

# DHU Fire

Fibrosis, Inflammation, REmodeling in cardiovascular, respiratory and renal diseases



*Jeudi 8 octobre 2015*

# Troisième Journée Scientifique

## DHU Fire Conference 2015

[www.dhufire.org](http://www.dhufire.org)

université  
**PARIS**  
PARIS 7  
**DIDEROT**

Instituts  
thématiques

**Inserm**

ASSISTANCE  
PUBLIQUE



HÔPITAUX  
DE PARIS

Avec le soutien de



Boehringer  
Ingelheim



# Sommaire

---

- Nos partenaires ..... p. 1
- Programme de la FIRE Conférence 2015 ..... p. 2
- A propos du DHU FIRE ..... p. 4
- Autoévaluation du DHU ..... p. 5
- Les 6 *work packages* du DHU ..... p. 6
- Les Appels à projets Emergence ..... p.23

**Contact :**

**Delphine Azama**

**Chargée de mission du DHU FIRE**

**[dhufire@gmail.com](mailto:dhufire@gmail.com)**

## Nos partenaires

---



# Programme de la FIRE Conférence 2015

---

## **Matinée: Etat d'avancement du Projet DHU FIRE**

### **10h00-12h00**

#### **Accueil**

Informations-Synthèse des trois premières années du DHU      Bruno Crestani

#### **Présentation de l'avancement des 6 « Work Packages » par les coordonnateurs**

- WP1: Fight Fibrosis      Bruno Crestani
- WP2 : Diabetes in chronic remodeling diseases      Ronan Roussel
- WP3 : Chronic Graft Failure      Denis Glotz
- WP4 : Atherothrombosis      Gabriel Steg
- WP5 : CardioRenal syndrome      Eric Daugas
- WP6: Sleep disordered breathing and tissue remodelling      Marie Pia d'Ortho

### **Après-midi scientifique**

#### **14h00 : Accueil par les coordonnateurs du DHU FIRE**

**Bruno Crestani, Eric Daugas, Gabriel Steg**

#### **14h05 : Introduction à la journée scientifique**

**Pr. Philippe RUSZNIEWSKI**- Doyen de l'UFR de Médecine Paris Diderot

#### **14h15: Conférence invitée:**

***New pathways in idiopathic pulmonary fibrosis***

**Pr. Andreas GÜNTHER**

Giessen University, Allemagne

#### **14h45 : Présentation des projets financés par le programme Emergence 3 (partie 1)**

**14h45 : Boris HANSEL**- Service de Diabétologie-Endocrinologie-Nutrition, Hôpital Bichat

*Étude de la fonction rénale et des marqueurs de fibrose avant et après chirurgie bariatrique (Néphrobaria)*

**14h55 : Anaïs GARDETTE**- Service de Rhumatologie, Hôpital Bichat

*Rôle de la tyrosine phosphatase Lyp (PTPN22) dans l'activation des polynucléaires neutrophiles humains et dans la polyarthrite rhumatoïde*

**15h05 : Yacine BOULAFALI** - Unité Inserm 1148 LVTS

*Interactions plaquettes- leucocytes dans le développement des anévrismes de l'aorte abdominale*

**15h15 : Avancées technologiques :**

*Microfluidique en gouttes : un nouvel outil pour l'étude monocellule*

**Pierre BRUHNS**, Institut Pasteur

**15h45 : Pause**

**16H15 : Conférence invitée :**

*Conséquences cardiovasculaires de l'hypoxie intermittente : de la souris au syndrome d'apnées du sommeil*

**Pr. Diane GODIN-RIBUOT**

INSERM U1042 Hypoxie : Physiopathologie Cardiovasculaire et Respiratoire

Faculté de Médecine de Grenoble

**16h45 : Présentation des projets financés par le programme Emergence 3 (partie 2)**

**16h45 : Nidaa MIKAÏL**- Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Bichat- Unité Inserm 1148 LVTS

*Imagerie moléculaire de la mémoire ischémique myocardique chez le rat par le 99mTc-Fucoïdane*

**16h55 : Manuel SANCHEZ**- INSERM U1138, Centre de recherches des Cordeliers  
*Stress oxydant, longueur des télomères & morbi-mortalité cardio-vasculaire liée au diabète*

**17h05 : Conférence invitée :**

*Inhiber IRF5 : une nouvelle piste dans le traitement du syndrome métabolique ?*

**Nicolas VENTECLEF**

Centre de Recherche des Cordeliers- Team Diabetes cellular and clinical pathogenesis

**17h35 : Conclusion**

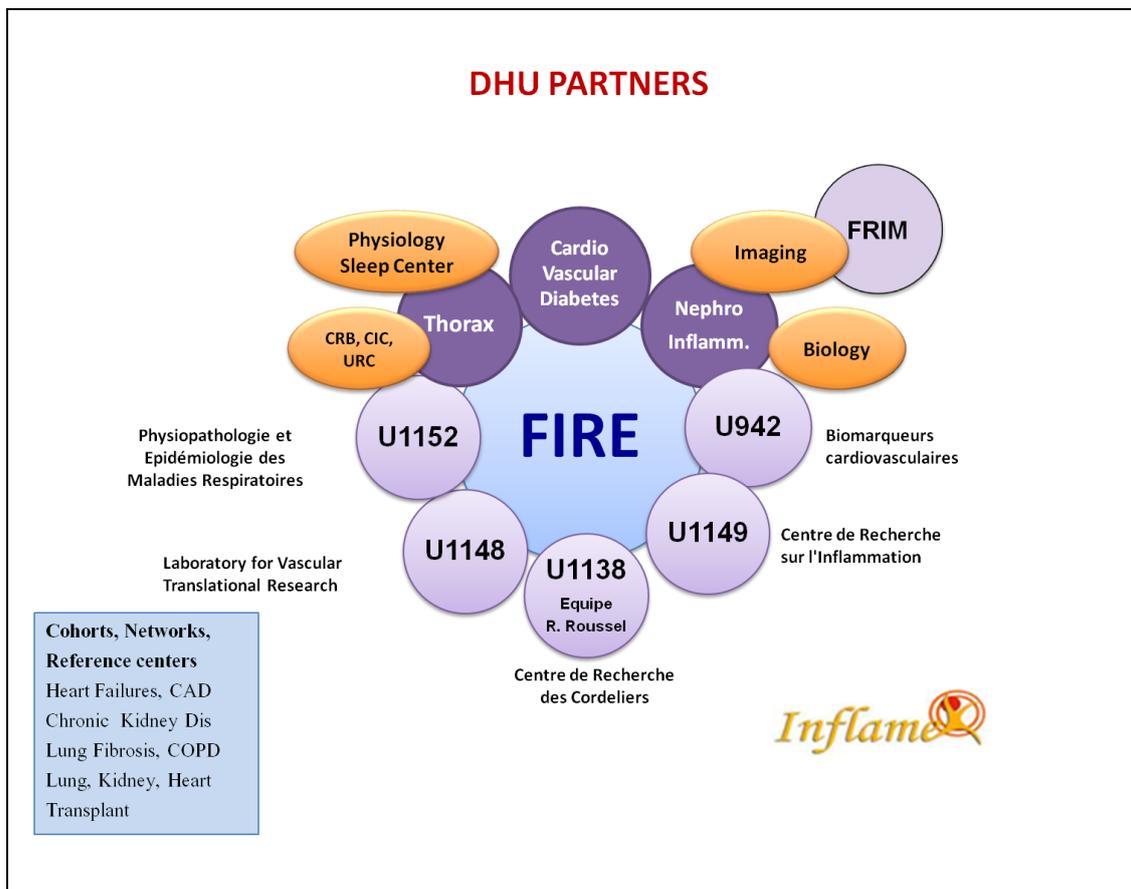
**Pr. Christine CLERICI** – Présidente de l'Université Paris Diderot

## A propos du DHU FIRE

Le DHU Fire propose de développer une prise en charge intégrée des maladies cardiovasculaires, rénales et respiratoires chroniques en prenant en compte la prévention, le dépistage précoce, le traitement des complications aiguës et chroniques et la prise en charge des phases tardives de ces maladies jusqu'à la transplantation.

Dans ce but, les cliniciens, les chercheurs et les enseignants chercheurs de 4 hôpitaux universitaires (Bichat, Saint Louis, Lariboisière et Robert Debré), les biologistes et les épidémiologistes de 5 unités de recherche labellisées recréées ou revalidées au 1<sup>er</sup> Janvier 2014 (UMR 1148, 1149, 1152, 1138 et 942), et la Fédération de recherche en imagerie multimodalité, (FRIM), en lien avec le LabEx Inflammex, ont décidé de joindre leurs forces afin de bâtir un centre intégré pour la prise en charge clinique, la recherche et l'éducation dans le domaine des maladies chroniques en lien avec la fibrose, l'inflammation et le remodelage tissulaire.

La structure du DHU FIRE dépasse les clivages habituels entre les spécialités médicales, les hôpitaux et les thématiques de recherche scientifique afin de favoriser la pluridisciplinarité et créer une synergie profitable aux malades.



## Autoévaluation du DHU

---

Fin Octobre 2014 les 8 premiers DHU labellisés en Ile de France en 2012 ont été évalués à mi-parcours sous la forme d'une autoévaluation qui a porté sur des indicateurs communs à l'ensemble des DHU et sur des indicateurs spécifiques. Elle a été notée par un comité *ad hoc* comprenant des membres du jury d'évaluation de l'appel à projets DHU 2011. Deux experts ont ainsi donné leurs recommandations. Le DHU Fire a obtenu la note de 40/50.

### Points forts du DHU

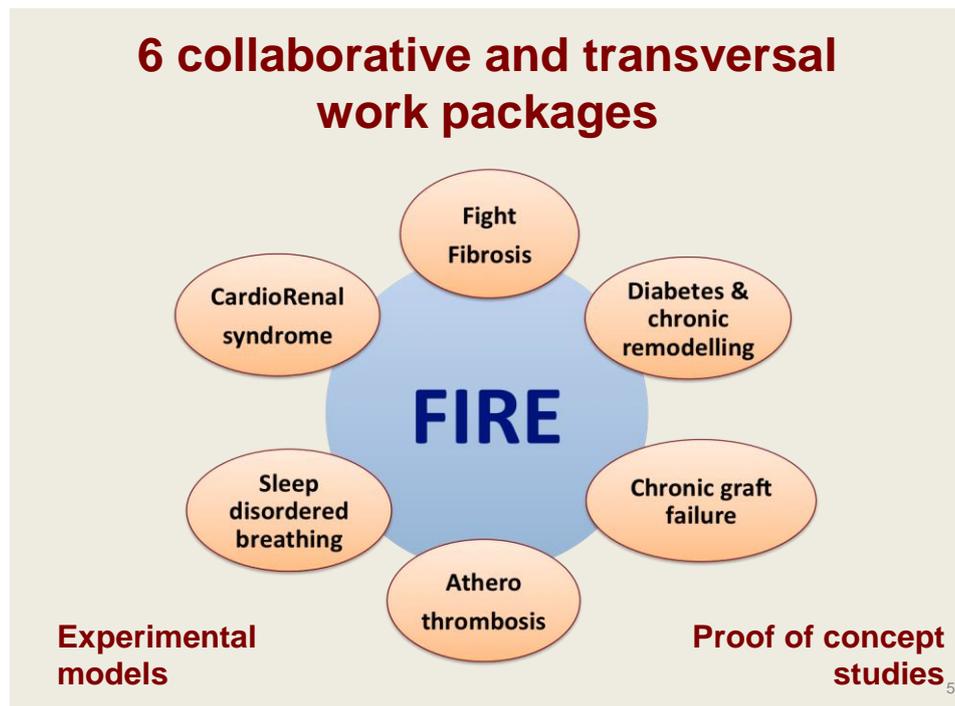
- La concentration des groupes cliniques, universitaires et de recherche sur le site de l'Hôpital Bichat et du campus universitaire de l'Université Paris Diderot, permettant de réunir les ressources nécessaires pour renforcer une recherche translationnelle, efficace et concurrentielle.
- La mise en place effective d'actions concertées que ce soit en soin et en recherche et la collaboration étroite entre les groupes clinique et recherche.
- L'expertise clinique internationalement reconnue des sites cliniques participants, dont plusieurs sont des leaders internationaux dans leur domaine. L'expertise en recherche translationnelle des groupes participants.
- L'existence préexistante au DHU de grandes cohortes cliniques et des biobanques associées
- Les équipes qui constituent le DHU sont extrêmement actives, tant du point de vue des soins, que de la recherche et de la formation.
- Le lancement d'appels d'offres pour des crédits d'amorçage (programme Emergence) grâce une réelle gouvernance.
- Excellente activité de publications

### Recommandations

- Plus de travaux collaboratifs entre équipes du DHU au sein des appels Emergence
- Concrétiser des projets de recherche avec les industriels

### Détail des notes

INDICATEURS	RAPPORTEUR 1	RAPPORTEUR 2
Soin	9/12	10/12
Recherche	10/12	11/12
Formation	6/8	6,5/8
Gouvernance	5/6	4,5/6
Communication	3/3	2/3
Avancement du projet	3/4	3/4
Indicateurs spécifiques	4/5	3/5
Total	40	40



- WP1: Fight Fibrosis Bruno Crestani
- WP2 : Diabetes in chronic remodeling diseases Ronan Roussel
- WP3 : Chronic Graft Failure Denis Glotz
- WP4 : Atherothrombosis Gabriel Steg
- WP5 : CardioRenal syndrome Eric Daugas
- WP6: Sleep disordered breathing and tissue remodelling Marie Pia d'Ortho

# 1- Fight Fibrosis

## Pr. Bruno Crestani

État d'avancement (1er octobre 2015)

Ce work-package propose un abord global de la fibrose comme une cible thérapeutique dans les maladies chroniques. Il s'articule autour de 6 grands axes :

### **1-Etude des liens entre inflammation et fibrose.**

L'interface inflammation-coagulation-fibrose dans le poumon a identifié le rôle de la matriptase au cours de la Fibrose Pulmonaire (Bardou, AJRCCM 2015, en révision). Le rôle antifibrosant potentiel des mastocytes dans la fibrose rénale a été illustré par Madjene et al. (Mol Immunol 2015). BenMkaddem et al. ont décrit une nouvelle modalité d'action anti-inflammatoire articulaire basée sur l'interaction avec les récepteurs FcγRIIA (JCI 2014). Le rôle du gluten dans la néphropathie à IgA a été étudié chez la souris et chez les patients (Papista et al Kidney Int 2015).

### **2-Hyperglycémie et fibrose.**

L'étude du rôle des kinines a été initiée (le DHU a apporté un soutien financier à Louis Potier pour ce projet dans le cadre de l'appel d'offres émergences).

### **3-Génétique de la fibrose.**

Le projet « génétique de la fibrose pulmonaire » a permis d'identifier le gène RTEL1 qui code pour une hélicase, comme responsable de près de 10% des fibroses pulmonaires familiales (Kannengiesser et al. Eur Respir J 2015). Une analyse génétique des fibroses pulmonaires au cours de la Polyarthrite rhumatoïde a été réalisée dans le cadre du projet TRANSLATE coordonné par Philippe Dieudé (Rhumatologie Bichat, et U1149) dont les résultats seront publiés dans les mois à venir. De nombreux travaux conduits par l'équipe de Ronan Roussel, Jean-François Gautier et Michel Marre (U1138) ont porté sur la susceptibilité génétique au développement de la néphropathie diabétique (notamment : Gautier, Plos One 2015 ; Velho, Diabetes 2015 ; Nicolas, Metabolism 2015).

### **4-Biomarqueurs et Fibrose.**

Différents marqueurs de risque de néphropathie diabétique ont été identifiés : copeptine plasmatique (Roussel, Am J Nephrol 2015), adrenomédulline plasmatique (Velho, Diabetes 2015), superoxide dismutase plasmatique (Mohammedi, Cardiovasc Diabetol 2015).

## **5-Imagerie de la fibrose.**

Différents projets de développement d'outils innovants d'imagerie médicale bimodalité (SPECT et IRM) sont en cours : utilisation de nano/microparticules polysaccharides, imagerie spécifique de la fibrose et de l'apoptose (99mTc-annexine A5), détection d'organes lymphoïdes tertiaires par la détection des lymphocytes B CD20+ dans des modèles d'inflammation chronique/fibrose, ciblage de l'activation endothéliale par la détection de la P-sélectine à l'aide d'un ligand naturel (le fucoïdan- Suzuki et al. Nanomedicine 2015).

Un travail finalisé a porté sur PET FDG et Fibrose pulmonaire (Justet A, soumis).

## **6-Essais cliniques.**

L'essai multicentrique AsthmaTherm (Thermoplastie bronchique dans l'asthme sévère) conduit par Michel Aubier a donné lieu à une publication relatant les premiers résultats (Pretolani et al. AJRCCM 2015).

## 2- Diabetes in chronic remodeling diseases

**Pr. Ronan Roussel**

**Diabetes in chronic remodeling diseases (Pr. Ronan Roussel)**

### **Objectifs définis par le WP Diabète**

- Identification d'une nouvelle cible thérapeutique dans les complications du diabète (délivrable 2.1),
- Rôle du diabète dans les valvulopathies cardiaques : cohortes GENERAC/SOFRASA (délivrable 2.2)
- Insuffisance cardiaque diastolique, complication méconnue du diabète (délivrable 2.3)
- Epidémiologie et génétique des complications dégénératives du diabète (délivrable 2.4)

### **Etat d'avancement**

La première partie du livrable 2.1 porte sur l'évaluation pré-clinique de nouveaux agonistes des récepteurs B1 et B2 de la bradykinine, avec des résultats encourageants dans l'ischémie myocardique (U1138, équipe 2, Potier et al., J Pharmacol Exp Ther. 2013 Jul;346(1):23) et dans l'ischémie périphérique (U1138, équipe 2, Desposito D et al., J Pharmacol Exp Ther. 2015 Feb;352(2):218). Cet axe de recherche se prolonge actuellement vers le remodelage cardiaque compliquant le diabète, en collaboration au sein du DHU qui a soutenu ce projet dans l'appel d'offres Emergences ; les expérimentations sont en cours (délivrable 2.3).

Les analyses évaluant l'impact du diabète sur les caractéristiques et l'évolution des valvulopathies (cohortes GENERAC/SOFRASA) en collaboration entre l'équipe 2 U1138 et l'équipe 2 U1148 ont débuté. Les résultats sont programmés 1er semestre 2016.

La mise en évidence en 2013 d'un rôle prédictif majeur de la vasopressine et de la copeptine dans la néphropathie dans le diabète de type 2 (Velho et al., Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3639) a été étendue au diabète de type 1 (Velho et al., manuscrit en préparation), et à la population générale (Roussel et al., Am J Nephrol. 2015;42(2):107). Avec l'objectif principal d'étayer la causalité de cette association, des études d'épidémiologie génétique (type randomisation mendélienne) et un projet expérimental, destinés à identifier les récepteurs impliqués et le potentiel thérapeutique de leur blocage, ont été initiés. Une telle étude de randomisation mendélienne a démontré le potentiel de l'activation de la voie de l'adrénomédulline, un peptide vasoactif, dans la néphropathie diabétique (Velho et al., Diabetes. 2015 Sep;64(9):3262).

### **Réorientations éventuelles**

De nombreuses voies de signalisation impliquées dans les mécanismes de fibrose sont aussi essentielles au cours du développement embryonnaire. Sur ce constat, une collaboration

entre des partenaires du DHU (Jean-François Gautier, diabétologie Lariboisière, Michel Marre, diabétologie Bichat, et l' U1138 équipe 2) a émergé afin d'identifier les locus génétiques différentiellement méthylés (épigénétique) chez de jeunes adultes exposés ou non au glucose pendant la vie foetale (enfants de mères diabétiques), en associant ces différences de méthylation avec un marqueur fin de fonction rénale à l'âge adulte. Cette approche radicalement originale, validée par une publication (Gautier et al., PLoS One. 2015 Aug 10;10(8):e0134654.), complètera le livrable 2.4.

## **Perspectives**

La création de l'unité U1138 équipe 2, au centre de recherches des Cordeliers, "Pathophysiology and therapeutics of vascular and renal diseases related to diabetes and nutrition" est extrêmement cohérente avec le projet du DHU et facilitera la mise en œuvre des nombreux projets en lien avec le diabète. L'équipe a intégré le DHU FIRE.

Le déménagement effectif du service de diabétologie de Saint Louis à Lariboisière et sa réorganisation offre une opportunité de rapprochement entre les deux services de diabétologie du DHU (Lariboisière et Bichat), sur le plan du soin et de l'investigation clinique. En pratique, chaque entité a développé une base de données destinée d'une part à son auto-évaluation propre, d'autre part qui permettra la définition d'indicateurs partagés, et qui facilitera la mise en commun des ressources pour l'investigation clinique.

L'accélération de l'activité de soins "nutrition" à Bichat avec la nomination du Dr Hansel induit des développements connexes sur le plan de l'investigation clinique dans le DHU, développements ancrés dans l'unité U1138 équipe 2 (Pr Roussel). Ainsi, des projets d'épidémiologie clinique ont été initiés en collaboration avec l'unité U1148 équipe 5 (Pr Steg) (Hansel et al., Eur Heart J. 2015 Aug 4, online) ; un essai randomisé évaluant la chirurgie bariatrique chez les insuffisants rénaux avec diabète et obésité sévère, en collaboration avec l'U699 équipe 2 (Pr Daugas) est à la phase d'ouverture du centre ; enfin, une dimension originale est apportée par l'expertise du Dr Hansel en télémédecine et un essai randomisé de suivi des patients diabétiques est en cours (financement DRC-CRC, recrutement complet, analyse statistique en cours).

### 3- Chronic Graft Failure

#### Pr. Denis Glotz

La physiopathologie de la dysfonction chronique d'organe en allo-transplantation a récemment été reconsidérée, à la lumière de données nouvelles sur le rôle des anticorps dirigés contre le greffon (Donor Specific Antibody ou DSA). Ainsi, nous avons démontré que la progression des lésions vasculaires d'« artériosclérose » dans le rein transplanté était 4 fois plus rapide en cas de présence de tels DSA (1), et que ce phénomène se voyait également en transplantation cardiaque (2).

Nous avons étudié l'effet de tels anticorps sur l'interaction entre le système immunitaire et la cellule endothéliale dans un modèle in vitro mis au point dans notre laboratoire (3) et montré que l'existence de tels anticorps modifiait les interactions entre cellule endothéliale et lymphocytes en augmentant la génération de lymphocytes effecteurs TH17 et en diminuant la génération de lymphocytes régulateurs Treg (Taflin et al, soumis). De même, l'équipe U1148 étudie l'implication d'un autre type de lymphocytes, les T<sub>fh</sub> avec les cellules endothéliales.

L'étude d'une large cohorte de patients transplantés nous a permis de mettre en évidence un nouveau type de rejet, caractérisé par la présence de lésions vasculaires induites par ces DSA (4), et l'utilisation d'un nouveau test de détection de ces anticorps, explorant leur capacité à fixer le complément, nous a permis de mieux préciser le pronostic de ces greffes (5). Les anticorps fixant le complément dans ce test sont associés à une perte plus importante de greffon en analyse multivariée. Nous poursuivons ce travail en démontrant un phénotype lésionnel particulier chez les patients porteurs de tels anticorps, tant au niveau des lésions anatomopathologiques qu'au niveau moléculaire (Lefaucheur et al, en préparation).

Nous tentons maintenant (O Brugière) de démontrer le même effet de ces anticorps fixant le complément en transplantation pulmonaire en étudiant la fréquence du rejet humoral et de la dysfonction chronique d'allogreffe. L'étude d'une large cohorte de patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire (cohorte COLT) permettra de définir là aussi les marqueurs anatomopathologiques et moléculaires du rejet chronique (Thabut, U1152), en prêtant une attention particulière à l'expression d'une molécule du HLA : HLA-G (collaboration avec N Rouass-Freiss, CEA). Une de nos équipes a déjà pu montrer que l'expression de cette molécule HLA-G était associée à une protection significative du rejet chronique en transplantation pulmonaire (Brugière et al, AJT 2014 sous presse).

## Références

1. Hill GS, Nochy D, Bruneval P, Duong van Huyen JP, glotz D, Suberbielle C, et al. Donor-Specific Antibodies Accelerate Arteriosclerosis after Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 Apr 14.
2. Loupy A, Guillemain R, Suberbielle C, Bruneval P, van Huyen JPD. Expanding the Spectrum of What Constitutes Antibody-Mediated Rejection in Heart Transplants. *American Journal of Transplantation*. 2011 Nov 4;:no–no.
3. Taflin C, Favier B, Baudhuin J, Savenay A, Hemon P, Bensussan A, et al. Human endothelial cells generate Th17 and regulatory T cells under inflammatory conditions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Feb 15;108(7):2891–6.
4. lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *The Lancet*. 2013.
5. Loupy A, lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, Van Huyen J-PD, Mooney N, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369(13):1215–26.

## 4- Atherothrombosis

### Pr. Gabriel Steg

#### Bilan 2014-15

#### Interface Neuro-vasculaire/Cardiologie

- Overlap entre maladie cérébrovasculaire et maladie coronaire<sup>1</sup>
- Stratégies antiplaquettaires dans l'AVC aigu: SOCRATES<sup>2</sup>
- Epidémiologie de l'AVC et de l'AIT<sup>3</sup>. Prise en charge aiguë (registres OPTIC<sup>4</sup> et TIA.Org<sup>5</sup>)

#### Nouvelles thérapeutiques en prévention secondaire CV

- Inhibiteurs de PCSK9 (alirocumab) - Essai ODYSSEY Outcomes<sup>6</sup>
- Ivabradine (essai SIGNIFY)<sup>7</sup>
- Darapladib (essais STABILITY et SOLID)<sup>8,9</sup>
- Losmapimod<sup>10</sup>
- inhibition ANGPTL4<sup>11</sup>
- Ciclosporine<sup>12</sup>
- Pegnivacogin

#### Interface Atherothrombose/Diabète-Nutrition\_Obésité

- Obésité et risque cardiovasculaire en prévention secondaire<sup>13</sup>
- Graisse épigardique et risque coronaire<sup>14</sup>
- Epidémiologie des complications cardiovasculaires du diabète<sup>15-16</sup>
- Tolérance cardiovasculaire des traitements hypoglycémiantes (saxagliptine)<sup>17-19</sup>
- Aggrégabilité plaquettaire et diabète (SPACE)<sup>20</sup>
- Essais thérapeutiques prospectifs (THEMIS)<sup>21</sup>

#### Interface Rein-Coeur

- Impact de l'insuffisance rénale sur la maladie athérombotique<sup>22</sup>

#### Evaluation de l'efficacité et de la sécurité des thérapeutiques CV

- antithrombotiques<sup>24-29</sup>
- IEC/ARA II<sup>30</sup>
- Beta-bloquants<sup>31-33</sup>

- Stratégies interventionnelles à la phase aiguë de l'infarctus <sup>35-37</sup>
- Saignements/anémie et risque CV <sup>38-39</sup>
- Essai clinique randomisé REALITY: stratégies transfusionnelles dans l'infarctus du myocarde

## Projet RHU SINATRA (science and innovation in atherothrombosis)

### Interface Cœur/Poumons

- Effets CV de la pollution respiratoire et sonore (projet)

### Imagerie et athérome

- Imagerie invasive des plaques d'athérome coronaire (Cœur/imagerie)

- Vulnérabilité des plaques d'athéromes coronaires, carotides et aortiques : BIOCORE 1 et 2<sup>40</sup>

## Références

1. Ducrocq G, Steg PG. Treating coronary artery disease in patients with a history of cerebrovascular disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015 Sep 11. pii:S1875-2136(15)00118-7.
2. SOCRATES: ClinicalTrials.gov NCT01994720
3. Lavallée PC, Labreuche J, Fox KM, Lavados P, Mattle H, Steg PG, Amarenco P; PERFORM, OPTIC, and AMISTAD Investigators. Influenza vaccination and cardiovascular risk in patients with recent TIA and stroke. *Neurology*. 2014 May 27;82(21):1905-13.
4. Amarenco P, Abboud H, Labreuche J, Arauz A, Bryer A, Lavados PM, Massaro A, Munoz Collazos M, Steg PG, Yamout BI, Vicaut E; OPTIC Registry Investigators. Impact of living and socioeconomic characteristics on cardiovascular risk in ischemic stroke patients. *Int J Stroke*. 2014 Jun 12.
5. Amarenco P et al. Contemporary profile and prognosis of transient ischemic attacks in the era of urgent management. (Ms soumis)
6. Schwartz GG, ..., Steg PG. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: Rationale and design of the ODYSSEY Outcomes trial. *Am Heart J*. 2014 Nov;168(5):682-689.e1.
7. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1091-9.
8. O'Donoghue ML, et al; SOLID-TIMI 52 Investigators. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Sep 10;312(10):1006-15. doi: 10.1001/jama.2014.11061. PubMed PMID: 25173516.
9. STABILITY Investigators, Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2014;370:1702-11.
10. O'Donoghue ML, et al. Rationale and design of the LosmApimod To Inhibit p38 MAP kinase as a Therapeutic target and modify outcomes after an acute coronary syndrome trial. *Am Heart J*. 2015;169:622-630.e6.
11. Bouleti C et al. Angiotensin-like 4 serum levels on admission for acute myocardial infarction are associated with no-reflow. *Int J Cardiol*. 2015;187:511-516.

12. Cung TT, Morel O, Cayla G, et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015 Aug 30. [Epub ahead of print]
13. Hansel B, Roussel R, Elbez Y, Marre M, Krempf M, Ikeda Y, 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*. 2015 Aug 4. pii: ehv347. [
14. Picard FA, Gueret P, Laissy JP, Champagne S, Leclercq F, Carrié D, Juliard JM, Henry P, Niarra R, Chatellier G, Steg PG. Epicardial adipose tissue thickness correlates with the presence and severity of angiographic coronary artery disease in stable patients with chest pain. *PLoS One*. 2014 Oct 21;9(10):e110005.
15. Potier L, Roussel R, Labreuche J, Marre M, Cacoub P, Röther J, Wilson PW, Goto S, Bhatt DL, Steg PG; for the REACH Investigators. Interaction between diabetes and a high ankle-brachial index on mortality risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Apr 29. [Epub ahead of print]
16. Cavender MA, Steg PG, Smith SC, Eagle K, Ohman EM, Goto S, Kuder J, Im K, Wilson PW, Bhatt DL. Impact of Diabetes on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years from the REACH Registry. *Circulation*. 2015 Jul 7. [Epub ahead of print].
17. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.
18. Scirica BM, for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart Failure, Saxagliptin and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR - TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 2014 Sep 4. pii:
19. Udell JA, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate or Severe Renal Impairment: Observations From the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*. 2014 Dec 31. pii:DC\_141850.
20. Feldman L, Tubach F, Juliard JM, Himbert D, Ducrocq G, Sorbets E, Triantafyllou K, Kerner A, Abergel H, Huisse MG, Roussel R, Esposito-Farèse M, Steg PG, Ajzenberg N. Impact of diabetes mellitus and metabolic syndrome on acute and chronic on-clopidogrel platelet reactivity in patients with stable coronary artery disease undergoing drug-eluting stent placement. *Am Heart J*. 2014;168:940-947.e5.
21. THEMIS : [ClinicalTrials.gov NCT01991795](http://ClinicalTrials.gov/NCT01991795)
22. Kalra PR, García-Moll X, Zamorano J, Kalra PA, Fox KM, Ford I, Ferrari R, Tardif JC, Tendera M, Greenlaw N; Ph. Gabriel Steg for the CLARIFY Investigators. Impact of chronic kidney disease on use of evidence-based therapy in stable coronary artery disease: a prospective analysis of 22,272 patients. *PLoS One*. 2014;9:e102335.
23. Steg PG, et al, for the Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease (CLARIFY) Investigators. Prevalence of Anginal Symptoms and Myocardial Ischemia and Their Effect on Clinical Outcomes in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease: Data From the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med*. 2014 Aug 11.
24. Elmariah S, Mauri L, Doros G, Galper BZ, O'Neill KE, Steg PG, Kereiakes DJ, Yeh RW. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;385(9970):792-8.
25. Mauri L, DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-66.

26. Bonaca MP, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1791-800.
27. Yeh RW, DAPT Study Investigators. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015. pii: S0735-1097(15)00808-6.
28. Kereiakes DJ, Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) Study Investigators. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1113-21.
29. Helft G, Steg PG, Georges JL, et al. OPTimal DUAL Antiplatelet Therapy Trial Investigators. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J* 2015 (in press)
30. Sorbets E, Labreuche J, Simon T, Delorme L, Danchin N, Amarenco P, Goto S, Meune C, Eagle KA, Bhatt DL, Steg PG. Renin-angiotensin system antagonists and clinical outcomes in stable coronary artery disease without heart failure. *Eur Heart J*. 2014;35:1760-8.
31. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, et al.  $\beta$ -Blockers and Cardiovascular Events in Patients With and Without Myocardial Infarction: Post Hoc Analysis From the CHARISMA Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:872-81.
32. Steg PG, De Silva R. Beta-blockers in asymptomatic coronary artery disease: no benefit or no evidence? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:253-5.
33. Abtan J, Elbez Y, Bhatt DL, Steg PG. Lack of negative interaction between use of Beta-blockers and statins on cardiovascular outcomes among patients with or at risk for atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:845-7.
34. Johansson A et al The NLRC4 Inflammasome Is an Important Regulator of Interleukin-18 Levels in Patients with Acute Coronary Syndromes: A Genome-Wide Association Study in the PLATO Trial. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015 Mar 6. pii:
35. Stone GW, ..., Steg PG. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention: pooled patient-level analysis from the HORIZONS-AMI and EUROMAX trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(1):27-38.
36. Ducrocq G, Jolly S, Mehta SR, Rao SV, Patel T, Moreno R, Gao P, Steg PG. Activated clotting time and outcomes during percutaneous coronary intervention for non-ST-segment-elevation myocardial infarction: insights from the FUTURA/OASIS-8 Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015 Apr;8(4). pii: e002044.
37. Jolly SS; TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1389-98.
38. Ducrocq G, Schulte PJ, Becker RC, Cannon CP, Harrington RA, Held C, Himmelmann A, Lassila R, Storey RF, Sorbets E, Wallentin L, Steg PG. Association of spontaneous and procedure-related bleeds with short- and long-term mortality after acute coronary syndromes: an analysis from the PLATO trial. *EuroIntervention*. 2014. pii: 20140908-03.
39. Ducrocq G, Puymirat E, Steg PG, Henry P, Martelet M, Karam C, Schiele F, Simon T, Danchin N. Blood transfusion, bleeding, anemia, and survival in patients with acute myocardial infarction: FAST-MI registry. *Am Heart J*. 2015;170:726-734.e2.
40. BIOCORE-2 : ClinicalTrials.gov NCT01186666

## 5- CardioRenal syndrome

### Pr. Eric Daugas

Le syndrome cardio-rénal regroupe les intrications cliniques des maladies cardiaques et rénales. Il est un facteur de gravité pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque et les patients atteints d'insuffisance rénale, il augmente les coûts de leur prise en charge. Il concerne un quart des patients hospitalisés pour une décompensation cardiaque et l'insuffisance cardiaque est la première co-morbidité des patients atteints d'insuffisance rénale (20% des dialysés). Le projet FIRE a d'emblée été une opportunité pour le développement des soins et de la recherche sur le syndrome cardio-rénal.

#### Soins

Les unités de cardiologie et de néphrologie de FIRE ont pu développer des axes de soins adaptés dès 2012 pour les patients hospitalisés et en ambulatoire (**deliverable 5.5**) : des procédures conjointes spécifiques des patients atteints de syndrome cardio-rénal, consultations mixtes mais surtout un parcours de soins facilité des patients entre les deux disciplines, un accès à la dialyse pour le traitement de l'insuffisance cardiaque réfractaire, le recours à la transplantation cardiaque et/ou rénale. L'offre de soins est donc élargie quantitativement et qualitativement.

Plus spécifiquement, une filière de prise en charge hautement spécialisée de l'insuffisance cardiaque réfractaire par les techniques de dialyse (dialyse péritonéale et hémodialyse) a pu être initiée (F. Vrtovnik, G. Jondeau, D. Logeart). Par ailleurs, une filière d'exploration néphrologique systématique des patients candidats à une transplantation cardiaque est mise en place le jour pour accompagner au mieux leur avenir néphrologique après la transplantation (Martin Flamant, Richard Dorent).

#### Recherche clinique

Après le résultat négatif de l'étude VOLEMIC (G. Jondeau, E. Daugas ; impédancemétrie pour quantifier l'hyperhydratation des patients insuffisants cardiaque) (**deliverables 5.2 and 5.3**), et l'abandon consécutif du projet VOLEMIC II (ajustement des soins par l'impédancemétrie) (**deliverable 5.4**), l'investigation clinique est poursuivie avec :

- Une étude préliminaire a permis d'établir que 15% des patients traités pour insuffisance cardiaque font l'objet d'une limitation des traitements du fait de l'aggravation d'une insuffisance rénale. Le projet IRAPICA (G. Jondeau, E. Daugas, A. Cohen-Solal) est une étude prospective dont l'objectif primaire est de déterminer si une stratégie de traitement de l'insuffisance cardiaque tolérant l'insuffisance rénale aiguë est supérieure à la stratégie usuelle limitant la déplétion hydrosodée en cas d'insuffisance rénale aiguë (**new deliverable 5.6. Timeline 2017**).

- Un travail collaboratif entre les équipes de néphrologie et de cardiologie du DHU (F. Vrtovsnik, G Jondeau, D. Logeart) doit déterminer l'adaptation à l'insuffisance cardiaque réfractaire des modalités de traitement usuellement destinées à l'insuffisance rénale, l'hémodialyse et la dialyse péritonéale. Une cohorte de plus de 100 patients a été constituée en lien avec le RDPLF. Son évaluation doit déboucher sur la construction d'un essai multicentrique (**new deliverable 5.7. Timeline 2016**).

### **Recherche translationnelle et fondamentale**

Une cohorte prospective des patients admis pour insuffisance cardiaque est constituée sur les sites Lariboisière et Bichat avec une bibliothèque systématique à Lariboisière (Alain Cohen-Solal).

L'identification de nouveaux biomarqueurs de morbi-mortalité cardiovasculaire des insuffisants rénaux : screening systématique et/ou ciblé à partir de la cohorte CKD-REIN (Collaboration Ziad Massy, Bénédicte Stengel).

La recherche au laboratoire, est le projet qui doit encore être le plus structuré (**deliverable 5.1**). Le projet initial entre l'U1149 (E. Daugas et U. Blank) l'U1148 (G. Jondeau et J-J Mercadier) intégrera l'U942 (A. Cohen-Solal) afin d'exploiter son expertise des modèles animaux d'insuffisance cardiaque pour développer un modèle d'étude du syndrome cardiorénal.

## 6- Sleep disordered breathing and tissue remodeling

### Pr. Marie-Pia d'Ortho

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) pose un problème de santé publique en raison à sa prévalence élevée et des complications qui lui sont liées : HTA, pathologies cérébro- et cardio-vasculaires, pathologies métaboliques. Ces pathologies font le cœur du DHU FIRE à travers le socle physiopathologique commun représenté par le remodelage tissulaire et l'inflammation, intimement lié au SAS à travers l'hypoxie intermittente que ce dernier provoque et per se l'inflammation systémique.

#### 1. Soins

Grâce à un soutien hospitalier et universitaire fort, un centre de sommeil a été créé en 2009 dans le Groupe Hospitalier HUPNVS – site Bichat, labélisé par la Société de Médecine et de Recherche du Sommeil en 2011, associé centre maladies rares “hypersomnies” en 2012, recensé par l'European Sleep Research Society en 2014. Dans le cadre du DHU, le centre du sommeil prend en charge les cas complexes [SAS chez l'insuffisant cardiaque, association BPCO et SAS, obésités avec hypoventilation alvéolaire ...], avec 2 grands objectifs : la prise en charge transdisciplinaire des co-morbidités et l'optimisation de la ventilation nocturne, déterminants majeurs de leur pronostic.

#### 2. Recherche Clinique

##### **Rôle du SAS dans la physiopathologie et le pronostic des pathologies métaboliques, cardiovasculaires et inflammatoires:**

##### Bilan des projets énoncés lors de la soumission du DHU (2011)

Le DHU suit de nombreuses cohortes, dont certaines font l'objet d'études ancillaires concernant le **prévalence** et **l'impact pronostique** du SAS sur leur évolution ou certains de leurs **traits phénotypiques**, ainsi

- NEPHROTEST (Pr Vtrovnik, Dr Flamant) cohorte ouverte créée en 2000, dont le but est d'identifier les déterminants et les biomarqueurs pronostiques et thérapeutiques de l'IR. Le dépistage du SAS y est devenu systématique depuis 2012, et le dépistage est maintenant intégré dans les soins courants.
- COBRA est une cohorte nationale de 1000 patients asthmatiques. Nous avons exploré les asthmatiques sévères de façon systématique (Dr Taillé) et avons montré une prévalence élevée (40%) de SAS, avec des profils d'inflammation des voies aériennes différents entre asthmatiques avec ou sans SAS (résultats présentés dans des congrès internationaux (2013, 2014), un article sous presse, un second en révision).
- COFI, cohorte de patients porteurs de fibrose pulmonaire, une prévalence élevée de SAS y a été montrée. Les liens physiopathologiques restent à explorer.
- Prévalence du SAS chez les patients diabétiques (voir WP2 Diabète)

**Des études observationnelles physio-pathologiques** portent sur le rôle du SAS dans le contrôle glycémique de patients diabétiques de type 1 et dans leur dysautonomie (PHRC 2012).

**Des études interventionnelles randomisées et des études de cohorte** sont en cours, dont la réalisation a été rendue possible en partie grâce au rôle structurant fort du DHU, ainsi

- SERVE HF (internationale multicentrique financement industriel) a posé la question de l'éventuel bénéfice en terme de morbi-mortalité du traitement des apnées centrales chez l'insuffisant cardiaque chronique à FEVG altérée. L'étude a été terminée en mars 2015, les résultats sont publiés (Cowie, N Eng J Med, 2015 et ESC 2015).
- ADVENT-HF (internationale multicentrique, promotion Université Toronto, Canada) pose la question de l'éventuel bénéfice en terme de morbi-mortalité du traitement des apnées, qu'elles soient de mécanisme obstructif ou mixte, chez l'insuffisant cardiaque chronique à FEVG altérée. Le recrutement des patients est en cours.
- FACE, suivi de cohorte complémentaire de SERVE-HF (Pr d'Ortho, IP, comité scientifique), concernant les insuffisants cardiaques à fraction d'éjection conservée porteur d'un SAS central ou mixte. Le recrutement est multicentrique français (financement industriel). Les patients seront suivis deux ans, une étude ancillaire se donne l'objectif d'identifier les facteurs associés à l'observance au traitement (soumission au CPP sept. 2014). Le « design paper » est en cours d'écriture.
- Le PHRC P071227 évalue l'impact d'un traitement optimal de l'œdème maculaire diabétique, incluant la prise en charge du SAS (Pr d'Ortho comité scientifique). L'étude est terminée, les données sont en cours d'analyse avec l'aide de l'URC Lariboisière.
- JAZZ (JZP-110 (14-002/14-003/14-005)) : étude randomisée internationale en double insu, de phase III testant l'efficacité d'une molécule éveillante pour traiter la somnolence du syndrome d'apnées du sommeil (promotion industrielle).

#### Projets ayant émergé depuis 2011

- Le rôle du SAS dans la récurrence de la fibrillation atriale après ablation : projet complet soumis au PHRC (septembre 2015)
- Traitement du SAS par orthèse d'avancée mandibulaire ;, suivi pendant 5 ans d'une cohorte française (Pr d'Ortho, comité scientifique). Le recrutement des patients est terminé (2013). Les résultats intermédiaires montrent l'efficacité sur le SAS, la très bonne observance et le peu d'effets indésirables (communication orale, ERS 2014, article publié)., ainsi qu'un effet significatif sur les chiffres tensionnels (communication orale ESC 2015, article en cours d'écriture).

### **3. Recherche fondamentale : le SAS de la femme enceinte intervient-il dans programmation péri-natale des pathologies adultes ?**

La programmation périnatale de certaines pathologies adultes (hypertension artérielle, insulino-résistance) est démontrée, les études ont identifié le stress oxydatif comme élément déclencheur. Nous avons développé un modèle d'exposition de souris gestantes à l'hypoxie intermittente et étudions la descendance à différents âges post-nataux. L'exploration des souriceaux jusqu'au 30<sup>ème</sup> jour post-natal est conduite dans l'unité INSERM U1141 (Université Denis Diderot, DHU Protect, Pr P. Gressens, <http://www.u141.inserm.fr/page.asp?page=3786>), les animaux adultes sont explorés au Centre d'Explorations Fonctionnelles du petit animal (Collaboration Dr B. Escoubet).

### **4. Enseignements**

#### **4.A. Internat**

Un poste d'interne a été créé en pneumologie pour être partagé avec le service de physiologie (2013), et depuis 2014 le même principe permet l'accueil d'un interne de neuro-vasculaire. Dans ce sens, l'agrément pour l'accueil des internes de ces deux spécialités a été obtenu (2015).

#### **4.B. DIU**

L'UFR de médecine de l'université Denis Diderot est très impliquée dans le DIU « le sommeil et sa pathologie », qui forme chaque année 50 médecins, issus de spécialités très variées (pneumologues, neurologues, cardiologues, internistes). L'enseignement théorique est centralisé à Bichat.

#### **4.C. Création d'un master de médecine du sommeil**

Une spécialité de master « Biologie, Physiologie et pharmacologie de la Respiration » existe depuis 2000. A l'occasion du nouveau contrat quinquennal (2014-2019) un parcours médecine du sommeil est ajouté. Ce master s'appuie sur une architecture définie par la Société Européenne de Sommeil, et l'objectif à terme est la création d'un master européen.

#### **Publications principales du WP6 (2014-2015) :**

- 1- Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H.  
***N Engl J Med.*** 2015 Sep 1. [Epub ahead of print]
- 2- Sleep-disordered breathing in chronic heart failure: development and validation of a clinical screening score. Parisot J, Damy T, Gellen B, Covali-Noroc A, Bodez D, Rappeneau S, Guellich A, Adnot S, Bastuji-Garin S, Hittinger L, d'Ortho MP, Boyer L, Canoui-Poitrine F.  
***Sleep Med.*** 2015 Sep;16(9):1094-101.

- 3- Sleep continuity: a new metric to quantify disrupted hypnograms in non-sedated intensive care unit patients. Drouot X, Bridoux A, Thille AW, Roche-Campo F, Cordoba-Izquierdo A, Katsahian S, Brochard L, d'Ortho MP.  
**Crit Care.** 2014 Nov 25;18(6):628.
- 4- Airway cell involvement in intermittent hypoxia-induced airway inflammation. Philippe C, Boussadia Y, Prulière-Escabasse V, Papon JF, Clérici C, Isabey D, Coste A, Escudier E, d'Ortho MP.  
**Sleep Breath.** 2015 Mar;19(1):297-306.
- 5- Catalogue of knowledge and skills for sleep medicine. Penzel T, Pevernagie D, Dogas Z, Grote L, de Lacy S, Rodenbeck A, Bassetti C, Berg S, Cirignotta F, d'Ortho MP, Garcia-Borreguero D, Levy P, Nobili L, Paiva T, Peigneux P, Pollmächer T, Riemann D, Skene DJ, Zucconi M, Espie C; Sleep Medicine Committee; European Sleep Research Society.  
**J Sleep Res.** 2014 Apr;23(2):222-38.

## Les Appels à projets Emergence

---

Dans le cadre du **premier Appel à Projets “Emergence”** du DHU FIRE (2013), huit projets avaient été reçus. Après évaluation par deux rapporteurs, six projets avaient finalement été retenus et financés. Pour l’**Appel à projets Emergence 2** (2014), 19 projets ont été déposés et évalués par le Comité Scientifique du DHU. Chaque projet a été évalué par deux experts, dont un expert extérieur. Cinq projets ont finalement été retenus. Chacun d'entre eux sera financé à hauteur de 15 000 euros.

La priorité a été donnée aux projets transversaux.

**Yacine BOULAFALI** - Unité Inserm 1148 LVTS

*Interactions plaquettes- leucocytes dans le développement des anévrismes de l'aorte abdominale*

**Anaïs GARDETTE**- Service de Rhumatologie, Hôpital Bichat

*Rôle de la tyrosine phosphatase Lyp (PTPN22) dans l'activation des polynucléaires neutrophiles humains et dans la polyarthrite rhumatoïde*

**Boris HANSEL**- Service de Diabétologie-Endocrinologie-Nutrition, Hôpital Bichat

*Étude de la fonction rénale et des marqueurs de fibrose avant et après chirurgie bariatrique (Néphrobaria)*

**Nidaa MIKAÏL**- Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Bichat- Unité Inserm 1148 LVTS

*Imagerie moléculaire de la mémoire ischémique myocardique chez le rat par le <sup>99m</sup>Tc-Fucoïdane*

**Kamel MOHAMMEDI**- Service d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition, Hôpital Bichat- INSERM U1138, Centre de recherches des Cordeliers

*Stress oxydant, longueur des télomères & morbi-mortalité cardio-vasculaire liée au diabète*

## ▪ INTERACTIONS PLAQUETTES – LEUCOCYTES DANS LE DEVELOPPEMENT DES ANEVRYSMES DE L’AORTE ABDOMINALE.

BOULAFTALI Y<sup>1</sup>, DELBOSC S<sup>1</sup>, LOUEDEC L<sup>1</sup>, BOUTON MC<sup>1</sup>, CALIGIURI G<sup>1</sup>, MICHEL JB<sup>1</sup>, JANDROT-PERRUS M<sup>1</sup>, HO-TIN-NOE B<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>INSERM U 1148, Laboratory for Vascular Translational Science. [yacine.boulaftali@inserm.fr](mailto:yacine.boulaftali@inserm.fr)

**Introduction** : Les plaquettes sanguines sont les **gardiennes de l’intégrité vasculaire** par leur capacité à limiter les saignements de façon **dépendante** et **indépendante** de leur fonction hémostatique. Cette fonction des plaquettes indépendante de la formation du thrombus, repose sur la prévention et/ou la réparation des dégâts vasculaires infligés par les neutrophiles et/ou les macrophages. Le rôle des plaquettes dans l’initiation et la propagation de la pathologie anévrysmale est peu connu. En effet, les **anévrismes de l’aorte abdominale (AAA)** se caractérisent par la présence **d’un thrombus intra-luminal (TIL)**, dont le mécanisme de formation est méconnu. Celui-ci apparaît délétère aux stades avancés de la maladie car il constitue une plateforme **pour le recrutement de leucocytes et de germes pathogènes** conduisant à une dilatation accélérée du vaisseau. Cependant, il n’existe pas de données quant au **rôle des plaquettes aux stades initiaux de l’anévrisme**. Mon projet a pour but de caractériser la contribution des plaquettes et les mécanismes de réponse plaquettaire lors de la formation et du développement anévrysmal.

**Méthodes** : Nous utiliserons un modèle d’AAA induit par application **d’élastase** sur l’aorte sous rénale de souris infectées ou non de bactéries parodontales *Porphyromonas gingivalis*. Ce modèle sera réalisé chez des souris sauvages ou déficientes pour les deux voies principales d’activation plaquettaire. L’adhésion des plaquettes et le recrutement des leucocytes au niveau de l’aorte infrarénale seront analysés à différents temps après l’initiation de la lésion à l’aide de marqueurs fluorescents des plaquettes, des leucocytes et du fibrinogène par microscopie intravitale et par immunohistologie.

**Résultats** : Dans le modèle à l’élastase sans bactéries, j’ai pu observer par microscopie intravitale que le traitement entraîne une désorganisation des fibres élastiques et un recrutement précoce des plaquettes et des leucocytes au niveau de la zone lésée. De plus, nos observations par microscopie intravitale ont mis en évidence une dilatation de l’aorte et une angiogénèse adventitielle.

**Conclusions** : Nos résultats préliminaires suggèrent que les plaquettes sont recrutées dès les stades initiaux de l’AAA. Ce projet permettrait de déterminer l’intérêt thérapeutique éventuel des antiplaquettaires déjà disponibles (clopidogrel, aspirine) et/ou en développement (anti-GPVI ou anti-CLEC-2) pour cibler les différents processus délétères participant à la croissance des AAA.

## ▪ Rôle de la phosphatase LYP (*PTPN22*) dans la production des formes réactives de l'oxygène par le polynucléaire neutrophile humain

GARDETTE Anaïs<sup>1,2,3,4</sup>, MARZAIOLI Viviana<sup>1,2,3</sup>, HURTADO-NEDELEC Margarita<sup>1,2,3,5</sup>, DIEUDE Philippe<sup>1,2,3,4</sup>, EL-BENNA Jamel<sup>1,2,3</sup>.

1-Inserm, U1149, CNRS-ERL8252, Centre de Recherche sur l'Inflammation, Paris, France. 2- Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Laboratoire d'Excellence Inflammex, Faculté de Médecine, Site Xavier Bichat, Paris, France.

3-DHU Fire, CHU. Xavier Bichat, Paris, France.

4-Service de Rhumatologie, Hôpital Bichat, APHP, Paris, France.

5-Service d'Hématologie et Immunologie, Hôpital Bichat, APHP, Paris, France.

([anais.gardette@bch.aphp.fr](mailto:anais.gardette@bch.aphp.fr))

**Introduction.** La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie plurifactorielle relevant de facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques. *PTPN22* est le deuxième facteur génétique de susceptibilité après HLA-DRB1 dans la PR et code pour une tyrosine phosphatase appelée LYP. Son rôle dans les lymphocytes T et B a déjà été montré dans plusieurs études. Cependant, son rôle dans l'activation des polynucléaires neutrophiles (PN) est peu étudié. Le but de cette recherche est d'étudier le rôle de LYP dans le PN humain, et en particulier dans l'activation de la NADPH oxydase NOX2.

**Méthodes.** Les PN ont été isolés à partir de sang total de donneurs sains. L'expression de l'ARNm de LYP a été étudiée par RT-PCR quantitative. L'expression et la localisation de la protéine LYP ont été étudiées par Western Blot et microscopie confocale. L'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de LYP a permis l'étude de son rôle. La production des formes réactives de l'oxygène (FRO/ROS) a été analysée par chimioluminescence et de l'anion superoxyde ( $O_2^{\circ-}$ ) par spectrophotométrie. La dégranulation des PN a été mesurée par cytométrie en flux. La phosphorylation des MAPKines et de la p47phox a été analysée par Western Blot.

**Résultats.** Nos résultats montrent que LYP est exprimée dans les PN humains au repos. L'incubation avec le  $TNF\alpha$  augmente l'expression de LYP et entraîne sa translocation à la membrane. L'expression de LYP est augmentée dans les PN circulants de patients atteints de PR. Deux inhibiteurs de LYP inhibent la production des FRO et de l' $O_2^{\circ-}$  dans les PN humains stimulés par le fMLP seul et lorsqu'ils sont primés par le  $TNF\alpha$ . Les inhibiteurs de LYP inhibent également la phosphorylation de ERK1/2 après stimulation par le  $TNF\alpha$ , et la phosphorylation de la p47phox induite par le fMLP.

**Conclusion.** La tyrosine phosphatase LYP aurait un rôle activateur de la NADPH oxydase dans les PN humains. LYP serait impliquée dans l'activation des ERK1/2 et la phosphorylation de la p47phox. Les inhibiteurs de LYP pourraient avoir des effets anti-inflammatoires dans la PR.

## ▪ NéphroBaria

HANSEL B. (1, 2, 3), ARAPIS K. (3, 4), MARMUSE JP. (3, 4), LE GULUDEC D. (2, 5, 9), VRTOVSNIK F. (2, 6), ROUZET F. (2, 6), DAUGAS E. (2, 6,7), GAUTIER JF. (2, 8), MARRE M. (1, 2, 3), ROUSSEL R. (1, 2, 3)

<sup>1</sup> Département d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, DHU FIRE, Hôpital Bichat-Claude Bernard, HUPNVS, AP-HP, Paris, France;

<sup>2</sup> Université Paris Diderot—Sorbonne Paris Cite, Paris, France

<sup>3</sup> Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM, U-1138, Paris, France;

<sup>4</sup> Service de chirurgie générale, Hôpital Bichat-Claude Bernard, HUPNVS, AP-HP, Paris, France;

<sup>5</sup> Service de médecine nucléaire, Hôpital Bichat-Claude Bernard, HUPNVS, AP-HP, Paris, France;

<sup>6</sup> Service de néphrologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard, HUPNVS, AP-HP, Paris, France;

<sup>7</sup> INSERM, U-1189, Paris, France;

<sup>8</sup> Service de d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, Hôpital Lariboisière, AP-HP Paris, France

<sup>9</sup> INSERM, U-1148, Paris, France;

Correspondance : [boris.hansel@aphp.fr](mailto:boris.hansel@aphp.fr)

**Introduction :** Chez le patient obèse, la néphropathie est favorisée par le diabète et à l'hypertension artérielle compliquant l'obésité mais d'autres mécanismes sont impliqués. Dès 1974, l'association entre obésité massive et syndrome néphrotique était rapportée chez quatre patients obèses, dont deux seulement étaient hypertendus<sup>1</sup>. La synthèse accrue de substances pro-inflammatoires et pro-fibrosantes, sécrétées notamment par le tissu adipeux serait impliquée dans l'apparition et l'aggravation de l'atteinte rénale. NéphroBaria est une étude observationnelle sur l'effet de la chirurgie bariatrique sur la fonction et les marqueurs de fibrose rénale.

**Méthodes :** un bilan médical est réalisé dans le service de Diabétologie-Endocrinologie-Nutrition avant l'intervention chirurgicale bariatrique ainsi que 6 mois et 1 an après. Ce bilan inclut une évaluation de la fonction rénale par une méthode isotopique (Chrome-EDTA). Dans le cadre de NéphroBaria, une sérothèque/plasmathèque ainsi qu'une collection d'urines sera constituée lors de ces bilans systématiques chez 40 sujets obèses avec anomalie rénale : soit insuffisance rénale (DFG <60 ml/min en mesure isotopique), soit fonction rénale normale avec albuminurie, soit hyperfiltration glomérulaire. Nous examinerons les relations entre l'évolution de la fonction rénale d'une part et de l'albuminurie d'autre part avec celle des adipokines plasmatiques, en particulier la leptine, l'adiponectine, l'IL6 et le TNF $\alpha$  et de la ghréline. Les marqueurs précoces de fibrose, en particulier le TGF $\beta$ 1, TNFR1, le  $\beta$  ig-H3 et la galectine 1 seront dosés dans le plasma.

**Résultats attendus** : nous faisons l'hypothèse d'une amélioration de la fonction rénale et d'une réduction de l'albuminurie après chirurgie bariatrique. Nous supposons que les effets de la chirurgie bariatrique sur la sécrétion d'adipokines et de molécules secrétées au niveau du tube digestif peuvent réduire la fibrogenèse indépendamment de son effet sur la pression artérielle et sur l'équilibre glycémique. Nous pourrions identifier les biomarqueurs les plus sensibles à la perte de poids provoquée par la chirurgie, et l'association des modifications de la fonction rénale et de l'évolution des marqueurs de fibrose. Nous identifierons les facteurs prédictifs de l'évolution de ces biomarqueurs (type d'intervention, variation pondérale, évolution des facteurs de risque traditionnels...).

**Conclusions** : NéphroBaria s'intègre dans notre programme de recherche « rein et obésité » incluant le PHRC BOKID (essai randomisé de chirurgie bariatrique chez des insuffisants rénaux). Les résultats aideront à la construction d'une étude ancillaire sur l'évolution de la fibrose rénale dans la population de l'essai randomisé.

<sup>1</sup>Ann Intern Med 1974; 81: 440-447.

▪ **Molecular imaging of myocardial ischemic memory in rat, using <sup>99m</sup>Tc-fucoidan**

Mikail N<sup>1,2,3</sup>, Anizan N<sup>3</sup>, Louedec L<sup>2,3</sup>, Aerts J<sup>1,2,3</sup>, Al Shoukr F<sup>1,3</sup>, Michel JB<sup>2</sup>, Letourneur D<sup>2</sup>, Chauvierre C<sup>2</sup>, Le Guludec D<sup>1,2,3</sup>, Rouzet F<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Nuclear Medicine Department, Bichat-Claude Bernard Hospital

<sup>2</sup> LVTS (INSERM U1148) Team 4, Cardiovascular Bioengineering

<sup>3</sup> Fédération de Recherche en Imagerie Multimodale (FRIM)

**Partners:**

- LVTS (Inserm U1148)

- Fédération de Recherche en Imagerie Multimodale (FRIM, Univ. Paris Diderot)

- Laboratoire de Bio-Ingénierie des Polymères, Université Paris 13.

Mail: [nidaa.mikail@gmail.com](mailto:nidaa.mikail@gmail.com)

**Purpose:** the retrospective identification of a remote acute coronary syndrome is a diagnostic challenge. Because adhesion molecules such as selectins persist on the endothelial surface after ischemia has resolved, they represent a tissue “imprint” of the prior ischemic event, referred to as ischemic memory. <sup>99m</sup>Tc-labelled Fucoidan (<sup>99m</sup>Tc-fucoidan) is an imaging agent of selectins. In this study we aimed to evaluate the ability of <sup>99m</sup>Tc-fucoidan SPECT to detect myocardial ischemic memory in various settings regarding occlusion duration and reperfusion delay.

**Methods:** Transient myocardial ischemic events have been induced in male Wistar rats (duration from 20 min to 5 min). <sup>99m</sup>Tc-fucoidan SPECT was performed after reperfusion delays of 2h, 6h and 24h. Animals were then sacrificed and their heart explanted, followed by autoradiography, histology (hematoxylin-eosin staining) and immunostaining (P-selectin).

**Results:** Visual detection of <sup>99m</sup>Tc-fucoidan myocardial uptake is presented in Table. Quantitative assessment of myocardial tracer uptake on SPECT acquisitions was (according to ischemia duration): 20 min= 2.3±0.4 [1.9-2.7]; 10min= 3.8±0.2 [3.5-4.0]; 5min= 2.2±0.4 [1.9-2.9]). Areas of <sup>99m</sup>Tc-fucoidan uptake matched with endothelial expression of P-selectin.

**Conclusion:** This study shows that brief coronary occlusions (5 minutes) followed by reperfusion durations up to 24 hours are associated with P-selectin endothelial expression, and detectable *in vivo* by  $^{99m}\text{Tc}$ -fucoidan SPECT. Therefore,  $^{99m}\text{Tc}$ -fucoidan is a promising agent for detection of ischemic memory. It will be soon available as a GMP radiolabelling kit for clinical translation.

**Table:**

	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>6</sub></b>	<b>R<sub>24</sub></b>
<b>I<sub>20</sub></b> , number of positives (%)	3/3 (100%)	5/5 (100%)	4/4 (100%)
<b>I<sub>10</sub></b> , number of positives (%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)	4/7 (57%)
<b>I<sub>5</sub></b> , number of positives (%)	6/12 (50%)	4/5 (80%)	4/9 (44%)

## ▪ Stress oxydant, longueur des télomères & morbi-mortalité vasculaire liée au diabète

MOHAMMEDI K (1,2), SANCHEZ M (1), BELLILI-MUNOZ N (1), ROUSSEL R (1,2,3), KANNENGISSER C (3,4), VELHO G (1)

<sup>1</sup>INSERM U1138, Paris, France ; <sup>2</sup>AP-HP, Hôpital Bichat - Claude Bernard, DHU FIRE, Service de diabétologie, Paris, France ; <sup>3</sup>AP-HP, Hôpital Bichat - Claude Bernard, DHU FIRE, Service de génétique, Paris, France ; <sup>4</sup>Université Paris Diderot, UFR de Médecine, Paris, France.

[kamel.mohammedi@bch.aphp.fr](mailto:kamel.mohammedi@bch.aphp.fr)

### INTRODUCTION

Le stress oxydant induit par l'hyperglycémie est associé à une oxydation accrue de l'ADN, des lipides et des protéines, et constitue un événement précoce dans la survenue des complications vasculaires du diabète.

Les télomères, séquences répétées d'ADN localisées au niveau des extrémités des chromosomes raccourcissant à chaque division cellulaire, sont impliqués dans les phénomènes de sénescence cellulaire. Leur raccourcissement accéléré est observé au cours du diabète. *OGG1* est un gène codant pour une enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN oxydé. L'objectif de ce travail est d'étudier les associations entre la longueur des télomères leucocytaire (LTL), variations alléliques d'*OGG1* et le risque d'évènements rénaux et cardiovasculaires, et de mortalité chez les patients diabétiques de type 1 (DT1). L'implication du stress oxydant dans ces associations est également étudiée.

### METHODES

Nous avons étudié 2 cohortes prospectives de DT1 : GENEDIAB (n=260, durée de suivi 9±3 ans), et GENESIS (n=544, durée du suivi 5±2 ans). Les concentrations plasmatiques du 8-OHdG, marqueur de l'oxydation de l'ADN, et la LTL seront mesurées par les techniques ELISA et Q-PCR, respectivement. Huit polymorphismes dans la région haplotypique d'*OGG1* ont été génotypés.

### RÉSULTATS

Dans la cohorte GENEDIAB, les concentrations plasmatiques de 8-OHdG, exprimées par tercile croissant (T1, T2, T3), étaient associées à l'inclusion avec la tension artérielle, l'albuminurie et avec un débit plus bas de filtration glomérulaire. Elles étaient également associées à la prévalence de la néphropathie avancée à l'inclusion (OR 6,44 IC95% 3,86-11,2, T3 vs T1, p<0,0001) et à l'incidence de l'insuffisance rénale terminale pendant le suivi (HR 2,82 IC95% 1,49-6,36, p=0,0007). Des résultats similaires ont été observés dans la cohorte GENESIS. L'allèle G du polymorphisme rs1052133 d'*OGG1* était associé à une baisse des concentrations plasmatiques du 8-OHdG et à une faible incidence de la néphropathie avancée (OR 0,33 IC95% 0,08-0,76, p=0,04) dans la cohorte GENEDIAB. Les mises au point de la mesure de LTL par Q-PCR sont en cours de finalisation.

## **CONCLUSIONS**

Ces résultats préliminaires suggèrent l'implication de l'oxydation de l'ADN dans le développement des complications rénales chez les patients DT1.