

n° 9 - septembre 2013

la lettre

de l'institut du thorax

édito

Depuis plusieurs années l'institut du thorax a orienté une partie de sa recherche translationnelle sur les maladies chroniques associées au vieillissement de la population, sur leur dépistage précoce et leur prévention. C'est dans cet objectif que le projet VaCaRMe a été conçu et a démarré.

Aujourd'hui, la programmation de la recherche biomédicale de l'Europe, à travers son programme Horizon 2020, et de la France via l'ANR, vont exactement dans ce sens. Enfin, il est clairement affiché que la recherche biomédicale doit accompagner un changement profond de la médecine qui devra dans les années qui viennent être beaucoup plus préventive que curative. C'est essentiel si on souhaite que les générations futures puissent continuer à bénéficier d'une médecine égale pour tous, qui est la base de notre modèle social. En effet, on ne doit plus attendre que la maladie soit grave pour la traiter, nous n'en aurons plus les moyens...

Hervé Le Marec
Directeur

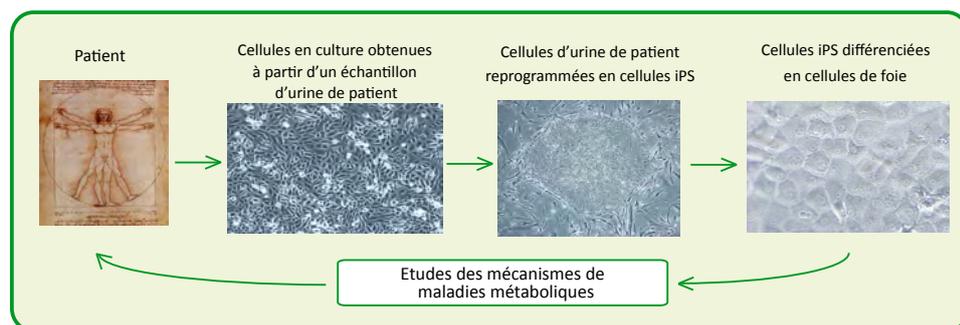
Dans ce numéro

le dossier
Cellules iPS

focus
Echanges translationnels

ça s'est passé en juin
1ère journée de lutte contre la douleur

le dossier



Les cellules iPS, nouvel outil de recherche innovant à l'institut du thorax

De nombreux projets de recherche en Sciences de la Vie nécessitent la mise au point de modèles physiologiques pour confirmer des hypothèses dans l'étude de pathologies par exemple. Ces modèles peuvent être obtenus par des études chez l'animal ou grâce à des cellules en culture.

Jusqu'il y a peu, les études cellulaires étaient réalisées avec deux grandes catégories de cellules : les cellules primaires et les lignées cellulaires. Les cellules primaires sont généralement obtenues à partir d'échantillons biologiques humains à partir desquels, dans des conditions bien précises, les cellules de l'organe d'intérêt (peau, foie, pancréas, muscle squelettique ou cardiaque, etc...) peuvent être mises en culture. Bien que ce procédé permette d'obtenir directement les cellules d'intérêt, il reste fastidieux et peu efficace, il nécessite des prélèvements de tissus humains difficilement accessibles et enfin donne des cellules qui une fois mises en culture gardent peu de temps leurs propriétés fonctionnelles. Les chercheurs ont donc développé à partir des cellules primaires, des lignées cellulaires pouvant être maintenues en culture plus longtemps. Cet avantage est toutefois parfois associé à une perte de fonctionnalité ou à l'acquisition de certaines propriétés de cellules tumorales gênant un grand nombre d'études. Ainsi une autre source de cellules est nécessaire pour la compréhension des mécanismes physiologiques complexes liés à de nombreuses pathologies humaines.

En 1998, le Dr James Thomson de l'université du Wisconsin, établit pour la première fois la possibilité de cultiver des cellules souches embryonnaires humaines obtenues à partir de tissus embryonnaires. Celles-ci, en plus de se renouveler indéfiniment en culture, possèdent l'étonnante propriété de devenir ou se « différencier » en n'importe quel type cellulaire du corps humain si elles reçoivent les bons « facteurs » au bon moment. Cette révolution dans le monde de la biologie cellulaire a permis à de nombreux chercheurs de développer de nouveaux procédés afin d'obtenir différents types cellulaires adaptés à leurs projets. Cependant, un certain nombre de problèmes se sont posés. En effet, le fait que ces cellules sont obtenues à partir d'embryons humains soulève un problème éthique évident. De plus, ces cellules ne sont que rarement porteuses de mutations génétiques associées aux pathologies étudiées.

le dossier (suite)

C'est grâce aux travaux des Dr Shinya Yamanaka et John Gurdon, récompensés par le prix Nobel de Médecine en 2012, que la communauté scientifique a maintenant à sa disposition un nouveau modèle : les cellules souches pluripotentes induites ou cellules iPS. Elles sont obtenues grâce à un procédé dit de «reprogrammation» qui permet de faire revenir une cellule adulte à un état très proche de celui d'une cellule souche embryonnaire. Une fois dans cet état, les cellules iPS ont les mêmes caractéristiques que les cellules souches pluripotentes humaines à savoir la possibilité de se renouveler indéfiniment et de devenir n'importe quelle cellule du corps humain après différenciation. En plus de permettre d'étudier directement les cellules différenciées d'intérêt, les cellules iPS ont la particularité de conserver le matériel génétique des cellules dont elles sont issues. Ainsi, il devient possible d'obtenir des cellules iPS à partir de patients identifiés comme portant des mutations impliquées dans les maladies génétiques étudiées. Les effets de ces mutations peuvent alors être reproduits en culture après la différenciation des cellules iPS en cellules spécialisées, dans notre cas en cellules du cœur ou du foie.

Notre petit groupe a rejoint l'unité de recherche de l'institut du thorax en janvier 2013 grâce au projet VaCaRME. Une partie non négligeable de ce vaste projet consiste à développer des modèles cellulaires innovants pour l'étude de maladies génétiques cardiaques (troubles de la conduction, les arythmies ou des pathologies des valves cardiaques), mais également des maladies métaboliques du foie avec une atteinte cardiovasculaire liée au cholestérol. Pour cela, nous avons envisagé d'utiliser des cellules iPS issues de cellules de patients. Alors qu'habituellement, les cellules issues de biopsies de peau sont utilisées pour la reprogrammation en cellules iPS, nous avons décidé de mettre au point la production de cellules de patients à partir d'un échantillon biologique facilement accessible et en grande quantité, l'urine. En effet, il a été montré que des cellules vivantes pouvaient être isolées à partir d'échantillons d'urine puis amplifiées en culture. Nous avons pu reproduire cette technique à partir d'un grand nombre d'échantillons et établir les conditions pour pouvoir les reprogrammer en cellules iPS. Grâce aux interactions grandissantes que nous entretenons avec les cliniciens de l'institut du thorax, ces conditions sont à présent utilisées sur les cellules urinaires de patients. Lors de la mise en place de notre groupe, nous avons intégré l'équipe Investigations moléculaires dans les dyslipidémies dirigée par le Pr Bertrand Cariou avec qui nous développons un modèle d'étude de l'hypercholestérolémie. Notre groupe a également une interaction forte avec le Pr Patricia Lemarchand et Dr Nathalie Gaborit de l'équipe Innovations en biothérapies sur des pathologies cardiaques, ainsi qu'avec l'équipe *Génétique des maladies héréditaires* en particulier avec le Dr Jean Mérot sur des pathologies des valves cardiaques. Enfin, nous travaillons en constante interaction avec la plateforme iPS nouvellement créée à Nantes.



Karim Si-Tayeb, Benoîte Champon et Amandine Caillaud. ©l'institut du thorax

Plus : Karim Si-Tayeb, responsable du groupe, karim.si-tayeb@univ-nantes.fr

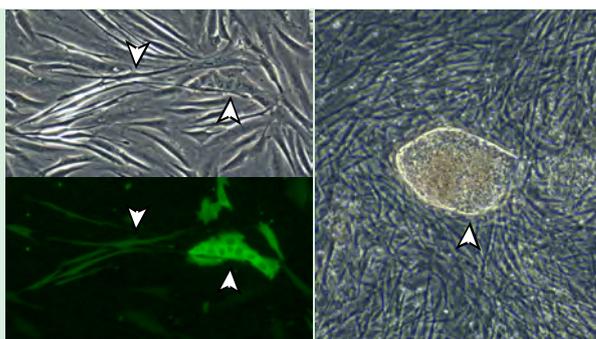
La plateforme iPS

Une plateforme mutualisée financée par la Région Pays de la Loire avec le soutien de 9 partenaires scientifiques régionaux.

Ouverte début 2012 dans les locaux de l'institut du thorax, la plateforme iPS est dédiée à la culture et aux techniques spécifiques des cellules souches pluripotentes. Sous la responsabilité scientifique de Laurent David, l'équipe de la plateforme travaille à la reprogrammation de cellules adultes (humaines ou non) en cellules souches pluripotentes induites (iPS) et effectue les contrôles nécessaires à leur validation. Les iPS ont le potentiel de se différencier en de nombreux types cellulaires présents chez l'adulte et constituent donc un outil de choix pour la modélisation de pathologies, les approches de médecine régénérative, ou l'étude de molécules thérapeutiques.

La plateforme propose un soutien technologique et scientifique aux équipes qui portent un projet intégrant des cellules souches pluripotentes. Elle peut par exemple, fournir des iPS humaines issues de sujets sains et de patients atteints de maladies génétiques complexes pour établir des modèles physiopathologiques. Actuellement, en collaboration avec Patricia Lemarchand et Nathalie Gaborit de l'équipe de recherche *Innovations en biothérapies*, elle effectue des reprogrammations de cellules de patients atteints du syndrome de Brugada. Dans cette étude, les iPSC obtenues, entre autres à partir de cellules provenant d'échantillons d'urine, seront ensuite différenciées en cardiomyocytes afin de déterminer quelles sont les dysfonctions associées à la pathologie.

Plus : Laurent David, Responsable scientifique, laurent.david@univ-nantes.fr
Aude Derevier, Responsable technique, aude.derevier@univ-nantes.fr



Gauche: Haut, aspect des cellules d'origine (flèche gauche) et d'un groupe de cellules en cours de reprogrammation (flèche droite). Bas, expression de la GFP en parallèle des facteurs de reprogrammation. Droite: Aspect à plus faible grossissement d'une colonie qui émerge au milieu des fibroblastes.

©plateforme iPS Nantes

ça s'est passé en juin

Journée de lutte contre la douleur du PHU2

Le 11 juin dernier, les membres de la sous-commission douleur du PHU2 (institut du thorax et du système nerveux) ont organisé à l'hôpital nord Laënnec, la 1ère journée de lutte contre la douleur. La prise en charge de la douleur est une préoccupation majeure des pratiques professionnelles du PHU. Évaluée par le code d'indicateurs nationaux IPAQSS (Indicateurs Pour l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins), les résultats 2012 ne semblaient pas refléter cette préoccupation pourtant bien présente. Un plan d'action était nécessaire pour prendre en considération les exigences de la réglementation et avoir les outils pour s'y conformer. L'objectif de cette journée était donc d'améliorer la prise en charge du patient douloureux au PHU2 en donnant aux agents des éléments d'amélioration dans la gestion de la douleur au quotidien, de la prise en charge du patient à la traçabilité de ces actions.



Les membres de la sous-commission douleur de la cellule qualité du PHU ont accueilli les visiteurs du stand.

Les ateliers organisés et animés par les membres de la sous-commission ont accueillis plus de 130 personnes. Les participants ont ainsi pu échanger et partager leurs expériences autour de thèmes comme l'évaluation de la douleur avec l'aide de documentations sur les échelles de mesure ou la traçabilité dans les dossiers de soins. L'utilisation des analgésiques était présentée de la prescription à l'administration dans le cadre de stands interactifs (cas concrets). Les alternatives non médicamenteuses ont également été abordées et ont rencontré un franc succès en évoquant les soins de confort comme le positionnement et le

choix des mots auprès du patient, ou les approches de massage ou d'hypnose.

Cette 1ère journée a été une réussite grâce à l'investissement des membres de la sous-commission douleur et à l'aide des agents qui les ont accompagnés sur les ateliers. Devant les retours positifs, il est déjà envisagé de rééditer un tel rendez-vous l'année prochaine.

Plus : Jérôme Benoit, cadre supérieur de santé du PHU2, jerome-benoit@chu-nantes.fr
Ghislaine Charrier, cadre de santé chirurgie vasculaire, ghislaine.charrier@chu-nantes.fr

à propos de

La Fondation Genavie

Depuis maintenant 7 ans, pour encourager l'émergence de nouveaux projets, l'institut du thorax bénéficie du soutien de la fondation d'entreprise Genavie.



Installation de nouvelles équipes bourses de soutien et amorçage de thématiques

sont les priorités de la fondation. Depuis sa création, Genavie a ainsi soutenu plus de 60 projets de recherche au sein de l'institut, ce qui représente près de 800 000 euros de financement. Ces fonds ont, entre autre, permis d'accompagner 25 jeunes chercheurs et médecins dans leurs projets de recherche et d'acquérir des équipements de pointes nécessaires à plusieurs équipes. Les appels à projet ont lieu deux fois dans l'année. Le prochain sera lancé courant octobre pour le conseil d'administration qui se tiendra le 27 novembre 2013. (Cf. Lettre n°2-juillet 2011)

Les anciennes éditions de la lettre sont consultables sur le site de l'unité (umr1087.univ-nantes.fr)

Le projet VaCaRMe

Le 11 juillet 2013 le lancement du projet VaCaRMe a eu lieu devant la presse. Plusieurs média ont relayé l'information que «La médecine de demain se prépare avec la population des pays de la Loire ». En effet l'étude VaCaRMe souhaite établir une cohorte de 5000 volontaires sains dans la population des pays de la Loire pour l'étude des gènes et mécanismes impliqués dans les pathologies Cardiovasculaires, Respiratoires et Métaboliques. Ce projet unique en France a reçu le soutien financier de la région Pays de la Loire pour identifier les marqueurs biologiques des maladies chroniques afin de développer les outils de dépistage, de prévention et de traitement. (Cf. Lettre n°7 - octobre 2012)



agenda

Ateliers «Pour les Nuls»

Les ateliers pour les nuls sont des séminaires organisés régulièrement par les doctorants de l'institut du thorax pour tous les personnels de l'Unité et les personnes extérieures, désireuses de découvrir ou de mettre à niveau leurs connaissances sur un thème ou une technique.

L'équipe actuelle cherche des doctorants de première année volontaires pour passer le relais. N'hésitez pas à les contacter si vous souhaitez faire partie de la prochaine équipe.

Contacts :

gwenan.andre@inserm.fr

vincent.portero@univ-nantes.fr

Stages par comparaison

Pour découvrir une technique ou un métier côté soin ou recherche, participez à un stage par comparaison.

- Découverte des métiers du **soin** avec l'accueil et le suivi des patients admis en urgence cardiologique ou encore au sein des services pneumologie, endocrinologie.

- L'équipe de **recherche** *Investigations moléculaires dans les dyslipidémies* étudie les bases moléculaires de l'excrétion du cholestérol et propose une mesure du TICE (trans intestinal cholesterol excretion) ex vivo sur explants intestinaux à l'aide de chambres de Ussing.

Contact : Julie Chesné

julie.chesne@inserm.fr

Congrès

- **Automnales du GRRC.**

iPS: nouveaux concepts et thérapies cellulaires

06-08 novembre 2013

Contact : Vincent Sauzeau

vincent.sauzeau@inserm.fr

A retenir

Les prochaines 48h de l'unité de l'institut du thorax auront lieu les 22 et 23 mai 2014

focus

Les échanges translationnels

L'objectif fondateur de l'institut du thorax était et reste «de croiser les savoirs et décloisonner les pratiques au bénéfice du patient». Cette démarche stratégique, favorisant une recherche qui va du malade au laboratoire pour revenir au malade a été un des facteurs de notre succès et de sa reconnaissance internationale. Ainsi, les échanges entre les équipes de l'institut sont rentrés dans la pratique normale de recherche. Cette démarche doit s'ouvrir aussi vers d'autres partenaires. L'objectif est d'apporter nos compétences et nos moyens pour favoriser l'émergence de nouvelles thématiques. Deux programmes de recherche réalisés en collaboration avec des équipes cliniques extérieures à l'institut du thorax ont émergé cette année. Tout deux ont abouti au dépôt d'un PHRC.

Le projet GAIA (Génétique des anévrismes intracrâniens) va s'attacher à caractériser les facteurs génétiques des formes familiales d'anévrismes intracrâniens. Du fait des particularités régionales de la Vendée et de la Loire-Atlantique, Romain Bourcier et Hubert Desal du service de neuroradiologie interventionnelle et diagnostique du CHU de Nantes vont en association avec le CHR de la Roche s/You recruter des patients ayant un anévrisme intracrânien (AIC). Avec l'aide du CIC 004 du CHU de Nantes, expérimenté dans la mise en place des recrutements familiaux et d'enquêtes génétiques, ils pourront donc établir une banque de prélèvements. L'analyse moléculaire de séquençage et de génotypage à l'issue de ces recrutements sera prise en charge par les équipes de génétique de l'institut du thorax. Cette approche génétique de la maladie pourra permettre à terme de dépister les sujets à risque de formation d'AIC et de leur proposer une surveillance appropriée et de la traiter préventivement si besoin.

Plus : romain.bourcier@chu-nantes.fr

Le projet RAY-GENE s'intéressera quant à lui à l'identification d'anomalies génétiques prédisposant au vasospasme chez patients souffrant d'un phénomène de Raynaud primaire (PR) à l'aide de la technologie de criblage haut débit (génotypage SNP et séquençage d'exome). Cette approche génétique permettra de rechercher les gènes impliqués dans le PR et de préciser les voies métaboliques intervenant dans ce phénomène en étudiant la variabilité de leurs fonctionnalités. L'objectif à terme est d'identifier des cibles thérapeutiques pour développer des molécules qui permettraient une prise en charge efficace des épisodes de vasospasme. Ce projet, coordonné par Marc-Antoine Pistorius et Pierre Pottier du service de médecine interne du CHU de Nantes, sera mené avec l'expertise des techniques de génétique de l'équipe *Variabilité génétique et mort subite* de l'institut du thorax. Dans un second temps, les études fonctionnelles des voies seront envisagées avec les membres de l'équipe *signalisation et hypertension artérielle*.

Plus : marc.pistorius@chu-nantes.fr

vie de l'institut

Ils ont rejoint l'unité de recherche

Séverine Abramatic, chargée de la valorisation va mettre en place et animer la stratégie de valorisation des projets de l'institut du thorax en lien étroit avec les structures d'accompagnement dédiées (Atlantpole, SATT Ouest Valorisation, l'UNAM, Capacités, Inserm Transfert...)

Nathalie Cressan, rejoint l'équipe logistique de l'unité aux côtés de **Philippe Prou**.

Julie Devallière, post-doc, travaille à la vectorisation de plasmide/siRNA et aux mécanismes d'action des vaccins à ADN développés par l'équipe *Innovation en biothérapie*.

Estelle Nobecourt, MCU-PH, va au sein du groupe de Karim Si-Tayeb, travailler sur un projet de cellules iPS hépatiques.

Les nouveaux thésards

Thibault Colombani (équipe 7) directeur de thèse Bruno Pitard. **Pauline Labbé** (équipe 3) directeur de thèse Jean Mérot.

Claire Blanchard, **François Moreau** (équipe 5) directeur de thèse Bertrand Cariou.

Valentine Prat (équipe 1) directeur de thèse Chantal Gauthier.

Du mouvement dans l'encadrement soignant

Nathalie Mignon va prendre la suite de **Isabelle Rondeau** en tant que cadre de santé de l'Unité de transplantation thoracique (UTT). Tout comme **Sandrine Fourquier** qui rejoint le service de Neurologie après le départ de **Patrick Lucas**.

Véronique Rounsard cadre de santé en pneumologie EST et HDJ Thorax et **Fabienne Piveteau** faisant fonction de cadre de santé quittent le PHU2.

L'équipe *Investigations moléculaires dans les dyslipidémies* est depuis le 1er juillet dirigée par **Bertrand Cariou** suite au départ de Philippe Costet.

Par ailleurs, dans l'équipe, **Cédric Le May** a reçu un financement de 200 000€ par la région Pays de la Loire pour son projet visant à mieux caractériser le fonctionnement et la régulation d'une voie intestinale d'élimination du cholestérol.

Pierre Pacaud a été nommé «Expert en Santé et Enseignement Supérieur» auprès du Ministère des Affaires Etrangères pour Madagascar et la région des Iles Vanille. Il est en poste depuis le 1er septembre à Tananarive (Madagascar) et en détachement pour 2 ans.

Pour lui succéder sur la **plateforme CARDIEX**, **Flavien Charpentier** a été désigné responsable scientifique par le comité de pilotage. Il y coordonnait déjà les explorations cardiaques.

Par ailleurs, l'activité de pharmacologie de sécurité de Cardix, menée par **Patricia Charpentier** et **Eva Le Pogam** a reçu le degré A aux conformités BPL par l'agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).



Directeur de la publication : Hervé Le Marec
Rédaction : Morgan Tréguier, Isabelle Rivaud
Avec la participation de : Karim Si-Tayeb, Laurent David, Marc-Antoine Pistorius, Romain Bourcier, Ghislaine Charrier, Jérôme Benoit, Maud Chétiveaux.

Graphisme : Vimla Mayoura, Morgan Tréguier

la lettre de l'institut du thorax - septembre 2013

nos publications (juin-septembre 2013)

- Arnaoty A, Gouilleux-Gruart V, Casteret S, **Pitard B**, Bigot Y, Lecomte T. Reliability of the nanopheres-DNA immunization technology to produce polyclonal antibodies directed against human neogenic proteins. *Mol Genet Genomics*.
- Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, Remme CA, Gourraud JB, Simonet F, Verkerk AO, Schwartz PJ, Crotti L, Dagradi F, Guicheney P, Fressart V, Leenhardt A, Antzelevitch C, Bartkowiak S, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, Behr ER, Bastiaenen R, Tfelt-Hansen J, Olesen MS, Käbb S, Beckmann BM, Weeke P, Watanabe H, Endo N, Minamino T, Horie M, Ohno S, Hasegawa K, Makita N, Nogami A, Shimizu W, Aiba T, Froguel P, Balkau B, Lantieri O, Torchio M, Wiese C, Weber D, Wolswinkel R, Coronel R, Boukens BJ, Bézieau S, **Charpentier E**, **Chatel S**, **Despres A**, **Gros F**, **Kyndt F**, **Lecoite S**, **Lindenbaum P**, **Portero V**, **Violleau J**, Gessler M, Tan HL, Roden DM, Christoffels VM, **Marec HL**, Wilde AA, **Probst V**, **Schott JJ**, **Dina C**, **Redon R**. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet*.
- Blanchard C, Mathonnet M, Sebarg F, Caillard C, Hamy A, Volteau C, Heymann MF, Wyart V, Druil D, Roy M, **Cariou B**, Archambeaud F, Rodien P, Henry JF, Zarnegar R, Hardouin JB, Mirallié E. Surgery for 'asymptomatic' mild primary hyperparathyroidism improves some clinical symptoms postoperatively. *Eur J Endocrinol*.
- Bricaire L, Odou MF, Cardot-Bauters C, Delemer B, North MO, Salenave S, Vezzosi D, Kuhn JM, **Murat A**, Caron P, Sadoul JL, Silve C, Chanson P, Barlier A, Clauser E, Porchet N, Groussin L, GTE Group. Frequent large germline HRPT2 deletions in a French National cohort of patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*.
- Bussy U, Delaforge M, El-Bekkali C, Ferchaud-Roucher V, **Krempf M**, Tea I, Galland N, Jacquemin D, Boujtita M. Acebutolol and alprenolol metabolism predictions: comparative study of electrochemical and cytochrome P450-catalyzed reactions using liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*.
- Bussy U, Giraudeau P, Silvestre V, Jaunet-Lahary T, Ferchaud-Roucher V, **Krempf M**, Akoka S, Tea I, Boujtita M. In situ NMR spectroelectrochemistry for the structure elucidation of unstable intermediate metabolites. *Anal Bioanal Chem*.
- Bussy U, Tea I, Ferchaud-Roucher V, **Krempf M**, Silvestre V, Galland N, Jacquemin D, Andresen-Bergström M, Jurva U, Boujtita M. Voltammetry coupled to mass spectrometry in the presence of isotope 18O labeled water for the prediction of oxidative transformation pathways of activated aromatic ethers: acebutolol. *Anal Chim Acta*.
- **Cariou B**, Hanf R, Lambert-Porcheron S, Zair Y, Sauvinet V, Noël B, Flet L, Vidal H, Staels B, Laville M. Dual Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α/δ Agonist GFT505 Improves Hepatic and Peripheral Insulin Sensitivity in Abdominally Obese Subjects. *Diabetes Care*.
- Crooijmans RP, Fife MS, Fitzgerald TW, Strickland S, Cheng HH, Kaiser P, **Redon R**, Groenen MA. Large scale variation in DNA copy number in chicken breeds BMC Genomics.
- Davaine JM, Lintz F, Cappelli M, Chaillou P, Gouin F, Patra P, **Gouëffic Y**. Acute Compartment Syndrome of the Thigh Secondary to Isolated Common Femoral Vessel Injury: An Unusual Etiology. *Ann Vasc Surg*.
- Delewi R, Hirsch A, Tijssen JG, Schächinger V, Wojakowski W, Roncalli R, Aakhus S, Erbs S, Assmus B, Tendera M, **Lemarchand P**, Lunde K, Cao F, Huikuri HV, Janssens S, Wollert K, Plewka M, MD, Grajek S, Traverse JH, Zijlstra F, Piek JJ. Impact of intracoronary bone marrow cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a collaborative meta-analysis. *European Heart Journal*.
- den Hoed M, Eijgelsheim M, Esko T, [...], **Dina C** (74ème), [...], Loos RJ. Identification of heart rate-associated loci and their effects on cardiac conduction and rhythm disorders. *Nat Genet*.
- **Dollet L**, **Magré J**, **Cariou B**, **Prieur X**. Function of seipin: New insights from Bsc12/seipin knockout mouse models. *Biochimie*.
- Espitia O, **Guerin P**, Néel A, Espitia-Thibault A, Pottier P, Planchon B, Pistorius MA [Superior vena cava syndrome induced by pacemaker probes, 12 years after introduction]. *J Mal Vasc*.
- Ezzine S, Vassaux G, **Pitard B**, **Barteau B**, Malinge JM, Midoux P, Pichon C, Baril P. RILES, a novel method for temporal analysis of the in vivo regulation of miRNA expression *Nucleic Acids Res*.
- Farnier M, Bruckert E, Boileau C, **Krempf M** [Diagnostic and treatment of familial hypercholesterolemia (FH) in adult: Guidelines from the New French Society of Atherosclerosis (NSFA)]. *Presse Med*.
- Gerbal-Chaloin S, Funakoshi N, **Caillaud A**, Gondeau C, **Champon B** and **Si-Tayeb K**. Human induced pluripotent stem cells in hepatology: Beyond the proof of concept. *American Journal of Pathology*.
- Isidor B, Bourdeaut F, Lafon D, Plessis G, Lacaze E, Kannengiesser C, Rossignol S, Pichon O, Briand A, Martin-Coignard D, Piccione M, David A, Delattre O, Jeanpierre C, Sévenet N, **Le Caignec C**. Wilms' tumor in patients with 9q22.3 microdeletion syndrome suggests a role for PTCH1 in nephroblastomas. *Eur J Hum Genet*.
- Isidor B, Lefebvre T, Barbarot S, Perrier J, Mercier S, Péréon Y, **Le Caignec C**, David A. Palmo-Plantar hyperkeratosis, intellectual disability, and spastic paraplegia in two maternal half brothers: further evidence for an X-linked inheritance. *Am J Med Genet A*.
- Juillièrre Y, Jourdain P, Suty-Selton C, Béard T, Berder V, Maître B, **Trochu JN**, Drouet E, Pace B, Mulak G, Danchin N, ODIN Cohort Participants. Therapeutic patient education and all-cause mortality in patients with chronic heart failure: A propensity analysis. *Int J Cardiol*.
- Kasbi Chadli F, Nazih H, **Krempf M**, Nguyen P, Ouguerram K. Omega 3 fatty acids promote macrophage reverse cholesterol transport in hamster fed high fat diet. *PLoS One*.
- Katayama T, Wilkinson MD, Micklem G, Kawashima S, Yamaguchi A, Nakao M, Yamamoto Y, Okamoto S, Oouchida K, Chun HW, Aerts J, Afzal H, Antezana E, Arakawa K, Aranda B, Belleau F, Bolleman J, Bonnal RJ, Chapman B, Cock PJ, Eriksson T, Gordon PM, Goto N, Hayashi K, Horn H, Ishiwata R, Kaminuma E, Kasprzyk A, Kawaji H, Kido N, Kim YJ, Kinjo AR, Konishi F, Kwon KH, Labarga A, Lamprecht AL, Lin Y, **Lindenbaum P**, McCarthy L, Morita H, Murakami K, Nagao K, Nishida K, Nishimura K, Nishizawa T, Ogishima S, Ono K, Oshita K, Park KJ, Prins P, Saito TL, Samwald M, Satagopam VP, Shigemoto Y, Smith R, Splendiani A, Sugawara H, Taylor J, Vos RA, Withers D, Yamasaki C, Zmasek CM, Kawamoto S, Okubo K, Asai K, Takagi T. The 3rd DBCLS BioHackathon: improving life science data integration with Semantic Web technologies. *J Biomed Semantics*.
- Le Quang K, Benito B, Naud P, Qi XY, Shi YF, Tardif JC, Gillis MA, Dobrev D, **Charpentier F**, Nattel S. T-type Calcium Current Contributes to Escape Automaticity and Governs the Occurrence of Lethal Arrhythmias Following Atrioventricular Block in Mice. *Circ Arrhythm Electrophysiol*.
- Leloup P, **Le Bras M**, Mirallie E, Barbarot S, Durant C [Cushing's syndrome revealed by a chronic sore]. *Ann Dermatol Venerol*.
- Leroy C, Landais E, Briault S, David A, Tassy O, Gruchy N, Delobel B, Grégoire MJ, Leheup B, Taine L, Lacombe D, Delrue MA, Toutain A, Paubel A, Mugneret F, Thauvin-Robinet C, Arpin S, **Le Caignec C**, Jonveaux P, Beri M, Leporrier N, Motte J, Fiquet C, Bricchet O, Mozelle-Nivoix M, Sabouraud P, Golovkine N, Bednarek N, Gaillard D, Doco-Fenzy M. The 2q37-deletion syndrome: an update of the clinical spectrum including overweight, brachydactyly and behavioural features in 14 new patients. *Eur J Hum Genet*.
- Letocart V, Fau G, Tirouvanziam A, Toquet C, Al Habash O, **Guerin P**, Rousseau H, Crochet D. Late pseudocoarctation syndrome after stent-graft implantation for traumatic aortic rupture. *Cardiovasc Intervent Radiol*.
- Lim P, Moutereau S, Simon T, Gallet R, **Probst V**, Ferrieres J, Gueret P, Danchin N. Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes (from the French Registry of Acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction [FAST-MI]). *Am J Cardiol*.
- Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde MF, de Groote P, Jondeau G, Galinier M, Mulak G, Donal E, Delahaye F, Juillièrre Y, Damy T, Jourdain P, Bauer F, Eicher JC, Neuder Y, **Trochu JN**. Heart Failure of the French Society of Cardiology Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail*.
- **Merlet N**, **Piriou N**, **Rozec B**, **Grabherr A**, **Lauzier B**, **Trochu JN**, **Gauthier C**. Increased beta2-adrenoceptors in Doxorubicin-induced cardiomyopathy in rat. *PLoS One*.
- Petit F, Jourdain AS, Andrieux J, Baujat G, Baumann C, Beneteau C, David A, Faivre L, Gaillard D, Gilbert-Dussardier B, Jouk PS, **Le Caignec C**, Loget P, Pasquier L, Porchet N, Holder-Espinasse M, Manouvrier-Hanu S, Escande F. Split hand/foot malformation with long bone deficiency and BHLHA9 duplication: report of 13 new families. *Clin Genet*.

nos publications (juin-septembre 2013, suite)

• **Prieur X, Dollet L, Takahashi M, Nemani M, Pillot B, Le May C, Mounier C, Takigawa-Imamura 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 Bsl2/seipin-deficient mice. *Diabetologia*.

• Schuetz CA, Alperin P, Guda S, van Herick A, **Cariou B**, Eddy D, Gumprecht J, Nicolucci A, Schwarz P, Wareham NJ, Witte DR, Smith U. A standardized vascular disease health check in europe: a cost-effectiveness analysis. *PLoS One*.

• Seferovic PM, Stoerk S, Filippatos G, Mareev V, Kavoluniene A, Ristic AD, Ponikowski P, McMurray J, Maggioni A, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, Coats A, Piepoli M, McDonagh T, Riley J, Hoes A, Pieske B, Dobric M, Papp Z, Mebazaa A, Parissis J, Ben Gal T, Vinereanu D, Brito D, Altenberger J, Gatzov P, Milinkovic I, Hradec J, **Trochu JN**, Amir O, Moura B, Lainscak M, Comin J, Wikström G, Anker S, on behalf of the Committee of National Heart Failure Societies or Working Groups of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Organization of heart failure management in European Society of Cardiology member countries: survey of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the Heart Failure National Societies/Working Groups. *Eur J Heart Fail*.

• Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, Rigou G, Delataille P, Millatt LJ, Baron M, Lucas A, Tailleux A, Hum DW, Ratziu V, **Cariou B**, Hanf R. Hepato-protective effects of the dual PPAR α / δ agonist GFT505 in rodent models of NAFLD/NASH. *Hepatology*.

• Thevenon J, Bourredjem A, Faivre L, Cardot-Bauters C, Calender A, Murat A, Giraud S, Niccoli P, Odou MF, Borson-Chazot F, Barlier A, Lombard-Bohas C, Clauser E, Tabarin A, Parfait B, Chabre O, Castermans E, Beckers A, Ruszniewski P, **Le Bras M**, Delemer B, Bouchard P, Guilhem I, Rohmer V, Goichot B, Caron P, Baudin E, Chanson P, Groussin L, Du Boullay H, Weryha G, Lecomte P, Penfornis A, Bihan H, Archambeaud F, Kerlan V, Duron F, Kuhn JM, Vergès B, Rodier M, Renard M, Sadoul JL, Binquet C, Goudet P. Higher risk of death among MEN1 patients with mutations in the JunD interacting domain: a Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) cohort study. *Hum Mol Genet*.

• Thompson WR, **Guilluy C**, Xie Z, Sen B, Brobst KE, Yen SS, Uzer G, Styner M, Case N, Burridge K, Rubin J. Mechanically Activated Fyn Utilizes mTORC2 to Regulate RhoA and Adipogenesis in Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells*.

• Vergnol G, Renard E, Haroun F, **Guerin P**, Seron A, Bureau C, Loirand G, Langlois V. Electrografting of a biodegradable layer as a primer adhesion coating onto a metallic stent: in vitro and in vivo evaluations. *J Mater Sci Mater Med*.

• Willemsen MH, Nijhof B, Fenckova M, Nillesen WM, Bongers EM, Castells-Nobau A, Asztalos L, Viragh E, van Bon BW, Tezel E, Veltman JA, Brunner HG, de Vries BB, de Ligt J, Yntema HG, van Bokhoven H, Isidor B, **Le Caignec C**, Lorino E, Asztalos Z, Koolen DA, Vissers LE, Schenck A, Kleefstra T. GATAD2B loss-of-function mutations cause a recognisable syndrome with intellectual disability and are associated with learning deficits and synaptic undergrowth in Drosophila. *J Med Genet*.



Directeur de la publication : Hervé Le Marec
Rédaction : Morgan Tréguier, Isabelle Rivaud
Avec la participation de : Karim Si-Tayeb, Laurent David, Marc-Antoine Pistorius, Romain Bourcier, Ghislaine Charrier, Jérôme Benoit, Maud Chétiveaux.
Graphisme : Vimla Mayoura, Morgan Tréguier

la lettre de l'institut du thorax - septembre 2013