

n° 5 - juin 2012

# la lettre

de l'institut du thorax

## édito

### Le changement maintenant.

Indiscutablement ce message a été reçu. J'ai personnellement perçu ce message comme un encouragement à faire mieux, à faire autrement quand c'est possible et nécessaire, mais surtout comme un signal nous disant «en nous mobilisant nous pouvons faire changer les choses».

Il ne faut pas changer pour changer. Changer ne sous-entend pas que nous devons faire table rase de tout ce qui a été fait et tout particulièrement de ce qui marche. L'institut du thorax est un bel exemple de ce qui fonctionne. Il a amené haut les équipes de soin et de recherche, il existe parce que nous avons voulu, au début des années 2000, *changer les choses*.

Alors, quels changements devons nous souhaiter aujourd'hui ? Je crois d'abord qu'il faut donner l'initiative au terrain dans un cadre défini et partagé. Je crois aussi qu'il faut arrêter de faire de multiples structures administratives qui se traduisent par la création d'un mille-feuille dans lequel plus personne ne se retrouve. Il faut enfin alléger la pression administrative quotidienne qui nous touche tous.

En quelques mots, il faut faire confiance aux hommes et aux femmes qui ont fait des structures telles que l'institut du thorax, les accompagner plutôt que les contraindre ou les noyer par de multiples projets. Pendant ce temps nous n'avancions pas.

Hervé Le Marec  
Directeur

### Dans ce numéro

#### le dossier

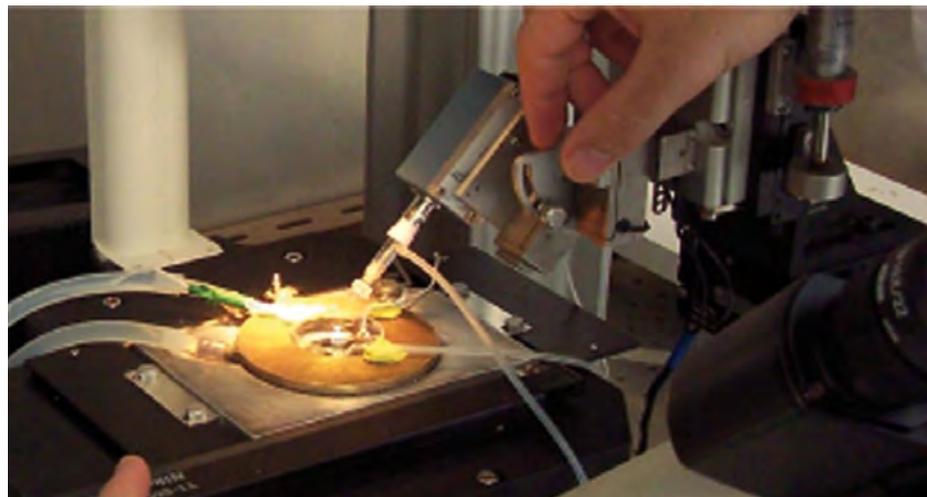
Du patch-clamp au patient :  
l'électrophysiologie cardiaque

radio-Crochet en Hémodynamique

#### portraits croisés

Equipe 2 : Signalisation et hypertension

## le dossier



Ici, la technique du patch-clamp permet de mesurer l'activité électrique de cellules cardiaques. ©Christian Chauvet-Université de Nantes

## Du patch-clamp au patient : l'électrophysiologie cardiaque

**Depuis plus de 15 ans, l'électrophysiologie cardiaque constitue l'un des axes majeurs de la recherche menée à l'institut du thorax. Pourquoi est-elle incontournable ? Quelle est la place de l'institut du thorax dans ce domaine ? En quoi fait-elle également le quotidien des équipes de soin ?** Eléments de réponse avec Flavien Charpentier et Gilles Lande.

### Qu'est ce que l'électrophysiologie ?

C'est l'étude des phénomènes électriques chez les êtres vivants. L'électrophysiologie cardiaque s'est fortement développée dès le début du XXe siècle avec l'invention de l'électrocardiographe. Il a ensuite été possible d'enregistrer l'activité électrique à l'échelon cellulaire puis moléculaire. Les applications de l'électrophysiologie en cardiologie concernent non seulement le diagnostic (électrocardiogramme, exploration endocavitaire), mais aussi le traitement de certaines arythmies (stimulateurs cardiaques, défibrillateurs). Au laboratoire, outre les électrocardiogrammes (ECG) réalisés chez la souris, nous réalisons plus particulièrement des expérimentations d'**électrophysiologie cellulaire et moléculaire**.

### Qu'est ce qui génère l'activité électrique d'une cellule cardiaque ?

Cette activité électrique n'est pas générée par des mouvements d'électrons, mais par des mouvements d'ions (sodium, potassium, calcium et chlorure) à travers des protéines, que l'on appelle **canaux ioniques**, localisées dans la membrane des cellules. Ces mouvements d'ions génèrent des courants sodiques, potassiques, etc.... qui créent des variations de potentiel des cellules, que l'on appelle **potentiels d'action**. Chaque potentiel d'action déclenche une contraction. Grossièrement, ce que l'on enregistre avec un ECG, c'est la projection à la surface du corps de la somme des potentiels d'action produits par les millions de cellules qui composent le cœur.

Lire la suite page 2

## Du patch-clamp au patient : l'électrophysiologie cardiaque

### Que faut-il pour enregistrer ces courants ioniques ?

Un grain de folie, beaucoup de doigté et énormément de patience... Plus sérieusement, nous utilisons la technique du patch-clamp. Celle-ci consiste à poser une micropipette en verre (dont la pointe, creuse, fait moins de 2 µm de diamètre) sur la surface d'une cellule sans la léser. Imaginez la Tour Eiffel à l'envers sur une orange ! Heureusement, nous disposons de tables antivibratoires, de microscopes et de micromanipulateurs. La micropipette contient une solution physiologique dont la composition dépend du canal que l'on souhaite étudier. Ensuite, on peut soit enregistrer l'activité du canal ionique qui, par chance, se trouve sous la pipette, ou encore percer la membrane de la cellule et enregistrer le courant généré par l'ensemble de ses canaux. Les courants sont enregistrés à l'aide d'un amplificateur relié à la pipette par un fil d'argent.

### Quelle est la taille de ces activités électriques ?

L'amplitude d'un courant ionique varie du picoampère (un millionième de milliampère d'ampère), pour un canal unique, à quelques nanoampères (milliardième d'ampère), voire microampères (millionième) pour une cellule. Les variations de potentiel produites par ces courants varient de 70 à 130 millivolts.

### Existe-il d'autres équipes d'électrophysiologie cardiaque en France ?

Il n'y a qu'une demi-douzaine d'équipes d'électrophysiologie cellulaire cardiaque en France. Mais notre unité est la seule en France qui puisse appréhender les troubles du rythme depuis l'identification des gènes en cause jusqu'à la création et la caractérisation de modèles transgéniques pertinents. Notre principal « concurrent » en Europe est un laboratoire de l'Academic Medical Center d'Amsterdam, avec lequel nous entretenons une relation privilégiée au travers de nombreuses collaborations.

### Quelles sont les grandes avancées médicales accomplies grâce à l'électrophysiologie cellulaire ?

Les différentes techniques d'électrophysiologie cellulaire développées au cours des 50 dernières années ont, bien entendu, permis d'expliquer le fonctionnement cardiaque. Elles ont aussi permis d'identifier l'ensemble des mécanismes à l'origine des arythmies. Depuis la fin des années 90, les électrophysiologistes cellulaires et moléculaires sont devenus les partenaires privilégiés des cliniciens et généticiens qui s'intéressent aux arythmies héréditaires. C'est le cas à l'institut du thorax. Grâce au patch-clamp, nous pouvons identifier avec précision les dysfonctionnements des canaux ioniques induits par les mutations identifiées chez des patients avec le syndrome du QT long, le syndrome de Brugada ou des formes héréditaires de troubles de la conduction cardiaque, par exemple. Notre objectif à plus ou moins long terme est de pouvoir proposer des thérapies ciblées basées sur l'utilisation de peptides capables de moduler spécifiquement l'activité des canaux mutés.

### Existe-il autre chose que la cellule dans l'étude de l'électrophysiologie ?

Oui ! Depuis 10 ans, nous disposons de systèmes complexes permettant la reconstitution tridimensionnelle d'un circuit électrique cardiaque anormal chez l'homme. Après repérage de ce circuit, sa destruction, via un cathéter « chauffé » par un courant de radio-fréquence peut être réalisé. On traite ainsi de manière radicale les troubles du rythme chez l'homme, c'est l'ablation par radiofréquence.

### Un congrès européen d'électrophysiologie à Nantes ?

Après Oslo, Cologne, Madrid, Manchester, Florence... c'est Nantes et l'institut du thorax qui ont été choisis pour organiser les 15 et 16 septembre prochains le 36ème congrès du groupe d'électrophysiologie cellulaire cardiaque de la société européenne de cardiologie (European Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology).

Plus : **Flavien Charpentier**, Coordinateur de l'équipe 1 *Cardiopathies et mort subite*, [flavien.charpentier@inserm.fr](mailto:flavien.charpentier@inserm.fr)  
**Gilles Lande**, Cardiologue-Rythmologue, service de Cardiologie, [gilles.lande@chu-nantes.fr](mailto:gilles.lande@chu-nantes.fr)



Un médecin-électrophysiologiste est auprès du malade et manipule les sondes. Gilles Lande est à la console de cartographie électrique du cœur pour identifier la zone à détruire par radiofréquence. © Gilles Lande

### Dates clefs

**1902** Grâce à son galvanomètre à cordes, **Willem Einthoven** enregistre le premier ECG tel que nous le connaissons aujourd'hui, avec ses déflexions P, Q, R, S et T.

**1949** **Edouard Coraboeuf** et **Silvio Weidmann** enregistrent le premier potentiel d'action intracellulaire cardiaque. Cet événement marque le début de l'électrophysiologie cellulaire cardiaque.

**1952** **Alan L. Hodgkin** et **Andrew Huxley** sont les premiers à enregistrer des courants ioniques (sur des axones géants de Calmar), puis à les modéliser mathématiquement. Ces résultats leur ont valu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1963.

**1976** **Erwin Neher** et **Bert Sakmann** mettent au point le patch-clamp, pour lequel ils reçoivent le prix Nobel en physiologie ou médecine en 1991.

**1998** **Roderick MacKinnon** réussit la première cristallisation complète d'un canal ionique et son analyse structurale fine par diffractométrie de rayons X. Ce travail lui vaudra le prix Nobel de chimie en 2003.

## agenda

### stages par comparaison

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

Nouveauté !

• **Découverte des métiers du soin et suivi de la « visite » des médecins dans les services d'endocrinologie, de cardiologie conventionnelle et de pneumologie.**

Contact : **Julie Chesné**  
[julie.chesne@inserm.fr](mailto:julie.chesne@inserm.fr)

### congrès

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

Contact : **Anne Mychak**  
[anne.mychak@inserm.fr](mailto:anne.mychak@inserm.fr)

### Le saviez-vous ?

Olivier Laboux, président de l'université de Nantes, a présenté son équipe en avril dernier :

- **Pierre Pacaud** (Equipe 2 Signalisation et hypertension) est nommé vice-président « Innovation et Entreprises ».
- **Antoine Magnan** (chef du service de pneumologie et coordinateur de l'équipe 6 Pathologies bronchiques et allergies) est nommé conseiller Santé.

## Radio-Crochet en Hémodynamique

Professeur de radiologie et responsable du centre Hémodynamique, **Dominique Crochet** part à la retraite cet été. Son équipe lui a rendu un hommage appuyé, tout en chanson, lors du congrès **Horizons Cardiovasculaires les 2 et 3 juin derniers**. Au nom de l'institut du thorax, **Hervé Le Marec** le remercie pour son engagement.



Les années passent ... La cardiologie, l'imagerie cardiaque et thoracique, l'institut du thorax ont été créés et se sont développés grâce aux hommes et aux femmes qui s'y sont investis. Dominique Crochet fait partie de ceux là.

Comme très peu d'entre nous, encore en activité, il a connu toute l'évolution de la cardiologie moderne. Il est le principal artisan du développement de la cardiologie interventionnelle qui a révolutionné la cardiologie et a largement contribué à faire de Nantes l'un des grands centres français de cardiologie. Au moment du développement des sur-spécialités et des risques de clivages, Dominique a compris que la création de l'institut du thorax était une formidable opportunité pour nous tous. Il a inscrit son service dans cette dynamique et levé les barrières, ce qui a fortement contribué à la qualité de la médecine que nous pratiquons aujourd'hui.

Dominique a remarquablement développé son équipe mais aussi très bien préparé sa succession : avec Patrice Guerin qui assure l'avenir de la cardiologie interventionnelle et avec l'arrivée à Nantes de Jean-Michel Serfati, qui crée les conditions du développement de l'imagerie non-interventionnelle que l'on sait tous essentielle pour l'institut du thorax.

Merci Dominique !

## nos publications mars-mai 2012

• **Beilvert F, Tissot A, Langelot M, Mevel M, Chatin B, Lair D, Magnan A, Pitard B.** DNA/amphiphilic block copolymer nanospheres reduce asthmatic response in a mouse model of allergic asthma. *Hum Gene Ther.*

• **Cario-Toumaniantz C, Ferland-McCollough D, Chadeuf G, Toumaniantz G, Rodriguez M, Galizzi JP, Lockhart B, Bril 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.*

• **Cosson L, Toutain A, Simard G, Kulik W, Matyas G, Guichet A, Blasco H, Maakaroun-Vermeze Z, Vaillant MC, Le Caignec C, Chantepie A, Labarthe F.** Barth syndrome in a female patient. *Mol Genet Metab.*

• **Isidor B, Villa O, Pichon O, Briand A, Poulain D, Boisseau P, Pérez-Jurado LA, Le Caignec C.** De novo duplication and deletions at 7q in a three-generation family. *Am J Med Genet A.*

• **Louis-Dit-Picard H, Barc J, Trujillano D, Miserey-Lenkei S, Bouatia-Naji N, Pylypenko O, Beaurain G, Bonnefond A, Sand O, Simian C, Vidal-Petiot E, Soukaseum C, Mandet C, Broux F, Chabre O, Delahousse M, Esnault V, Fiquet B, Houillier P, Bagnis CI, Koenig J, Konrad M, Landais P, Mourani C, Niaudet P, Probst V, Thauvin C, Unwin RJ, Soroka SD, Ehret G, Ossowski S, Caulfield M; International Consortium for Blood Pressure (ICBP), Bruneval P, Estivill X, Froguel P, Hadchouel J, Schott JJ, Jeunemaitre X.** KLHL3 mutations cause familial hyperkalemic hypertension by impairing ion transport in the distal nephron. *Nat Genet.*

• **Marionneau C, Carrasquillo Y, Norris AJ, Townsend RR, Isom LL, Link AJ, Nerbonne JM.** The Sodium Channel Accessory Subunit Navβ1 Regulates Neuronal Excitability through Modulation of Repolarizing Voltage-Gated K<sup>+</sup> Channels. *J Neurosci.*

• **Roussel R, Hadjadj S, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC Jr, Goto S, Tubach F, Marre M, Porath A, Krempf M, Bhatt DL, Steg PG.** Thiazolidinedione use is not associated with worse cardiovascular outcomes: A study in 28,332 high risk patients with diabetes in routine clinical practice. *Int J Cardiol.*

• **Roux-Buisson N, Cacheux M, Fourest-Lieuvain A, Fauconier J, Brocard J, Denjoy I, Durand P, Guicheney P, Kyndt F, Leenhardt A, Le Marec H, Lucet V, Mabo P, Probst V, Monnier N, Ray PF, Santoni E, Trémeaux P, Lacampagne A, Fauré J, Lunardi J, Marty I.** Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. *Hum Mol Genet.*

• **Topilsky Y, Khanna A, Le Tourneau T, Park S, Michelena H, Suri R, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M.** Clinical context and mechanism of functional tricuspid regurgitation in patients with and without pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.*

• **Vinet L, Pezet M, Bito V, Briec 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.*

• **Wessel F, Chartier A, Meunier JP, Magnan A.** Safety and Tolerability of an SQ-Standardized GRASS Allergy Immunotherapy Tablet (GRAZAX®) in a Real-Life Setting for Three Consecutive Seasons - The GRAAL Trial. *Clin Drug Invest.*

## portraits

L'équipe 2 *Signalisation et hypertension* s'intéresse aux maladies vasculaires, aux mécanismes cellulaires responsables de l'hypertension artérielle et aux phénomènes de cicatrisation artérielle, notamment après un geste endovasculaire : l'angioplastie. L'angioplastie étant devenue le premier moyen de revascularisation vasculaire, une meilleure compréhension phénomènes de cicatrisation artérielle permettra d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques afin d'éviter ces complications potentielles.

Dirigée par Gervaise Loirand, l'équipe a identifié le rôle majeur d'une famille de protéines dans l'hypertension artérielle, les protéines *Rho*. Seule équipe en France à travailler sur le sujet, elle bénéficie d'une reconnaissance internationale pour ses découvertes. C'est le croisement entre des cliniciens confrontés à ces complications et des spécialistes de la signalisation cellulaire qui a abouti à cette collaboration qui dure depuis 10 ans. Aujourd'hui, cette collaboration se poursuit avec Vincent Sauzeau et Patrice Guérin : le premier apporte son expertise en tant que biologiste, spécialiste des cellules vasculaires et des modèles animaux des maladies vasculaires humaines. Le second apporte ses connaissances de la pathologie humaine et son expertise des techniques de cardiologie interventionnelle.

### Vincent Sauzeau, Chargé de Recherche

Après une formation scientifique à l'université de Poitiers, je me suis spécialisé dans la biologie vasculaire en rejoignant l'équipe pour y préparer un doctorat, obtenu en 2003. Pendant mes 3 ans de post-doctorat à Salamanca, en Espagne, j'ai approfondi mes connaissances sur les protéines *Rho* à l'échelle cellulaire et moléculaire. A mon retour en janvier 2009, j'ai été reçu au concours de Chargé de Recherche de l'Inserm et intégré l'unité de recherche de l'institut du thorax.

### Patrice Guérin, PU-PH, Cardiologue interventionnel

Après un cursus brestois puis bordelais, j'ai intégré l'équipe du Pr Crochet au CHU de Nantes en 1999. Je suis confronté régulièrement au problème de cicatrisation des stents que j'implante dans les artères coronaires pour traiter les infarctus ou dans les artères périphériques des cardiopathies congénitales de l'enfant. Pour comprendre les mécanismes moléculaires fondamentaux à l'origine de ces problèmes cliniques, j'ai rejoint l'équipe en 2002 pour y préparer un doctorat sur ce sujet, en développant, avec les chercheurs de l'équipe, des modèles expérimentaux pertinents. Je suis particulièrement attaché à la recherche appliquée telle qu'elle est définie à l'institut du thorax où le patient reste au centre de nos préoccupations.

Ensemble, Patrice et Vincent veulent établir la « preuve de concept » de l'implication de ces protéines *Rho* dans la resténose. Pour cela, la stratégie mise en place est d'analyser les conséquences de l'implantation d'un stent dans les artères de souris génétiquement modifiées qui ne possèdent pas ces protéines ou qui les expriment sous forme inactive. L'objectif final est de développer des inhibiteurs pharmacologiques comme nouveaux médicaments potentiels pour empêcher la resténose.



Pour Patrice Guérin (à gauche), la rencontre et l'entente des cliniciens et des chercheurs est à la base de la réussite des projets de recherche appliquée. A droite, Vincent Sauzeau. ©l'institut du thorax

## vie de l'institut

Ils ont réussi aux concours Inserm :

**Estelle Baron** (Equipe 3, *Génétique des maladies héréditaires*) devient Assistant Ingénieur et **Philippe Costet** (Equipe 5, *Investigations moléculaires des dyslipidémies*) passe du grade de Chargé de Recherche 1 à celui de Directeur de Recherche 2.

Trois de nos étudiants en thèse ont reçu des prix !

- Prix poster au *Printemps de la Cardiologie*, Bordeaux, avril 2012 : **Delphine Béziau** (Equipe 1, *Cardiopathies et mort subite*) pour son travail *Cav1.2 mutation involved in Brugada syndrome associated with a short QT interval* mené sous la direction d'Isabelle Baró. Cette étude a été réalisée en collaboration avec l'Equipe 3 *Génétique des maladies héréditaires* de l'institut du thorax, le service de cardiologie du CHU de Rennes et l'Université Pierre et Marie Curie de Paris.
- Prix de la meilleure présentation au congrès européen des jeunes chercheurs de l'association *Vaincre la Mucoviscidose*, Paris, avril 2012 : **Benoît Chatin** (Equipe 7, *Innovations en bio-*

*thérapies*). Ses travaux portent sur la vectorisation intracellulaire de protéines pour restaurer l'activité du canal CFTR muté dans la mucoviscidose. Ils sont réalisés sous la direction de Bruno Pitard, en collaboration avec l'équipe d'Aleksander Edelman (Inserm 845, Paris). Benoît Chatin est invité à présenter l'avancée de son projet au congrès de la société européenne de mucoviscidose à Lisbonne en juin 2013.

- Prix poster au congrès de la Nouvelle Société Française d'Athérosclérose, Biarritz, juin 2012 : **Jean-Mathieu Berger** (Equipe 5, *Investigations moléculaires des dyslipidémies*) pour *L'excrétion transintestinale du cholestérol est un processus métabolique actif impliquant le LDLR, PCSK9 et le transporteur ABCB1*. Cette étude a été menée sous la direction de Philippe Costet et Cédric Le May, en collaboration avec Anne Lespine (INRA, UMR 1331, TOXALIM, Toulouse).



Directeur de la publication : Hervé Le Marec  
Rédaction : Vimla Mayoura, Isabelle Rivaud  
Avec la participation de : Flavien Charpentier, Julie Chesné, Patrice Guérin, Gilles Lande, Gervaise Loirand, Anne Mychak, Vincent Sauzeau.

Graphisme : Vimla Mayoura

la lettre de l'institut du thorax - juin 2012

DERNIERE DEPECHE - DERNIERE DEPECHE - DERNIE  
**Pierre Pacaud** a reçu les insignes de Chevalier des Palmes Académiques le 19 juin 2012. Les Palmes Académiques constituent un titre honorifique national décerné aux universitaires. A Nantes, 24 chevaliers et 14 officiers ont été décorés cette année.  
DEPECHE - DERNIERE DEPECHE - DERNIERE DEPECHE