

n° 8 - mai 2013

# la lettre

de l'institut du thorax

## édito

Les experts d'Aviesan ont récemment discuté des grandes orientations de la recherche biomédicale.

La médecine personnalisée semble être une réponse à un des grands défis de notre société : le vieillissement de la population. Il faudra renforcer la recherche clinique en développant le phénotypage, la classification des maladies, les biomarqueurs, la prévention et le dépistage. Cela impliquera de s'approprier de nouvelles approches interdisciplinaires telles que l'acquisition et l'analyse de données de masse multi-omiques grâce à la bio-informatique. Les aspects épidémiologiques, économiques et sociétaux devront également être pris en compte.

Au niveau des organisations, les experts insistent sur l'intérêt des partenariats entre EPST, Universités et CHU, encouragent l'ouverture des hôpitaux à la recherche fondamentale et enfin ils soulignent l'importance de la mise en place de formations pluridisciplinaires. Ils préconisent l'intégration de jeunes équipes et le développement des plateformes.

Je pense que par son organisation et sa stratégie, l'institut du thorax s'inscrit parfaitement dans ces grandes orientations. A nous de réussir.

Hervé Le Marec  
Directeur

### Dans ce numéro

#### le dossier

Le réseau Mitral

#### décryptage

La bioinformatique

**Daniel Duveau**, 25 ans d'assistance circulatoire à l'institut du thorax

## le dossier



### Recherche génétique sur le Prolapsus Valvulaire Mitral : d'une famille vendéenne au Réseau Leducq «MITRAL»

**Les prolapsus /dystrophies valvulaires mitrales sont des pathologies cardiaques fréquentes et potentiellement graves. Elles constituent un groupe hétérogène dont la forme la plus répandue est le prolapsus valvulaire mitral idiopathique (maladie de Barlow), dont la fréquence est estimée entre 2 et 3 % de la population générale.**

#### La maladie et les premières découvertes

Le prolapsus valvulaire existe le plus souvent de façon isolée, parfois au cours d'atteintes multivalvulaires ou de désordres syndromiques, tels que des pathologies héréditaires du tissu conjonctif. La plupart des prolapsus valvulaires mitraux sont considérés comme sporadiques cependant il est maintenant reconnu de nombreuses formes familiales.

Dans le milieu des années 90 alors que le cœur de l'activité de recherche en génétique était centré sur l'étude de formes familiales de trouble du rythme, l'hospitalisation la même semaine de deux jeunes cousins dans le service de cardiologie, a permis à Hervé Le Marec de découvrir que déjà six membres de la famille avaient été opérés de maladies valvulaires sans que le caractère héréditaire soit discuté. Une famille atteinte de maladie valvulaire héréditaire était identifiée. C'est une discussion informelle avec Jean-Briec Bouhour, alors chef de service en cardiologie à l'hôpital Laennec, qui a jeté les bases d'un nouvel axe de recherche sur la génétique du prolapsus valvulaire mitral (PVM). En évoquant la notion d'agrégation familiale de prolapsus mitral dans cette famille, et en discutant du phénotype un peu particulier de la maladie J.B. Bouhour s'est remémoré un patient de sa consultation dont le phénotype était similaire et qui était décédé dans des circonstances tragiques. Tous les patients identifiés étaient nés dans deux communes voisines. Très rapidement, une enquête familiale a permis de rattacher ce patient à la famille déjà identifiée et de retrouver les ancêtres communs nés vers 1750. Pendant plus de deux siècles la famille n'avait pas bougé, une très grande famille de plus de 10 générations était identifiée. Elle présentait une forme singulière d'anomalie valvulaire se manifestant essentiellement chez des hommes...

## le dossier (suite)

### Réseau Leducq - MITRAL-

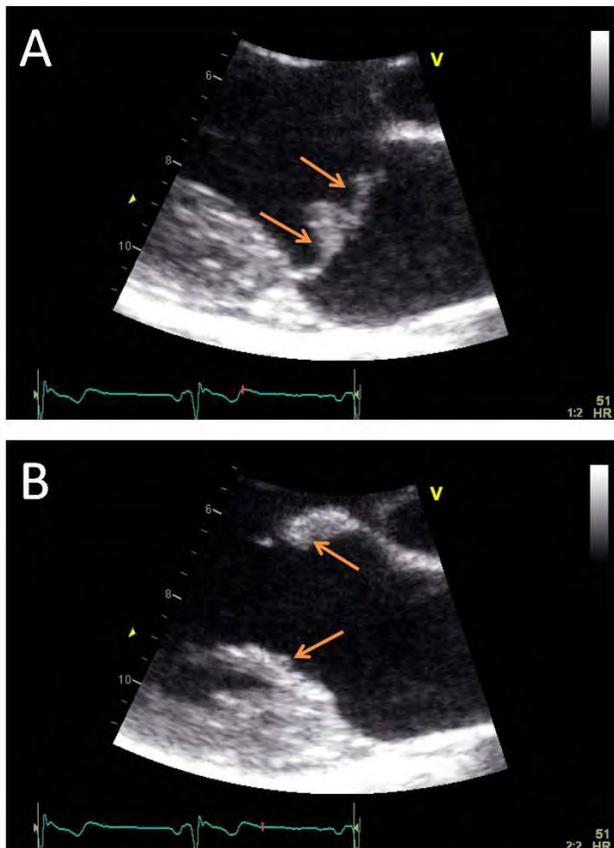
#### La création d'un réseau international

En 1998 une analyse génétique a confirmé l'existence d'un gène de prolapsus mitral sur le chromosome X et a abouti à l'identification en 2007 de la Filamine A, premier gène d'une forme non syndromique de PVM. Malgré l'identification de ce premier gène, nos connaissances des bases moléculaires et plus généralement de la physiopathologie du prolapsus/dystrophie valvulaire mitral restent encore très incomplètes. C'est dans ce contexte qu'un réseau de recherche regroupant les experts mondiaux dans des domaines complémentaires de l'échographie cardiaque, de la biologie et de la génétique a été constitué en 2007: Le réseau transatlantique d'excellence de la Fondation Leducq -MITRAL- . (<http://www.mitral-project.org/>).

Ce réseau, coordonné par Robert Levine et Albert Hagege regroupe, outre l'institut du thorax, des centres aussi prestigieux que le Massachusetts General Hospital à Boston, le Children's Hospital au Johns Hopkins à Baltimore; la Medical University of South Carolina; l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris ainsi que l'Imperial College à Londres.

#### L'institut du thorax dans le réseau Mitral

L'implication des équipes de l'institut du thorax a ainsi été déterminante pour la constitution et la caractérisation échographique d'une grande collection de patients (30 formes familiales et 650 cas isolés) mais aussi pour redéfinir les relations génotype-phénotype du gène FLNA au sein de la grande famille vendéenne (46 atteints).



Homme de 32 ans présentant une mutation de la Filamine A.  
A: prolapsus bivalvulaire mitral, B: restriction d'ouverture en diastole, épaissement bivalvulaire

Ce travail a permis de confirmer le caractère prépondérant des lésions valvulaires mitrales chez l'homme avec présence de lésions plus modestes chez la femme. Le prolapsus/dystrophie valvulaire mitral apparaît à la fois congénital et dégénératif, s'aggravant avec l'âge, conduisant à l'intervention chirurgicale chez plus de 40% des hommes porteurs de la mutation. Ce prolapsus mitral lié à la Filamine A présente certaines spécificités comme des anomalies associées de l'appareil sous valvulaire mitral, une restriction de l'ouverture mitrale et d'autres atteintes valvulaires.

L'institut du thorax a également permis la réalisation de la première étude d'association sur le PVM. Une méta-analyse portant sur 1412 cas a ainsi identifié un variant fréquent dans la population générale doublant le risque de développer un PVM. Ce variant ainsi que 111 autres sont actuellement en phase de répliation sur une cohorte espagnole et nord Américaine. Par ailleurs des analyses de type séquençage d'exome sur des noyaux familiaux ont permis d'identifier plusieurs nouveaux gènes candidats impliqués dans la migration cellulaire, la régulation du cytosquelette d'actine ou encore dans des voies de signalisation wnt.

Enfin, l'équipe a pris une grande part dans l'étude des mécanismes physiopathologiques des mutations dans la filamine A. Notamment, les travaux en cours de publication montrent que les mutations sont responsables d'une dérégulation du cytosquelette d'actine et des voies de signalisation des RAS/Mitogen Activated Protein Kinases (MAPK). Deux voies impliquées dans les réponses cellulaires au stress mécanique et aux cytokines et qui sont particulièrement sollicitées dans les valves lors de la contraction cardiaque ou au cours du développement et dans des conditions pathologiques.

L'ensemble de ce travail n'a été rendu possible que par la synergie des interactions entre les différents membres du réseau. Au niveau national l'activité du réseau aura également permis d'accroître la visibilité du groupe dans le domaine en donnant lieu à une labellisation d'équipe, à l'obtention d'un PHRC national, d'un PHRC interrégional, d'une bourse de la Fédération Française de Cardiologie et de deux contrats nationaux de recherche translationnelle INSERM-CHU. Plus largement, le réseau aura également servi à initier de nouvelles collaborations (Stéphane Zaffran à Marseille, José Luis De la Pompa à Madrid, et Philippe Couttet à Bâle). La qualité des travaux réalisés dans ce cadre a été récompensée par l'obtention d'une distinction de l'institut de France à Hervé Le Marec (Prix Danièle Hermann).

**Plus :** Jean-Jacques Schott, Responsable de l'équipe Génétique des maladies héréditaires, [jjschott@univ-nantes.fr](mailto:jjschott@univ-nantes.fr)

## agenda

### Congrès 2013

- Horizons Cardiovasculaires  
Coeur et Sport  
1<sup>er</sup>- 2 juin 2013, La Baule

Contact: Agence ASCONNECT  
[www.asconnect-evenement.fr](http://www.asconnect-evenement.fr)

- Denis Escande Symposium  
30-31 août 2013,  
Amsterdam, Pays-Bas

Contact: Isabelle Rivaud  
[isabelle.rivaud@inserm.fr](mailto:isabelle.rivaud@inserm.fr)

### Fondation Genavie

- 19/06 : Conseil d'administration  
20/06 : Résultats

Contact: Morgan Tréguier  
[morgan.treguier@inserm.fr](mailto:morgan.treguier@inserm.fr)

## La Bio-informatique

La bio-informatique est une discipline émergente, aux frontières entre les sciences du vivant et de l'information, qui correspond à une approche théorique - et non plus expérimentale - de la biologie. Cette discipline transversale consiste à imaginer de nouvelles méthodes permettant de modéliser la nature des informations biologiques obtenues par l'expérimentation, et donc d'organiser leur traitement et leur interprétation de manière systématique.

Le rôle du bio-informaticien consiste à traiter des données expérimentales (qu'il n'a pas lui-même produites), à synthétiser l'information biologique issue de ce traitement et à faciliter son interprétation. La bio-informatique est ainsi devenue incontournable, en particulier dans des domaines tels que la génomique, la biologie structurale et l'imagerie médicale. Aujourd'hui, la masse et la complexité des données informatiques générées dans un laboratoire de biologie pousse à une hyperspécialisation des personnes en charge de leur analyse

et donc à un fort cloisonnement entre disciplines au sein d'une même unité de recherche. L'explosion de nos capacités à générer des données biologiques à haut débit pose des problèmes majeurs d'infrastructures, qui ne pourront être résolus qu'en concertation avec les chercheurs issus des sciences et techniques de

l'information et de la communication. Au niveau technologique, les chercheurs en informatique travaillent au développement de clusters de calcul et de structures de stockage de données qui permettent de sécuriser la gestion et d'optimiser le traitement intensif de l'information générée par les méthodes de criblage massif. L'essor de la bio-informatique permet d'envisager la recherche de manière globale, par l'étude de systèmes entiers (cellules, organes ou organismes). Ces nouvelles stratégies de recherche - regroupées sous le terme de biologie des systèmes - voient leurs applications émerger dans des domaines aussi variés que la médecine, l'agro-alimentaire ou l'environnement. C'est pourquoi les bio-informaticiens auront à jouer des rôles de plus en plus importants à l'avenir. Ils aideront à l'automatisation du traitement des données et par-



©l'institut du thorax

ticiperont à l'interprétation des résultats et à l'élaboration de nouvelles méthodes d'intégration de données issues de différentes disciplines. Dans ce contexte, une évolution des formations médicales et scientifiques est devenue nécessaire pour mieux préparer les médecins, chercheurs et enseignants de demain.

### La Formation en Bio-informatique

Créée en 2005, la formation à l'Université de Nantes a d'abord fonctionné sous l'appellation de Master M1 Informatique pour la Biologie / Master professionnel de Bio-informatique. Depuis 2012, l'offre de formation dans ce domaine a été restructurée avec l'ouverture d'un M2 et un rattachement à la mention Biologie-Santé. Ainsi le Master de Bio-informatique / Biostatistique de l'Université de Nantes répond prioritairement à la demande de formation d'ingénieurs en bio-informatique (correspondant à celui d'Ingénieur d'Étude ou d'Ingénieur de Recherche en secteur public) mais également à la poursuite en thèse. L'objectif final de cette discipline est de former des bio-informaticiens spécialisés dans la conception, le développement et la mise au point de systèmes de gestion de bases de données. Ils pourront être impliqués dans le traitement de données relatives aux domaines suivants : biologie, génomique,

transcriptomique, protéomique, post-génomique, génétique, bio-analyse, agronomie, agro-alimentaire, cosmétologie, industrie pharmaceutique... Il s'agit de donner, dès le M1, de solides bases en informatique, bioinformatique et biostatistique aux étudiants dont la formation initiale est la biologie, et en M2, de consolider les connaissances et compétences en informatique et bioinformatique pour amener les futurs diplômés à un niveau de compétences permettant plus facilement leur insertion professionnelle et leur poursuite d'étude en doctorat.

Dans le futur, les programmes de formation s'adapteront aux enjeux de ces développements sous l'impulsion du projet régional VaCaRMe, en proposant une nouvelle spécialité de Master 2 «Génétique et Génomique » après le tronc commun de Master Bio-informatique.

<http://www.masterbioinfo-nantes.fr/>

#### FOCUS - Implication de l'Unité dans la formation à l'Université de Nantes:

L'Unité de recherche de l'institut du thorax est fortement impliquée dans les formations en Biologie de l'Université de Nantes. En effet, **Chantal Gauthier** est responsable de la mention de Master Biologie-Santé qui bénéficie d'une notoriété grandissante car il fait partie des masters référencés dans le guide «Les pépites 2013 de la fac » du Nouvel Observateur recensant les meilleures formations des Universités en fonction de leurs qualités et leurs capacités d'accès à l'emploi pour les jeunes diplômés. Elle est également co-responsable du Master Biologie, Biotechnologies et Recherche Thérapeutique (BBRT), qui propose chaque année à environ 50 étudiants sélectionnés sur la qualité de leur cursus en sciences, médecine, pharmacie, odontologie, ostéopathie et vétérinaire de se former à la recherche. Les équipes de l'Unité accueillent actuellement 13 étudiants du Master BBRT pour leurs stages de recherche. De nombreux chercheurs et enseignants-chercheurs de l'Unité participent activement aux formations dispensées dans les différents M1 et M2 du Master Biologie-Santé.

<http://www.masterbiologiesante.univ-nantes.fr/>

## Daniel Duveau, 25 ans d'assistance circulatoire à l'institut du thorax.



© l'institut du thorax

Déjà 25 ans que l'assistance circulatoire a pris place au CHU de Nantes dans la prise en charge des malades en insuffisance cardiaque terminale non contrôlée par un traitement médical optimal. Dans ces circonstances où le traitement médical devient insuffisant et où toute autre intervention chirurgicale conventionnelle ne saurait restituer un cœur efficace, la thérapeutique de référence pour éviter à ces patients de mourir est la transplantation cardiaque mais elle n'est pas toujours possible et le nombre de greffons est insuffisant. Heureusement, au cours des dernières années de très importantes évolutions technologiques ont modifié la prise en charge de l'insuffisance cardiaque sévère. Des équipes de chirurgie cardiaque ont travaillé dès les années 60 à la mise au point de pompes susceptibles de se substituer partiellement ou totalement à l'activité d'un cœur natif. La première étape a été la circulation extra-corporelle qui a permis l'essor

de la chirurgie cardiaque à cœur ouvert. Le rêve de l'homme a toujours été de remplacer le cœur par une prothèse artificielle, c'est pourquoi dès les années 80, à Nantes et sous l'impulsion de M. Costargent, alors Directeur Général du CHU, il avait été décidé d'acheter des consoles du cœur total Cardiowest plus connu sous le nom de son concepteur «Jarvik». Aujourd'hui, c'est toujours le seul modèle commercialisé et implanté de façon régulière à travers le monde. L'histoire nantaise de l'assistance circulatoire prolongée a donc commencé en novembre 1988, avec le premier malade implanté d'un «Jarvik» et transplanté avec succès un mois plus tard. Ce fut une véritable révolution pour les malades en insuffisance cardiaque dépassée et les médecins.

Depuis lors, les assistances prolongées limitées au ventricule gauche ont été développées avec d'abord le Novacor et plus récemment, de nouvelles générations de pompes électriques rotatives plus petites, fonctionnant en parallèle du ventricule, implantables de façon peu invasive et donnant une autonomie complète au malade pendant des mois voire des années. Quant au cœur artificiel total, même si son usage ne représente que 25 à 30 % des besoins, il reste un objectif pour 3 à 4 équipes au monde, dont une allemande, une américaine et une française au sein du projet CARMAT, fruit de l'imagination du Pr Alain Carpentier et de la collaboration de son laboratoire avec la société EADS. Il s'agit d'un cœur se voulant à la fois biologique et physiologique. Biologique car toutes les surfaces en contact avec le sang sont recouvertes de péricardes bio-compatibles

et les valves cardiaques sont des valves biologiques conçues par le Pr Carpentier et qui ont largement fait leurs preuves en application clinique. Ce cœur comprend 2 ventricules animés de façon indépendante par des moteurs électriques ; la gestion du fonctionnement tant en matière de rythme que de volume d'éjection est guidée en fonction de capteurs de pression qui analysent de façon quasi continue la pré-charge et la post-charge des ventricules.

Depuis 3 ans, le CHU et l'école vétérinaire Oniris de Nantes sont associés au développement de ce dispositif. Après des implantations animales de plusieurs jours qui ont permis d'affiner la mise au point des techniques chirurgicales, le passage à l'expérimentation humaine sur 4 premiers malades est envisagé dans les tous prochains mois. 4 centres de chirurgie cardiaque renommés, non situés en France, sont aujourd'hui prêts à s'impliquer dans cette évaluation préliminaire du cœur artificiel actuellement le plus avancé. Les implantations seront réalisées par deux chirurgiens français: le Pr Latremouille et moi-même. Grâce à l'investissement de notre CHU, au soutien de notre Université et à une collaboration très ancienne cultivée avec Oniris, Nantes s'est fait une place internationale dans le domaine de la prise en charge mécanique de l'insuffisance cardiaque terminale, complément logique et incontournable des progrès et des développements réalisés par l'équipe médicale de cardiologie dans ce domaine.

**Plus: Pr Daniel Duveau, Directeur médical de l'institut du thorax**  
[daniel.duveau@chu-nantes.fr](mailto:daniel.duveau@chu-nantes.fr)

## vie de l'institut

**Stéphanie Chatel-Hervé** quitte son poste au centre de référence des maladies rares et rejoint l'Unité de recherche en tant que chef de projet VaCaRMe. Elle est en charge de la coordination de l'axe Recherche et Formation du projet. Ses missions s'articuleront autour du suivi de l'avancée du projet, sa gestion budgétaire et administrative, de la mise en place des comités de pilotage

et des conseils scientifiques. Pour la remplacer, **Aurélien Thollet** a rejoint l'institut le 6 mai en tant que chef de projet translationnel (projet génétique/cardio).

**Thomas Haudebourg**, a rejoint l'institut du thorax après un post-doctorat dans l'équipe UMR 986 sur la thérapie génique dans l'hyperplasie congénitale des glandes sur-

rénales. Il poursuit ses travaux en s'intéressant au transfert du gène de la myopathie de Duchenne à l'aide de plasmides créés par l'équipe Innovation en biothérapie.



Directeur de la publication : Hervé Le Marec  
Rédaction : Morgan Tréguier, Isabelle Rivaud  
Avec la participation de : Jean-Jacques Schott, Jean Mérot, Thierry Le Tourneau, Richard Redon, Chantal Gauthier, Daniel Duveau, Stéphanie Chatel-Hervé et Thomas Haudebourg.  
Graphisme : Vimla Mayoura, Morgan Tréguier

la lettre de l'institut du thorax - mai 2013

**Grand succès des « 48h de l'unité » : 143 personnes présentes pour cette édition 2013 les 30 et 31 mai derniers à St Brévin-les-Pins.**

Contact:  
[marie-pierre.fuchs@inserm.fr](mailto:marie-pierre.fuchs@inserm.fr)

## nos publications (Janvier-Avril 2013)

- Vion AC, Ramkhelawon B, Loyer X, Chironi G, Devue C, Loirand G, Tedgui A, Lehoux S, Boulanger CM. Shear Stress Regulates Endothelial Microparticle. *ReleaseCirc Res.*
- Abderemane-Ali F, Es-Salah-Lamoureux Z, Delemotte L, Kasimova MA, Labro AJ, Snyders DJ, Fedida D, Tarek M, Baró I, Loussouarn G. Dual effect of phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate PIP2 on Shaker K<sup>+</sup> channels. *J Biol Chem.*
- Beneteau C, Baron S, David A, Jossic F, Poulain D, Schmitt S, Leclair MD, Piloquet P, Le Caignec C. Constitutional Telomeric Association (Y;7) in a Patient With a Female Phenotype. *Am J Med Genet A.*
- Beneteau C, Thierry G, Blesson S, Le Vaillant C, Picard V, Béné M, Eveillard M, Le Caignec C. Recurrent mutation in the PIEZO1 gene in two families of hereditary xerocytosis with fetal hydrops. *Clin Genet.*
- Boudry-Labis E, Demeer B, Le Caignec C, Isidor B, Mathieu-Dramard M, Plessis G, George AM, Taylor J, Aftimos S, Wiemer-Kruel A, Kohlhase J, Annerén G, Firth H, Simonic I, Vermeesch J, Thuresson AC, Copin H, Love DR, Andrieux JA. Novel microdeletion syndrome at 9q21.13 characterised by mental retardation, speech delay, epilepsy and characteristic facial features. *Eur J Med Genet.*
- Cariou B, Langhi C, Le Bras M, Bortolotti M, Theytaz F, Le May C, Guyomarc'h-Delassale B, Zair Y, Kreis R, Boesch C, Krempf M, Tappy L, and Costet P. Plasma PCSK9 concentrations during short term high fat and high fructose diets. *Nutr Metab (Lond).*
- Caron S, Samanez CH, Dehondt H, Ploton M, Briand O, Lien F, Dorchie E, Dumont J, Postic C, Cariou B, Lefebvre P, Staels B. The Farnesoid X Receptor inhibits the transcriptional activity of the carbohydrate response element binding protein in human hepatocytes – R2. *Mol Cell Biol.*
- Charbonnel B, Steinberg H, Eymard E, Xu L, Thakkar P, Prabhav V, Davies MJ, Engel S. Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a randomised clinical trial. *Diabetologia.*
- Clavel MA, Ennezat PV, Maréchaux S, Dumesnil JG, Capoulade R, Hachicha Z, Mathieu P, Bellouin A, Bergeron S, Meimoun P, Arsenault M, Le Tourneau T, Pasquet A, Couture C, Pibarot P. Stress Echocardiography to Assess Stenosis Severity and Predict Outcome in Patients With Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis and Preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging.*
- David S, Passirani C, Carmoy N, Morille M, Mevel M, Chantin B, Benoit JP, Montier T, Pitard B. DNA nanocarriers for systemic administration: characterization and in vivo biotargeting in healthy mice. *Mol Ther Nucleic Acids.*
- Demeer B, Andrieux J, Receveur A, Morin G, Petit F, Julia S, Plessis G, Martin-Coignard D, Delobel B, Firth HV, Thuresson AC, Lanco Dosen S, Sjörs K, Le Caignec C, Devriendt K, Mathieu-Dramard M. Duplication 16p13.3 and the CREBBP gene: confirmation of the phenotype. *Eur J Med Genet.*
- Douillard S, Rozec B, Bigot E, Aillet L, Patrice T. Secondary reactive oxygen species production after PDT during pulmonary tumor growth in sera of nude mice. *Photodiagnosis Photodyn Ther.*
- Ducheix S, Montagner A, Polizzi A, Lasserre F, Marmugi M, Bertrand-Michel J, Pouchard N, Al Saatti T, Chétiveaux M, Baron S, Mselli-Lakhal L, Costet P, Lobarro JM, Pineau T, Theodorou V, Postic C, Martin PGP, Guillou H. Essential fatty acid deficiency promotes lipogenic gene expression and hepatic steatosis through the Liver X Receptor. *Journal of Hepatology.*
- Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, Devouassoux G, de Blay F, Couderc LJ, Didier A, O'Callaghan DS, Girodet PO, Bourdeix I, Le Gros V, Humbert M. A proof of concept randomized-controlled trial of omalizumab in patients with severe difficult to control nonatopic asthma. *Chest.*
- Gourraud JB, Le Scouarnec S, Sacher F, Chatel S, Derval N, Portero V, Chavernac P, Sandoval JE, Mabo P, Redon R, Schott JJ, Le Marec H, Haïssaguerre M, Probst V. Identification of large families in early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol.*
- Guerin P, Bigot E, Patrice T. Evidence for antioxidants consumption in the coronary blood of patients with an acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.*
- Hervé J, Dubreil L, Tardif V, Terme M, Pogu S, Anegón I, Rozec B, Gauthier C, Bach JM, Blancou P.  $\beta$ -Adrenoreceptor Agonist Inhibits Antigen Cross-Presentation by Dendritic Cells. *J Immunol.*
- Hervier B, Meyer A, Dieval C, Uzunhan Y, Devilliers H, Launay D, Canuet M, Têtu L, Agard C, Sibilla J, Hamidou M, Amoura Z, Nunes H, Benveniste O, Grenier P, Montani D, Hachulla E. Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, etiology and survival. *Eur Respir J.*
- Hervier B, Meyer A, Dieval C, Uzunhan Y, Devilliers H, Launay D, Canuet M, Têtu L, Agard C, Sibilla J, Hamidou M, Amoura Z, Nunes H, Benveniste O, Grenier P, Montani D, Hachulla E. Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, etiology and survival. *Eur Respir J.*
- Laissy JP, Gaxotte V, Ironde-Laissy E, Klein I, Ribet A, Bendriss A, Chillon S, Schouman-Claeys E, Steg PG, Serfaty JM. Cardiac diffusion-weighted MR imaging in recent, subacute, and chronic myocardial infarction: A pilot study. *J Magn Reson Imaging.*
- Le Bras M, Roquilly A, Deckert V, Langhi C, Feuillet F, Sébille V, Mahé P.J., Bach K., Masson D., Lagrost L., Costet P., Asehounne K., Cariou B. Plasma PCSK9 is a Late Biomarker of Severity in Patients With Severe Trauma Injury. *J Clin Endocrinol Metab.*
- Le May C, Berger JM, Lespine A, Pillot B, Prieur X, Letessier E, Hussain MM, Collet X, Cariou B, and Costet P. Trans Intestinal Cholesterol Excretion is an active metabolic process, involves ABCB1, and is modulated by PCSK9. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*
- Le Tourneau T, Deswarte G, Lamblin N, Foucher-Hosseine C, Fayad G, Richardson M, Polige AS, Vannesson C, Topilsky Y, Juthier F, Trochu JN, Enriquez-Sarano M, Bauters C. Right Ventricular Systolic Function in Organic Mitral Regurgitation: Impact of Biventricular Impairment. *Circulation.*
- Liu H, Chatel S, Simard C, Syam N, Salle L, Probst V, Morel J, Millat G, Lopez M, Abriel H, Schott JJ, Guinamard R, Bouvagnet P. Molecular Genetics and Functional Anomalies in a Series of 248 Brugada Cases with 11 Mutations in the TRPM4 Channel. *PLoS One.*
- Maurel B, Bartoli MA, Jean-Baptiste E, Reix T, Cardon A, Goueffic Y, Martinez R, Cochenne F, Albertini JN, Chaffour X, Steinmetz E, Haulon S. Perioperative evaluation of iliac ZBIS branch devices: a French multicenter study. *Ann Vasc Surg.*
- Mosimann PJ, Sirimarco G, Meseguer E, Serfaty JM, Laissy JP, Labreuche J, Lapergue B, Gonzalez-Valcarcel J, Lavallée PC, Cabrejo L, Guidoux C, Klein IF, Olivot JM, Schouman-Claeys E, Amarenco P, Mazighi M. Is intracerebral hemorrhage a time-dependent phenomenon after successful combined intravenous and intra-arterial therapy? *Stroke.*
- Pina G, Dubois S, Murat A, Berger N, Niccoli P, Peix JL, Cohen R, Guillausseau C, Charrie A, Chabre O, Cornu C, Borson-Chazot F, Rohmer V. Groupe des Tumeurs Endocrines. basal ultrasensitive measurement of calcitonin capable of substituting for the pentagastrin-stimulation test? *Clin Endocrinol.*
- Pouliquen H, Fresse KW, Michel M, Guérin P. First reported case of septal artery rupture after endo-myocardial biopsies. *Eur Heart J.*
- Prieur X, Dollet L, Takahashi M, Nemani M, Pillot B, Le May C, Mounier C, Takiwaga-Immamura H, Zelenika D, Matsuda F, Fève B, Capeau J, Lathrop M, Costet P, Cariou B, Magré J. Thiazolidinediones partially reverse the metabolic disturbances observed in Bcl2/seipin-deficient mice. *Diabetologia.*
- Rakotomalala G, Agard C, Tonnerre P, Tesse A, Derbré S, Michalet S, Hamzaoui J, Rio M, Cario-Toumaniantz C, Richomme P, Charreau B, Loirand G, Pacaud P. Extract from *Mimosa pigra* attenuates chronic experimental pulmonary hypertension. *J Ethnopharmacol.*
- Régent A, Ly KH, Blet A, Agard C, Puéchal X, Tamas N, Le-Jeune C, Vidal E, Guillevin L, Mouthon L. Contribution of antiferritin antibodies to diagnosis of giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.*
- Retailleau K, Toutain B, Galmiche G, Fassot C, Sharif-Naeini R, Kauffenstein G, Mericksy M, Duprat F, Grimaud L, Merrot J, Lardeux A, Pizard A, Baudrie V, Jeunemaitre X, Feil R, Göthert JR, Lacolley P, Henrion D, Li Z, Loufrani L. Selective involvement of serum response factor in pressure-induced myogenic tone in resistance arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*
- Rollin A, Sacher F, Gourraud JB, Pasquiel JL, Raczk F, Duparc A, Mondoly P, Cardin C, Delay M, Chatel S, Derval N, Denis A, Sadron M, Davy JM, Hocini M, Jaïs P, Jesel L, Haïssaguerre M, Probst V, Maury P. Prevalence, characteristics and prognosis role of type 1 ST elevation in the peripheral ECG leads in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm.*
- Roquilly A, Perbet S, Simonneau F, Cinotti R, Sebille V, Volteau C, Gratas C, Minet-Quinard R, Loutrel O, Rozec B, Lejus

## nos publications (janvier-avril 2013, suite)

C, Constantin JM, Asehnoune K. Ammonia plasma concentration and prolonged infusion of remifentanyl in patients with acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol.*

• Rosenstock J, Balas B, **Charbonnel B**, Bolli GB, Boldrin M, Ratner R, Balena R; T-emerge 2 Study Group. The fate of tasoglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus twice-daily exenatide for type 2 diabetes: the T-emerge 2 trial. *Diabetes Care.*

• Tasselli M, Chaumette T, Paillusson S, Monnet Y, **Lafoux A**, **Huchet-Cadiou C**, Aubert P, Hunot S, Derkinderen P, Neunlist M. Effects of oral administration of rotenone on gastrointestinal functions in mice. *Neurogastroenterol Motil.*

• Thevenon J, Callier P, Andrieux J, Delobel B, David A, Sukno S, Minot D, Mosca Anne L, Marle N, Sanlaville D, Bonnet M, Masurel-Paulet A, Levy F, Gaunt L, Farrell S, **Le Caignec C**, Toutain A, Carmignac V, Mugneret F, Clayton-Smith J, Thauvin-Robinet C, Faivre L12p13.33 microdeletion including ELKS/ERC1, a new locus associated with childhood apraxia of speech. *Eur J Hum Genet*

• Thierry G, Pichon O, Briand A, Poulain D, Sznajder Y, David A, **Le Caignec C**. Autosomal insertional translocation mimicking an X-linked mode of inheritance. *Eur J Med Genet*

• Wang Z, Dou Y, Goodchild SJ, **Es-Salah-Lamoureux Z**, Fedida D. Components of gating charge movement and S4 voltage-sensor exposure during activation of hERG channels. *J Gen Physiol.*

• Yale JF, Bakris G, **Cariou B**, Yue D, David-Neto E, Xi L, Figueroa K, Wajs E, Usiskin K, Meininger G. Efficacy and Safety of Canagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes And Chronic Kidney Disease. *Diabetes Obes Metab.*



Directeur de la publication : Hervé Le Marec  
Rédaction : Morgan Tréguier, Isabelle Rivaud  
Avec la participation de : Jean-Jacques Schott, Jean Mérot, Thierry Le Tourneau,  
Chantal Gauthier, Richard Redon, Daniel Duveau.  
Graphisme : Vimla Mayoura, Morgan Tréguier

la lettre de l'institut du thorax - mai 2013