

n° 13 - décembre 2014

la lettre

de l'institut du thorax

édito

Chers amis,

Tous les 5 ans, les unités de recherche, les équipes et les projets sont remis en question. L'unité passe par une longue phase d'évaluation confiée au Haut Conseil d'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur.

Trois ans après sa création en janvier 2012, notre unité entre à nouveau dans un processus d'évaluation. Nous nous sommes donc mis en ordre de marche pour préparer le nouveau projet qui sera porté par Richard Redon, notre futur directeur, accompagné de Gervaise Loirand comme directrice adjointe.

Cette évaluation est loin d'être une simple formalité. Ses résultats conditionnent la recréation de l'unité et son financement. Il n'y aura plus de note mais je souhaite que, comme pour 2012, notre travail collectif aboutisse à une évaluation excellente.

Parallèlement, l'institut du thorax changera de direction au 1er janvier 2015. Praticiens hospitaliers, enseignants et chercheurs seront amenés à voter mi-décembre pour une nouvelle équipe qui préparera notre avenir.

En cette fin d'année de célébration de nos 10 ans, je vous souhaite d'excellentes fêtes et une très belle année 2015.

Hervé Le Marec
Directeur

Dans ce numéro

le dossier

PCSK9 : 10 ans de recherche
qui bénéficient déjà aux patients

focus

Financer une recherche d'excellence :
une difficulté quotidienne !

l'album de nos 10 ans, 3 octobre 2014

cuisine et sciences

le gel fondant

vie de l'institut

élections du directoire

le dossier

PCSK9 : 10 ans de recherche qui bénéficient déjà aux patients



L'équipe du CIC Endocrinologie-Nutrition mène des études de recherche clinique, entre autres, sur l'hypercholestérolémie familiale, l'obésité, le diabète et les maladies endocriniennes. De gauche à droite, au premier plan : Sonia Pouvreau, Gaëlle Haudebert, Eva Jean. Au second plan, Bertrand Cariou, Audrey Ernoult, Marielle Joliveau, Matthieu Pichelin, Adeline Guégan. Martine Bloch et Marina Blanchard font également partie de cette équipe. © l'institut du thorax

L'institut du thorax fête ses 10 ans en 2014. Son ambition de décloisonner et de partager les compétences entre soin et recherche trouve une parfaite illustration en PCSK9. Au-delà du nom du gène dont la mutation fut identifiée en 2003, PCSK9, c'est une nouvelle opportunité thérapeutique pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie et des maladies cardiovasculaires, problème majeur de santé publique, et la mise en place d'essais cliniques auprès des patients ... Tout cela en à peine 10 ans.

« On a tous beaucoup de cholestérol dans la famille », soulignent parfois les patients. Dans le monde, 1 personne sur 300 est concernée par l'hypercholestérolémie familiale. Cette maladie autosomique dominante se traduit par des concentrations plasmatiques élevées de LDL-cholestérol, le « mauvais cholestérol », et un surrisque cardiovasculaire. Pourtant, malgré cette prévalence extrêmement élevée, l'hypercholestérolémie familiale demeure très largement sous-diagnostiquée en France, puisque moins d'1% des cas sont identifiés.

En 2003, les équipes nantaises de l'institut du thorax découvrent une nouvelle mutation du gène PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin type 9) en collaboration avec le réseau français des hypercholestérolémies et l'équipe parisienne de Catherine Boileau (Inserm UMR 1148). Nommée S127R, cette mutation est présente chez quatre membres d'une famille ligérienne ayant une hypercholestérolémie familiale. Il s'agit d'une mutation dite « gain de fonction ».

Lire la suite page 2

Cela signifie qu'elle est responsable d'une augmentation de l'action inhibitrice de PCSK9 vis-à-vis du récepteur au LDL-cholestérol et donc d'une augmentation des taux de LDL-cholestérol. Parallèlement, des mutations « perte de fonction » de PCSK9 sont décrites comme étant associées à une diminution du LDL-cholestérol et une diminution majeure de 90% des événements cardiovasculaires sur un suivi de 15 ans.

Démontrer que l'inhibition de PCSK9 diminue les accidents cardiovasculaires

Toutes ces preuves génétiques de l'implication de PCSK9 dans le métabolisme du LDL-cholestérol sont à l'origine du déploiement de nouvelles biothérapies axées sur le développement d'anticorps monoclonaux anti-PCSK9. Ces anticorps ont démontré leur efficacité dans des études de phase II, qui consistent à évaluer l'efficacité et la posologie optimale d'un nouveau médicament sur un faible nombre de patients homogènes. Les résultats sont très encourageants : le LDL-cholestérol diminue d'environ 60% à 6 mois.

Depuis 2012, l'équipe «Endocrino-Nutrition» du Centre d'Investigation Clinique de l'institut du thorax mène des essais cliniques de phase III, étude de grande ampleur et de longue durée, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité des anticorps anti-PCSK9 chez des populations ciblées. L'objectif ultime de ces essais est de démontrer que l'inhibition de PCSK9 diminue la survenue des accidents cardiovasculaires.

Mais cette recherche translationnelle est déjà entrée dans un cercle vertueux : la famille ligérienne à l'origine de la découverte sur PCSK9 bénéficie désormais de ces nouvelles biothérapies.

Une recherche industrielle et académique

Avec en moyenne 1800 consultations par an, le Centre d'Investigation Clinique Endocrino-Nutrition conduit actuellement 30 recherches biomédicales dont 10 sur PCSK9. Elles permettent d'offrir à près de 80 patients un accès aux nouveaux anticorps anti-PCSK9. Ces patients ont des profils divers : intolérants aux statines, malades nécessitant une prévention secondaire post-infarctus ou AVC, ou souffrant d'hypercholestérolémie familiale.

Fort de cette réussite, cette unité de recherche clinique se révèle être, désormais, le premier centre français dans le domaine, en nombre de patients traités. D'autres projets, en cours d'élaboration, verront une mise en place à l'horizon 2015, afin de permettre au plus grand nombre un accès aux anticorps anti-PCSK9, notamment pour le jeune adulte ou les sujets diabétiques.

A l'instar des essais industriels randomisés, l'équipe du Centre d'Investigation Clinique Endocrino-Nutrition développe des études institutionnelles avec l'équipe de recherche fondamentale *Investigations moléculaires des dyslipidémies*. L'une d'entre elles, un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) s'intitule « PC-SCA-9 ». Elle vient de se clore et a pour objectif de démontrer une éventuelle corrélation entre la concentration circulante de PCSK9 et le *Syntax score*, destiné à évaluer le retentissement du Syndrome Coronarien Aigu (SCA), et ainsi proposer aux patients le meilleur traitement possible dans le syndrome coronarien aigu.

2003

Découverte de la mutation S127R sur PCSK9

2006

Validation génétique de l'intérêt de l'inhibition de PCSK9

2010

L'institut du thorax initie et organise la *PCSK9 Conference*. 100 chercheurs internationaux, industriels et académiques, sont réunis pour la 1^{ère} fois à Nantes

2011

Création du CIC Endocrino-Nutrition

2013

Financement de la Fondation Leducq *The function and regulation of PCSK9: a novel modulator of LDLR activity*

Plus : Responsables du CIC Endocrino-Nutrition
 • Bertrand Cariou, Responsable de l'équipe de recherche *Investigations moléculaires des dyslipidémies et Service d'Endocrinologie-Maladies métaboliques et Nutrition* bertrand.cariou@univ-nantes.fr
 • Matthieu Pichelin, Chef de projet translationnel, matthieu.pichelin@univ-nantes.fr

focus

Financer une recherche d'excellence : une difficulté quotidienne !

Aujourd'hui, les dotations de base apportées par nos tutelles (Inserm, CNRS, Université et CHU) assurent les salaires, la logistique et l'environnement technique nécessaires à la recherche mais il n'y a plus de possibilité de développer des programmes de recherche, expérimentaux ou cliniques, sans financement spécifique sous la forme de contrat de recherche.

La recherche de financements pour les projets de recherche est ainsi devenue une activité toujours plus chronophage pour les chercheurs et pour les cliniciens dans un environnement très compétitif où les critères d'impacts et de valorisation sont omniprésents. Actuellement, les taux de réussite pour les demandes de financements internationaux, européens, nationaux et régionaux sont compris entre 5 et 10%. Ceci oblige les chercheurs et les cliniciens à répondre à de multiples appels d'offres et imposent une grande originalité dans les programmes de recherche.

L'institut du thorax, engagé dans cette compétition d'excellence, se bat quotidiennement et les efforts portés ne sont pas vains. Chaque année l'obtention de subventions significatives témoigne de l'excellence de la recherche au sein de l'institut du thorax, en phase avec les orientations privilégiées dans les appels d'offres de financeurs, publics ou privés.

Voici un retour sur quelques projets lauréats de l'année 2014 dans le cadre des grands appels à projets nationaux :

- A travers le programme *Espoir de la recherche*, la **Fondation pour la Recherche Médicale** labellise l'équipe de Jean-Jacques Schott (*Génétique des maladies cardiovasculaires héréditaires*), et finance le projet *Génétique et physiopathologie des cardiopathies rythmiques et dégénératives : des maladies rares aux maladies communes* sur une durée de 3 ans.
- Le projet **HYPOCHOL : Identification des bases génétiques et phénotypiques des hypobétalipoprotéïnémies : une nouvelle stratégie pour le développement des cibles thérapeutiques dans les dyslipidémies** porté par Bertrand Cariou, lauréat de l'appel d'offre *Maladies cardiovasculaires* orienté en 2014 sur les complications cardiovasculaires associées aux perturbations métaboliques. Son équipe de recherche *Investigations moléculaires des dyslipidémies*, recevra le co-financement de la **Fondation de France**.
- Dans le cadre de l'appel à projet générique **ANR 2014**, le projet *Investigation génétique sur la mort subite cardiaque* porté par Richard Redon (équipe *Variabilité génétique et mort subite*) fait partie des 8% de projets lauréats en France.
- Le projet **Arythmies et mort subite : étude du rôle des facteurs de transcription iroquois à l'aide de cellule iPS**, porté par Patricia Lemarchand et Nathalie Gaborit (équipe *Innovations en biothérapies*), a obtenu l'une des 4 dotations de recherche de la **Fédération Française de Cardiologie** allouées en 2014.
- Par ailleurs le projet **StrAs** portant sur une nouvelle stratégie thérapeutique contre les maladies respiratoires et conduit par Vincent Sauzeau (équipe *Signalisation et hypertension*), a reçu le soutien de la Société d'Accélération du Transfert de Technologie (SATT) **Ouest Valorisation**, nouvel acteur dans la valorisation des résultats de la recherche publique.

Grâce à l'engagement de ses entreprises-fondatrices, la fondation Genavie permet l'amorçage de projets très innovants. Ainsi, Génavie permet aux jeunes chercheurs et aux programmes de recherche audacieux d'apporter des preuves de concepts qui sont aujourd'hui indispensables pour candidater aux appels d'offres nationaux et internationaux.

Malheureusement, les technologies utilisées pour réaliser des projets ambitieux sont de plus en plus coûteuses et les charges salariales sont croissantes. Ainsi l'institut du thorax doit répondre à plus d'appels d'offres. Pour organiser les efforts et développer les chances de succès des équipes, l'institut du thorax et le projet VaCaRMe ont recruté un ingénieur valorisation dont la mission est de centraliser les informations et de développer une stratégie commune de détection et de réponse aux appels à projets. Elle est à l'écoute et à la disposition des chercheurs et des cliniciens.

Plus : Séverine Abramatic, Chargée de Valorisation severine.abramatic@inserm.fr

agenda

ateliers «Pour les Nuls»

Les ateliers pour les nuls sont des séminaires organisés par les doctorants de l'unité de recherche. Ils sont destinés à tous les membres de l'institut du thorax qui souhaitent découvrir ou mettre à niveau leurs connaissances. Rendez-vous dans l'amphithéâtre Denis Escande de l'IRS-UN.

Les sciences du vivant sont-elles des sciences à part ? par Marine Carrère, doctorante de l'équipe *Innovations en biothérapies sur L'histoire de l'interface entre la recherche biologique et la médecine en France depuis les années 1960*.

mardi 6 janvier 2015, 11h30

Contacts : Sophie Burel sophie.burel@inserm.fr
 Antoine Rimbart antoine.rimbart@inserm.fr

stages par comparaison

Pour découvrir une technique médicale, un projet, une manip' et mieux connaître les équipes côté soin ou recherche.

Nouveau contact : Nejma Belaadi nejma.belaadi@inserm.fr

48h de l'unité

21+ 22 mai 2015, Saint-Brévin-l'Océan

Contact : Corinne Mandin corinne.mandin@inserm.fr

congrès

Horizons Cardiovasculaires 2015

Le coeur droit
 6 + 7 juin 2015, La Baule
Ouverture des inscriptions : 22 décembre 2014

Contact : Vimla Mayoura vimla.mayoura@inserm.fr

Fondation Genavie

Prochain appel à projets : avril 2015
 Résultats : juin 2015

Contact : Vimla Mayoura vimla.mayoura@inserm.fr

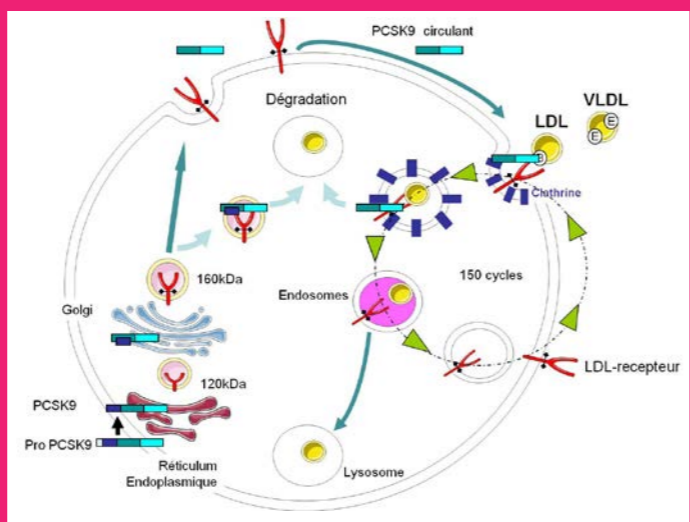
PCSK9, comment ça marche ?

PCSK9 est exprimée et sécrétée par le foie et agit comme un inhibiteur endogène du récepteur au LDL-cholestérol (LDL-R) en favorisant sa dégradation dans les lysosomes.

Les stratégies d'inhibition de PCSK9 visent à :

- empêcher sa liaison au LDL-R en utilisant les anticorps anti-PCSK9 ;
- stopper sa transcription par des siRNA ;
- ou à bloquer sa sécrétion par de petits peptides.

Afin de mieux comprendre la fonction de PCSK9, l'équipe de recherche *Investigations moléculaires des dyslipidémies* participe depuis 2013 à un réseau transatlantique d'excellence financé par la Fondation Leducq *The function and regulation of PCSK9: a novel modulator of LDLR activity*.



l'album de nos 10 ans, 3 octobre 2014



La cérémonie officielle des 10 ans de l'institut du thorax rassemble **plus de 220 personnes** à l'Institut de Recherche en Santé de l'Université de Nantes (IRS-UN).



Télé Nantes délocalise ses émissions à l'institut du thorax. Les journalistes reçoivent en direct **Patricia Lemarchand** qui évoque la création de l'institut du thorax et ses réalisations. Le plateau suivant réunit **Hervé Le Marec, Richard Redon et Sylvie Zunzarren** qui présentent comment l'institut du thorax collabore avec les associations de patients.



Lors de la cérémonie officielle, les intervenants rendent hommage à **Denis Escande**, co-fondateur de l'institut du thorax avec **Hervé Le Marec**.

Ils reviennent sur une décennie de recherche à *la nantaise* : excellence des équipes de recherche et de soin, reconnaissance internationale, découvertes scientifiques et portée des premières médicales réalisées par nos équipes. Ils évoquent le rôle majeur joué par l'institut du thorax dans la structuration et l'expansion de la recherche biomédicale nantaise, ainsi que dans l'attractivité du site pour les nouvelles équipes.

Ils soulignent également le rôle tenu par la Fondation Genavie, autre réalisation importante de l'institut du thorax.

Jean-Marc Ayrault, président du conseil d'administration du CHU de Nantes en 2004, rappelle la vision et l'intuition qui ont présidé à la création de l'institut du thorax. Il conclut en félicitant les personnels et en exprimant toute la fierté qu'il a d'être présent à cette cérémonie anniversaire.



2 conférences sont proposées au grand public: *Comment on combat le cholestérol*, par **Bertrand Cariou** et *Mort subite cardiaque: l'avenir est dans la prévention* par **Jean-Jacques Schott**. Tous deux partagent leurs connaissances et leurs projets de recherche avec un public nombreux : **250 participants** au total.



Célébrer la passion pour nos métiers et les liens que l'institut du thorax a permis de tisser en 10 ans : **soin-enseignement-recherche**, mais par-dessus tout, **les relations humaines entre les personnels** qui se cotoient depuis 10 ans.

La soirée se poursuit avec un spectacle d'improvisation prodigieux offert par *La Belle Boîte* et quelques acteurs de l'institut du thorax !

Cérémonie, conférences, échanges, soirée, rires, gâteau d'anniversaire et nombreux souvenirs communs... l'institut du thorax a dignement fêté ses 10 ans grâce et avec vous !



Les 9 intervenants de la cérémonie officielle (de gauche à droite et de haut en bas) : **Maï Haeffelin**, Vice-Présidente du Conseil régional des Pays de la Loire (Commission Enseignement supérieur et Recherche), **Philippe Sudreau**, Directeur Général du CHU de Nantes, **Olivier Laboux**, Président de l'Université de Nantes, **Jean-Marc Ayrault**, ancien Premier Ministre et Député de Loire-Atlantique, **Alain Eychene**, Directeur adjoint de l'Institut des Sciences Biologiques du CNRS, **Yves Lévy**, Président-Directeur Général de l'Inserm, **Hervé Le Marec**, Directeur de l'institut du thorax, **Karine Daniel**, Adjointe à l'Enseignement Supérieur et à la Recherche, Europe et Relations internationales du Maire de Nantes et **Christophe Duvaux**, Directeur Général par intérim de l'Agence Régionale de Santé Pays-de-la-Loire.

Après la cérémonie officielle, ils ont visité le laboratoire de recherche de l'institut du thorax avec **Hervé Le Marec, Flavien Charpentier, Gervaise Loirand et Richard Redon**.

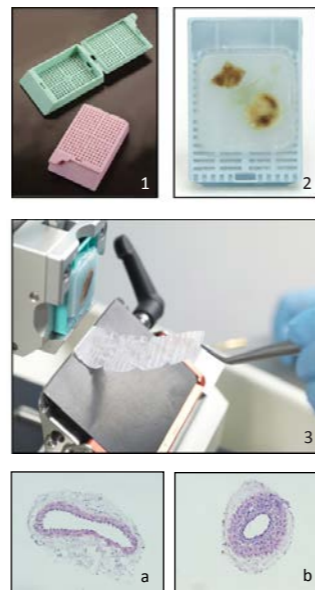


A chaque numéro, la lettre de l'institut du thorax vous fait découvrir différents aspects d'un projet ou d'une technique scientifique: ses applications directes dans notre laboratoire de recherche et une application tout aussi directe, mais gourmande !

#1 la technique d'inclusion à la paraffine en histologie

L'observation de matériel biologique avec un microscope optique nécessite souvent des traitements particuliers des échantillons. En effet, l'observation avec un microscope photonique ordinaire suppose l'utilisation d'échantillons très fins puisque la lumière doit pouvoir les traverser pour qu'une image se forme. Les histologistes ont donc mis au point des méthodes permettant la réalisation de coupes fines d'échantillons biologiques, leur coloration et leur montage dans un milieu qui ne s'abîme pas avec le temps.

La réalisation de préparations microscopiques à partir d'un organe animal nécessite ainsi une fixation préalable des tissus, de façon à « figer » les structures, puis leur imprégnation par un milieu solide pour pouvoir y réaliser des coupes minces, la paraffine. Comme la paraffine est hydrophobe, le prélèvement doit d'abord subir une déshydratation avant d'être coulé dans un moule (1) contenant de la paraffine qui présente l'avantage d'être liquide à une température supérieure à 56 °C et de se solidifier lorsque la température passe en dessous de cette limite, qui infiltre alors toute la pièce. Après refroidissement, on se trouve en présence d'un bloc de paraffine, dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est incluse (2). La pièce peut alors être débitée avec un microtome en coupes fines de quelques micromètres d'épaisseur (3). Ces coupes subissent ensuite un ensemble de traitements destinés à en colorer les éléments de façon plus ou moins spécifique avant d'être recouvertes d'une résine naturelle ou synthétique permettant de maintenir en place une lamelle couvre-objet assurant leur protection.



L'équipe de recherche *Signalisation et hypertension artérielle*, dirigée par Gervaise Loirand, s'intéresse aux altérations structurales de la paroi artérielle impliquant la prolifération excessive des cellules musculaires lisses artérielles en réponse à une lésion vasculaire comme ici la pose d'un manchon sténosant péricarotidien (b). L'objectif est de mieux comprendre les mécanismes de prolifération néointimale qui aboutissent à la resténose intra stent et de mieux lutter contre ce phénomène. (a) carotide controlatérale sans manchon.

#2 Cuisine moléculaire

Instantanéi-thé : Cubes gelés de thé pomme-betterave

20 cubes gélifiés ou 10 tasses à thé

Préparation : 15'

Cuisson : 30'

Réfrigération : 2h

Ingrédients

45 cl de pur jus de pomme

15 cl deau frémissante

1 betterave cuite (125 g environ)

2 sachets de thé Earl Grey

30 à 50 g de sucre en poudre

(selon le goût)

10 g de gélatine (5 feuilles)

La préparation contenant de la gélatine gélifie en refroidissant. Par la suite, le gel formé se liquéfie par ajout d'eau bouillante et libère les composés aromatiques. En refroidissant, le gel ne se reformera pas, car le pourcentage de gélatine sera trop faible pour emprisonner la quantité de liquide ajoutée.

Mettre les feuilles de gélatine à tremper dans de l'eau froide pour les ramollir. Dans une casserole, faire réduire le jus de pomme des deux tiers, de manière à obtenir 15 cl de jus de pomme concentré (30 minutes environ). Écumer si nécessaire. Mixer la betterave coupée en morceaux et l'eau frémissante. Laisser infuser 2 minutes et passer au chinois, de manière à obtenir 15 cl de jus de betterave. Dans une casserole, chauffer le jus de betterave avec le jus de pomme réduit. Aux premiers frémissements, retirer du feu et faire infuser les sachets de thé dans la préparation pendant 3 à 4 minutes, directement dans la casserole.

Remettre la préparation à chauffer avec le sucre. Aux premiers frémissements, la retirer du feu et ajouter immédiatement la gélatine ramollie à peine essorée, en remuant au fouet. Couler la préparation dans un bac à glaçons souple, ou dans un moule (la gélée ainsi obtenue devra être découpée en cubes). Laisser refroidir à température ambiante, puis placer au réfrigérateur au moins 2 heures. Placer 2 à 3 glaçons dans une tasse (selon le volume de la tasse et le goût), et ajouter de l'eau bouillante. Remuer et déguster.



Julien Attard, Petit précis de Cuisine Moléculaire Marabout ©

Remerciements à Anne Cazor, Christine Liénard, Julien Attard, Cuisine Innovation
Petit précis de cuisine moléculaire, éditions Marabout

• **André G, Sandoval JE, Retaillieu K, Loufrani L, Toumaniantz G, Offermanns S, Rolli-Derkinderen M, Loirand G, Saizeau V.** Smooth muscle specific Rac1 deficiency induces hypertension by preventing p116RIP3-dependent RhoA inhibition. *J Am Heart Assoc.*

• Arking DE, et al. Consortiums de recherche dont **Chatel S, Barc J, Kyndt F, Probst V, Schott JJ.** Genetic association study of QT interval highlights role for calcium signaling pathways in myocardial repolarization. *Nat Genet.*

• **Barc JG, Marsman RF, Le Scouarnec S, Mizusawa Y, Lindenbaum P, Carter N, Redon R, Wilde AAM, Mckeown P, Bezzina CR.** P336Exome sequencing of multiple affected individuals from an Irish family with Brugada Syndrome uncovers a novel locus for the disorder. *Cardiovasc Res.*

• **Béziou DM, Barc J, O'Hara T, Le Gloan L, Amarouch MY, Solnon A, Pavin D, Lecoince S, Bouillet P, Gourraud JB, Guicheney P, Denjoy I, Redon R, Mabo P, Le Marec H, Loussouarn G, Kyndt F, Schott JJ, Probst V, Baró I.** Complex Brugada syndrome inheritance in a family harbouring compound SCN5A and CACNA1C mutations. *Basic Res Cardiol.*

• **Blanchard C, Moreau F, Cariou B, Le May C.** [Trans-intestinal cholesterol excretion (TICE): a new route for cholesterol excretion]. *Med Sci.*

• **Cariou B, Benoit I, Le May C.** Preserved adrenal function in fully PCSK9-deficient subject. *Int J Cardiol.*

• **Cariou B, Staels B.** GFT505 for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs.*

• Chalopin M, Soletti R, Benamer T, Tesse A, Faure S, Martínez MC, Andriantsitohaina R. Red Wine Polyphenol Compounds Favor Neovascularisation through Estrogen Receptor α -Independent Mechanism in Mice. *PLoS One.*

• **Chatin B, Colombier P, Gambin AL, Allouis M, Le Bouffant F.** Dynamitin affects cell-surface expression of voltage-gated sodium channel Nav1.5. *Biochem J.*

• **Chesné J, Braza F, Mahay G, Brouard S, Aronica M, Magnan A.** IL-17 in Severe Asthma: Where Do We Stand? *Am J Respir Crit Care Med.*

• **Chesné J, Danger R, Botturi K, Reynaud-Gaubert M, Mussot S, Stern M, Danner-Boucher I, Mornex JF, Pison C, Dromer C, Kessler R, Dahan M, Brugière O, Le Pavec J, Perros F, Humbert M, Gomez C, Brouard S, Magnan A; COLT Consortium.** Systematic analysis of blood cell transcriptome in end-stage chronic respiratory diseases. *PLoS One.*

• Cinotti R, Ichai C, Orban JC, Kalfon P, Feuillet F, Roquilly A, Riou B, Blanloeil Y, Asehnoune K, **Rozec B.** Effects of tight computerized glucose control on neurological outcome in severely brain injured patients: A multicenter sub-group analysis of the randomized-controlled open-label CGAO-REA study. *Crit Care.*

• Colhoun HM1, Robinson JG, Farnier M, **Cariou B, Blom D, Kereiakes DJ, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U.** Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. *BMC Cardiovasc Disord.*

• **Davaine JM, Quillard T, Brion R, Lapérine O, Guyomarch B, Merlini T, Chatelais M, Guilbaud F, Brennan M, Charrier C, Heymann D, Gouëffic Y, Heymann MF.** Osteoprotegerin, pericytes and bone-like vascular calcification are associated with carotid plaque stability. *PLoS One.*

• De Giorgi S, Campos V, Egli L, Toepel U, Carrel G, **Cariou B, Rainteau D, Schneiter P, Tappy L, Giusti V.** Long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass on postprandial plasma lipid and bile acids kinetics in female non diabetic subjects: A cross-sectional pilot study. *Clin Nutr.*

• Delom F, **Danner-Boucher I, Dromer C, Thumerel M, Marthan R, Nourry-Lecaplain L, Magnan A, Jougon J, Fessard D.** Impact of donor-to-recipient weight ratio on survival after bilateral lung transplantation. *Transplant Proc.*

• Espitia O, Droy L, **Pattier S, Naudin F, Mugniot A, Cavailles A, Hamidou M, Bruneval P, Agard C, Toquet C.** A case of aortic and mitral valve involvement in granulomatosis with polyangiitis. *Cardiovasc Pathol.*

• Fournet M, Behaghel A, **Pavy C, Flecher E, Thebault C.** Spontaneous bacterial coronary sinus septic thrombophlebitis treated successfully medically. *Echocardiography.*

• Hanf R, Millatt LJ, **Cariou B, Noel B, Rigou G, Delataille P, Daix V, Hum DW, Staels B.** The dual peroxisome proliferator-activated receptor α/δ agonist GFT505 exerts anti-diabetic effects in db/db mice without peroxisome proliferator-activated receptor gamma-associated adverse cardiac effects. *Diab Vasc Dis Res.*

• Humbert J, Roussey-Kesler G, **Guerin P, LeFrançois T, Connault J, Chenouard A, Warin-Fresse K, Salomon R, Bruel A, Allain-Launay E.** Diagnostic and medical strategy for renovascular hypertension: report from a monocentric pediatric cohort. *Eur J Pediatr.*

• Janus N, Launay-Vacher V, Sebbag L, **Despins P, Epailly E, Pavia A, Obadia JF, Pattier S, Varnous S, Pezzella V, Trillaud L, Deray G, Guillemain R.** Renal insufficiency, mortality, and drug management in heart transplant. Results of the CARIN study. *Transpl Int.*

• **Karakachoff M, Duforet-Frebourg N, Simonet F, Le Scouarnec S, Pellen N, Lecoince S, Charpentier E, Gros F, Cauchi S, Froguel P, Copin N, Le Tourneau T, Probst V, Le Marec H, Molinaro S, Balkau B, Redon R, Schott JJ, Blum MG, Dina C; the D E S I R Study Group.** Fine-scale human genetic structure in Western France. *Eur J Hum Genet.*

• Larcher T, **Lafoux A, Tesson L, Remy S, Thepenier V, François V, Le Guiner C, Goubin H, Dutilleul M, Guigand L, Toumaniantz G, De Cian A, Boix C, Renaud JB, Cherel Y, Giovannangeli C, Concordet JP, Anegon I, Huchet C.** Characterization of dystrophin deficient rats: a new model for duchenne muscular dystrophy. *PLoS One.*

• **Lindenbaum P, Redon R.** mod_bio: Apache modules for Next-Generation sequencing data. *Bioinformatics*

• **Loirand G, Pacaud P.** Involvement of Rho GTPases and their regulators in the pathogenesis of hypertension. *Small GTPases.*

• Mahajan A, et al. Consortiums de recherche dont **Dina C** : DIABetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium, Asian Genetic Epidemiology Network Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium, South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium, Mexican American Type 2 Diabetes (MAT2D) Consortium, Type 2 Diabetes Genetic Exploration by Nex-generation sequencing in multi-Ethnic Samples (T2D-GENES) Consortium. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nat Genet.*

• Milano A, Vermeer AM, Lodder EM, **Barc J, Verkerk AO, Postma AV, van der Bilt IA, Baars MJ, van Haelst PL, Caliskan K, Hoedemaekers YM, Le Scouarnec S, Redon R, Pinto YM, Christiaans I, Wilde AA, Bezzina CR.** HCN4 mutations in multiple families with bradycardia and left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.*

• Mouthon L, Carpentier PH, Lok C, Clerson P, Gressin V, Hachulla E, Bézézné A, Diot E, Khau Van Kien A, Jégo P, **Agard C, Duval-Modeste AB, Sparsa A, Puzenat E, Richard MA; ECLIPSE Study Investigators.** Ischemic digital ulcers affect hand disability and pain in systemic sclerosis. *J Rheumatol.*

• **Prieur X, Le May C, Magré J, Cariou B.** Congenital lipodystrophies and dyslipidemias. *Curr Atheroscler Rep.*

• Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, **Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D;** for the RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.*

• Richard A, **Druil D, Hapji Djeukou L, Bemer P, Krempf M, Cariou B, Boutolle D.** N-05: Statut vaccinal antitétanique des patients diabétiques avec mal perforant plantaire et traçabilité de leur vaccination. *Med Mal Infect.*

• Roux-Buisson N, Gandjbakhch E, **Donal E, Probst V, Deharo JC, Chevalier P, Klug D, Mansencal N, Delacretaz E, Cosnay P, Scanu P, Extramiana F, Keller D, Hidden-Lucet F, Trapani J, Fouret P, Frank R, Fressart V, Fauré J, Lunardi J, Charron P.** Prevalence and significance of rare RYR2 variants in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Results of a systematic screening. *Heart Rhythm.*

• **Rozec B, Boissier E, Godier A, Cinotti R, Stephan F, Blanloeil Y.** [Argatroban, a new antithrombotic treatment for heparin-induced thrombocytopenia application in cardiac surgery and in intensive care.] *Ann Fr Anesth Reanim.*

• **Sénage T, Le Tourneau T, Foucher Y, Pattier S, Cuffe C, Michel M, Serfaty JM, Carton HF, Perigaud C, Mugniot A, Al Habash O, Baron O, Roussel JC.** Early Structural Valve Deterioration of Mitroflow Aortic Bioprosthesis: Mode, Incidence and Impact on Outcome in a Large Cohort of Patients. *Circulation.*

• Smirnova NF, Gayral S, Pedros C, **Loirand G, Vaillant N, Malet N, Kasse S, Calise D, Goudounèche D, Wymann MP, Hirsch E, Gadeau AP, Martinez LO, Saoudi A, Laffargue M.** Targeting PI3Ky activity decreases vascular trauma-induced intimal hyperplasia through modulation of the Th1 response. *J Exp Med.*

• Tardif C, Nowak G, **Sagan C, Frenel JS, Philippe HJ.** [Unusual antenatal gestational choriocarcinoma]. *Gynecol Obstet Fertil.*

• Verhoye JP, Anselmi A, **Kaladjji A, Flécher E, Lucas A, Heautot JF, Beneux X, Fouquet O.** Mid-term results of elective repair of extensive thoracic aortic pathology by the Evita Open Plus hybrid endoprosthesis only. *Eur J Cardiothorac Surg.*

• Ville S, Talarmin JP, Gaultier-Lintia A, Bouquié R, **Sagan C, Le Pape P, Giral M, Morio F.** Disseminated Mucormycosis With Cerebral Involvement Owing to Rhizopus Microsporium in a Kidney Recipient Treated With Combined Liposomal Amphotericin B and Posaconazole Therapy. *Exp Clin Transplant.*

• Yale JF, Bakris G, **Cariou B, Nieto J, David-Neto E, Yue D, Wajs E, Figueroa K, Jiang J, Law G, Usiskin K, Meininger G; DIA3004 Study Group.** Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.*

Election du directoire de l'institut du thorax

Il y a 10 ans, l'institut du thorax a été créé par convention entre l'Inserm, l'Université et le CHU de Nantes afin de créer une organisation intégrée disposant d'une masse critique suffisante pour être l'interlocuteur naturel des diverses institutions intervenant dans le champ clinique, de l'enseignement et de la recherche appliqués au thorax.

En donnant de la liberté d'action, de la réactivité et en décloisonnant les structures, une telle organisation devait nous permettre de partager les ressources, croiser les savoirs, de susciter des collaborations audacieuses et de nous amener à une dimension internationale. Elle devait aussi nous donner la capacité à trouver de nouvelles sources de financement et à attirer de nouveaux talents à Nantes. L'institut du thorax a certainement rempli une grande partie des objectifs que nous nous étions fixés. Il a créé une dynamique de recherche, un sentiment d'appartenance, un décloisonnement et une visibilité internationale que nous n'aurions pas eus sans lui. Il a permis de structurer la recherche clinique et fondamentale. Il a rapproché les cliniciens et les chercheurs autour de projets partagés, ce qui en a fait un modèle de réflexion pour la commission Marescaux. L'institut du thorax, dans ses contours actuels, représente toujours l'organisation optimale pour le développement de la recherche translationnelle et l'essor de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques pour répondre aux besoins des patients.

Pour aller plus loin, être plus forts et plus lisibles, nous allons élire une nouvelle équipe devra incarner cette ambition collective et apporter un nouveau souffle à l'institut du thorax. Nous devons faire confiance aux jeunes talents et les accompagner dans cette mission.

Calendrier

21 novembre 2014	Information au collège électoral (praticiens hospitaliers, enseignants et chercheurs)
5 décembre 2014	Date limite de dépôt des candidatures
10 décembre 2014	Envoi du matériel électoral aux électeurs (scrutin par correspondance)
18 décembre 2014	Date limite de réception des bulletins de vote
19 décembre 2014	Diffusion des résultats à l'ensemble des personnels de l'institut du thorax
1^{er} janvier 2015	Prise de fonctions

Plus : Hervé Le Marec,
Directeur de l'institut du thorax
herve.lemarec@univ-nantes.fr

Le premier appel à projets **Emergence VaCaRME 2015** a été ouvert fin juin 2014. Le comité de sélection VaCaRME a décidé de financer 2 projets de recherche pour un montant total de 50 000 euros.

Les projets retenus sont:

- le projet **GLIMODI** : *Gliopathie entérique au cours des troubles moteurs digestifs*. Porté par Michel Neunlist (Inserm UMR 913-Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, Nantes), ce projet devrait permettre la structuration d'un réseau de recherche régional et inter-régional centré sur l'étude des gliopathies entériques au cours de différentes dysfonctions motrices intestinales.
- le projet **ONCOSPAT** : *Etude de la distribution spatiale des patients porteurs d'un cancer en Loire-Atlantique-Vendée*. porté par Florence Molinié (Registre des tumeurs de Loire Atlantique - Vendée, Association EPIC-PL, Nantes) en collaboration avec l'équipe d'épidémiologie-génétique de l'institut du thorax coordonnée par Christian Dina.

Cet appel à projet sera reconduit en 2015 et 2016 pour financer l'amorçage de nouveaux projets et favoriser la mise en place de nouvelles collaborations entre laboratoires ou entre cliniciens et chercheurs.

Julien Barc, équipe de recherche *Génétiq-ue des maladies héréditaires*, a été reçu au concours de l'Inserm de Chargé de Recherche 2. Il revient à l'institut du thorax après un post-doctorat de 4 ans et demi au *Department of Experimental Cardiology* de l'*Academic Medical Center* d'Amsterdam, Pays-Bas, dans le groupe des Prs Connie Bezzina et Arthur Wilde. Son projet de recherche vise à identifier de nouveaux facteurs de risques modulant le risque de mort subite cardiaque en s'appuyant en particulier sur le syndrome de Brugada.



Therassay est le nouveau nom de la plateforme Cardiox.

Structure d'exploration des fonctions et des pathologies sur le petit animal, Therassay s'appuie sur l'expertise d'équipes de recherche reconnues pour valider à un niveau pré-clinique de nouvelle cible d'intérêt thérapeutique, évaluer des effets thérapeutiques ou protecteurs de molécules ou de composés alimentaires, tester des molécules en pharmacologie de sécurité et caractériser des effets fonctionnels d'un produit.

Christophe Guilluy, équipe de recherche *Signalisation et Hypertension*, obtient un financement *ERC Starting Grant* du *European Research Council* pour son projet *MechanoFate* dont l'objectif est d'identifier les mécanismes moléculaires de mécano-transduction contrôlant la différenciation cellulaire.

A travers les *ERC Starting Grants*, la Commission Européenne soutient l'excellence scientifique des jeunes chercheurs européens au parcours prometteur en leur permettant de créer leur équipe grâce à des financements conséquents (jusqu'à 1,5 million d'euros sur 5 ans).

Depuis 2007, 2332 *ERC Starting Grants* ont été allouées sur 26693 candidatures. Grâce à ces financements, la Commission Européenne souhaite accroître le dynamisme, la créativité et l'excellence de la recherche européenne « aux frontières de la connaissance » et à faire émerger une nouvelle génération de jeunes chercheurs talentueux. Le budget total des appels d'offre 2014 était d'1,7 milliard d'euros.



Directeur de la publication : Hervé Le Marec
Rédaction : Vimla Mayoura
Avec la participation de : Séverine Abramatic, Bertrand Cariou, Gilliane Chadeuf, Marie-Pierre Fuchs, Matthieu Pichelin, Vincent Sauzeau.
Graphisme : Vimla Mayoura

la lettre de l'institut du thorax - décembre 2014