

n° 4 - mars 2012

la lettre

de l'institut du thorax

édito

1 an déjà! Editée chaque trimestre, la lettre de l'institut du thorax est un formidable outil de communication pour nous tous. Elle permet de découvrir les multiples facettes et métiers de l'institut dans ses composantes de soins, de recherche clinique et fondamentale.

La lettre c'est aussi un moyen de nous faire connaître à l'extérieur que ce soit auprès des patients, des étudiants, des professionnels, de nos partenaires et de nos tutelles.

Au 1er janvier dernier, notre unité mixte de recherche a été recréée pour 5 ans. Exit U915 et bienvenue désormais à l'institut du thorax Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291. Ce changement de numéro est une façon de nous rappeler que ces structures ne sont pas éternelles. C'est à nous de continuer à travailler au développement et au rayonnement de l'institut du thorax sur la scène nationale et internationale.

Hervé Le Marec
Directeur

Le saviez-vous ?

L'unité de recherche de l'institut du thorax, c'est 168 ETP (Equivalents Temps Plein) :

- 47 chercheurs
- 63 ingénieurs et techniciens
- 7 postdoctorants
- 23 doctorants
- 17 étudiants
- 19 infirmières et attachées de recherche clinique

Dans ce numéro

le dossier

Deux références sur les maladies rares

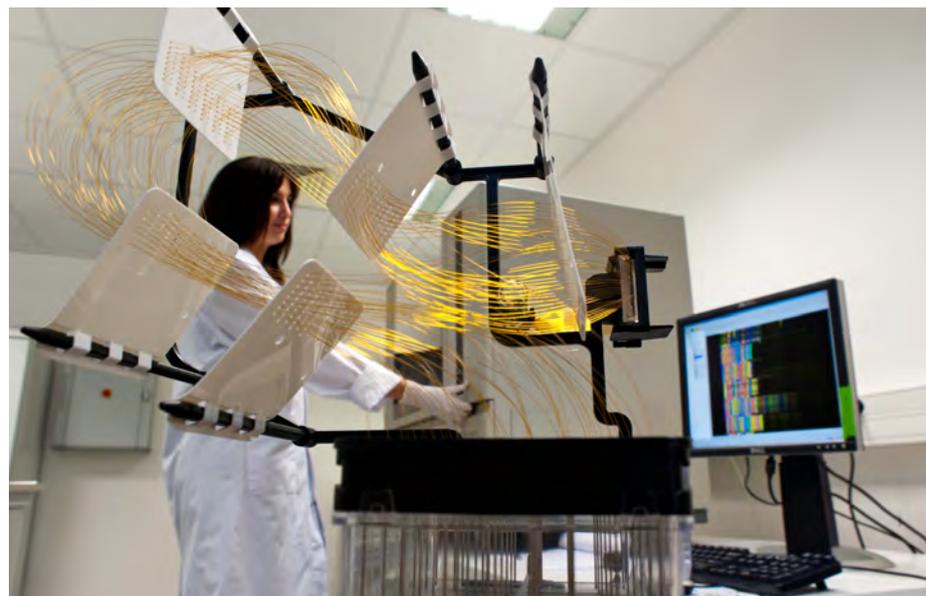
l'institut du thorax dans son territoire

Respecticoeur et les Parcours du coeur

portraits

Chef de projet translationnel
Datamanager-Biostatisticien

le dossier



Depuis 2006, le séquenceur capillaire permet aux équipes de recherche génétique de détecter plus rapidement les mutations génétiques responsables des arythmies cardiaques. ©Inserm-Patrice Latron

Deux références sur les maladies rares

Depuis 2004, le label national Centre de référence reconnaît une structure d'excellence scientifique et clinique pour les maladies rares. L'institut du thorax pilote deux centres de référence : Maladies rythmiques héréditaires et Mucoviscidose Adultes. Comment illustrent-ils le bénéfice direct que la recherche apporte aux patients ? L'exemple des troubles du rythme cardiaque.

Comme tous les dimanches, Monsieur B. joue au football avec ses enfants. Soudain, il s'effondre. Très vite, il reçoit des soins d'urgence et survit à cet accident cardiaque. Après des examens approfondis, le diagnostic tombe : il est atteint de dysplasie arythmogène du ventricule droit, une maladie héréditaire du rythme cardiaque. Quelques temps plus tard, Monsieur B. et sa famille sont reçus au centre de référence des maladies rythmiques héréditaires, à l'institut du thorax.

L'objectif est de mieux comprendre le mécanisme à l'origine de cette maladie rare. Grâce aux informations recueillies auprès de Monsieur B. et de sa famille, les attachées de recherche clinique et les médecins du centre de référence vont reconstituer un arbre généalogique, faire des analyses et rassembler toutes les données nécessaires à l'étude de ce syndrome héréditaire.

Le centre de référence « maladies rythmiques héréditaires » nantais a obtenu son label national en 2004, dès la première vague de labellisation. Il a pour mission d'améliorer et d'optimiser la prise en charge des patients sur le territoire. Il garantit une information médicale claire aux patients ainsi qu'aux professionnels de santé. Il s'assure que le dépistage familial est correctement réalisé et que les données de biologie moléculaire sont mises à disposition des patients, de leurs familles et des personnels soignants. Il met en place et participe à des études visant à améliorer la compréhension et les stratégies thérapeutiques dans les maladies rythmiques héréditaires.

Lire la suite page 2

Deux références sur les maladies rares

Le dispositif des centres de référence a été complété par un réseau de centres de compétences. Ce réseau établit le diagnostic des maladies rares, met en œuvre la thérapeutique et organise la prise en charge du patient.

A Nantes, le centre de référence se consacre aux patients atteints de maladies rythmiques héréditaires telles que le syndrome de Brugada, le syndrome du QT long, le syndrome du QT court, la dysplasie arythmogène du ventricule droit, les tachycardies ventriculaires catécholergiques, les troubles de la conduction familiaux, le syndrome de repolarisation précoce ou encore la fibrillation auriculaire familiale... L'expertise de l'équipe de l'institut du thorax s'étend également aux valvulopathies. Cette équipe est constituée d'infirmières de recherche clinique, de cardiologues, d'un généticien, d'une coordinatrice de projets et d'un responsable des analyses et du diagnostic moléculaire.

Tous travaillent en étroite collaboration avec les équipes de recherche génétique de l'institut du thorax : *Génétique des maladies héréditaires* (Jean-Jacques Schott) et *Variabilité Génétique et mort subite* (Richard Redon). Les patients bénéficient ainsi directement des avancées de la recherche fondamentale menée à l'institut du thorax. Par exemple, l'unité de recherche vient d'acquiescer deux nouveaux équipements de haute technologie permettant de mener des études à grande échelle comme le séquençage de l'ensemble des régions codantes du génome d'un individu (cf. nouveautés «stages par comparaison» ci-contre). A moyen terme, ces technologies permettront un diagnostic génétique complet et rapide de chaque patient, réduisant ainsi les délais d'attente des familles.

Cette évolution des technologies accompagne l'évolution des concepts de la génétique. Désormais, l'idée « un gène = une maladie » ou bien « une mutation = une maladie » est largement remise en cause. L'origine génétique des pathologies et leur expression apparaît beaucoup plus complexe. Par exemple, l'addition de variants fréquents semblerait prédisposer à certaines pathologies. L'approche de génétique utilisée pour identifier les facteurs génétiques sera différente en fonction du type de variant recherché.

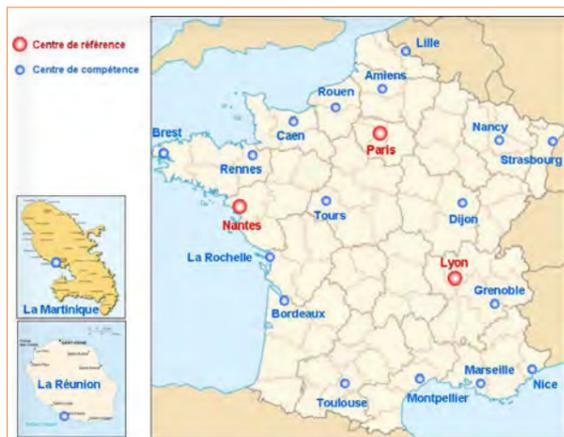
L'un des enfants de Monsieur B. s'est avéré être porteur de la même mutation génétique que son père. Il bénéficiera d'une prise en charge personnalisée par l'équipe du centre de référence de l'institut du thorax.

Plus : Stéphanie Chatel, Coordinatrice projets
Centre de référence Maladies rythmiques héréditaires
stephanie.chatel@chu-nantes.fr

4 centres de référence au CHU de Nantes

Actuellement, 132 centres de référence sont instaurés pour cinq ans dans le cadre d'un plan national. Ils réunissent un ensemble de compétences pluridisciplinaires hospitalières organisées autour d'équipes médicales hautement spécialisées.

- 2004 Maladies rythmiques héréditaires, l'institut du thorax
- 2006 Mucoviscidose adultes et enfants, l'institut du thorax et médecine pédiatrique
- 2006 Maladies neuro-musculaires rares, neurologie
- 2007 Malformations ano-rectales et pelviennes rares, institut des maladies de l'appareil digestif + Hôpital Necker de Paris



Les centres experts en maladies rythmiques héréditaires en France
© Centre de référence Maladies rythmiques héréditaires de Nantes

nos publications décembre 2011 - février 2012

• Makita N, Seki A, Sumitomo N, Chkourko H, Fukuhara S, Watanabe H, Shimizu W, Bezzina CR, Hasdemir C, Mughishima H, Makiyama T, Baruteau A, Baron E, Horie M, Hagiwara N, Wilde AA, Probst V, Le Marec H, Roden DM, Mochizuki N, Schott JJ, Delmar M. A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I. *Circ Arrhythm Electrophysiol*.

• Probst V, Gourraud JB, Le Marec H. SCN1Bb, atrial fibrillation, and Brugada syndrome: Just another brick in the wall ... *Heart Rhythm*

• Vinet L, Pezet M, Bitto V, Bric F, Biesmans L, Rouet-Benizneb P, Gellen B, Prévilon M, Chimenti S, Vilaine JP, Charpentier F, Sipido KR, Mercadier JJ. Cardiac FKBP12.6 overexpression protects against triggered ventricular tachycardia in pressure overloaded mouse hearts. *Basic Res Cardiol*.

• Cario-Toumaniantz C, Ferland-McCollough D, Chadeuf G, Toumaniantz G, Rodriguez M, Galizzi JP, Lockart B, Brill A, Scalbert E, Loirand G, Pacaud P. RhoA guanine exchange factor expression profile in arteries: Evidence for a Rho kinase-dependent negative feedback in angiotensin II-dependent hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol*.

• Prunier F, Bière L, Gilard M, Bosch J, Mouquet F, Bauchart JJ, Charbonnier B, Genée O, Guérin P, Warin-Fresse K, Durand E, Lafont A, Christiaens L, Abi-Khalil W, Delépine S, Benard T, Furber A. Single high-dose erythropoietin administration immediately after reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Erythropoietin in Myocardial Infarction Trial. *Am Heart J*.

• Panaro MA, Pricci M, Meziani F, Ragot T, Andriantsohaina R, Mitolo V, Tesse A. Cyclooxygenase-2-derived prostacyclin protective role on endotoxin-induced mouse cardiomyocyte mortality. *Cardiovasc Toxicol*.

• Käbb S, Crawford DC, Sinner MF, Behr ER, Kannankeril PJ, Wilde AA, Bezzina CR, Schulze-Bahr E, Guicheney P, Bishopric NH, Myerburg RJ, Schott JJ, Pfeufer A, Beckmann BM, Martens E, Zhang T, Stallmeyer B, Zumhagen S, Denjoy I, Bardai A, Van Gelder IC, Jamshidi Y, Dalageorgou C, Marshall V, Jeffery S, Shakir S, Camm AJ, Steinbeck G, Perz S, Lichtner P, Meitinger T, Peters A, Wichmann HE, Ingram C, Bradford Y, Carter S, Norris K, Ritchie MD, George AL Jr, Roden DM. A Large Candidate Gene Survey Identifies the KCNE1 D85N Polymorphism as a Possible Modulator of Drug-Induced Torsades de Pointes. *Circ Cardiovasc Genet*.

• Malouf J, Le Tourneau T, Pellikka P, Sundt TM, Scott C, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. Aortic valve stenosis in community medical practice: Determinants of outcome and implications for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*.

• Molin AM, Andrieux J, Koolen DA, Malan V, Carella M, Colleaux L, Cormier-Daire V, David A, de Leeuw N, Delobel B, Duban-Bedu B, Fischetto R, Flinter F, Kjaergaard S, Kok F, Krepischki AC, Le Caignec C, Ogilvie CM, Maia S, Mathieu-Dramard M, Munnich A, Palumbo O, Papadia F, Pfundt R, Reardon W, Receveur A, Rio M, Ronsbro Darling L, Rosenberg C, Sá J, Vallee L, Vincent-Delorme C, Zelante L, Bondeson ML, Annerén G. A novel microdeletion syndrome at 3q13.31 characterised by developmental delay, postnatal overgrowth, hypoplastic male genitals, and characteristic facial features. *J Med Genet*.

• Bernini F, Costet P, Ehrenborg E, Fisher R, Fielding B, Freeman D, Groen A, Malle E, Mulder M, Niemeier A, Hansen AT, von Eckardstein A. European Lipoprotein Club: Report of the 34th ELC annual conference, Tutzing, 5-8 September 2011. *Atherosclerosis*.

• Duez H, Cariou B, Staels B. DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol*.

• Katelaris CH, Linneberg A, Magnan A, Thomas WR, Wardlaw AJ, Wark P. Developments in the field of allergy in 2010 through the eyes of Clinical and Experimental Allergy. *Clin Exp Allergy*.

(suite ci-contre)

agenda

stages par comparaison

Nouveauté ! Séquençage haut débit : cette technique permet d'analyser simultanément 40 à 50 gènes en une seule fois pour un patient. Elle permet par exemple de mieux appréhender les mécanismes physiopathologiques à l'origine des cardiomyopathies et de leur évolution.

Nouveauté ! High Resolution Melting : détection de mutations, polymorphismes et différences épigénétiques.

Vous souhaitez découvrir un métier, une technique, côté soin ou recherche ? Faites un stage par comparaison !

Contact : Julie Chesne
julie.chesne@univ-nantes.fr

congrès

• **Horizons Cardiovasculaires**
2+3 juin 2012, La Baule
Diabète, coeur et vaisseaux
Inscriptions ouvertes !

Contact : Vimla Mayoura
vimla.mayoura@inserm.fr

• **European Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology**
15+16 septembre 2012, Nantes

Contact : Anne Mychak
anne.mychak@inserm.fr

48 heures de l'unité

14+15 juin 2012, Batz sur Mer

Contact : Corinne Mandin
corinne.mandin@inserm.fr

Fondation Genavie

28/03 : Lancement de l'appel d'offres
01/05 : Clôture de l'appel d'offres
27/06 : Conseil d'administration
28/06 : Résultats

Contact : Vimla Mayoura
vimla.mayoura@inserm.fr

nos publications (suite)

• Billiet L, Gomez JP, Berchel M, Jaffrès PA, Le Gall T, Montier T, Bertrand E, Cheradame H, Guégan P, Mével M, Pitard B, Benveniste T, Lehn P, Pichon C, Midoux P. Gene transfer by chemical vectors, and endocytosis routes of polyplexes, lipopolyplexes and lipopolyplexes in a myoblast cell line. *Bio-materials*.

• Mével M, Sainlos M, Chatin B, Oudrhiri N, Hauchecorne M, Lambert O, Vigneron JP, Lehn P, Pitard B, Lehn JM. Paromomycin and neomycin B derived cationic lipids: Synthesis and transfection studies. *J Control Release*.

• Cambien B, Richard-Fiardo P, Karimjee BF, Martini V, Ferrua B, Pitard B, Schmid-Antomarchi H, Schmid-Alliana A. CCL5 neutralization restricts cancer growth and potentiates the targeting of PDGFRβ in colorectal carcinoma. *PLoS One*.

l'institut du thorax dans son territoire

Près des patients, près du coeur

Respecticoeur est un réseau ville-hôpital sur l'insuffisance cardiaque. Il est directement issu de la recherche menée à l'institut du thorax. Questions-réponses à l'équipe, partenaire des Parcours du Coeur organisés à Nantes le dimanche 1er avril 2012.

Qu'est-ce que Respecticoeur ?

C'est le RESeau de Prise En Charge et de Traitement de l'Insuffisance cardiaque, maladie chronique, très invalidante. Elle provoque un essoufflement et une fatigue intense et concerne principalement des patients âgés.

L'association *Respecticoeur* est créée en 2004. Basée à l'hôpital Nord-Laënnec, son activité concerne la Loire-Atlantique et en particulier la métropole nantaise. Elle rassemble des professionnels de santé, libéraux et hospitaliers. Son financement est majoritairement assuré par l'Agence Régionale de Santé.

Trois autres réseaux participent à l'éducation thérapeutique des patients dans les spécialités de l'institut du thorax : RésoDiab 44 (diabète), MucoOuest (mucoviscidose) et Asthme/BPCO 44 (asthme et broncho-pneumopathie chronique obstructive).

Quelles sont les missions du réseau ? Participe-t-il à une «médecine personnalisée» ?

Respecticoeur propose une éducation thérapeutique adaptée et un accompagnement personnalisé régulier aux insuffisants cardiaques retournés à leur domicile. Grâce à un dossier-patient partagé, les professionnels de santé peuvent mieux coordonner leurs actions. Une permanence téléphonique permet de répondre aux questions des patients et des professionnels.

Comment ce réseau est-il né ?

En 1999, Jean-Briec Bouhour, chef du service de cardiologie du CHU de Nantes, lance une étude comparative sur la prise en charge des patients insuffisants cardiaques. Elle fait l'objet d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique financé pour 4 ans.

Les résultats sont sans appel : un réseau ville-hôpital permet un meilleur suivi des patients, l'amélioration de leur qualité de vie, l'optimisation des traitements médicamenteux, la réduction du nombre et de la durée des réhospitalisations. Dès 2005, une étude économique de l'assurance maladie confirme que le réseau permet de réduire les coûts de prise en charge globale de l'insuffisance cardiaque.

Et aujourd'hui ?

L'équipe compte 13 personnes : cardiologues, infirmières, diététiciennes, kinésithérapeute, psychologue, secrétaire, en lien avec l'hospitalisation et la médecine de ville. Elle travaille sur deux axes : un programme éducatif sur le risque artériel (215 patients depuis 2 ans) et un accompagnement à vie des insuffisants cardiaques (1090 adhésions en 8 ans, 475 patients suivis actuellement). L'expertise de cette équipe est reconnue à l'échelle nationale. Elle participe à des actions de formation et apporte son soutien à d'autres établissements comme les centres hospitaliers d'Ancenis et de Châteaubriant qui ont des projets d'éducation similaires.

Prochain rendez-vous : dimanche 1er avril

Respecticoeur intervient dans la prévention des maladies cardiovasculaires et d'information au grand public, comme les *Parcours du Coeur* qui auront lieu le dimanche 1er avril 2012, de 10h à 18h à Nantes, au Parc du Grand Blottereau.

A découvrir : un village d'information, des dépiages du diabète et de l'hypertension, des formations aux gestes qui sauvent et des activités physiques variées.

Ces 37^e *Parcours du Coeur* sont organisés en partenariat avec la Fédération Française de Cardiologie, la ville de Nantes, l'institut du thorax, *Respecticoeur* et de nombreuses associations sportives et de patients.

Plus : Anne-Laure Laprerie, Cardiologue
Equipe de coordination de *Respecticoeur*.
annelaure.laprerie@chu-nantes.fr



Lors d'une réunion de coordination, l'équipe pluridisciplinaire étudie les dossiers des nouveaux adhérents à *Respecticoeur*. De gauche à droite : Hélène Guibert, diététicienne, Céline Chauveau et Latifa Zbitou, infirmières, et Anne-Laure Laprerie, cardiologue.

© l'institut du thorax



portraits

Karine Botturi-Cavaillès et Béatrice Guyomarc'h sont toutes les deux arrivées à l'institut du thorax en 2007. Respectivement Chef de projet translationnel et Biostatisticienne-Datamanager, leur expertise est indissociable d'un projet de recherche clinique. Elles partagent donc leur temps entre le pôle de soins et l'unité de recherche où elles travaillent avec des attachées de recherche clinique (ARC), des cliniciens, des chercheurs et bien d'autres encore... Gros plan sur deux métiers en fort développement depuis 5 ans.

Karine Botturi-Cavaillès, Chef de projet translationnel

Je travaille sur les projets de recherche translationnelle et clinique en pneumologie et allergologie.

Une thèse en immunologie réalisée à Marseille et une formation d'ARC m'ont donné les bases de ce métier.

De la construction du projet à la présentation des résultats, je suis en contact permanent avec les équipes de l'institut du thorax : ARC du CIC Thorax, équipe de recherche, méde-

cins, ingénieur qualité et biostatisticien-datamanager. J'interagis également avec l'ensemble des structures amenées à collaborer sur le projet : services hospitaliers et laboratoires de recherche.

Mon rôle de chef de projet consiste à aider les (médecins-)chercheurs à formuler leurs hypothèses et à les transcrire sous forme de protocole, tout en assurant une veille scientifique. J'évalue ensuite les budgets, identifie les appels d'offre adaptés à l'étude et soumet le projet-candidat. Une fois les financements accordés, je coordonne la mise en œuvre opérationnelle tant sur le suivi du patient que sur les expérimentations à réaliser. Enfin, l'exploitation des résultats et leur interprétation scientifique me permettent de rédiger les publications avec l'équipe.

Depuis 2008, j'ai ainsi permis la formalisation de 8 projets de recherche clinique/translationnelle dont 3 sont en cours. Egalement chargée de la coordination des essais cliniques initiés par d'autres CHU ou laboratoires pharmaceutiques, je gère en moyenne 20 projets par an.



Karine Botturi-Cavaillès (à gauche) et Béatrice Guyomarc'h (à droite) exercent deux métiers complémentaires de la recherche clinique.
© l'institut du thorax

Béatrice Guyomarc'h, Biostatisticienne-Datamanager

Après une maîtrise en Génie Informatique et Statistique, je me suis spécialisée dans le domaine médical grâce à un DESS Statistiques Appliquées aux Sciences Sociales et de la Santé à Bordeaux.

En tant que Biostatisticienne, j'interviens en amont des nouveaux projets cliniques ou précliniques. J'apporte mon expertise en méthodologie au moment où les chercheurs posent leurs hypothèses. Je définis, par exemple, les critères d'évaluation à utiliser, le nombre de patients à recruter pour obtenir des résultats pertinents ainsi que les méthodes et les techniques statistiques à mettre en place. J'adapte ces techniques à chaque projet. Je crée également le cahier de suivi électronique qui sera utilisé pour chaque patient inclus dans un protocole de recherche clinique. L'ensemble des informations ainsi recueillies constitue une base de données. Je rédige les documents réglementaires adossés à ces bases et envoie les dossiers aux autorités pour évaluation.

Mon rôle de Datamanager est de développer et gérer les bases de données issues des programmes de recherche. L'analyse statistique de ces données permet, à terme, de communiquer des résultats dans les publications scientifiques. L'écriture de ces articles scientifiques est réalisée en étroite collaboration avec les cliniciens, les chercheurs, le chef de projet, les ARC...

Mon rôle de Datamanager est de développer et gérer les bases de données issues des programmes de recherche. L'analyse statistique de ces données permet, à terme, de communiquer des résultats dans les publications scientifiques. L'écriture de ces articles scientifiques est réalisée en étroite collaboration avec les cliniciens, les chercheurs, le chef de projet, les ARC...

vie de l'institut

Depuis le 1^{er} janvier 2012, **Vincent Probst** (service de Cardiologie) est responsable de l'équipe Thorax du Centre d'Investigation Clinique plurithématique de Nantes.

Maëlle Le Bras (chef de clinique au service d'Endocrinologie) a obtenu le prix national 2011 du meilleur mémoire de Diplôme d'Etudes Spécialisées d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. Ce travail porte sur PCSK9, un inhibiteur endogène du récepteur au LDL-cholestérol, impliqué notamment dans les hypercholestérolémies familiales. Notre hypothèse était que PCSK9 pouvait jouer un rôle physiologique plus vaste. L'objectif était donc de déterminer le lien éventuel entre PCSK9 et l'insulinorésistance, en menant une étude prospective sur 65 patients candidats à une chirurgie de l'obésité.

Résultat : PCSK9 apparaît comme un marqueur biologique d'insulinorésistance et un marqueur de stéatose hépatique, accumulation de graisse dans les cellules hépatiques, et de son activité. Ce travail a été mené sous la direction de Bertrand Cariou avec l'équipe de recherche de Philippe Costet *Investigations moléculaires dans les dyslipidémies*, le service d'Endocrinologie (Michel Krempf) et la Clinique Chirurgicale Digestive en Endocrinologie de Nantes (Eric Letessier).

La **plateforme Biogenouest Génomique** de Nantes-Rennes-Roscoff (coordination nantaise : **Richard Redon**) est désormais labellisée IBISA (Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie). IBISA récompense d'excellence des plateformes technologiques et leur confère une reconnaissance nationale. Grâce à ce label, Biogenouest Génomique peut postuler à des appels à projets IBISA.



Directeur de la publication : Hervé Le Marec

Rédaction : Vimla Mayoura, Isabelle Rivaud

Avec la participation de : Karine Botturi-Cavaillès, Stéphanie Chatel, Béatrice Guyomarc'h, Anne-Laure Laprerie, Maëlle Le Bras, Anne Mychak, Direction de la Communication du CHU de Nantes.

Graphisme : Vimla Mayoura

la lettre de l'institut du thorax - mars 2012



Inserm

