension » développe des projets pour comprendre les mécanismes moléculaires responsables de la contraction normale des cellules musculaires lisses artérielles et de leurs altérations associées aux pathologies artérielles, notamment l'hypertension artérielle.

Parmi les nombreux mécanismes impliqués dans le contrôle de la pression artérielle, la contraction des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle joue un rôle majeur. En se contractant ou se relâchant, les cellules musculaires lisses permettent une diminution ou une augmentation du diamètre des artères qui se traduit directement par une augmentation ou une diminution de la pression artérielle. En développant des modèles de culture de cellules musculaires lisses (cf. image ci-dessus), des techniques d'analyse de la contraction vasculaire, des modèles expérimentaux d'hypertension et originaux de souris génétiquement modifiées, l'équipe a mis en évidence des mécanismes clés impliqués dans l'hypercontraction des artères conduisant au développement de l'hypertension artérielle. Elle a également identifié des cibles d'intérêt pour le développement de nouveaux traitements antihypertenseurs.

Plus récemment, grâce à une collaboration avec l'équipe de recherche « Pathologies bronchiques et allergies » dirigée par Antoine Magnan, l'équipe « Signalisation et hypertension » a

pu donner une dimension supplémentaire à ses projets et à ses modèles. Puisque les modifications génétiques des souris développées par l'équipe affectent spécifiquement les muscles lisses, leur intérêt pour la recherche en physiopathologie dépasse largement le système vasculaire. Il est apparu clairement que les questions posées par l'asthme rejoignent en partie les problématiques étudiées dans le contexte de l'hypertension.

En effet, l'hyperréactivité bronchique impliquée dans l'asthme est largement sous-tendue par une hypercontraction des muscles lisses des voies aériennes. A partir de réflexions communes et d'expertises complémentaires, le développement d'un projet conjoint entre les deux équipes a rapidement porté ses fruits.

Au cours des derniers mois, les équipes ont montré qu'empêcher l'expression d'une protéine particulière dans les cellules musculaires lisses de souris rend ces souris résistantes à l'asthme. De plus, chez des souris normales rendues asthmatiques, des inhibiteurs pharmacologiques qui inhibent la fonction de cette protéine empêche l'hyperréactivité bronchique. Cette protéine apparaît ainsi comme une nouvelle cible d'intérêt pour le traitement de l'asthme. Cette découverte a déjà conduit au dépôt d'un brevet, et prochainement à une publication.

**Plus : Gervaise Loirand,**  
Responsable de l'équipe *Signalisation et hypertension*  
gervaise.loirand@inserm.fr

### Valoriser la recherche : pourquoi ? comment ?

L'institut du thorax lance sa politique de valorisation. L'objectif ? Rendre visibles et accessibles les résultats de sa recherche aux acteurs économiques et sociaux. C'est la mission de Séverine Abramatic, Chargée de valorisation.



Séverine Abramatic a rejoint l'institut du thorax le 1er septembre 2013  
©l'institut du thorax

Les pratiques de valorisation sont déjà bien présentes au sein de l'unité de recherche de l'institut du thorax : une moyenne d'environ 60 publications scientifiques par an depuis sa création, 11 dépôts de demande de brevet d'invention, des contrats de partenariat de recherche avec les industriels, des contrats de prestations Recherche et Développement ou encore de *Material Transfert Agreement*.

La mise en oeuvre d'une démarche de valorisation permet de favoriser le transfert de technologies, de compétences et de savoir-faire développés en recherche vers l'industrie. Elle témoigne aussi de l'engagement de l'institut du thorax dans une démarche Recherche-Formation-Innovation (RFI), en particulier à travers le projet VaCaRMe, financé par la région des Pays de la Loire.

Pour garantir un impact plus fort et en optimiser les retombées, les pratiques existantes doivent être organisées, harmonisées et renforcées. Séverine Abramatic a donc mis en place une stratégie au sein de l'unité de recherche de l'institut du thorax. Elle s'articule autour de divers aspects :

- La détection en amont des inventions potentiellement brevetables ainsi que le choix du moyen de protection adéquat (brevet, accord de confidentialité,...).
- Le développement de partenariats industriels et de nouvelles collaborations avec les laboratoires pharmaceutiques en programmant des rencontres régulières avec des entreprises ciblées du secteur. L'organisation de ces échanges permettra à la fois de communiquer sur les projets de recherche, les résultats attendus et les perspectives. Pour l'unité de recherche, il s'agira de comprendre les attentes et les besoins de la recherche privée.
- Un premier recensement des actions de valorisation menées par l'institut du thorax depuis sa création en 2004 associé à la réflexion sur la mise en place de cette nouvelle politique permettront de disposer et de communiquer de nouveaux indicateurs de valorisation témoignant du dynamisme de l'institut du thorax dans ce domaine.

Ces actions seront menées en synergie avec les différents acteurs de l'innovation et du transfert de technologies qu'ils soient régionaux (SATT Ouest Valorisation, Atlanpole, Capacités, Communautés d'Universités et Etablissements L'UNAM ex-PRES L'UNAM...), nationaux (Inserm Transfert, réseau C.U.R.I.E...) ou encore européens (Réseau Entente par exemple).

**Plus : Séverine Abramatic, Chargée de Valorisation**  
severine.abramatic@inserm.fr

### Erratum - la Fondation Genavie en chiffres

Quelques erreurs se sont glissées dans la lettre n°9 (septembre 2013), les voici corrigées : Outre l'amorçage de nouveaux projets, l'accueil de nouvelles équipes et l'octroi de bourses de soudures, la Fondation Genavie permet de consolider l'organisation intégrée de l'institut du thorax en attirant de nouvelles compétences et de nouveaux métiers. Depuis sa création en décembre 2006, Genavie a soutenu 92 projets de recherche au sein de l'institut, ce qui représente près d'1,6 millions d'euros de financement.

### ateliers «Pour les Nuls»

Les ateliers pour les nuls sont des séminaires organisés régulièrement par les doctorants de l'unité de recherche. Ils sont destinés à tous les membres de l'institut du thorax qui souhaitent découvrir ou mettre à niveau leurs connaissances. A l'inverse, si vous voulez partager un savoir(-faire) sur un thème, un syndrome, présenter une technique nouvelle ou très utilisée, vous êtes les bienvenus !

**Contacts : Sophie Burel**  
sophie.burel@inserm.fr  
**Antoine Rimbart**  
antoine.rimbart@inserm.fr

### stages par comparaison

Pour observer et découvrir un métier, une technique, côté soin ou recherche, faites un stage par comparaison !

**Deux nouveautés : visite des services d'endocrinologie et de cardiologie conventionnelle.**

Un document (papier mais aussi accessible en ligne) est en cours de préparation. Vous y découvrirez l'étendue de l'offre de stages par comparaison proposée par l'institut du thorax.

**Contact : Julie Chesné**  
julie.chesne@inserm.fr

### 48 heures de l'unité

22 + 23 mai 2014,  
Talmont Saint-Hilaire

**Contact : Corinne Mandin**  
corinne.mandin@inserm.fr

### congrès

**Horizons Cardiovasculaires 2014**

*Le coeur des femmes*  
14 + 15 juin 2014, La Baule  
**Inscriptions ouvertes !**

**Contact : Vimla Mayoura**  
vimla.mayoura@inserm.fr

### Fondation Genavie

Prochain appel à projets : avril 2014  
Résultats : fin juin 2014

**Contact : Vimla Mayoura**  
vimla.mayoura@inserm.fr



# L'institut du

Cela fait presque 10 ans que l'institut du thorax a été créé par convention entre l'Inserm, l'Université et le CHU de Nantes.

Les personnalités qui ont initié la création de l'institut du thorax ne sont plus là ou vont partir dans les années qui viennent. Cet anniversaire est donc l'occasion de raconter comment et avec qui l'institut du thorax s'est construit.

Je pense que le "starter" de l'institut a été la fusion en 1994 de deux petites équipes de recherche, celle de Denis Escande et la mienne.

A Nantes, le laboratoire de cardiologie faisait partie d'une unité CNRS (URA 1340) dirigée par Claude Léoty. Son activité a réellement démarré avec l'arrivée en 1988 du premier étudiant en DEA, Flavien Charpentier, puis d'une post-doc-

torante, Chantal Gauthier, tous deux originaires de Poitiers. Le laboratoire s'est installé à l'Hôpital Nord-Laënnec. A cette même période, les thématiques électrophysiologiques, se sont étoffées avec l'arrivée d'un jeune étudiant en thèse, Jean-Jacques Schott, qui a permis le développement de la génétique au sein du laboratoire.

Denis Escande venait d'être nommé pro-

On reconnaît sur cette photo de nombreuses personnes qui ont intégré l'institut du thorax



Patricia Charpentier,  
Hervé Le Marec,  
Gildas Loussouarn,  
Jean-Jacques Schott

Morteza Erfanian

Flavien Charpentier

Isabelle Danner-Boucher,  
et Denis Escande

Chantal Gauthier  
et Sophie Demolombe

1995 : l'équipe de Denis Escande et celle d'Hervé Le Marec sont réunies à l'île d'Yeu. 9 ans plus tard, l'institut du thorax est créé.

# thorax a 10 ans

fesseur de physiologie à Orsay en succédant à Edouard Coraboeuf. Il était cardiologue de formation mais avait orienté très tôt sa carrière vers la recherche fondamentale et l'électrophysiologie. Isabelle Baró puis Gildas Loussouarn et Sophie Demolombe ont été ses premiers étudiants.

Le tout début des années 90 va être un moment clé pour l'institut du thorax. Denis et moi avons eu de nombreux échanges et j'ai pu le convaincre de quitter Orsay et de rejoindre Nantes avec son équipe pour monter un projet de recherche commun.

A ce moment là, tout s'est accéléré, les équipes de Nantes et Orsay ont fusionné, une stratégie de recherche intégrée (on ne disait pas encore « translationnelle »), du malade-au gène-à la fonction a été mis en place.

C'est avec cette stratégie de recherche autour des mécanismes moléculaires des troubles du rythme héréditaires que nous avons quitté l'URA CNRS, très orientée sur le muscle squelettique. L'Inserm nous a soutenus en créant pour 3 ans, en 1996 le Contrat Jeune Formation « CJF 96-01 ». La dynamique de recherche, le travail acharné de tous, et l'attraction de nouvelles équipes vont aboutir à la création en 2000 de notre première Unité Mixte de Recherche Inserm « l'UMR 533 ». En effet, en 1999 deux équipes rejoignent le CJF, celle de Pierre Pacaud et Gervaise Loirand qui arrivent de Nice et créent un groupe de recherche vasculaire et celle de Jean Léger qui arrive de Montpellier et crée un groupe de génomique.

Parallèlement, les structures de soins et de recherche clinique s'organisent. En 1998, sous l'impulsion de Jean-Brieuc Bouhour, le pôle Thoracique et Cardiovasculaire « TCV » est créé. Il associe la cardiologie, la chirurgie cardiaque, la

chirurgie vasculaire, la radiologie thoracique, l'hémodynamique et la pneumologie. Ce pôle qui était expérimental va préfigurer les organisations hospitalières actuelles.

En 2000, la cardiologie s'associe à la gastro-entérologie-nutrition et à la neurologie pour créer un Centre d'Investigation Clinique, le CIC0004 qui sera labellisé par l'Inserm en 2001. Ce CIC, l'un des premiers CIC multithématiques, va jouer un rôle important dans la structuration de la recherche clinique au CHU de Nantes.

Le projet de recherche proposé par l'UMR 533 nécessitait d'intégrer fortement recherche clinique et recherche fondamentale et il est devenu évident que nous devons aller vers une intégration plus forte des structures. C'est de cette réflexion qu'est né le souhait de créer un institut qui intégrait soins, recherche et formation, avec la volonté de croiser les savoirs et les compétences et de positionner notre recherche au niveau international.

Dès 2002, nous nous sommes mis au travail avec l'appui de Raymond Le Moign, directeur des affaires médicales de la recherche, de la stratégie et des finances au CHU de Nantes. Le projet d'établissement 2003-2007 que je coordonnais avec Yves Heloury, Raymond Le Moign et Thierry Biais a été l'occasion de poser les bases des instituts à Nantes. Il a fallu convaincre la communauté médicale car ce projet était considéré comme élitiste par certains.

Dès le projet d'établissement validé par les instances, une convention entre l'Inserm, le CHU de Nantes et l'Université de Nantes a créé l'institut du thorax en 2004. Denis Escande devient, tout naturellement le premier directeur.

Rapidement, l'institut du thorax devient un modèle d'organisation de la recherche

biomédicale et ses bases sont vite solides. Malheureusement, Denis tombe malade en 2006 au moment où nous devons être auditionnés pour défendre le projet de l'institut du thorax lors de l'appel d'offre national pour la création de Centres Thématiques de recherche et de soins (CTRS). Pierre Pacaud m'accompagnera pour l'audition et l'institut du thorax sera l'un des 5 CTRS créés en France en 2006.

2006 va aussi être l'année où nos collègues médecins, enseignants et chercheurs d'endocrinologie et maladies métaboliques nous rejoignent pour participer à la dynamique de l'institut et à sa structure actuelle.

L'institut du thorax a été construit malgré un éclatement géographique sur trois sites : Hôtel-Dieu, Hôpital Nord-Laënnec et Faculté des sciences. Il doit beaucoup à l'énergie extraordinaire déployée par Denis Escande. Une de ses volontés était de réunir l'institut du thorax sur un seul site. Pour faire vivre un projet intégré c'est, aux yeux de tous, une absolue nécessité. Une partie est réalisée avec la réunion des toutes les équipes de recherche sur le site de l'Institut de Recherche en Santé de l'Université de Nantes (IRS-UN). L'objectif de réunir recherche et soins devra encore attendre mais il est sur les rails.

Hervé Le Marec,  
Directeur de l'institut du thorax





## nos publications (octobre-décembre 2013, suite)

Collignon P, Valeri A, Karsenty G, Rossi A, Audrèzet MP, Férec C, Leclerc J, Georges Md, Claustres M, Biennu T, Gérard B, Boisseau P, Cabet-Bey F, Cheillan D, Feldmann D, Clavel C, Bieth E, Iron A, Simon-Bouy B, Izard V, Steffann J, Viville S, Costa C, Drouineaud V, Fauque P, Binquet C, Bonithon-Kopp C, Morris MA, Faivre L, Goossens M, Roussey M, Girodon E. CFTR p.Arg117His associated with CBAVD and other CFTR-related disorders. *J Med Genet*.

• Toulgoat F, Sarrazin JL, Benoudiba F, Pereaon Y, Auffray-Calvier E, Dumas-Duport B, Lintia-Gaultier A, Desal HA. Facial nerve: from anatomy to pathology. *Diagn Interv Imaging*.

• Vallee A, Sagan C, Le Loupp AG, Bach K, Dejoie T, Denis MG. Detection of EGFR gene mutations in non-small cell lung cancer: lessons from a single-institution routine analysis of 1,403 tumor samples. *Int J Oncol*.

• Vergès B, Walter T, Cariou B. Effects of anti-cancer targeted therapies on lipid and glucose metabolism. *Eur J Endocrinol*.

• Vion AC, Ramkhalawon B, Loyer X, Chironi G, Devue C, Loirand G, Tedgui A, Lehoux S, Boulanger CM. Shear stress regulates endothelial microparticle release. *Circ Res*.

• Yale JF, Bakris G, Cariou B, Nieto J, Wajs E, Figueroa K, Wajs E, Usiskin K, Meininger G. Efficacy and Safety of

Canagliflozin (CANA) in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Chronic Kidney Disease (CKD) Over 52 Weeks. *Can J Diabetes*.

• Zair Y, Kasbi-Chadli F, Housez B, Pichelin M, Cazaubiel M, Raoux F, Ouguerram K. Effect of a high bicarbonate mineral water on fasting and postprandial lipemia in moderately hypercholesterolemic subjects: a pilot study. *Lipids Health Dis*.

• Zinman B, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Wolden ML, Rana A, et al. Physical Health Status and Nocturnal Hypoglycemia with Insulin Degludec vs. Insulin Glargine: A 2-year Trial in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*.

## vie de l'institut



### 2004-2014 : « J'ai dix ans ! »

Pour célébrer ses 10 ans, l'institut du thorax se dote d'un logo anniversaire. Vous le recevrez début janvier et pourrez, par exemple, l'ajouter à votre signature d'email.

A chaque numéro de la lettre de l'institut du thorax, vous retrouverez deux pages spéciales dédiées à ce 10<sup>e</sup> anniversaire.

Toute l'année 2014, des rendez-vous, existants ou nouveaux, sous différents formats marqueront cet événement !

Après un post-doctorat à l'université de Tokyo au Japon, une formation d'ingénieur en management « Qualité-Sécurité-Environnement » et deux ans d'expérience au sein de l'industrie pharmaceutique, **Leslie Audigane** revient à l'institut du thorax. Depuis le 12 novembre 2013, elle est Responsable de la qualité à l'unité de recherche.

Praticien hospitalier, chef du service d'anesthésie-réanimation de l'hôpital Nord-Laënnec, membre de l'équipe de recherche *Cardiopathies et mort subite*, **Bertrand Rozec** a obtenu son Habilitation à Diriger les Recherches (HDR) le 19 décembre 2013.

**3 cadres de santé** rejoignent le pôle hospitalier ou changent de service :

**Sandrine Levêque**, a pris ses fonctions au service d'endocrinologie (5<sup>e</sup> étage, ailes nord et sud, hôpital Nord-Laënnec).

**Christelle Paiusco**, intègre le service de pneumologie (3<sup>e</sup> étage, aile est) et conserve ses missions au sein des consultations et de l'hôpital de jour d'endocrinologie. **Julia Greffier** a rejoint le service des explorations fonctionnelles (Hôtel-Dieu et Hôpital Nord-Laënnec).



Directeur de la publication : Hervé Le Marec  
Rédaction : Vimla Mayoura  
Avec la participation de : Séverine Abramatic, Mickaël Derangeon, Marie-Pierre Fuchs, Gervaise Loirand.  
Graphisme : Vimla Mayoura

la lettre de l'institut du thorax - décembre 2013