

# la lettre

de l'institut du thorax

n° 16 - novembre 2015

## l'édito

La fin de l'année approche déjà et nous voilà quasiment à un an de l'élection du nouveau directoire de l'Institut du Thorax.

Cette année a été particulièrement chargée avec notamment le dépôt des dossiers auprès de l'HCERES pour la recréation de l'unité de recherche de l'Institut du Thorax (Inserm UMR1087/CNRS UMR6291) et du CIC du CHU de Nantes.

Le CHU de Nantes aura également droit à une évaluation pilote de la part de l'HCERES et l'Institut du Thorax a été retenu comme un des axes forts de la recherche clinique et fondamentale du site nantais. Les visites sur site des experts se dérouleront début 2016. Ensuite, si tout se déroule correctement, nous aurons 5 ans devant nous pour mettre en œuvre nos projets.

D'ici là, je vous invite à participer nombreux à la *Journée de l'Institut* le samedi 5 décembre. Cette matinée interactive et décontractée sera l'occasion de vous présenter ce que l'Institut du Thorax peut vous apporter au quotidien pour développer vos projets de recherche translationnelle.

Nous avons un outil de travail merveilleux, que beaucoup nous envient. A vous de le redécouvrir et de vous le réapproprier !

Bertrand Cariou  
Directeur

### Dans ce numéro

#### le dossier

Modéliser une maladie à partir d'un simple échantillon d'urine ? Vers une médecine personnalisée

#### décryptage

Janvier 2016 : Visite de l'HCERES à l'unité de recherche

#### événement

Journée de l'Institut

#### focus recherche clinique

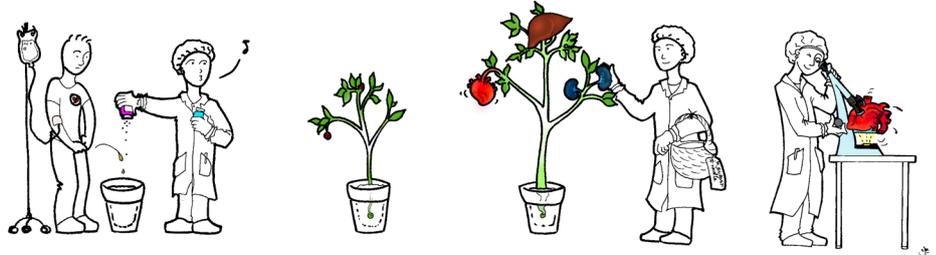
Translink

#### ça s'est passé en ...

vie de l'Institut

## le dossier

### Modéliser une maladie à partir d'un simple échantillon d'urine ? Vers une médecine personnalisée



*A partir d'un simple échantillon d'urine, on peut désormais reprogrammer des cellules souches pluripotentes induites en cellules de foie, rénales ou cardiaques et les étudier. Illustrations de Marine Carrère, l'Institut du thorax.*

**Nos équipes travaillent avec des cellules pluripotentes induites depuis déjà quelques années. Qu'en est-il des dernières avancées techniques dans ce domaine ? Quelles sont les pathologies étudiées ? Avec quels résultats ? Eclairage de Karim Si-Tayeb et Nathalie Gaborit.**

Forcer le destin d'une cellule spécialisée adulte, la reprogrammer en une cellule souche pluripotente induite humaine (hiPS)... les récentes avancées en biologie cellulaire et moléculaire nous permettent de cultiver des cellules hiPS, aux caractéristiques très proches de cellules souches embryonnaires, et de les différencier en n'importe quelle cellule du corps humain, comme, par exemple, des cellules de cœur ou de foie. Des études ont déjà démontré l'intérêt de ce modèle dans l'étude de maladies génétiques. En effet, elles peuvent être produites à partir de patients ayant des maladies génétiques, nous permettant ainsi de reproduire ces maladies au laboratoire afin de mieux les étudier et les comprendre.

Pour produire des cellules hiPS, il faut auparavant obtenir des cellules adultes chez le patient qui seront ensuite reprogrammées. Pour cela, on utilise classiquement des cellules mises en culture à partir de biopsies cutanées ou de certaines populations de cellules sanguines. Pour faciliter cette procédure, nous avons mis en place l'isolement et l'amplification de cellules à partir de simples échantillons d'urine. Une fois cette procédure mise en place à l'Institut du thorax, nous avons travaillé sur les conditions permettant de les reprogrammer en cellules hiPS. L'ensemble de ce procédé est particulièrement avantageux car il n'est pas invasif auprès des patients, et les échantillons peuvent donc être obtenus très facilement. Deux exemples attestent de l'efficacité de cette méthode.

(Lire la suite page 2)

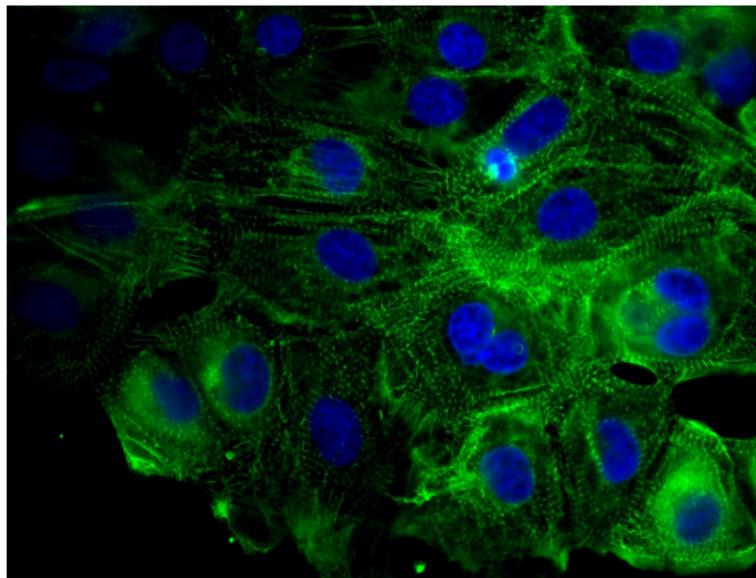
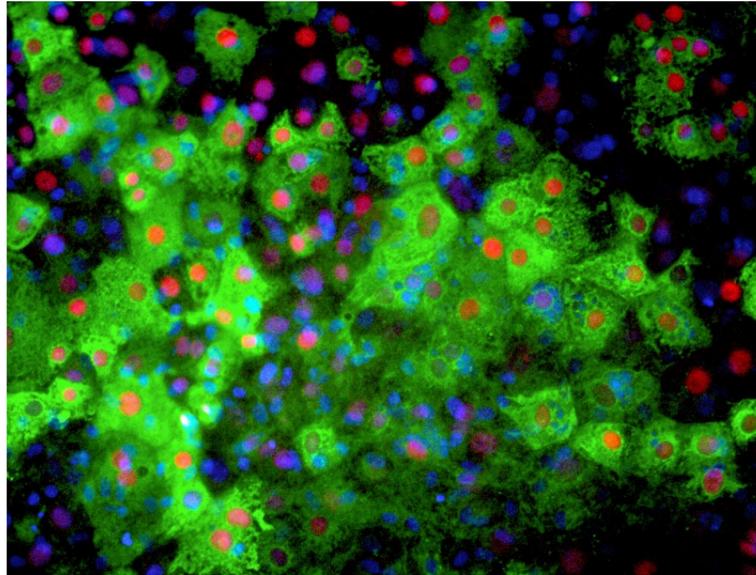


Photo de cellules de foie (en haut) et de cœur (en bas) obtenues après la différenciation de cellules hiPS. (©l'institut du thorax)

Le premier patient porte des mutations de PCSK9 entraînant un taux spontanément bas de LDL-cholestérol plasmatique, le second porte une autre mutation de PCSK9 conduisant à un taux élevé de LDL-cholestérol circulant. Après l'obtention des cellules hiPS correspondant à ces deux patients, et vérifié leurs caractéristiques de cellules souches, nous avons pu diriger leur développement vers des hépatocytes avec succès.

Pour pouvoir utiliser ce modèle dans la mise en évidence de nouveaux modes d'actions de PCSK9, notre objectif a été dans premier temps de valider qu'une fois en culture au laboratoire, les hépatocytes portant l'information génétique des patients reproduisaient bien les éléments clés de la physiopathologie liée aux mutations de PCSK9. Parmi les tests de fonctionnalités que nous avons effectués, nous avons démontré que d'une part, les hépatocytes provenant du patient ayant un taux spontanément bas de cholestérol pouvaient internaliser jusqu'à deux fois plus de LDL en comparaison avec des hépatocytes sains. D'autre part, alors que nous avons pu reproduire au laboratoire que les hépatocytes du patient hypercholestérolémique avaient des difficultés à internaliser normalement le LDL, ce défaut était corrigé après avoir traité les hépatocytes avec des statines.

Nous entamons à présent un travail de recherche afin de mieux comprendre le rôle de la forme intracellulaire de PCSK9 dans la régulation du métabolisme du cholestérol, et peut-être découvrir de nouvelles fonctions de PCSK9.

### Mieux connaître les fonctions de PCSK9 dans le contrôle du métabolisme du cholestérol

Le cholestérol est un élément important de notre organisme car il est utilisé par toutes les cellules du corps humain. C'est pour cela qu'on le retrouve dans la circulation sanguine afin d'augmenter sa disponibilité. En 2003, des analyses génétiques, impliquant notamment des patients ligériens, ont permis d'identifier un acteur majeur de la régulation du métabolisme du cholestérol : PCSK9.

12 ans après cette découverte, les recherches fondamentales et cliniques sur PCSK9 ont permis d'avoir un retour bénéfique auprès des patients.

Cependant de nombreuses questions concernant les rôles et fonctions de PCSK9 restent sans réponse. C'est pour cela que, depuis 2013, nous avons développé à l'institut du thorax, le modèle de cellules hiPS et leur différenciation en cellules de foie.

En effet, PCSK9 exerce ses effets après être sécrétée par les cellules du foie. Mais l'analyse des mutations de patients ligériens a permis de mettre en évidence des formes mutées de PCSK9 dites *intracellulaires*, car ne pouvant pas être sécrétées. Alors que certaines de ces mutations aboutissent à un taux bas de LDL-cholestérol circulant, d'autres se traduisent par une hypercholestérolémie familiale et les mécanismes moléculaires impliqués dans la survenue de la pathologie par le biais d'une forme intracellulaire de PCSK9 ne sont pas connus à ce jour.

Grâce aux connaissances liées à la biologie du développement, notre groupe de recherche possède une expertise dans le processus permettant d'obtenir des cellules de foie appelées hépatocytes, à partir des cellules hiPS. Nous avons alors mis à profit nos avancées sur l'isolement, l'amplification et la reprogrammation de cellules urinaires pour obtenir des cellules hiPS à partir d'échantillons d'urines de deux patients ligériens porteurs de mutations conduisant à une forme intracellulaire de PCSK9. Résultat : alors que le

### Identifier le mécanisme de survenue du syndrome du QT long chez les patients séropositifs

Les arythmies cardiaques, qui touchent plus de 3% de la population occidentale, sont associées à une forte morbidité et une probabilité élevée de mort subite cardiaque. Il a déjà été montré que les cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites sont un formidable outil pour étudier des maladies cardiaques génétiques ainsi que pour tester la cardiotoxicité de médicaments. Restait à savoir si cette technologie pouvait être utilisée pour l'étude de maladies cardiaques non génétiques, telles que des maladies infectieuses. Pour tester cette hypothèse, au laboratoire, nous avons choisi d'étudier les maladies cardiaques associées au VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine).

Du fait du développement des thérapies antirétrovirales, l'espérance de vie des personnes séropositives a considérablement augmenté. Cette population se retrouve ainsi confrontée à des pathologies supplémentaires qui sont sur-représentées. Comme l'a souligné une étude récente, l'incidence de la mort subite cardiaque chez les personnes séropositives est 4,5 fois plus élevée que dans la population générale. Par ailleurs, jusqu'à 20% des patients atteints du VIH présentent un *Syndrome du QT long*, prévalence plus élevée que dans la population générale. La prolongation de l'intervalle Q-T sur l'électrocardiogramme est un facteur de risque pour la survenue d'arythmies et de mort subite.

Chez les patients VIH, le lien mécanistique entre le *Syndrome du QT long* et le virus est encore inexpliqué. Deux hypothèses ont été avancées pour expliquer ce lien. Dans la première, des médicaments anti-VIH pourraient déclencher le *Syndrome du QT long* par inhibition d'un courant majeur de l'activité électrique cardiaque, IKr, généré par le canal potassique hERG. Par contre, plusieurs études sur des modèles animaux suggèrent une deuxième hypothèse dans laquelle le virus serait directement responsable de la survenue du *Syndrome du QT long*.

Le génome du VIH contient des séquences permettant la synthèse de protéines régulatrices, parmi lesquelles *Tat*, qui pourrait avoir un rôle dans la survenue de maladies associées au VIH. En effet, *Tat* est libérée par les cellules infectées. On la retrouve ainsi dans le sang des patients VIH. *Tat* peut alors être absorbée par des cellules qui ne sont pas infectées par le VIH, comme les cellules cardiaques, sur lesquelles elle agit comme une toxine. Des données obtenues dans des modèles

animaux suggèrent que *Tat* pourrait être un candidat potentiel pour induire des arythmies. Pour valider cette hypothèse, un modèle d'étude humain, tel que les cardiomyocytes différenciés à partir de cellules hiPS, est nécessaire.

Dans ce modèle cellulaire, nous avons identifié plusieurs effets de la protéine *Tat* virale sur l'activité électrique globale des cardiomyocytes et plus particulièrement sur celle des canaux ioniques hERG. D'un point de vue global, nous avons observé un ralentissement de l'activité électrique des cellules qui est à la base de la prolongation de l'intervalle Q-T sur l'électrocardiogramme. Ceci qui suggère fortement que, même en dehors de tout traitement, la protéine virale *Tat* peut être à l'origine de la survenue d'un *Syndrome du QT long* chez les patients VIH. Ce ralentissement semble être dû à une diminution du courant ionique IKr dans les cardiomyocytes traités par la protéine *Tat*. En conclusion, ce travail suggère que chez les patients VIH, la protéine virale *Tat* augmente le risque de survenue du *Syndrome du QT long*, du fait d'anomalies dans l'activité électrique des cardiomyocytes.

Ainsi, les cellules dérivées d'hiPS (cardiomyocytes et hépatocytes) nous permettant de modéliser fidèlement des pathologies au laboratoire dans des conditions proches de celles des patients d'origine. Ces cellules peuvent non seulement représenter un modèle de choix pour l'étude de maladies génétiques mais aussi pour celle de maladies non-génétiques, comme des maladies infectieuses.

#### Plus :

**Karim Si-Tayeb, Equipe Investigations moléculaires des dyslipidémies, karim.si-tayeb@inserm.fr**

**Nathalie Gaborit, Equipe Innovations en biothérapies, nathalie.gaborit@inserm.fr**

### Financements

Le projet hiPS autour de PCSK9 a été mis en place à travers :

- le projet VaCaRMe, *Vaincre les Maladies Cardiovasculaires, Respiratoires et Métaboliques*, financé par la région Pays de la Loire,
- le projet IPSMILD financé par le programme européen FP7-Marie Curie,
- le projet international financé par la Fondation Leducq *The function and regulation of PCSK9 : a novel modulator of the LDLR activity*,
- et grâce au soutien de la Fondation Genavie.

Le projet dédié aux arythmies cardiaques a bénéficié du soutien financier de :

- la Fondation pour la Recherche Médicale,
- la Fondation Genavie,
- et de la Fédération Française de Cardiologie.

## décryptage

# Janvier 2016 : visite de l'HCERES à l'unité de recherche

La lettre de l'institut du thorax présentait en mars dernier le calendrier du dépôt de notre projet d'unité auprès du Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (HCERES). Ce dossier a été déposé le 15 octobre dernier à l'HCERES et à l'Inserm.

Comment l'unité sera-t-elle organisée ? Quelles sont les prochaines étapes vers la création de la nouvelle unité de recherche pour la période 2017-2021 ? Réponses de Richard Redon, porteur du projet.

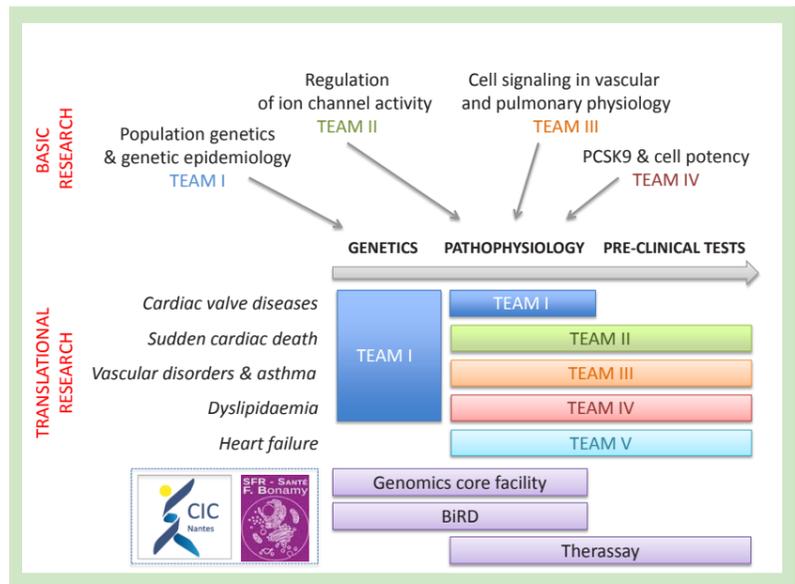
Notre projet scientifique repose sur l'excellence de notre recherche en génétique et sur le développement d'approches innovantes en physiopathologie telles que la création de modèles cellulaires directement issus de patients par la technologie des cellules souches pluripotentes induites.

Les perspectives sont excellentes, d'autant plus que l'unité pourra continuer à s'appuyer sur des plateformes technologiques de pointe en génomique et en bio-informatique comme pour les explorations fonctionnelles. Enfin, nous allons poursuivre la promotion de projets émergents dans les domaines des maladies cardiovasculaires, métaboliques et respiratoires.

L'unité sera structurée en cinq équipes qui combineront recherche fondamentale et programmes translationnels.

**Equipe I : Génétique cardiovasculaire** (Jean-Jacques Schott) Cette équipe, résultant de la fusion des équipes actuelles de Jean-Jacques Schott et Richard Redon, poursuivra ses recherches en génétique humaine. La fusion va renforcer la compétitivité de l'équipe au niveau international, déjà illustrée par son excellent niveau de publications.

**Equipe II : Arythmies cardiaques** (Flavien Charpentier) Cette équipe étudiera la physiopathologie des anomalies du rythme et de la conduction cardiaque, en développant des modèles cellulaires et animaux pertinents et en se fondant sur son expertise reconnue sur les canaux ioniques cardiaques. L'équipe bénéficiera de la fusion avec le groupe de Patricia Lemarchand, qui a récemment développé la technologie iPSC appliquée aux maladies cardiovasculaires.



**Equipe III : Signalisation et physiopathologie vasculaire et pulmonaire** (Gervaise Loirand) Cette équipe travaillera sur la physiopathologie des troubles vasculaires et respiratoires, en se basant sur sa forte expertise dans le domaine de la signalisation cellulaire vasculaire. L'équipe va fusionner avec le groupe d'Antoine Magnan, qui concentrera sa recherche dans notre unité sur la physiopathologie de l'asthme.

**Equipe IV : Dyslipidémie et lipotoxicité** (Bertrand Cariou) Cette équipe poursuivra ses enquêtes sur la biologie de PCSK9 et son rôle dans la régulation du LDL-cholestérol. En parallèle, elle lancera de nouveaux programmes translationnels sur la dyslipidémie et s'intéressera la fonction de seipine dans les adipocytes matures.

**Equipe V : Insuffisance cardiaque** (Chantal Gauthier) Cette équipe émergente se concentrera sur la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Elle va fortement bénéficier de l'expertise de l'unité clinique dirigée par Jean-Noël Trochu, qui possède une renommée internationale dans le domaine de l'insuffisance cardiaque. Marja Steenman (actuellement dans l'équipe 3 dirigée par Jean-Jacques Schott) rejoindra cette équipe afin de développer davantage les programmes émergents en génomique fonctionnelle traitant de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque.

Une version papier du dossier est à votre disposition au secrétariat de l'unité de recherche. Ce dossier détaille pour l'unité et pour chaque équipe sa stratégie scientifique, son organisation, son bilan scientifique et son projet 2017-2021.

Plus : Richard Redon, porteur du projet de renouvellement de l'Unité Mixte de Recherche, richard.redon@inserm.fr

### Les 6 critères d'évaluation de l'unité et de ses équipes par l'HCERES

- Production et qualité scientifiques
- Rayonnement et attractivité académiques
- Interactions avec l'environnement social, économique et culturel
- Organisation et vie de l'entité
- Implication dans la formation par la recherche
- Stratégie et perspectives scientifiques à cinq ans

### Calendrier

- 27-28 janvier 2016 : Visite sur site de l'HCERES :
  - Séance plénière ouverte aux personnels de l'unité et aux tutelles, au cours de laquelle le directeur et les responsables d'équipe exposent la politique scientifique de l'unité, son bilan et sa stratégie scientifique pour le projet
  - Série de huis clos avec les enseignants-chercheurs & chercheurs, les personnels d'appui à la recherche (administratifs, techniques), doctorants & post-doctorants, tutelles...

- Avril 2016 : Rapport HCERES
- Printemps-été 2016 : Audition du porteur de projet d'unité par les instances scientifiques de l'Inserm et du CNRS
- Rentrée 2016 : Notification de création par les tutelles

## évènement

# Tout ce que vous vouliez savoir sur l'institut en une journée

**Journée de l'institut 2015**  
samedi 5 décembre 2015 - hall de l'IRS-UN, 8 quai Moncoussu à Nantes

**Programme**

9h00-9h45 : L'institut du thorax, aujourd'hui et demain  
Présentation de l'institut et de ses actualités, Bertrand Cariou  
L'unité de recherche fondamentale, Richard Redon  
Le pôle médical et le centre d'investigation clinique, Jean-Noël Trochu

9h45-10h45 : L'institut du thorax, des aventures humaines  
Table ronde sur les histoires de recherche, les parcours et les projets communs

10h45-11h00 : Pause

11h00-11h30 : Ce que l'institut du thorax m'apporte pour ...  
Ateliers :  
... réussir mon cursus de recherche  
... mieux connaître l'unité de recherche  
... faire de la recherche translationnelle  
... financer ma recherche et la valoriser

11h30 : L'institut du thorax, pour vous, c'est quoi ?

11h45-13h00 : Apéro-brainstorming géant : Recréons du lien !

Je m'inscris en ligne

Après le questionnaire en ligne *l'institut du thorax, pour vous, c'est quoi ?* qui vous a été proposé en avril, une série de rencontres est actuellement organisée auprès des équipes de recherche et des services de soin. L'objectif ? Rappeler les contours et l'organisation de l'institut du thorax, faire un état des lieux des projets en cours et à venir, mais surtout écouter les attentes et les besoins de chacun et entamer le dialogue avec les équipes.

Les prochaines rencontres programmées auront lieu courant novembre :  
- 23 novembre, équipe *Signalisation et Hypertension artérielle*, Gervaise Loirand  
- 30 novembre, équipes *Génétique des maladies cardiovasculaires héréditaires et Variabilité génétique et mort subite*, Jean-Jacques Schott et Richard Redon  
- 30 novembre, équipe *Innovations en Biothérapies*, Patricia Lemarchand.

Cette démarche se poursuit avec la *Journée de l'institut*, organisée le samedi 5 décembre à l'IRS-UN. De 9h à 13h, le directoire de l'institut du thorax vous présente les actualités de l'institut et de ses trois composantes (unité de recherche, centre d'investigation clinique et pôle médical). Avec une table ronde et des ateliers, la suite du programme sera consacrée au partage d'expériences, de connaissances et d'idées puisque la dernière partie de cette matinée sera un brainstorming géant !

Plus : Vimla Mayoura, Chargée de communication, vimla.mayoura@inserm.fr  
Inscriptions en ligne : <http://goo.gl/forms/LiK1LHa8uK>

## agenda

### 1ère Journée Qualité du PHU2

Notre pôle médical *l'institut du thorax et du système nerveux* organise sa première journée qualité à l'hôpital Nord-Laënnec.

Analyse des fiches d'évènements indésirables (FEI), encadrement des étudiants, douleur, circuit du médicament, hygiène, évaluation des pratiques professionnelles ..., tous les professionnels sont invités à échanger, autour des différents stands.

mardi 24 novembre 2015, 11h- 16h  
Self de l'hôpital Nord-Laënnec

### stages par comparaison

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

Contact : Néjma Belaadi  
nejma.belaadi@univ-nantes.fr

### 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.

**Artériopathie périphérique** par Yann Gouëffic, chef du service de Chirurgie vasculaire.

mardi 5 janvier 2016, 11h30

Contacts : Sophie Burel  
sophie.burel@inserm.fr

### 48h de l'unité

19 + 20 mai 2016,  
Saint Brévin les Pins

Contact : Corinne Mandin  
corinne.mandin@inserm.fr

### congrès

**Horizons Cardiovasculaires 2016**  
*Techniques d'aujourd'hui et de demain*  
5 + 6 juin 2016, La Baule

Contact : Vimla Mayoura  
vimla.mayoura@inserm.fr

### Fondation Genavie

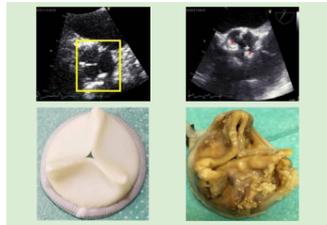
26 novembre 2015 : Conseil d'administration  
27 novembre 2015 : Résultats  
1<sup>er</sup> janvier 2016 : Prorogation de la Fondation

Contact : Vimla Mayoura  
vimla.mayoura@inserm.fr

## focus sur un projet de recherche clinique

**33. C'est l'effectif de notre Centre d'Investigation Clinique CIC-Thorax. 4 chefs de projets coordonnent les essais cliniques et l'activité des attachés et infirmières de recherche clinique (ARC et IRC). Pour débiter notre nouvelle série de présentation de projets de recherche clinique, Imen Fellah, coordonnatrice des essais cliniques pour la cardiologie (hors rythmologie et génétique), l'hémodynamique, la chirurgie thoracique et cardiovasculaire et la chirurgie vasculaire, a choisi de valoriser un projet dédié à la dégénérescence des bioprothèses valvulaires aortiques, Translink.**

### TransLink



Les images d'échocardiographie montrent à gauche une bioprothèse implantée saine. A droite, la dégénérescence a déformé les 3 feuillets de la valve. En bas à gauche, une valve biologique d'origine bovine avant implantation. A droite, la prothèse implantée est dégénérée et calcifiée. (©l'institut du thorax)

#### Comprendre les mécanismes de la dégénérescence

Translink a pour objectif d'évaluer la participation immunitaire dans la dégénérescence valvulaire (*Structural Valve Deterioration* ou SVD en anglais) en étudiant la réponse immunitaire dirigée contre les antigènes exprimés sur la bioprothèse valvulaire aortique. Le lien de causalité entre la réponse immunitaire et la survenue de la SVD est basé sur une définition échographique précoce de la SVD, d'où l'importance de l'imagerie cardiologique dans cette étude.

Plus de 300 000 prothèses valvulaires cardiaques sont implantées chaque année dans le monde. Deux tiers sont des prothèses biologiques d'origine animale, un tiers sont des prothèses mécaniques. Ces dernières sont indiquées chez les patients de moins de 65 ans. Elles ont pour avantage la durabilité dans le temps mais présentent l'inconvénient de nécessiter un traitement anticoagulant à vie.

Les bioprothèses sont constituées de tissu animal (valve porcine ou péricarde bovin). L'avantage des prothèses biologiques est de ne pas nécessiter de traitement anticoagulant. Leur inconvénient majeur est leur durabilité qui est de 10 ans en moyenne après la chirurgie dans 20 à 40% des cas. Leur dégénérescence est d'autant plus rapide que le patient est jeune, si bien que ce type de valve n'est, en principe, implanté que chez les patients de plus de 65 ans. Toutes les bioprothèses sont soumises à un risque de dégénérescence, ou, à moyen ou long terme qui semble variable selon le type de prothèse étudié.

Plusieurs facteurs (dyslipidémie, sexe, position de la valve, anomalies du métabolisme calcique, ...) peuvent contribuer à la dégénérescence de la bioprothèse. De plus, il a été récemment rapporté que le système immunitaire pouvait également intervenir dans le processus de la SVD du fait de l'origine animale de ces prothèses. De nos jours, la SVD est un enjeu de santé publique en raison du nombre croissant de patients implantés d'une valve biologique.

#### Un projet FP7

Probablement multifactoriels, les mécanismes à l'origine de la SVD ne sont cependant pas clairement établis. C'est dans cette optique que le projet ambitieux Translink a vu le jour. Jean-Christian Roussel, chef de notre service de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (CTCV), en collaboration avec Thierry Le Tourneau, responsable des explorations fonctionnelles cardiovasculaires, a initié la partie clinique de ce projet européen dédié aux bioprothèses valvulaires aortiques. Le projet Translink *Defining the role of xeno-directed and autoimmune events in patients receiving animal-derived bioprosthetic heart valves* a été lauréat de l'appel à projet : FP7-HEALTH-2013-INNOVATION-1 *Approches innovantes pour répondre aux réactions indésirables immunitaires des dispositifs biomédicaux, des implants et des tissus transplantés.*

Le 7e Programme-Cadre de recherche et de développement de la Commission Européenne (FP7) finance des projets de recherche présentant une «valeur ajoutée européenne». Dans le cas de Translink, cette valeur ajoutée est illustrée par la création d'un consortium de recherche international impliquant 7 groupes de travail en France, Espagne, Italie, Suède, Israël, Royaume-Uni et aux Etats-Unis. Chacun ayant un domaine d'expertise différent. L'équipe nantaise coordonne la partie clinique (inclusions, suivi des patients, relecture centralisée des échographies, base de données).

Au total, 1460 patients seront inclus dans l'étude avec un suivi clinique, échographique et des prises de sang pour constituer une biocollection pour les analyses immunologiques sur une période de 42 mois. L'inclusion des patients a débuté en janvier 2014 dans les 4 centres recruteurs (France, Italie et 2 en Espagne). Actuellement, 1028 patients sont inclus et suivis dans l'étude dont 576 au CHU de Nantes.

#### 3 cohortes

Les patients sont inclus dans différentes cohortes :

. Phase A, Diagnostic : étudier le profil immunologique des patients ayant un diagnostic de SVD (signes échographiques de la SVD)

. Phase B1, Patients *de novo* : étudier la cinétique de la réponse immunitaire ainsi que les paramètres échographiques avant et après l'implantation de la bioprothèse aortique. Les huit types de bioprothèses (chirurgicales et percutanées) les plus implantées dans le monde seront étudiées

. Phase B2, Patients implantés : en raison de la faible incidence de la SVD au cours des 4 premières années post-opératoires, cette cohorte va permettre d'inclure et de suivre des patients opérés depuis plus de 5 ans d'une bioprothèse valvulaire aortique afin de couvrir la période où le risque d'apparition de la SVD est le plus élevé.



L'équipe Translink de l'institut du thorax : de gauche à droite, Nicolas Piriou, Aurélie Delhumeau, Imen Fellah, Jean-Christian Roussel, Guénola Coste, Thierry Le Tourneau et Caroline Cuffe. (©l'institut du thorax)

Ce projet est une opportunité pour étudier les mécanismes de la dégénérescence prothétique au travers d'un puissant réseau européen de recherche clinique et fondamentale. L'institut du thorax joue un rôle primordial dans ce réseau scientifique. C'est également l'opportunité de collaborations transversales avec nos collègues de l'Institut de Transplantation Urologie-Néphrologie (ITUN) de Nantes.

**Plus : Imen Fellah, Coordinatrice d'essais cliniques, Chef de projet pour Translink, imen.fellah@chu-nantes.fr**

## nos publications (15 juin - 31 octobre 2015)

• Anselme F, Bordachar P, Luc Pasquie J, Klug D, Leclercq C, Milhem A, Alonso C, Deharo JC, Gras D, Probst V, Piot O, Savouré A. Safety, Feasibility and outcome results of Cardiac Resynchronization with Triple Site Ventricular Stimulation as compared to Conventional Cardiac Resynchronization. *Heart Rhythm*.

• Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Johnston P, Køber LV, Lawson F, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Ping L, Probstfield JL, Solomon SD, Tardif JC, Wu Y, Pfeffer MA; ELIXA Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am. Heart J.*

• Boisramé-Helms J, Meziani F, Sananès N, Boisramé T, Langer B, Schneider F, Ragot T, Andriantsitohaina R, Tesse A. Detrimental arterial inflammatory effect of microparticles circulating in preeclamptic women: ex vivo evaluation in human arteries. *Fundam Clin Pharmacol*.

• Bouchaud G, Castan L, Chesné J, Braza F, Aubert P, Neunlist M, Magnan A, Bodinier M. Maternal exposure to GOS/Inulin mixture prevents food allergies and promotes tolerance in offspring in mice. *Allergy*

• Bouchaud G, Gourbeyre P, Bihouée T, Aubert P, Lair D, Cheminant M-A, Denery-Papini S, Neunlist M, Magnan A, Bodinier M. Consecutive Food and Respiratory Allergies Amplify Systemic and Gut but Not Lung Outcomes in Mice. *J Agric Food Chem*.

• Bourcier R, Volpi S, Guyomarch B, Dumas-Duport B, Lintia-Gaultier A, Papagiannaki C, Serfaty JM, Desal H. Susceptibility Vessel Sign on MRI Predicts Favorable Clinical Outcome in Patients with Anterior Circulation Acute Stroke Treated with Mechanical Thrombectomy. *AJNR Am J Neuroradiol*.

• Boureau AS, Trochu JN, Colliard C, Volteau C, Jaafar P, Manigold T, Le Tourneau T, Berrut G, de Decker L. Determinants in treatment decision-making in older patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Maturitas*.

• Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, Samolinski B, Bachert C, Canonica GW, Bousquet J, et al. dont, Magnan A, MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): The new generation guideline implementation. *Allergy*.

• Braza F, Chesne J, Durand M, Dirou S, Mahay G, Cheminant MA, Magnan A, Brouard S. A regulatory CD9(+)/B cell subset inhibits HDM-induced allergic airway inflammation. *Allergy*.

• Briere M, Kaladji A, Douane F, Breux JP, Touroult-Jupin P, Boisset S, Edouard S, Biron C, Boutoille D. Francisella tularensis aortitis. *Infection*

• Burridge K, Guilluy C. Focal Adhesions, Stress Fibers and Mechanical Tension. *Exp Cell Res*

• Carpentier A, Latrémouille C, Cholley B, Smadja DM, Roussel J-C, Boissier E, Trochu JN, Gueffet JP, Treillot M, Bizouarn P, Méléard D, Boughenou MF, Ponzio O, Grimmé M, Capel A, Jansen P, Hagege A, Desnos M, Fabiani JN, Duveau D. First clinical use of a bioprosthetic total artificial heart: report of two cases. *Lancet*.

• Castillo J-M, Agard C, Artifoni M, Brisseau J-M, Connault J, Durand C, Espitia O, Masseur A, Neel A, Perrin F, Pistorius MA, Planchon B, Ponge T, Hamidou M, Pottier P. Qualitative and quantitative evaluation of an internal medicine assistance line dedicated to the diagnosis and treatment of diseases for general practice. *Rev Med Interne*.

• Chatin B, Mével M, Devallière J, Dallet L, Haudebourg T, Peuziat P, Colombani T, Berchel M, Lambert O, Edelman A, Pitard B. Liposome-based Formulation for Intracellular Delivery of Functional Proteins. *Mol Ther Nucleic Acids*.

• Croyal M, Ouguerram K, Passard M, Ferchaud-Roucher V, Chétiveaux M, Billon-Crossouard S, de Gouvello AC, Lambert G, Krempf M, Nobécourt E. Effects of Extended-Release Nicotinic Acid on Apolipoprotein (a) Kinetics in Hypertriglyceridemic Patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*

• Dallaudière B, Louedec L, Lenet MPJ, Pesquer L, Blaise E, Perozziello A, Michel JB, Moinard M, Meyer P, Serfaty JM. The molecular systemic and local effects of intra-tendinous injection of Platelet Rich Plasma in tendinosis: preliminary results on a rat model with ELISA method. *Muscles Ligaments Tendons J.*

• Dallaudière B, Desportes E, Pommier R, Clark A, Loriaut P, Serfaty J-M. Seat belt Morel-Lavallée seroma. *Diagn Interv Imaging*.

• Daoudal A, Cardon A, Verhoye JP, Clochard E, Lucas A, Kaladji A. Sealing zones have a greater influence than iliac anatomy on the occurrence of limb occlusion following endovascular aortic aneurysm repair. *Vascular*

• Davaine JM, Querat J, Kaladji A, Guyomarch B, Chaillou P, Costargent, Quillard T, Gouëffic Y. Treatment of TASC C and D Femoropopliteal Lesions with Paclitaxel eluting Stents: 12 month Results of the STELLA-PTX Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*

• Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA, NN8022-1922 Study Group, dont Carou B. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*

• Demers A, Samami S, Lauzier B, Des Rosiers C, Sock ETN, Ong H, Mayer G. PCSK9 Induces CD36 Degradation and Affects Long-Chain Fatty Acid Uptake and Triglyceride Metabolism in Adipocytes and in Mouse Liver. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.

• Dina C, Bouatia-Naji N, Tucker N, Dellling FN, Toomer K, Durst R, Perrocheau M, Fernandez-Friera L, Solis JJ; PROMESA investigators, Le Tourneau T, Chen MH, Probst V, Bosse Y, Pibarot P, Zelenika D, Lathrop M, Herberg S, Roussel R, Benjamin EJ, Bonnet F, Lo SH, Dolmatova E, Simonet F, Lecointe S, Kyndt F, Redon R, Le Marec H, Froguel P, Ellinor PT, Vasan RS, Bruneval P, Markwald RR, Norris RA, Milan DJ, Slaugenhaupt SA, Levine RA, Schott JJ, Hagege AA, Mvp-France, Jeunemaitre X; Leducq Transatlantic MITRAL Network. Genetic association analyses highlight biological pathways underlying mitral valve prolapse. *Nat Genet*.

• Dirou S, Germaud P, Bruley des Varannes S, Magnan A, Blanc F-X. Gastro-esophageal reflux and chronic respiratory diseases. *Rev Mal Respir*.

• Durst R, Sauls K, Peal DS, deVlaming A, Toomer K, Leyne M, Salani M, Talkowski ME, Brand H, Perrocheau M, Simpson C, Jett C, Stone MR, Charles F, Chiang C, Lynch SN, Bouatia-Naji N, Dellling FN, Freed LA, Tribouilloy C, Le Tourneau T, Le Marec H, Fernandez-Friera L, Solis J, Trujillano D, Ossowski S, Estivill X, Dina C, Bruneval P, Chester A, Schott JJ, Irvine KD, Mao Y, Wessels A, Motiwala T, Puceat M, Tsukasaki Y, Menick DR, Kasiganesan H, Nie X, Broome AM, Williams K, Johnson A, Markwald RR, Jeunemaitre X, Hagege A, Levine RA, Milan DJ, Norris RA, Slaugenhaupt SA. Mutations in DCHS1 cause mitral valve prolapse. *Nature*.

• Duval D, Labbé P, Bureau L, Tourneau TL, Norris RA, Markwald RR, Levine R, Schott JJ, Merot J. MVP-Associated Filamin A Mutations Affect FlnA-PTPN12 (PTP-PEST) Interactions. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*.

• Espitia O, Fouassier M, Hardouin J-B, Pistorius M-A, Agard C, Planchon B, Trossaert M, Pottier P. Thrombin Generation Assay in Hospitalized Nonsurgical Patients: A New Tool to Assess Venous Thromboembolism Risk? *Clin Appl Thromb Hemost*.

• Hadjadj S, Cariou B, Fumeron F, Gand E, Carpentier G, Roussel R, Kasmi AA, Gautier JF, Mohammedi K, Gourdy P, Saulnier PJ, Feigerlova E, Marre M; French JDRF Diabetic Nephropathy Collaborative Research Initiative (search for genes determining time to onset of ESRD in T1D patients with proteinuria) and the SURDIAGENE and DIABHYCAR study groups. Death, end-stage renal disease and renal function decline in patients with diabetic nephropathy in French cohorts of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*.

• Hansel B, Roussel R, Elbez Y, Marre M, Krempf M, Ikeda, Eagle KA, Elisaf M, Bhatt DL, Steg PG; REACH Registry Investigators. Cardiovascular risk in relation to body mass

index and use of evidence-based preventive medications in patients with or at risk of atherothrombosis. *Eur. Heart J.*

• Hervé C, Bergot E, Vezeris N, Blanc F-X. Tuberculosis in 2015: From diagnosis to the detection of multiresistant cases. *Rev Mal Respir*.

• Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, Shimmin D, Solé A, Elborn JS, Ellemunter H, Aurora P, Hogardt M, Wagner TO; ECORN-CF Study Group, dont Danner-Boucher I. Erratum to «Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis». *Pulm Med*

• Hopkins PN, Defesche J, Fouchier SW, Bruckert E, Luc G, Cariou B, Sjouke B, Leren TP, Harada-Shiba M, Mabuchi H, Rabès JP, Carrié A, van Heyningen C, Carreau V, Farnier M, Teoh YP, Bourbon M, Kawashiri MA, Nohara A, Soran H, Marais AD, Tada H, Abifadel M, Boileau C, Chanu B, Katsuda S, Kishimoto I, Lambert G, Makino H, Miyamoto Y, Pichelin M, Yagi K, Yamagishi M, Zair Y, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Mendoza J, Du Y, Hamon S, Krempf M, Swergold GD. Characterization of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Caused by PCSK9 Gain of Function Mutations and its Specific Treatment with Alirocumab, a PCSK9 Monoclonal Antibody. *Circ Cardiovasc Genet*.

• Jouni M, Si-Tayeb K, Es-Salah-Lamoureux Z, Latypova X, Champon B, Caillaud A, Rungto A, Charpentier F, Loussouarn G, Baró I, Zibara K, Lemarchand P, Gaborit N. Toward Personalized Medicine: Using Cardiomyocytes Differentiated From Urine-Derived Pluripotent Stem Cells to Recapitulate Electrophysiological Characteristics of Type 2 Long QT Syndrome. *J Am Heart Assoc*.

• Kaladji A, Steintmetz E, Gouëffic Y, Bartoli M, Cardon A. Long-term results of large stentgrafts to treat abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*

• Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langset G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, Zhao J, Pordy R, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Geiger MJ, Farnier M. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.*

• Lakhali K, Ehrmann S, Martin M, Faiz S, Réminiac F, Cinotti R, Capdevila X, Asehoune K, Blanloeil Y, Rozec B, Boulain T. Blood pressure monitoring during arrhythmia: agreement between automated brachial cuff and intra-arterial measurements. *Br J Anaesth*.

• Lambert SA, Näsholm SP, Nordsletten D, Michler C, Juge L, Serfaty J-M, Bilston L, Guzina B, Holm S, Sinkus R. Bridging Three Orders of Magnitude: Multiple Scattered Waves Sense Fractal Microscopic Structures via Dispersion. *Phys Rev Lett*.

• Le Bel J, Hausfater P, Chenevier-Gobeaux C, Blanc F-X, Benjoar M, Ficko C, Ray P, Choquet C, Duval X, Claessens YE; ESCAPED study group. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community-acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT scan. *Crit Care*.

• Le Bloc'h J, Leray V, Nazih H, Gauthier O, Serisier S, Magot T, Krempf M, Nguyen P, Ouguerram K. Nicotinic Acid Accelerates HDL Cholesteryl Ester Turnover in Obese Insulin-Resistant Dogs. *PLoS ONE*

• Lecomte E, Tournaire B, Cogné B, Dupont J-B, Lindenbaum P, Martin-Fontaine M, Broucq F, Robin C, Hebben M, Merten OW, Blouin V, François A, Redon R, Moullier P, Léger A. Advanced Characterization of DNA Molecules in rAAV Vector Preparations by Single-stranded Virus Next-generation Sequencing. *Mol Ther Nucleic Acids*.

• Lecouffe-Desprets M, Néel A, Graveleau J, Leux C, Perrin F, Visomblain B, Artifoni M, Masseur A, Connault J, Pottier P, Agard C, Hamidou M. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: A case-control study. *Autoimmun Rev*.

• Le Fur A, Fournier M-C, Gillaizeau F, Masson D, Giral M, Cariou B, Cantarovich D, Dantal J. Vitamin D deficiency is an independent risk factor for PTDM after kidney transplantation. *Transpl Int*.

(suite page 8)

## nos publications (15 juin - 31 octobre 2015, suite)

- Levine RA, Hagège AA, Judge DP, Padala M, Dal-Bianco JP, Aikawa E, Beaudoin J, Bischoff J, Bouatia-Naji N, Bruneval P, Butcher JT, Carpentier A, Chaput M, Chester AH, Clusel C, Delling FN, Dietz HC, **Dina C**, Durst R, Fernandez-Friera L, Handschumacher MD, Jensen MO, Jeunemaitre XP, **Marec HL**, **Tourneau TL**, Markwald RR, **Mérot J**, Messas E, Milan DP, Neri T, Norris RA, Peal D, Perrocheau M, **Probst V**, Pucéat M, Rosenthal N, Solis J, **Schott JJ**, Schwammenthal E, Slaugenhaupt SA, Song JK, Yacoub MH; Leducq Mitral Transatlantic Network. Mitral valve disease-morphology and mechanisms. *Nat Rev Cardiol*.
- Loirand G**. Rho Kinases in Health and Disease: From Basic Science to Translational Research. *Pharmacol Rev*.
- Malliet N**, Andrade JG, Khaïry P, Nguyen Thanh HK, Venier S, Dubuc M, Dyrda K, Guerra P, Mondésert B, Rivard L, Tadros R, Talajic M, Thibault B, Roy D, Macle L. Impact of a Novel Catheter Tracking System on Radiation Exposure during the Procedural Phases of Atrial Fibrillation and Flutter Ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*
- Marzelle J, Presles E, Becquemin JP, WINDOWS trial participants, dont **Goueffic Y**. Results and factors affecting early outcome of fenestrated and/or branched stent grafts for aortic aneurysms: a multicenter prospective study. *Ann. Surg.*
- Maury P, Sacher F, **Gourraud JB**, Pasquière JL, Raczka F, Bongard V, Duparc A, Mondoly P, Sadron M, **Chatel S**, Derval N, Denis A, Cardin C, Davy JM, Hocini M, Jais P, Jesel L, Carrié D, Galinier M, Haïssaguerre M, **Probst V**, Rollin A. Increased T Peak-T End Interval is Highly and Independently Related to Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. *Heart Rhythm*.
- Montaudon E, Dubreil L, Lalanne V, Vermot Des Roches M, **Toumaniantz G**, Fusellier M, Desfontis JC, Martignat L, Mallem MY. Cardiac effects of long-term active immunization with the second extracellular loop of human  $\beta 1$ - and/or  $\beta 3$ -adrenoceptors in Lewis rats. *Pharmacol Res*.
- Niel C, Sinoquet C, **Dina C**, Rocheleau G. A survey about methods dedicated to epistasis detection. *Front Genet*.
- Perrin F, Dejoie T, Le Gouill S, Roland V, **Agard C**, Hamidou M, Néel A. [Cold-induced skin lesions]. *Rev Med Interne*.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, **Krempf M**, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N. Engl. J. Med*.
- Ratovoson R, Rasetarinera OR, Andrianantenaina I, Rogier C, Piola P, **Pacaud P**. Hypertension, a Neglected Disease in Rural and Urban Areas in Moramanga, Madagascar. *PLoS ONE*.
- Roquilly A, David G, Cinotti R, Vourc'h M, Morin H, **Rozec B**, Retière C, Asehounne K. Role of IL-12 in overcoming the low responsiveness of NK cells to missing self after traumatic brain injury. *Clin Immunol*.
- Roth EM, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, **Cariou B**. Patient and Physician Perspectives on Mode of Administration of the PCSK9 Monoclonal Antibody Alirocumab, an Injectable Medication to Lower LDL-C Levels. *Clin Ther*.
- Ruiz M, Gélinais R, Vaillant F, **Lauzier B**, Des Rosiers C. Metabolic Tracing Using Stable Isotope-Labeled Substrates and Mass Spectrometry in the Perfused Mouse Heart. *Meth Enzymol*.
- Schaaf MJ, Mewton N, Rioufol G, Angoulvant D, Cayla G, Delarche N, Jouve B, **Guerin P**, Vanzetto G, Coste P, Morel O, Roubille F, Elbaz M, Roth O, Prunier F, Cung TT, Piot C, Sanchez I, Bonnefoy-Cudraz E, Revel D, Giraud C, Croisille P, Ovize M.. Pre-PCI angiographic TIMI flow in the culprit coronary artery influences infarct size and microvascular obstruction in STEMI patients. *J Cardiol*.
- Thomas PA, Berbis J, Baste JM, Le Pimpec-Barthes F, Tronc F, Falcoz PE, Dahan M, Loundou A; EPITHOR group dont **Mugniot A**. Pneumonectomy for lung cancer: contemporary national early morbidity and mortality outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*.

## ça s'est passé en octobre



Le Prix Line Pomaret-Delalande de la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) a été remis à **Olfat Malak** le 12 octobre dernier, au Collège de France, à Paris. Ce prix a permis à Olfat de poursuivre en thèse les travaux qu'elle a démarrés en M2, sous la responsabilité de Gildas Loussouarn, au sein de l'équipe *Cardiopathies et mort subite* dirigée par Flavien Charpentier.

*Olfat Malak aux côtés du comédien Thierry Lhermitte, parrain de la FRM. (©Gildas Loussouarn)*

**Lucile Dollet** est lauréate du Prix franco-suédois pour les jeunes chercheurs en France, catégorie doctorants. Décerné par l'Ambassade de Suède à Paris et l'Association Franco-Suédoise pour la Recherche (AFSR), ce prix récompensait cette année des travaux sur le diabète de type 1 et 2. L'AFSR ayant pour mission la promotion des échanges entre la France et la Suède, Lucile bénéficiera d'un séjour de deux semaines dans un laboratoire de recherche en Suède. La remise de prix a eu lieu le 19 octobre 2015, le jour même de sa soutenance de thèse, réalisée sous la direction de Xavier Prieur et de Bertrand Cariou, au sein de l'équipe *Investigations moléculaires des dyslipidémies*.



(©l'institut du thorax)

## vie de l'institut

**Vincent Sauzeau**, Chargé de recherche 1 dans l'équipe *Signalisation et Hypertension*, intègre le groupe Recherche Fondamentale du Directoire de l'institut du thorax aux côtés de Richard Redon. Il succède à Christophe Guilluy qui crée une équipe émergente *Mechanotransduction and nuclear function* à l'Institut Albert Bonniot de Grenoble à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2016.

Depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2015, **Lucy Chaillous** est chef du service Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition. Elle succède à Michel Krempf. Parallèlement, Lucy Chaillous préside l'Association Maladies Chroniques 44. En 2015, les réseaux Respecti-coeur, Asthme-BPCO44 et Resodiab44 se sont regroupés au sein de cette structure commune. Ses missions consistent à développer l'éducation thérapeutique pour les patients de Loire-



Atlantique atteints de **maladies chroniques cardiovasculaires, respiratoires ou de diabète**, apporter un appui à la coordination pour les médecins généralistes et les autres professionnels de santé de proximité et contribuer à la formation des professionnels et à l'information des patients sur ces maladies chroniques.

Des séances d'éducation individuelle et collectives sont organisées au siège de l'Association, situé 20 rue Paul Ramadier à Nantes, ainsi que sur le site de l'Hôpital Nord-Laënnec, et sur les différents territoires du département de Loire-Atlantique.



Directeur de la publication : Bertrand Cariou  
Rédaction : Vimla Mayoura  
Avec la participation de : Stéphanie Chatel, Imen Fellah, Nathalie Gaborit, Marie-Pierre Fuchs, Gildas Loussouarn, Karim Si-Tayeb.  
Graphisme : Vimla Mayoura

la lettre de l'institut du thorax - novembre 2015