



la lettre de l'institut du thorax
n° 1 - avril 2011

la lettre

édito

Voici le premier numéro de la nouvelle lettre trimestrielle de l'institut du thorax. Nous souhaitons partager avec vous les informations et les enjeux qui se dessinent pour nous tous au sein de notre structure.

L'institut représente un modèle exemplaire reconnu par nos pairs au niveau national et international. Il associe les soins, la recherche et l'enseignement pour le bénéfice du patient. Notre modèle alimente les réflexions de la commission Marescaux. Cette commission présidée par le Professeur Marescaux a été mise en place en 2009 par le Président de la République, pour faire des propositions sur l'avenir des CHU et notamment sur la création de Départements Hospitalo-Universitaires (DHU). Nous avons été les précurseurs de ces DHU et nous entendons bien garder cette avance. Nous préparons dès à présent avec le CHU de Nantes, un projet expérimental de DHU sur le pôle de santé qui se dessine pour nous : thorax, neurologie, explorations fonctionnelles. Par ailleurs, dès le 1er janvier 2012, l'Unité de recherche UMR_S915 de l'institut va entrer dans un nouveau projet quinquennal. Toutes les forces de l'institut, du fondamental au patient, constituent une base solide pour alimenter notre réflexion pour le projet médico-scientifique.

Hervé Le Marec
Directeur

Dans ce numéro

le dossier :

Le Centre de Ressources Biologiques

décryptage :

Projet de l'unité de recherche 2012-2016

ça s'est passé en mars :

Journées de dépistage du pré-diabète

le dossier



Le Centre de Ressources Biologiques

De gauche à droite : Maxime Lebeaupin, attaché de recherche clinique, Mathilde Berthomé, assistant ingénieur, Géraldine Gallot chef de projet et future gestionnaire du CRB, Sonia Brémard, ingénieur qualité, Pierre-Yves Jammes, technicien de laboratoire. ©CHU de Nantes

L'échantillon biologique constitue la matière première élémentaire de tout laboratoire de recherche médicale. Devenues incontournables pour l'identification et la validation de cibles thérapeutiques, de médicaments, de bio-marqueurs et d'outils diagnostiques, les bio-collections constituent un réel enjeu stratégique pour la santé humaine.

De l'échantillon à la recherche

La gestion des échantillons biologiques (sang, tissus...), depuis le lit du malade jusqu'à la paillasse du chercheur, est un domaine qui se professionnalise.

Les équipes cliniques informent et recueillent le consentement des patients qui acceptent de participer à la recherche, puis procèdent aux prélèvements d'échantillons biologiques.

Ces derniers sont transférés aux centres de ressources biologiques (CRB), ou bio-banques, qui en assurent la préparation et la conservation ainsi que la gestion des informations qui y sont associées, dans un but de mise à disposition à la communauté scientifique.

Les CRB fournissent ainsi aux équipes de recherche des ressources biologiques dans le respect de la réglementation en vigueur.

Le contexte national et européen

La professionnalisation des CRB, introduite en 1999 par l'Organisation de Coopération et de Développement Eco-

nomiques (OCDE), a ouvert l'ère d'une reconnaissance de ces infrastructures. Elle a permis l'élaboration de réseaux nationaux, européens, internationaux et favorisé une harmonisation des pratiques, une mise en commun des collections et leurs échanges.

Le projet de CRB à Nantes

Sous l'impulsion de l'institut du thorax, l'institut de la transplantation urologie-néphrologie, l'institut des maladies de l'appareil digestif, de l'hémato-oncologie et la tumorotheque Nantes Atlantique est née le projet Biobanque Ouest Atlantique (BOA) qui obtient en 2008 le label IBISA (Infrastructures Biologie Santé et Agronomie).

Au début de l'année 2009, le CHU s'investit dans cette démarche et le projet est étendu à l'ensemble des équipes de recherche. C'est ainsi qu'un projet unique de CRB répondant aux exigences de qualité réglementaire et scientifique est validé.

Lire la suite : page 2

le Centre de Ressources Biologiques



Automate d'extraction d'ADN © l'institut du thorax

Aujourd'hui, la stratégie du CRB est définie par un comité piloté par la Direction de la Recherche du CHU de Nantes. Ce comité valide également le travail effectué par l'équipe pluridisciplinaire du CRB : scientifiques, ingénieur qualité, juriste et informaticien.

Où en est la mise en place du CRB ?

L'ouverture du CRB est prévue pour la fin 2011. Les travaux d'aménagement des locaux au rez-de-jardin du plateau technique de l'Hôtel-Dieu (sous le service des urgences) ont débuté.

L'équipe travaille à la mise en place de l'organisation fonctionnelle et notamment la gouvernance, le règlement intérieur, la charte d'utilisation du CRB.

Le logiciel de traçabilité du matériel biologique, depuis sa réception jusqu'à sa mise à disposition, avec des annotations biocliniques est en cours de développement.

Les objectifs du CRB

- Obtenir la certification selon la norme qualité NF S 96-900, spécifique aux activités d'un CRB,
- Garantir le respect des obligations réglementaires,
- Obtenir le label CRB dispensé conjointement par l'Inserm, le Ministère de la Recherche, le Ministère de la Santé et l'Institut National du Cancer.

La place de l'institut du thorax

L'institut du thorax a été moteur dans la création du CRB. L'expertise de son ingénieur qualité lui permet d'optimiser la gestion des biocollections. Aujourd'hui, elle partage son temps entre le CRB et l'institut du thorax.

Enfin, le robot d'extraction d'ADN grands volumes développé par l'équipe de génétique de l'Unité UMR_S915 intégrera le CRB à son ouverture. En contrepartie, le CRB finance un poste de technicien de laboratoire pour finaliser la mise au point de l'automate et extraire les ADN nécessaires aux projets de recherche de l'institut. Ce partenariat CRB – l'institut du thorax est formalisé par une charte régissant les droits et les devoirs de chacun.

Le CRB en dates

Octobre 2008

Obtention du label IBISA pour la « Biobanque Ouest Atlantique »

19 mars 2009

Validation du projet CRB en Conseil Exécutif du CHU de Nantes

Octobre 2011

Fin des travaux et préparation du déménagement des biocollections

Début 2012

Début de l'activité de préparation et de conservation en routine

Plus : **Géraldine Gallot**
géraldine.gallot@chu-nantes.fr
www.relib.fr

nos publications janvier-mars 2011

• **Barc J, Bric F, Schmitt S, Kyndt F, Le Cunff M, Baron E, Vieyres C, Sacher F, Redon R, Le Caignec C, Le Marec H, Probst V, Schott JJ.** Screening for Copy Number Variation in Genes Associated With the Long QT Syndrome Clinical Relevance. *J Am Coll Cardiol*.

• **Baron D, Bihouée A, Teusan R, Dubois E, Savagner F, Steenman M, Houllatte R, Ramstein G.** MADGene: retrieval and processing of gene identifier lists for the analysis of heterogeneous microarray datasets. *Bioinformatics*.

• **Baron D, Dubois E, Bihouée A, Teusan R, Steenman M, Jourdon P, Magot A, Péréon Y, Veitia R, Savagner F, Ramstein G, Houllatte R.** Meta-analysis of muscle transcriptome data using the MADMuscle database reveals biologically relevant gene patterns. *BMC Genomics*.

• **Bolli GB, Luzio S, Marzotti S, Porcellati F, Sert-Langeron C, Charbonnel B, Zair Y, Owens DR.** Comparative pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of subcutaneous insulin glulisine and insulin aspart prior to a standard meal in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*.

• **Botturi K, Lacoëuille Y, Cavallières A, Vervloet D, Magnan A.** Differences in allergen-induced T cell activation between allergic asthma and rhinitis: Role of CD28, ICOS and CTLA-4. *Respir Res*.

• **Botturi K, Langelot M, Lair D, Pipet A, Pain M, Chesne J, Hassoun D, Lacoëuille Y, Cavallières A, Magnan A.** Preventing asthma exacerbations: What are the targets? *Pharmacol Ther*.

• **Cany J, Barreau B, Tran L, Gauthier V, Archambeaud I, Couty JP, Turlin B, Pitard B, Vassaux G, Ferry N, Conchon S.** AFP-specific immunotherapy impairs growth of autochthonous hepatocellular carcinoma in mice. *J Hepatol*.

• **Charbonnel B, Cariou B.** Pharmacological management of type 2 diabetes: the potential of incretin-based therapies. *Diabetes Obes Metab*.

• **Choveau FS, Rodriguez N, Ali FA, Labro AJ, Rose T, Dahimène S, Boudin H, Le Hénaff C, Escande D, Snyders DJ, Charpentier F, Mérot J, Baró I, Loussouarn G.** KCNQ1 Channels Voltage Dependence through a Voltage-dependent Binding of the S4-S5 Linker to the Pore Domain. *J Biol Chem*.

• **Fitzgerald TW, Larcombe LD, Le Scouarnec S, Clayton S, Rajan D, Carter NP, Redon R.** aCGH.Spline - An R Package for aCGH Dye Bias Normalisation. *Bioinformatics*.

• **Herisson F, Heymann MF, Chétiveaux M, Charrier C, Battaglia S, Pilet P, Rouillon T, Krempf M, Lemarchand P, Heymann D, Gouëffic Y.** Carotid and femoral atherosclerotic plaques show different morphology. *Atherosclerosis*.

• **Isidor B, Lindenbaum P, Pichon O, Bézieau S, Dina C, Jacquemont S, Martin-Coignard D, Thauvin-Robinet C, Le Merrer M, Mandel JL, David A, Faivre L, Cormier-Daire V, Redon R, Le Caignec C.** Truncating mutations in the last exon of NOTCH2 cause a rare skeletal disorder with osteoporosis. *Nat Genet*.

• **Kattygnarath D, Maugeyre S, Neyroud N, Balse E, Ichai C, Denjoy I, Dilanian G, Martins RP, Fressart V, Berthet M, Schott JJ, Leenhardt A, Probst V, Le Marec H, Hainque B, Coulombe A, Hatem SN, Guicheney P.** MOG1: A New Susceptibility Gene for Brugada Syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*.

• **Labro AJ, Boulet IR, Choveau FS, Mayeur E, Bruyns T, Loussouarn G, Raes AL, Snyders DJ.** The S4-S5 linker of KCNQ1 channels forms a structural scaffold with the S6 segment controlling gate closure. *J Biol Chem*.

• **Le Bihan O, Chèvre R, Mornet S, Garnier B, Pitard B, Lambert O.** Probing the in vitro mechanism of action of cationic lipid/DNA lipoplexes at a nanometric scale. *Nucleic Acids Res*.

• **Le Pennec S, Mirebeau-Prunier D, Boutet-Bouzamondo N, Jacques C, Guillotin D, Lauret E, Houllatte R, Malhière Y, Savagner F.** Nitric oxide and calcium participate in the fine regulation of mitochondrial biogenesis in follicular thyroid carcinoma cells. *J Biol Chem*.

• **Morille M, Passirani C, Dufort S, Bastiat G, Pitard B, Coll JL, Benoit JP.** Tumor transfection after systemic injection of DNA lipid nanocapsules. *Biomaterials*.

• **Probst V, Plassard-Kerdoncu F, Mansourati J, Mabo P, Sacher F, Fruchet C, Babuty D, Lande G, Guyomarç'h B, Le Marec H.** The psychological impact of implantable cardioverter defibrillator implantation on Brugada syndrome patients. *Europace*.

• **Rolland D, Bouamrani A, Houllatte R, Barbarat A, Ramus C, Arlotto M, Ballester B, Berger F, Felman P, Callet-Bauchu E, Baseggio L, Traverso-Glehen A, Brugières S, Garin J, Coiffier B, Berger F, Thieblemont C.** Identification of proteomic signatures of mantle cell lymphoma, small lymphocytic lymphoma, and marginal zone lymphoma biopsies by surface enhanced laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. *Leuk Lymphoma*.

• **Tréguier M, Briand F, Boubacar A, André A, Magot T, Nguyen P, Krempf M, Sulpice T, Ouguerram K.** Diet-induced dyslipidemia impairs reverse cholesterol transport in hamsters. *Eur J Clin Invest*.

le projet 2012-2016 de notre unité de recherche

Notre Unité vient d'être évaluée par l'AERES, l'agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur après quatre années d'exercice sous la direction de Pierre Pacaud. Pendant ces quatre années, l'Unité s'est fortement développée et a accueilli de nouveaux chercheurs dans les domaines que nous jugeons clefs pour l'avenir. Le bilan est très bon et nous espérons obtenir la note A+. Ce classement est primordial pour l'avenir de notre structure.

Le projet de l'Unité pour les cinq (et non plus quatre) ans à venir, sous la direction d'Hervé Le Marec, réunit des chercheurs de très haut niveau dont les travaux sont visibles à l'international. Les projets de recherche seront pilotés par 8 chefs de groupe de l'Unité dans les thématiques suivantes :

Cardiopathies et mort subite (Flavien Charpentier), **Signalisation dans l'hypertension** (Gervaise Loirand), **Génétique des maladies héréditaires** (Jean-Jacques Schott), **Variabilité génétique et mort subite** (Richard Redon), **Investigations moléculaires dans les dyslipidémies** (Philippe Costet), **Maladies bronchiques et allergies** (Antoine Magnan), **Génomique intégrative et maladies humaines** (Rémi Houlgatte), **Innovations en biothérapies** (Bruno Pitard).

La nouvelle organisation est conçue pour accroître nos capacités à initier des programmes innovants intégrant la recherche clinique, la génomique avec l'identification de gènes responsables de maladies et de leurs interactions, la physiologie moléculaire, cellulaire et intégrée permettant la compréhension des mécanismes moléculaires des maladies, la conception des nouveaux outils thérapeutiques, leurs applications chez l'animal et le transfert vers l'homme.

L'objectif, c'est le développement d'une médecine préventive et personnalisée. C'est un grand enjeu pour notre société qui passe par le dépistage et la compréhension des maladies.

Plus : www.UMR915.univ-nantes.fr

ça s'est passé en mars quatre journées de dépistage du pré-diabète

Menée par Bertrand Cariou, diabétologue et chercheur, une équipe du service d'endocrinologie constituée d'assistantes de recherche clinique, d'infirmières, d'une diététicienne et de médecins a organisé quatre journées de dépistage du pré-diabète.

Objectifs : sensibiliser le grand public au pré-diabète (période d'installation du diabète de type 2) et informer les pré-diabétiques de l'étude IT-DIAB.

Cette opération a rencontré un vif succès. **Près de 840 personnes** ont participé à ce dépistage en se présentant à l'Hôtel-Dieu, à l'hôpital Nord-Laënnec, à l'hôpital Saint-Jacques ou encore Place du Commerce. **180** d'entre elles **présentent un «score de risque» élevé** et donc une forte probabilité de développer un diabète de type 2 dans les années à venir.



Si ce score de risque est confirmé par les résultats de la prise de sang qui leur a été prescrite, l'équipe leur proposera de participer au programme de recherche IT-DIAB (Innovation Thérapeutique dans le DIABète de type 2). Il prévoit de suivre 550 sujets prédiabétiques pendant 5 ans dans la région nantaise, pour mieux comprendre le pré-diabète et développer de nouveaux traitements permettant de soigner les patients prédiabétiques.

Plus : **Béatrice Lamour**
beatrice.lamour@chu-nantes.fr

stages par comparaison

Une journée au CIC Thorax, une matinée au « bloc CTCV », comment prépare-t-on les vecteurs de thérapie génique à l'UMR_S915 ... il existe bien d'autres possibilités de stages par comparaison ! Ouverts à tous les personnels de l'institut du thorax, ils vous permettront de mieux connaître les métiers, les techniques et les équipes de notre institut.

Contact : **Benoît Chatin**
benoit.chatin@univ-nantes.fr

ateliers «Pour les Nuls»

Patch clamp et différents modèles cellulaires utilisés en électrophysiologie cardiaque

20 avril, 11h45

Cytométrie en flux

4 mai, 11h45

Biostatistiques

24 mai, 11h45

Amphithéâtre Denis Escande, IRT-UN

Contact : **Vincent Portero**
vincent.portero@univ-nantes.fr

congrès

Horizons Cardiovasculaires

28+29 mai, L'Hermitage, La Baule
Le vieil homme et l'enfant

Contact : **Vimla Mayoura**
vimla.mayoura@univ-nantes.fr

Denis Escande Symposium

16+17 juin, La Cité, Nantes
Translational aspects of cardiac arrhythmias research

Contact : **Isabelle Rivaud**
isabelle.rivaud@univ-nantes.fr

Ecole d'automne

6+7 octobre, IRT-UN, Nantes
Génétique, troubles métaboliques et risque cardiovasculaire

Contact : **Vimla Mayoura**
vimla.mayoura@univ-nantes.fr

48 heures de l'unité

23+24 juin, Batz sur Mer

Contact : **Anne Mychak**
anne.mychak@univ-nantes.fr

fondation GenaVie

31/03 Lancement de l'appel d'offres
01/05 Clôture de l'appel d'offres
28/06 Conseil d'administration
29/06 Résultats

Contact : **Vimla Mayoura**
vimla.mayoura@univ-nantes.fr

portraits



Monique Longépée-Dupas
Centre de Référence des Maladies Rythmiques Héritaires

Infirmière en Cardiologie, titulaire d'un DIU d'Assistante de Recherche Clinique, une partie de mon travail concerne la prise en charge de patients atteints de Dysplasie Arythmogène du Ventricule Droit.

Confrontée à des situations douloureuses de familles lors de l'annonce d'une maladie génétique, j'ai souhaité suivre la formation « *Accompagnement des personnes atteintes de maladie génétique et de leur famille* ».

Ce diplôme universitaire a été initié en 1997 pour améliorer la prise en charge des Myopathies. L'objectif est d'étudier les impacts « bio-psycho-sociaux » de la révélation d'un diagnostic génétique. L'enseignement a lieu à Paris, à l'Institut de Myologie de l'Hôpital la Pitié Salpêtrière.

Les participants viennent d'horizons différents : psychologues, pédopsychiatres, éducateurs... à Lyon, Rouen, Poitiers...

Les cours sont interactifs et, bien qu'étant la seule infirmière, d'une équipe de Cardiologie, j'ai trouvé ma place dans ce groupe dynamique où circulent beaucoup d'humanité et une volonté commune d'améliorer nos pratiques professionnelles.

Retrouvez les équipes de l'institut du thorax :
[www. http://www.umr915.univ-nantes.fr](http://www.umr915.univ-nantes.fr)
<http://www.chu-nantes.fr/l-institut-du-thorax-8765.kjsp>

Aude Derevier
Equipe 1, Cardiopathies et mort subite



Je suis arrivée à l'UMR_S915 en 2009 pour travailler sur la génétique des morts subites. Après une thèse sur le cycle cellulaire végétal à Strasbourg, j'ai travaillé 4 ans à Cambridge (Royaume Uni) sur la communication neuronale.

Rien à voir donc, puisque les plantes n'ont pas de cerveau ! Mon intérêt s'est toujours porté vers les développements méthodologiques et j'avais acquis une connaissance approfondie de la culture cellulaire. J'ai donc tout naturellement postulé pour développer la future plateforme iPS (induced Pluripotent Stemcells, cellules souches pluripotentes induites) de Nantes. Cette technique très récente (première publication chez l'homme en 2007) suscite un très fort intérêt dans la communauté scientifique.

Les iPS sont des cellules adultes (cellules de peau) qui sont ramenées à un état proche des cellules embryonnaires. Elles deviennent alors aptes à se différencier dans tout type cellulaire d'intérêt (cellules cardiaques, neurones...).

On peut donc étudier les causes d'une pathologie avec des cellules similaires à celles de l'organe malade d'un patient. Par exemple, il n'est pas possible de prélever le cœur d'une personne pour l'étudier. Les iPS permettent donc de travailler sur des cellules cardiaques directement issues du malade. Certains rêvent déjà de pouvoir les utiliser en médecine régénérative, par exemple remplacer les neurones perdus dans les atteintes dégénératives comme la maladie de Parkinson.

Vous ne me croiserez pas à l'IRT-UN demain : je suis à Evry pour apprendre cette technique très prometteuse avant de l'implanter à Nantes !

vie de l'institut

Jérémy Brégeon (Equipe Ila, Signalisation de l'hypertension et de la resténose) vient de recevoir le label «Thèse remarquable de l'Université de Nantes» pour son travail de thèse «Mécanismes moléculaires d'activation de la protéine G monomérique RhoA par l'angiotensine II - Relation avec l'hypertension artérielle». Il a par ailleurs obtenu le Prix de thèse Nantes Métropole 2010.

Jérémy va rejoindre l'équipe de Nathalie Lamarche-Vane à l'Université de Mac Gill au Canada pour un post-doctorat. Il y étudiera la croissance axonale du neurone lors de la mise en place du réseau neuronal chez le fœtus en vue d'établir des nouvelles cibles thérapeutiques dans les maladies neurodégénératives.

Yann Gouëffic (service de chirurgie vasculaire) a soutenu son habilitation à diriger des recherches (HDR) le 11 mars 2011 sur la thématique de «L'hétérogénéité artérielle».

La plateforme de génomique dirigée par Richard Redon vient de s'enrichir de deux collaborateurs : Eric Charpentier, Ingénieur en bioinformatique et de Laëtitia Duboscq-Bidot, Ingénieur d'études.

Ils rejoignent Françoise Gros, Ingénieur d'études et Aurore Després, Technicienne. La plateforme propose des services de séquençage et génotypage. Elle est accessible à l'ensemble des acteurs de l'IFR 26 et est ouverte aux laboratoires et entreprises des secteurs privés et publics.

Le saviez-vous ?

Les services de soin de l'institut du thorax, représentent en 2010 :

- 31182 consultations
- 14352 hospitalisations conventionnelles
- 5897 hospitalisations de jour
- 301 lits et 21 places en hôpital de jour.

Depuis le 1er janvier 2011, le service de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (CTCV) compte 5 lits supplémentaires.