

SANTÉ, E-SANTÉ ET
BIOTECHNOLOGIES



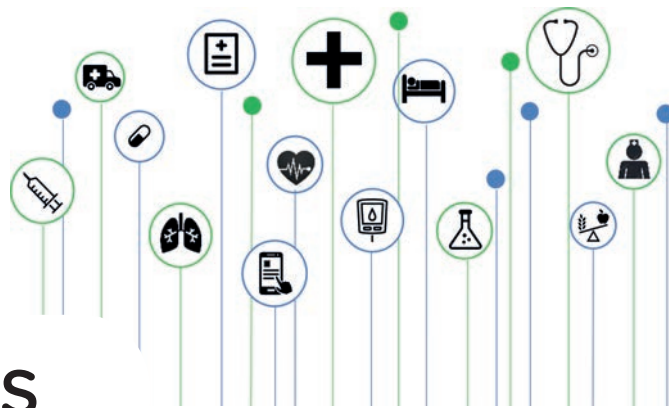
FONDS FGLMR-AVAD POUR LES MALADIES CHRONIQUES

DOSSIER DE PRÉSENTATION
2022



PRÉSENTATION DU **FONDS**

FONDS FGLMR-AVAD
POUR LES MALADIES CHRONIQUES



LE FONDS

DÉVELOPPER LA FORMATION, LA RECHERCHE, L'ÉVALUATION ET L'INNOVATION DANS LE DOMAINE DES MALADIES CHRONIQUES

NOS SOCIÉTÉS DOIVENT AUJOURD'HUI FAIRE FACE À UNE AUGMENTATION DES AFFECTIONS CHRONIQUES. LEUR PRISE EN CHARGE DEVIENT DONC UN ENJEU MAJEUR DE SANTÉ PUBLIQUE POUR AMÉLIORER LE BIEN-ÊTRE DES PATIENTS ET MINIMISER L'IMPACT POUR NOS SYSTÈMES DE SANTÉ.

OBJECTIFS

La Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires (FGLMR) et l'AVAD se sont rapprochées de la Fondation Bordeaux Université en novembre 2016 pour créer le Fonds FGLMR-AVAD pour les maladies chroniques. Ce fonds s'attache à **impulser et à soutenir les initiatives portées par les chercheurs du CHU de Bordeaux et de l'université de Bordeaux**, les personnels hospitaliers, et les acteurs associatifs établis en Aquitaine.

MISSIONS

Le fonds a pour vocation de soutenir des actions en lien avec la formation, la recherche, l'évaluation et l'innovation (médicale, technique ou organisationnelle) dans la prise en charge à domicile des maladies chroniques.



”

J'ai accepté de porter ce fonds car je suis convaincu que c'est un outil efficace au service de l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques. Notre mission est d'évaluer dans une logique pluridisciplinaire et collégiale l'excellence scientifique des projets en matière de recherche, formation, évaluation et innovation. Dans le cadre du suivi des projets, nous veillons également à ce que les initiatives soutenues aient un impact réel sur les bénéficiaires finaux et plus largement le territoire dans une logique de juste utilisation des ressources.”

Patrick BERGER, CHU de Bordeaux et université de Bordeaux, pneumologue et professeur de physiologie

PILOTAGE

Le fonds est doté d'un comité de pilotage composé des représentants des mécènes, de l'université de Bordeaux, du CHU de Bordeaux et de la fondation. Il assure le suivi organisationnel du fonds, notamment la sélection des projets et actions soutenus, et en définit la communication.

MEMBRES DU COMITÉ DE PILOTAGE

CHU de Bordeaux / université de Bordeaux

- Professeur Patrick BERGER, Pneumologue et professeur de physiologie
- Docteur Jean-Philippe ADAM, Chirurgie Hépato-bilio-pancréatique et Transplantation
- Professeur Lionel COUZI, Néphrologie - Transplantation - Dialyse
- Docteur Frédéric VILLEGA, Neuropédiatre

AVAD

- Emeric PIVIDORI, président

Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires (FGLMR)

- Professeur André TAYTARD, président

Fondation Bordeaux Université

- Adrien LE LÉON, directeur adjoint projets mécénat

LES MÉCÈNES

L' AVAD

L' AVAD est un Prestataire de Santé À Domicile (PSAD). Elle intervient dans le domaine de l'assistance respiratoire, du traitement des apnées du sommeil, de la perfusion, de la nutrition, de l'insulinothérapie et de l'urologie. Elle est certifiée ISO 9001 et labellisée pour sa démarche de développement durable.

”

Issue du secteur associatif et labellisée pour sa démarche de développement durable, l'AVAD entend, à travers ses actions de mécénat, soutenir des projets portés par des équipes défendant et assurant la promotion d'un modèle de santé responsable, social et solidaire.”

Émeric PIVIDORI, AVAD, président



La Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires (FGLMR)

Depuis plus d'un siècle, la Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires (FGLMR) promeut la santé respiratoire par ses actions : la prévention primaire, secondaire et tertiaire, ainsi que le soutien à la recherche.

”

Depuis sa création, le soin et l'accompagnement des malades respiratoires sont l'ADN de la FGLMR. Mais aucun progrès, aucune innovation, ne sont possibles sans la recherche, qui fait l'avenir par ses résultats et leur diffusion aux soignants comme aux malades ; c'est pourquoi la FGLMR s'est associée à l'AVAD pour créer ce fonds.”

Professeur André TAYTARD, Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires (FGLMR), Président



INDICATEURS CLÉS

905 000 € COLLECTÉS

26 PROJETS SOUTENUS

11 THÉMATIQUES



MALADIES
RESPIRATOIRES



CARDIOLOGIE



NEUROLOGIE



PÉDIATRIE



DIABÉTOLOGIE



CHIRURGIE
DIGESTIVE



NUTRITION



RÉHABILITATION



NÉPHROLOGIE



ART THÉRAPIE



GÉRIATRIE

ACTIONS DE VALORISATION

INNOVATION

12 PRATIQUES INNOVANTES

DIFFUSION

53 INTERVENTIONS LORS
D'ÉVÈNEMENTS OU CONGRÈS

RECHERCHE

11 PUBLICATIONS RÉALISÉES

FORMATION

27 ACTIONS DE FORMATION
(INITIALE OU CONTINUE)

RETOUR EN IMAGES SUR LES SOIRÉES DU FONDS



2017



2018



2019



2022

LE FONDS, LAURÉAT DE L'AWARD "RECHERCHE & INNOVATION" 2022 DE LA FONDATION BORDEAUX UNIVERSITÉ

Le 22 novembre 2022, la Fondation Bordeaux Université a organisé son Gala, placé sous le signe de la convivialité et de la générosité.

Lors de cette soirée, 300 convives se sont donnés rendez-vous à la Faïencerie de Bordeaux :

- Plus de deux cents chefs d'entreprises, directeurs, collaborateurs, représentants de collectivités, clusters, associations et donateurs particuliers
- Une centaine d'acteurs universitaires et hospitaliers,
- Plus de 117 000 € collectés pour contribuer au développement du campus universitaire et hospitalier.



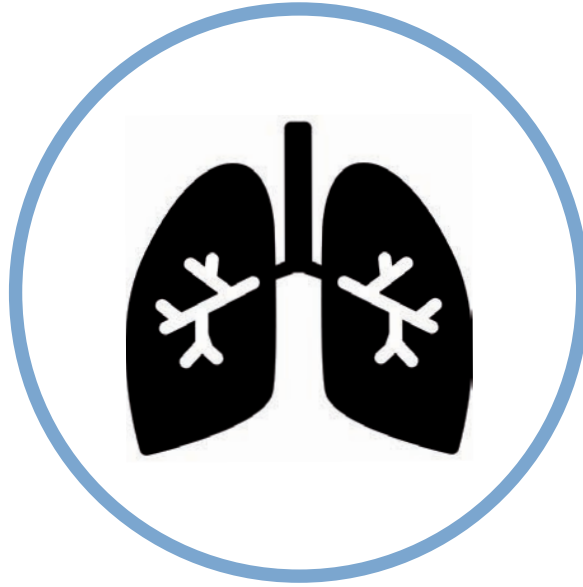
4 Awards ont été décernés parmi les 80 projets accompagnés par la Fondation Bordeaux Université dans le cadre de ses quatre grandes missions.

L'**Award "Recherche & innovation"** a ainsi récompensé les activités développées par le **Fonds FGLMR / AVAD pour les maladies chroniques**.

Il a été remis par Dean LEWIS, président de l'université de Bordeaux, au professeur Patrick BERGER.



Les lauréats des quatre Awards, entourés des représentants du monde universitaire et socio-économique



MALADIES RESPIRATOIRES

FONDS FGLMR-AVAD
POUR LES MALADIES CHRONIQUES



MALADIES RESPIRATOIRES

Dr. Benoît ALLARD, PhD, Post doctorant

Etude de la dysfonction du Muscle Lisse Bronchique (MLB) dans l'asthme

université de Bordeaux - Equipe remodelage bronchique du Centre de recherche cardio-thoracique (Unité INSERM U1045)

Dr. Isabelle DUPIN, MCF.

Rôle de l'interaction fibrocyte-lymphocyte T CD8+ dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

université de Bordeaux - Equipe remodelage bronchique du Centre de recherche cardio-thoracique (Unité INSERM U1045)

Pr. Didier GRUSON et Dr. Renaud PRÉVEL - doctorant

Influence du microbiote et du mycobiopte pulmonaires dans l'exacerbation de BPCO nécessitant une hospitalisation en réanimation

Laboratoire de Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité (UMR CNRS 5234) - Service de Médecine Intensive Réanimation Hôpital Pellegrin

Pr. Gilles HILBERT

Ventilateurs communicants pour le traitement à domicile des patients insuffisants respiratoires : quel environnement pour en optimiser l'usage ? Définition d'un cahier des charges ad hoc

CHU de Bordeaux - Service de Réanimation médicale (Pellegrin)

Pr. Laurence DELHAES

Approche intégrée et rationnelle des interactions hôte-Aspergillus dans l'asthme sévère » - acronyme : Bronch-Asp

CHU de Bordeaux, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie et université de Bordeaux, Faculté de Médecine, FHU ACRONIM.

Dr. Véronique FREUND-MICHEL

Mécanismes physiopathologiques activés par le facteur de croissance des nerfs NGF dans le remodelage artériel pulmonaire associé à l'hypertension pulmonaire : rôle de la connexine-43

université de Bordeaux, Laboratoire de Pharmacologie - INSERM U1045

Christelle GUIBERT - (Dr. Mathilde DUBOIS †)

Mécanismes physiopathologiques de l'hypertension pulmonaire associée à la dysplasie broncho-pulmonaire chez le nouveau-né prématuré : étude de la réactivité vasculaire et calcique et influence du célastral

Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux (CRCTB) / INSERM U 1045 - Equipe 1 Physiopathologie de la circulation pulmonaire et systémique

Pauline ESTEVES

Rôle du métabolisme énergétique et des exosomes du muscle lisse bronchique de patients asthmatiques dans les exacerbations de l'asthme

Centre de Recherche Cardio Thoracique de Bordeaux, Unité INSERM 1045

Dr. Isabelle DUPIN, MCF.

Le neutrophile exprimant CXCR4 : une cible potentielle pour le traitement de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

université de Bordeaux - Centre de recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux

Dr. Fabien BEAUFILS

Etude des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le remodelage du muscle lisse bronchique chez les enfants et adolescents atteints d'asthme sévère

Université de Bordeaux - Equipe remodelage bronchique du Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux (CRCTB), INSERM U1045, Service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires, CHU de Bordeaux

Dr. Maéva ZYSMAN

Etude des mécanismes menant au développement de l'emphysème dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) grâce à un modèle 3D d'alvéoles pulmonaires

Service de pneumologie du CHU Haut-Lévêque Bordeaux

Pauline ESTEVES

Etude sur la dysfonction du Muscle Lisse Bronchique dans l'asthme

Centre de Recherche Cardio Thoracique de Bordeaux, Unité INSERM 1045

Pauline HENROT

Étude des populations cellulaires musculaires dans la sarcopénie des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Centre de Recherche Cardio Thoracique de Bordeaux, Unité INSERM 1045 et Plateforme Technologique d'Innovation Biomédicale (PTIB), CHU de Bordeaux

BENOÎT ALLARD



TITRE	Etude de la dysfonction du Muscle Lisse Bronchique (MLB) dans l'asthme
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Dr. Benoît ALLARD, PhD, Post doctorant
COMPOSANTE	université de Bordeaux - Equipe remodelage bronchique du Centre de recherche cardio-thoracique (Unité INSERM U1045)
MOTS-CLÉS	Cellule musculaire lisse bronchique ; épithélium ; asthme ; prolifération ; myocytes du muscle lisse ; récepteur de type PAR-2
FINANCEMENT	Alloué : 98 977,03 €
RÉSUMÉ	L'objectif global de ce projet est d'explorer plus largement la dysfonction du MLB dans l'asthme par une approche translationnelle afin de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques du remodelage d'une part, et d'autre part d'étudier les mécanismes d'actions du gallopamil dans la prévention des exacerbations d'asthmatiques.

THÉMATIQUE DU PROJET

**MALADIES RESPIRATOIRES**

ACTIONS DE VALORISATION

**2 PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES**

- *Frontiers In Immunology* (Impact factor : 7,561), publiée le 6 janvier 2020
"Asthmatic Bronchial Smooth Muscle Increases CCL5-Dependent Monocyte Migration in Response to Rhinovirus-Infected Epithelium" (Benoit Allard, Hannah Levardon, Pauline Esteves, Alexis Celle, Elise Maurat, Matthieu Thumerel, Pierre Olivier Girodet, Thomas Trian and Patrick Berger. *Front Immunol* 2020, 10:2998)
- *Cell Reports* (impact factor : 9.995) "Asthmatic bronchial smooth muscle increases rhinovirus replication within the bronchial epithelium", Pauline Esteves, Benoit Allard, Alexis Celle, ..., Pierre-Olivier Girodet, Thomas Trian, Patrick Berger

**2 CONGRÈS INTERNATIONAUX :**

- Lungstorming, 23 juin 2017 (Marseille)
- Journées de Recherche Respiratoire, 12 et 13 octobre 2018 (Marseille)





ISABELLE DUPIN

TITRE	Rôle de l'interaction fibrocyte-lymphocyte T CD8+ dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Dr. Isabelle DUPIN MCF
COMPOSANTE	université de Bordeaux - Equipe remodelage bronchique du Centre de recherche cardio-thoracique (Unité INSERM U1045)
MOTS-CLÉS	Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ; fibrocytes ; lymphocytes
FINANCEMENT	Alloué : 18 667,33 €

RÉSUMÉ

Objectif n°1 : analyse de la distribution des fibrocytes et des lymphocytes T CD8+ in situ dans des poumons BPCO humains Nous avons déjà collecté des tissus pulmonaires humains obtenus par chirurgie chez 16 patients atteints de BPCO et 25 patients témoins dont 6 sont non-fumeurs (Etude Fibrochir, Promoteur "CHU de Bordeaux", Clinical Trials NCT01692444). La combinaison des marqueurs FSP1 et CD45 permettra l'identification de fibrocytes, comme décrit par Mitsuhashi et al (Mitsuhashi et al., 2015). Les lymphocytes T CD8+ seront identifiés en utilisant des anticorps contre CD8 sur des sections adjacentes. Les sections seront imagées avec un Nanozoomer disponible au Bordeaux Imaging Center de l'Université de Bordeaux et les quantifications seront effectuées à l'aide du logiciel ImageJ. Pour quantifier les contacts cellulaires potentiels, nous déterminerons la densité et le pourcentage de lymphocytes T CD8 + qui sont immédiatement adjacentes à un fibrocyte. Nous corrèlerons également ces données à des paramètres cliniques tels que le taux d'exacerbation ou la fonction pulmonaire.

Objectif n°2 : caractérisation de l'interaction fibrocyte-lymphocyte T CD8+ et ses conséquences fonctionnelles in vitro Les fibrocytes et les lymphocytes T CD8+ seront purifiés à partir de prélèvements sanguins chez les patients atteints de BPCO (cohorte française COBRA, promoteur : INSERM, CPP 0811738). L'interaction entre fibrocytes et lymphocytes T CD8+ sera imagée par microscopie à contraste de phase ou par microscopie confocale rapide « spinning disk » (microscopes disponibles au Bordeaux Imaging Center). La composition moléculaire du contact sera caractérisée par immunocytochimie. Le transfert de membrane sera mesuré par cytométrie en flux. Les conséquences fonctionnelles de l'interaction cellulaire sur la prolifération des lymphocytes T CD8 +, la polarisation Tc1 pro-inflammatoire (IFN γ , TNF α) vs pro-fibrotique Tc2 (IL10, IL4, IL13, IL5, IL21) et l'expression des molécules cytotoxiques sera évaluée par cytométrie en flux multicolore. La production fibrocytaire de facteurs pro-inflammatoires (tels que IL1 β , IL6, TNF α), de facteurs pro-fibrotiques (TGF β collagen, métalloproteinases matricielles) ainsi que les chimiokines (MCP-1 et MIP1 α) seront testés en dosage multiplex (technologie MesoScale ou luminex). La co-stimulation (CD80, CD86, OX40L, ICOSL, PD-1), l'adhésion (CD54, CD58) et l'expression des molécules de classe II par les fibrocytes seront analysées à l'aide de cytométrie de flux multicolore.

THÉMATIQUE DU PROJET**MALADIES RESPIRATOIRES****ACTIONS DE VALORISATION****1 PUBLICATION SCIENTIFIQUE**

à l'European Respiratory Journal (Impact factor : 16.67), acceptée en mai 2019
Dupin, I.; Thumerel, M.; Maurat, E.; Coste, F.; Eyraud, E.; Begueret, H.; Trian, T.; Montaudon, M.; Marthan, R.; Girodet, P.-O.; Berger, P. Fibrocyte accumulation in the airway walls of COPD patients. *Eur Respir J.*, 54(3). pii: 1802173.

**1 REVUE DE LA LITTÉRATURE**

publiée dans *International Journal of Molecular Sciences* (Impact factor : 5,923) en 2019

Henrot P, Prevel R, Berger P, Dupin I. Chemokines in COPD: from implication to therapeutic use. *Int J Mol Sci.* 2019, 20, 2785

**2 CONGRÈS INTERNATIONAUX :**

- 1 communication affichée au congrès ERS, 28 sept. au 2 octobre 2019 (Madrid)

E. Maurat, E. Eyraud, P.O. Girodet, M. Thumerel, P. Berger, I. Dupin, A high probability of short-range interactions between fibrocytes and CD8+ T cells in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) lungs



- 1 participation au congrès ERS, 28 sept. au 2 octobre 2019 (Madrid)

**DIDIER GRUSON,
RENAUD PRÉVEL**



TITRE	Influence du microbiote et du mycobiote pulmonaires dans l'exacerbation de BPCO nécessitant une hospitalisation en réanimation
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Pr. Didier GRUSON et Dr. Renaud PRÉVEL - doctorant
COMPOSANTE	Laboratoire de Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité (UMR CNRS 5234) - Service de Médecine Intensive Réanimation Hôpital Pellegrin
MOTS-CLÉS	Microbiote ; mycobiote ; BPCO ; réanimation
FINANCEMENT	Accordé : 19 500 € / Consommé : 14 342 €
RÉSUMÉ	Une association a été décrite entre microbiote bactérien pulmonaire et niveau de sévérité de la BPCO. Un seul article a étudié le lien entre dynamique du microbiote pulmonaire et exacerbation de BPCO avec des résultats encourageants. Malheureusement, aucune étude ne s'est intéressée au mycobiote alors que les champignons sont bien connus pour leur rôle dans de nombreuses pathologies respiratoires. Les objectifs du projet sont de comparer les microbiotes et mycobiotes pulmonaires chez les patients BPCO à l'état stable et au moment de l'exacerbation ainsi que d'étudier les interactions entre fongiques et bactéries au niveau pulmonaire.

THÉMATIQUE DU PROJET



**MALADIES
RESPIRATOIRES**

ACTIONS DE VALORISATION



1 PRÉSENTATION EN CONGRÈS

- 1 communication orale présentée au congrès de la société de réanimation de langue française à Paris en juin 2022



2 ÉTUDIANTS AYANT BÉNÉFICIÉ D'UNE FORMATION INITIALE

développée dans le cadre du projet

GILLES HILBERT



TITRE	Ventilateurs communicants pour le traitement à domicile des patients insuffisants respiratoires : quel environnement pour en optimiser l'usage ? Définition d'un cahier des charges ad hoc
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Pr. Gilles HILBERT
COMPOSANTE	CHU de Bordeaux - Service de Réanimation médicale (Pellegrin)
MOTS-CLÉS	Santé ; prévention ; autonomie ; insuffisance respiratoire chronique ; domicile ; dispositif médical communiquant ; ventilation assistée ; suivi à distance ; télémédecine ; télé-suivi ; plate-forme ; ergonomie ; collaboration pluridisciplinaire ; réseau ; évaluation des pratiques ; standardisation ; cahier des charges ; éducation thérapeutique ; information ; formation
FINANCEMENT	Alloué : 7 294,60 €
RÉSUMÉ	L'objectif global, à terme, est d'optimiser le suivi à domicile des patients ventilés et partant, la qualité de la prise en charge. Spécifiquement, dans le cadre du projet, l'objectif est de définir des solutions opérationnelles ad hoc, ayant pour point d'entrée les ventilateurs communicants, sous la forme d'un cahier des charges décrivant les outils et services associés.

THÉMATIQUE DU PROJET



**MALADIES
RESPIRATOIRES**

ACTIONS DE VALORISATION



**INTERVENTIONS AUPRÈS DE
EOVE-LÖWENSTEIN MEDICAL ET
D'UNE ASSOCIATION DE PATIENTS**

LAURENCE DELHAES



TITRE	Approche intégrée et rationnelle des interactions hôte-Aspergillus dans l'asthme sévère – acronyme : Bronch-Asp
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Pr. Laurence DELHAES
COMPOSANTE	CHU de Bordeaux, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie et université de Bordeaux, Faculté de Médecine, FHU ACRONIM.
MOTS-CLÉS	Asthme sévère ; SAFS (Asthme sévère sensibilisé aux micromyctes ; <i>Aspergillus fumigatus</i> ; mycobiote ; microbiote
FINANCEMENT	Accordé : 20 000 € / Consommé : 3 375,44 €

RÉSUMÉ

De nos jours, 5 à 10% de la population des pays développés souffre d'asthme, dont la morbidité et la mortalité représentent environ 1% en années de vie DALY. Dans cette population asthmatique, il existe un sous-groupe d'individus souffrant d'asthme sévère, présentant un risque élevé de complications, d'exacerbations, une mauvaise qualité de vie et une augmentation de la mortalité et de la morbidité. Récemment redéfini chez les patients âgés de plus de 6 ans par le groupe de travail international ERS/ATS, l'asthme sévère ou résistant au traitement représente environ 10% de la population totale d'asthmatiques, avec des mortalité et morbidité plus élevées que celles des asthmes non sévères. De plus, l'asthme sévère est actuellement reconnu comme une maladie hétérogène composée de multiples phénotypes et/ou endotypes. Parmi ces endotypes, le terme asthme sévère avec sensibilisation fongique (SAFS) a été introduit en 2006, avec un intérêt clinique évident puisqu'il a été démontré qu'un SAFS répondait au traitement antifongique. La sensibilisation aux micro-champignons spécialement à *Aspergillus fumigatus* a également été significativement associée à un développement plus sévère de l'asthme chez les adultes et à une hyperréactivité bronchique chez la souris. En outre, alors que l'inflammation locale et le remodelage bronchique joue un rôle clé dans le développement de l'asthme, on ne sait presque rien sur le rôle intrinsèque d'*A. fumigatus*, de la flore fongique et/ou bactérienne qui coexiste dans les voies respiratoires et qui peut jouer un rôle pro- ou anti-inflammatoire. Des données limitées sont actuellement disponibles sur l'impact du microbiome pulmonaire sur l'asthme : Une étude sur souris montre une modulation de la susceptibilité à l'asthme par le microbiote pulmonaire ; aucune étude in vitro ou ex vivo n'a été réalisée chez l'Homme.

THÉMATIQUE DU PROJET**MALADIES RESPIRATOIRES****ACTIONS DE VALORISATION**

1 APPROCHE INNOVANTE EN RECHERCHE
Association d'une approche mécanistique in vitro sur cellules bronchiques épithéliales et d'observation de dysbioses respiratoires chez les patients asthmatiques

**1 ARTICLE**

publié en avril 2021 dans *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* (Impact factor: 10.793)
"Type 2-high asthma patients reveal a specific indoor mycobiome and microbiome" par Louise-Eva VANDENBORGHT, Raphaël ENAUD, Charlotte URIEN, Noémie CORON, Pierre-Olivier GIRODET, Stéphanie FERREIRA, Patrick BERGER, Laurence DELHAES

**2 CONGRÈS INTERNATIONAUX :**

- 1 présentation du projet au congrès de l'ERS, 28 septembre au 2 octobre 2019 (Madrid)
- 1 présentation au congrès ECCMID, 13 au 16 avril 2019 (Amsterdam)



VÉRONIQUE FREUND MICHEL

TITRE	Mécanismes physiopathologiques activés par le facteur de croissance des nerfs NGF dans le remodelage artériel pulmonaire associé à l'hypertension pulmonaire : rôle de la connexine-43
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Dr. Véronique FREUND-MICHEL
COMPOSANTE	université de Bordeaux, Laboratoire de Pharmacologie – INSERM U1045
MOTS-CLÉS	Hypertension pulmonaire (HTP) ; facteur de croissance des nerfs ; cellules humaines (issues de donneurs sains et de patients atteints d'HTP) ; remodelage tissulaire ; jonctions communicantes ; connexine-43
FINANCEMENT	Alloué : 19 627,49 €
RÉSUMÉ	L'hypertension pulmonaire (HTP) est une maladie grave pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif : les patients atteints décèdent d'une insuffisance cardiaque droite. L'identification de nouvelles cibles est indispensable pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces. Un intérêt particulier est porté aux mécanismes impliqués dans le remodelage tissulaire des artères pulmonaires, un mécanisme physiopathologique important de l'HTP mais très peu ciblé pour l'instant par les traitements actuellement disponibles. Dans cette optique, nous avons montré que le facteur de croissance des nerfs NGF est augmenté dans l'HTP et qu'il joue un rôle important dans ce remodelage. Nous proposons dans ce projet d'étudier les mécanismes activés par le NGF et impliqués dans ce remodelage afin de confirmer l'intérêt du NGF comme nouvelle cible thérapeutique dans l'HTP.

THÉMATIQUE DU PROJET



MALADIES RESPIRATOIRES

increased expression" - European Respiratory Journal 2020; 56: Suppl. 64, 3565

2 congrès nationaux :
 - au congrès de Journées de Recherche Respiratoire (J2R) 2020
 - au congrès du Printemps de la Cardiologie (Groupe de Réflexion sur la Recherche Cardiovasculaire-GRRC) 2020

ACTIONS DE VALORISATION



DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES PRATIQUES EXPÉRIMENTALES :

développement d'une technique au laboratoire utilisant du tri sur billes magnétiques pour isoler des cellules endothéliales d'artère pulmonaire humaine.



2 ÉTUDIANTS AYANT BÉNÉFICIÉ D'UNE FORMATION INITIALE

développée dans le cadre du projet



3 INTERVENTIONS EN CONGRÈS

1 congrès international :
 - 1 poster-discussion au congrès 2020 de l'ERS
 G Cardouat, M Douard, L Roubenne, Z Kmecová, P Robillard, C Guignabert, L Tu, F Delcambre, R Marthan, B Muller, C Guibert, V Freund-Michel - "NGF induces pulmonary arterial hyperreactivity through connexin 43

1 STAGE DE MASTER 2

pendant 6 mois au laboratoire en 2018-2019

CHRISTELLE GUIBERT



TITRE	Mécanismes physiopathologiques de l'hypertension pulmonaire associée à la dysplasie broncho-pulmonaire chez le nouveau-né prématuré : étude de la réactivité vasculaire et calcique et influence du célastral
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Christelle GUIBERT – (Dr. Mathilde DUBOIS †)
COMPOSANTE	Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux (CRCTB) / INSERM U 1045 – Equipe 1 Physiopathologie de la circulation pulmonaire et systémique
MOTS-CLÉS	Dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) ; hypertension pulmonaire (HTP) ; insuffisance cardiaque droite ; cellules vasculaires pulmonaires fœtales humaines ; hyperréactivité vasculaire ; hyperréactivité calcique ; célastral
FINANCEMENT	Accordé : 19 500 € / Consommé : 18 948,29 €
RÉSUMÉ	La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) est une pathologie fréquente du nouveau-né prématuré qui peut se compliquer par une hypertension pulmonaire (HTP-DBP) et entraîner une mortalité importante suite à la défaillance cardiaque droite. Nous proposons d'étudier les mécanismes moléculaires conduisant à l'exacerbation de la réponse calcique et de la réactivité vasculaire ainsi que l'intérêt thérapeutique du célastral dans cette pathologie en utilisant comme modèles des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) et des vaisseaux de poumons fœtaux humains provenant d'interruptions médicales de grossesses (IMG).

THÉMATIQUE DU PROJET

**MALADIES RESPIRATOIRES**

ACTIONS DE VALORISATION

**1 INNOVATION**

Mise en place d'une banque de cellules musculaires lisses fœtales humaines et de cellules endothéliales d'artères de cordons ombilicales d'enfants prématurés

**3 PARTICIPATIONS À DES CONGRÈS**

- Présentation des travaux au congrès des journées de recherche respiratoires en octobre 2021
- Présentation des résultats au congrès du printemps de la cardiologie (GRRC - groupe de réflexion sur la recherche cardiovasculaire) en juin 2022
- Présentation des résultats aux Journées de Recherche Respiratoire en octobre 2022

**1 ÉTUDIANT AYANT BÉNÉFICIÉ D'UNE FORMATION INITIALE**

développée dans le cadre du projet

1 STAGE

créé dans le cadre de la réalisation du projet



PAULINE ESTEVES

TITRE	Rôle du métabolisme énergétique et des exosomes du muscle lisse bronchique de patients asthmatiques dans les exacerbations de l'asthme
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Pauline ESTEVES
COMPOSANTE	Centre de Recherche Cardio Thoracique de Bordeaux, Unité INSERM 1045
MOTS-CLÉS	Asthme sévère ; Remodelage bronchique ; Exosomes ; Métabolisme énergétique ; Mitochondries
FINANCEMENT	Alloué : 17 057,45 €

RÉSUMÉ

L'asthme sévère continue de présenter un réel problème de santé publique. Des travaux de l'équipe, ont décrit une augmentation de la biogenèse mitochondriale dans les cellules du muscle lisse bronchique (MLB) d'asthmatiques sévères ayant comme conséquence l'augmentation de la prolifération du MLB. Les mécanismes de cet excès de prolifération du MLB d'asthmatiques sévères restent largement incompris. La taille du MLB a une valeur pronostique car son augmentation est associée à une fonction respiratoire dégradée et à un taux d'exacerbation plus élevé. Au cours des dernières années, l'étude du métabolisme énergétique a suscité un vif intérêt, car de nombreuses pathologies présentent des altérations métaboliques. Il est de plus en plus évident que les mitochondries jouent d'autres rôles dans de nombreux aspects comme l'inflammation ou la production de molécules mitochondriales activant des voies inflammatoires. Le rôle du métabolisme énergétique dans le développement de l'asthme reste à ce jour encore mal étudié. Ainsi, ce projet consiste à évaluer le rôle du métabolisme mitochondrial dans le remodelage du MLB chez l'asthmatique sévère. La finalité de ce projet est donc d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques contre le remodelage du MLB. Notre étude permettrait d'élargir la gamme de stratégies thérapeutiques contre l'asthme, en proposant une nouvelle vision du traitement de l'asthme sévère centrée sur le métabolisme énergétique et le MLB.

THÉMATIQUE DU PROJET



MALADIES RESPIRATOIRES

ACTIONS DE VALORISATION



1 PUBLICATION SCIENTIFIQUE

- 1 publication dans la revue European Respiratory Journal (Impact factor : 16.67) "*Crucial role of fatty acid oxidation in asthmatic bronchial smooth muscle remodelling*" - Pauline Esteves, Landry Blanc, Alexis Celle, Isabelle Dupin, Elise Maurat, Nivea Amoedo, Guillaume Cardouat, Olga Ousova, Lara Gales,

Florian Bellvert, Hugues Begueret, Matthieu Thumerel, Jean-William Dupuy, Nicolas Desbenoit, Roger Marthan, Pierre-Olivier Girodet, Rodrigue Rossignol, Patrick Berger, Thomas Trian



2 CONGRÈS INTERNATIONAUX :

- 1 participation à l'European Respiratory Society Lung Science Conference à Estoril-Portugal du 5 au 8 mars 2020
- 1 communication à l'European Respiratory Society Lung Science Conference à Estoril-Portugal du 5 au 8 mars 2020 - Prix de la meilleure communication affichée



ISABELLE DUPIN



TITRE	Le neutrophile exprimant CXCR4 : une cible potentielle pour le traitement de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Dr. Isabelle DUPIN MCF
COMPOSANTE	université de Bordeaux - Centre de recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux
MOTS-CLÉS	Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ; Neutrophiles ; CXCL12- CXCR4 ; fibrocytes ; remodelage bronchique ; inflammation chronique
FINANCEMENT	Accordé : 19 415,55 €

RÉSUMÉ

4^{ème} cause de mortalité dans le monde en 1990, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est depuis 2010 la 3^{ème} cause de mortalité avec 2.9 millions de décès par an. La BPCO a des conséquences économiques importantes, liées aux soins hospitaliers, au handicap respiratoire (pris en charge notamment par l'assistance médico-technique, telle que l'oxygénothérapie à long terme et la ventilation non invasive) et à la désinsertion socio-professionnelle. L'évolution de la maladie est marquée par des périodes d'aggravation aiguë des symptômes, appelées exacerbations, dont chaque épisode grève le pronostic et augmente les dépenses de santé. Les traitements pharmacologiques actuels traitent les symptômes des patients atteints de BPCO, mais aucun d'entre eux n'a d'effet significatif sur le déclin de la fonction respiratoire ou la mortalité des patients. Le récepteur CXCR4 à la chimiokine CXCL12 est une cible thérapeutique attractive pour le traitement de la BPCO, car il participe à des processus pathologiques tels que la vascularisation, l'inflammation et le remodelage, en partie en orchestrant la migration des certaines cellules. Cibler CXCR4 pendant les exacerbations pourrait être d'un intérêt potentiel, mais les preuves précliniques soutenant un rôle bénéfique des antagonistes CXCR4 pour le traitement de la BPCO font défaut. Au sein du Centre de Recherche Cardio-Thoracique (INSERM U1045, équipe Remodelage bronchique), nous avons montré que les fibrocytes, une population rare de cellules de type fibroblaste produites par le stroma de la moelle osseuse, pourraient jouer un rôle clé dans la BPCO (projet soutenu en 2017 par le Fonds pour les Maladies Chroniques et valorisé par un article (Dupin et al., 2019) et une revue (Henrot et al., 2019)). En utilisant un modèle murin de BPCO, nous avons également récemment mis en évidence que les neutrophiles exprimant CXCR4 sont recrutés précocement lors des phases d'exacerbation. Cibler CXCR4 avec des injections quotidiennes de plerixafor (AMD3100), un antagoniste de CXCR4, améliore la fonction pulmonaire des souris selon un mécanisme inconnu jusqu'à présent. Dans ce projet, nous souhaitons explorer l'implication des neutrophiles exprimant CXCR4 dans la physiopathologie de la BPCO chez l'homme, et en particulier leur rôle potentiel de « guide » pour le recrutement d'autres cellules clés décisives dans la physiopathologie de la BPCO, telles que les fibrocytes et les lymphocytes T CD8⁺. Cette étude sera réalisée à l'aide d'échantillons de tissus pulmonaires provenant d'une cohorte locale (Fibrochir) et d'échantillons de sang provenant d'une cohorte nationale (COBRA). L'accomplissement de ce projet devrait permettre d'obtenir des données pré-cliniques soutenant la réalisation d'un essai clinique chez l'homme pour tester un antagoniste de CXCR4 dans le traitement de la BPCO.

THÉMATIQUE DU PROJET**MALADIES RESPIRATOIRES****ACTIONS DE VALORISATION****1 INNOVATION**

- Grâce au financement du Fonds, la porteuse du projet est lauréate d'un AAP de l'ANR dans la

catégorie "Jeunes Chercheurs Jeunes Chercheuses" au cours de l'aapp 2021 et obtient un financement d'un montant total de 266 000 €.

**1 PARTICIPATION À UN CONGRÈS**

- 1 poster présenté lors du congrès 20th ERS Lung Science Conference, 10-13 Mars 2022, Estoril, Portugal



1 STAGE de 6 mois par une étudiante en Master 2 MIMU de l'université de Bordeaux



FABIEN BEAUFILS



TITRE	Etude des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le remodelage du muscle lisse bronchique chez les enfants et adolescents atteints d'asthme sévère
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Dr. Fabien BEAUFILS
COMPOSANTE	Université de Bordeaux - Equipe remodelage bronchique du Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux (CRCTB), INSERM U1045, Service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires, CHU de Bordeaux
MOTS-CLÉS	Enfants ; adolescents ; asthme sévère ; remodelage bronchique ; mitochondrie ; muscle lisse bronchique ; autophagie ; mitophagie
FINANCEMENT	Accordé : 19 300 €
RÉSUMÉ	<p>L'asthme est un réel problème de santé publique. Il s'agit de la maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant. L'asthme sévère concerne environ 5% des enfants asthmatiques mais plus de la moitié des coûts de la maladie. De plus sa présence au cours de l'enfance est associée à des répercussions à l'âge adulte notamment en termes de persistance de la maladie et d'altération de la fonction respiratoire. Chez l'adulte, l'asthme sévère est caractérisé par un remodelage du muscle lisse bronchique (MLB) responsable d'un épaissement de la paroi bronchique. Chez l'enfant asthmatique sévère, ce remodelage est déjà présent mais plus hétérogène. Ce remodelage bronchique semble pourtant jouer un rôle déterminant dans l'histoire de la maladie puisqu'il est corrélé, comme chez l'adulte, à la sévérité de la maladie et au déclin de la fonction respiratoire. Si chez l'adulte asthmatique des mécanismes physiopathologiques de ce remodelage du MLB ont déjà été décrits, incluant une augmentation de l'autophagie et une augmentation mitochondrie-dépendante de la prolifération des cellules musculaires lisses bronchique (CMLB), les investigations chez l'enfant asthmatique restent excessivement rares. En effet, à ce jour, une seule étude a décrit le rôle potentiel de la mitochondrie dans la physiopathologie du remodelage du MLB chez le très jeune enfant asthmatique sévère (moins de 6 ans). Il n'existe donc aucune donnée disponible chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adolescent. Ce projet consiste donc à identifier des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le remodelage bronchique des enfants et des adolescents asthmatiques sévères, avec une attention particulière pour le rôle de la mitochondrie et de l'autophagie, ce qui permettrait d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles pour intervenir précocement dans le remodelage du MLB et ainsi modifier l'histoire naturelle de la maladie.</p>

THÉMATIQUE DU PROJET



**MALADIES
RESPIRATOIRES**

ACTIONS DE VALORISATION

**1 PUBLICATION SCIENTIFIQUE**

- "Bronchial remodeling-based latent class analysis predicts exacerbations in severe preschool wheezers",
Fayon M*, Beaufils F*, Esteves P, Campagnac M,
Maurat E, Michelet M, Siao-Him-Fa V, Lavrand F,
Simon G, Begueret H, Berger P.
Am J Respir Crit Care Med 2022 (IF 30.53).

MAÉVA ZYSMAN



TITRE	Etude des mécanismes menant au développement de l'emphysème dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) grâce à un modèle 3D d'alvéoles pulmonaires
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Dr. Maéva ZYSMAN
COMPOSANTE	Service de pneumologie du CHU Haut-Lévêque Bordeaux
MOTS-CLÉS	Poumon ; emphysème ; alvéole ; pneumocytes ; ingénierie tissulaire
FINANCEMENT	Accordé : 19 093,04 €

RÉSUMÉ

La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique fréquente et grave, principalement liée à l'usage prolongé du tabac. Elle est définie par une obstruction bronchique non réversible, entraînant un essoufflement croissant et des infections respiratoires répétées à l'origine d'un handicap respiratoire. Elle se complique souvent d'emphysème, qui correspond à une destruction des parois alvéolaires pulmonaires, dont la cause est encore mal comprise et pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif. Dans ce projet, nous proposons de construire un modèle 3D fiable et standardisé d'alvéoles pulmonaires (alvéolosphères), en reproduisant in vitro les contraintes mécaniques régissant l'organisation cellulaire in vivo. Pour ce faire, nous utiliserons des micropuits photopolymérisés dans un hydrogel pour y ensemer des cellules épithéliales (pneumocytes) et mésenchymateuses pulmonaires humaines et observer leur auto-organisation. Nous créerons ensuite un modèle d'emphysème en exposant les alvéolosphères (issues de patients avec ou sans emphysème) à différentes conditions : extrait de fumée de cigarette, culture en hypoxie. Nous pourrions également contrôler la taille des micropuits ainsi que leur rigidité, ce qui permettra de caractériser le rôle de l'environnement dans le développement de l'emphysème. Avec ce modèle, nous pourrions investiguer le rôle des fibrocytes, cellules d'origine monocyttaire et capables de réguler la formation de la matrice extracellulaire, dont nous connaissons déjà le rôle délétère dans l'atteinte bronchique de la BPCO dans le développement de l'emphysème.

THÉMATIQUE DU PROJET

**MALADIES
RESPIRATOIRES**

ACTIONS DE VALORISATION**3 INNOVATIONS**

- Partenariat industriel avec la société Alvéole
- Pratiques innovantes : développement organoïde
- Financement ANR obtenu grâce au soutien du Fonds

**PARTICIPATION À DES ÉVÈNEMENTS**

- Participations aux journées de l'université de Bordeaux

**2 ÉTUDIANTS AYANT BÉNÉFICIÉ D'UNE FORMATION INITIALE**

Un master 1 et un master 2

PAULINE ESTEVES



TITRE

Etude sur la dysfonction du Muscle Lisse Bronchique dans l'asthme

PORTEUR /
CONTRIBUTEUR

Pauline ESTEVES, post-doctorante

COMPOSANTE

Centre de Recherche Cardio Thoracique de Bordeaux, Unité INSERM 1045

MOTS-CLÉS

Asthme

FINANCEMENT

Accordé : 50 000 €

RÉSUMÉ

Le laboratoire a précédemment démontré un excès de biogenèse mitochondriale dans les cellules du MLB obtenues à partir de patients asthmatiques par rapport à celles obtenues chez des sujets témoins. De plus, des résultats récents obtenus par le responsable du présent projet ont montré l'existence d'une dysfonction des mitochondries du MLB d'asthmatiques avec un métabolisme accru des acides gras responsable de l'excès de prolifération des cellules du MLB d'asthmatiques. Cependant, le rôle de cette dysfonction mitochondriale n'a pour l'instant été étudié qu'au niveau de ses conséquences sur l'excès de prolifération des cellules du MLB d'asthmatiques. L'objectif de ce projet est d'explorer globalement les conséquences de la dysfonction mitochondriale du MLB dans l'asthme et notamment d'étudier la synthèse par le MLB de vésicules extracellulaires de communications afin de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques.

THÉMATIQUE DU PROJET



**MALADIES
RESPIRATOIRES**

ACTIONS DE VALORISATION

**1 PUBLICATION SCIENTIFIQUE**

- *Cell Reports* (impact factor : 9.995) "Asthmatic bronchial smooth muscle increases rhinovirus replication within the bronchial epithelium", Pauline Esteves, Benoit Allard, Alexis Celle, ..., Pierre-Olivier Girodet, Thomas Trian, Patrick Berger

**2 ÉVÈNEMENTS**

- Congrès European Respiratory Society 2021 comprenant une communication orale,
- Journée de Recherche Respiratoire 2021 (Brest)



2 STAGES créés dans le cadre du projet

PAULINE HENROT

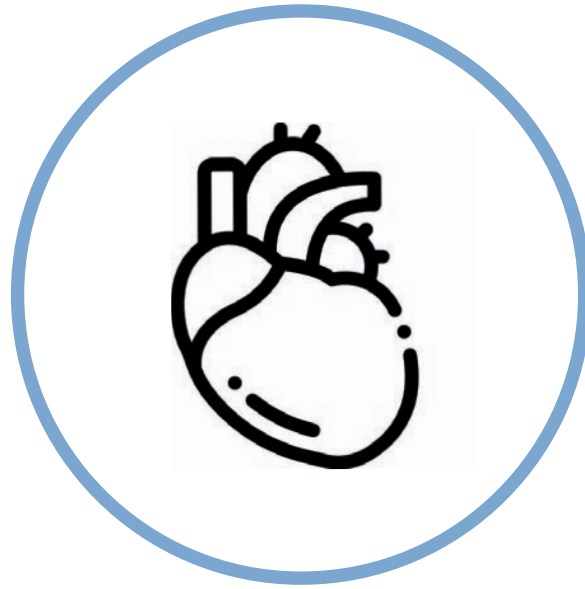


TITRE	Étude des populations cellulaires musculaires dans la sarcopénie des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Pauline HENROT
COMPOSANTE	Centre de Recherche Cardio Thoracique de Bordeaux, Unité INSERM 1045 et Plateforme Technologique d'Innovation Biomédicale (PTIB), CHU de Bordeaux
MOTS-CLÉS	Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), sarcopénie, fibrocytes, fibres musculaires, myocytes
FINANCEMENT	Accordé : 45 100 €
RÉSUMÉ	<p>La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est désormais bien identifiée comme enjeu majeur de santé publique, étant actuellement la troisième cause de mortalité dans le monde. Elle est considérée comme une maladie systémique à atteinte respiratoire prédominante et associée à de nombreuses comorbidités. Parmi celles-ci, l'atteinte musculaire, présente chez environ un tiers des patients, est associée à une mortalité jusqu'à 10 fois augmentée, et ce indépendamment de l'atteinte respiratoire. Cette atteinte se caractérise par une diminution de la force et du volume musculaire et est également appelée sarcopénie. Cependant, une telle atteinte est largement sous-diagnostiquée à l'heure actuelle. Il n'en existe par ailleurs pas de traitement spécifique : la seule intervention ayant montré son efficacité est le réentraînement à l'exercice dans le cadre d'une réadaptation respiratoire. Les mécanismes physiopathologiques en cause sont en effet très peu connus. Dans ce contexte, le rôle des différentes populations cellulaires musculaires, telles que les cellules satellites ou les cellules immunitaires, apparaît particulièrement intéressant à étudier. Dans ce projet, nous souhaiterions appliquer la technique innovante d'analyse transcriptomique globale sur cellule unique (single-cell RNAseq) sur des biopsies musculaires de patients BPCO sarcopéniques et non sarcopéniques, afin d'identifier de nouvelles populations cellulaires impliquées dans la survenue de la sarcopénie, dans le cadre du projet de recherche clinique MOTOR promu par le CHU de Bordeaux.</p>

THÉMATIQUE DU PROJET

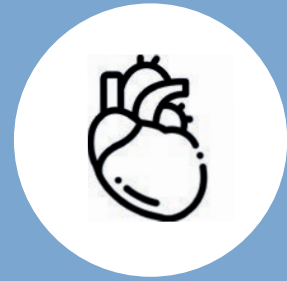


**MALADIES
RESPIRATOIRES**



CARDIOLOGIE

FONDS FGLMR-AVAD
POUR LES MALADIES CHRONIQUES



CARDIOLOGIE

Dr. Patricia REANT

Etude des relations entre dysfonction endothéliale, obstruction intra-ventriculaire et mort subite dans la cardiomyopathie hypertrophique : étude pilote « HCM-Vein ».

Hôpital Cardiologique Haut-Lévêque

Dr. Alice RECALDE - PhD et Fabien BRETTE

L'« Exchange Protein Activated by cAMP » (Epac), nouvelle cible thérapeutique dans la fibrillation atriale

université de Bordeaux INSERM U1045 - IHU-Liryc ; Université de Montpellier U1046 - CNRS UMR9214

Pr. Thierry COUFFINHAL et Dr. Olivier MANSIER

Hématopoïèse clonale chez les patients de la cohorte 3C : conséquences sur l'inflammation et la progression de l'athérome

INSERM U1034 - Biologie des Maladies Cardiovasculaires (BMC)

Laboratoire d'Hématologie, CHU de Bordeaux

PATRICIA RÉANT



TITRE	Etude des relations entre dysfonction endothéliale, obstruction intra-ventriculaire et mort subite dans la cardiomyopathie hypertrophique : étude pilote "HCM-Vein"
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Dr Patricia RÉANT
COMPOSANTE	Hôpital Cardiologique Haut-Lévêque
MOTS-CLÉS	Cardiomyopathie hypertrophique ; dysfonction endothéliale ; obstruction intra-ventriculaire ; échocardiographie d'effort ; pronostic rythmique ventriculaire
FINANCEMENT	Accordé : 18 195€ / Consommé : 10 018,35 €
RÉSUMÉ	<p>L'objectif principal de ce projet sera d'étudier la relation entre le degré de dysfonction endothéliale et d'anomalie du réseau veineux des membres inférieurs chez des patients porteurs de CMH symptomatiques (dyspnée ou douleur thoraciques d'effort) en regard du degré d'obstruction intra-VG de repos et/ou de l'obstruction provocable (=latente) à l'effort sur tapis de marche.</p> <p>L'objectif secondaire sera d'étudier la relation entre cette dysfonction endothéliale et veineuse et les marqueurs conventionnels de risque rythmique ventriculaire et donc de mort subite dans la CMH.</p>

THÉMATIQUE DU PROJET



CARDIOLOGIE

ALICE RECALDE



TITRE	L' « Exchange Protein Activated by cAMP » (Epac), nouvelle cible thérapeutique dans la fibrillation atriale
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Dr. Alice RECALDE - PhD et Fabien BRETTE
COMPOSANTE	université de Bordeaux INSERM U1045 - IHU-Liryc ; Université de Montpellier U1046 - CNRS UMR9214
MOTS-CLÉS	Fibrillation atriale ; cible thérapeutique ; mécanismes moléculaires ; calcium
FINANCEMENT	Alloué : 16 194.60 €

RÉSUMÉ

La fibrillation atriale (FA) résulte d'une activité électrique chaotique et d'une perte de fonction du tissu atrial qui provoque une contraction anarchique et asynchrone du myocarde, et est associée à un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux, d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque.

D'un point de vue clinique, la FA est une maladie évolutive dont on distingue 3 stades distincts. Elle est considérée comme paroxystique si elle se termine spontanément en moins de 7 jours, persistante si elle dure plus de 7 jours sans besoin de cardioversion électrique ou pharmacologique, et permanente en cas d'échec ou d'absence de tentative de restauration du rythme sinusal (European Heart Rhythm Association, 2010). Les études montrent que l'évolution d'une FA paroxystique vers un stade persistant progresse à un taux annuel de 5 à 15 %. La FA constitue de ce fait un problème de santé publique majeur qui doit être urgemment pris en compte.

Les thérapies actuelles sont basées sur des traitements anti-arythmiques et anticoagulants afin de prévenir la formation de thrombus et sur l'ablation par radiofréquence des zones arythmogènes, cependant souvent inefficaces dans les cas de FA persistante et permanente. En cas d'échec de ces traitements, un stimulateur cardiaque (pacemaker) est alors implanté, nécessitant une intervention invasive et un suivi régulier du patient. Les patients en FA persistante et permanente sont alors suivis tout au long de leur vie avec une surveillance biologique et médicale stricte afin de contrôler la pression artérielle, le risque de thrombose et le développement d'une insuffisance cardiaque. Ils sont ainsi réhospitalisés plus fréquemment que les patients pour lesquels l'ablation par radiofréquence est envisageable (représentant 3% des patients en FA) et requièrent une assistance médico-technique importante.

Dans ce contexte, l'objectif principal de ce projet de recherche est de mettre en évidence de nouvelles voies de signalisation impliquées dans la FA afin de définir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Un candidat en particulier a retenu notre attention, l'« exchange protein directly activated by cAMP » (Epac) jusqu'alors étudié essentiellement dans les pathologies ventriculaires. Au cours de ce projet, nous étudierons donc son lien avec la FA par une approche transversale (de la cellule à l'organisme vivant) et translationnelle (sur un modèle animal et des échantillons humains).

THÉMATIQUE DU PROJET**CARDIOLOGIE****ACTIONS DE VALORISATION****2 INNOVATIONS**

Grâce au financement du Fonds :

- 1 projet ANR PRC toujours en cours en collaboration avec Laurent Sallé à l'Université de Caen Normandie et Frank Lezoualc'h (Inserm) à l'Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires de Toulouse
- 1 projet de maturation toujours en cours avec la SATT de Toulouse et l'Inserm avec Frank Lezoualc'h

**4 PARTICIPATIONS À DES ÉVÈNEMENTS**

- 1 participation au "Printemps de la cardiologie" fin octobre 2020



- 1 intervention lors de l'Opération Déclic (communication grand public)
- 1 présentation de poster au congrès national annuel du "Printemps de la Cardiologie", fin juin 2022 "*Pharmacological activation of exchange protein directly activated by cAMP 1 (EPAC1) increases action potential duration in mouse atrial myocytes*"
- 1 présentation au congrès international "Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology" de la société Européenne de Cardiologie à Toledo en juin 2022, par Bastien Guillot



1 ÉTUDIANT AYANT BÉNÉFICIÉ D'UNE FORMATION INITIALE développée dans le cadre du projet

1 STAGE créée dans le cadre du projet

**THIERRY COUFFINHAL
OLIVIER MANSIER**


TITRE	Hématopoïèse clonale chez les patients de la cohorte 3C : conséquences sur l'inflammation et la progression de l'athérome
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Pr. Thierry COUFFINHAL et Dr. Olivier MANSIER
COMPOSANTE	INSERM U1034 - Biologie des Maladies Cardiovasculaires (BMC) Laboratoire d'Hématologie, CHU de Bordeaux
MOTS-CLÉS	Hématopoïèse clonale de signification indéterminée ; athérosclérose ; facteurs de risques cardiovasculaires ; inflammation
FINANCEMENT	Accordé : 14 734 €
RÉSUMÉ	<p>Les maladies cardiovasculaires (MCV) liées à l'athéro-thrombose sont la première cause de mortalité dans le monde. Différents facteurs de risques cardiovasculaires (FDRCV) sont clairement identifiés (hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie, obésité). Néanmoins, le vieillissement reste le plus puissant facteur de risque prédictif de la survenue des MCV indépendamment des autres facteurs. On sait par ailleurs qu'au cours du vieillissement, des mutations peuvent apparaître dans les cellules souches hématopoïétiques conduisant à une situation appelée hématopoïèse clonale de signification indéterminée ou CHIP. Les CHIP sont associées à un doublement du risque d'évènements cardiovasculaires. Des modèles animaux ont permis de montrer que les CHIP confèrent aux cellules hématopoïétiques (principalement les monocytes/macrophages) des propriétés pro-inflammatoires qui favorisent le développement d'athérosclérose. A ce jour, aucune étude n'a démontré la séquence physiopathologique suggérée par les différentes publications sur les CHIP. Nous souhaitons tirer parti de la cohorte des 3 Cités (3C) pour montrer que les CHIP induisent chez les patients une inflammation systémique de bas grade qui participe au développement d'athérosclérose et conduit in fine à la survenue d'évènements cardiovasculaires (ECV). En outre, cette cohorte sera la première à permettre d'étudier précisément l'interaction des CHIP avec les FDRCV traditionnels pour favoriser la survenue des ECV.</p>

THÉMATIQUE DU PROJET

CARDIOLOGIE
ACTIONS DE VALORISATION

3 PARTICIPATIONS À DES CONGRÈS

- 1 communication orale au congrès européen d'athérosclérose en mai 2022 (Milan, Olivier Mansier)
- 1 poster aux congrès de la Nouvelle Société Française d'Athérosclérose (juin 2022) et au congrès du Groupe Français d'Hémostase (Mélody Dufossée, étudiante en thèse)
- 1 communication orale au printemps de la cardiologie en juin 2022 (Mélody Dufossée)



NEUROLOGIE

FONDS FGLMR-AVAD
POUR LES MALADIES CHRONIQUES



NEUROLOGIE

Pr Gwendal LE MASSON, Philippe WIBART – Kinésithérapeute et Thomas REGINAULT – Kinésithérapeute
Mise en place, analyse et consolidation d'un nouveau protocole de prise en charge à domicile par Ventilation Non Invasive de patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)

Service de Neurologie, Responsable d'Unité du Centre de Référence de la Sclérose Latérale Amyotrophique – CHU Pellegrin- Bordeaux ; CHU de Bordeaux - Service de Réanimation Médicale, (Pellegrin)



GWENDAL LE MASSON

TITRE	Mise en place, analyse et consolidation d'un nouveau protocole de prise en charge à domicile par Ventilation Non Invasive de patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Pr Gwendal LE MASSON, Philippe WIBART – Kinésithérapeute et Thomas REGINAULT – Kinésithérapeute
COMPOSANTE	Service de Neurologie, Responsable d'Unité du Centre de Référence de la Sclérose Latérale Amyotrophique – CHU Pellegrin- Bordeaux ; CHU de Bordeaux - Service de Réanimation Médicale, (Pellegrin)
MOTS-CLÉS	Santé ; sclérose latérale amyotrophique ; SLA ; appareillage ; domicile ; prévention ; autonomie ; insuffisance res-piratoire chronique ; dispositif médical communiquant ; ventilation assistée ; accompagnement ; suivi à distance ; télémédecine ; télé-suivi ; plate-forme ; ergonomie ; collaboration pluridisciplinaire ; réseau ; évaluation des pra-tiques ; standardisation ; cahier des charges ; éducation thérapeutique ; information ; formation.
FINANCEMENT	Alloué : 13 739,90 €
RÉSUMÉ	<p>Le projet a pour but de mettre en place, analyser et stabiliser un nouveau protocole d'appareillage à domicile en VNI des patients SLA.</p> <p>Objectifs court terme : tester d'un point de vue strictement opérationnel la mise en pratique du protocole pour en valider la pertinence et le format.</p> <p>Objectifs long terme (projet global) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Meilleure adhésion au traitement - Augmentation de la durée du traitement - Augmentation de la durée de vie - Diminution du nombre d'hospitalisations

THÉMATIQUE DU PROJET



NEUROLOGIE



PÉDIATRIE

**FONDS FGLMR-AVAD
POUR LES MALADIES CHRONIQUES**



PÉDIATRIE

Dr. Astrid BOTTE et Dr. Thomas SAGARDOY

FORMA-TRACHEO-PED : Création et mise en place d'une formation inédite spécifique aux soins de trachéotomie et à la prise en charge globale de ces enfants trachéotomisés à destination des soignants et des aidants.

CHU de Bordeaux

**ASTRID BOTTE
THOMAS SAGARDOY**



TITRE	FORMA-TRACHEO-PED : Création et mise en place d'une formation inédite spécifique aux soins de trachéotomie et à la prise en charge globale de ces enfants trachéotomisés à destination des soignants et des aidants.
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Dr. Astrid BOTTE et Dr. Thomas SAGARDOY
COMPOSANTE	CHU de Bordeaux
MOTS-CLÉS	Trachéotomie ; enfant ; formation ; soignants ; aidants ; assistance médico-technique ; sécurité ; autonomie ; domicile ; éducation thérapeutique ; insuffisance respiratoire chronique ; collaboration multidisciplinaire ; prise en charge globale ; standardisation ; labellisation ; innovation pédagogique
FINANCEMENT	Accordé : 10 030 €
RÉSUMÉ	La nécessité de réaliser une trachéotomie est une situation rare, mais non exceptionnelle. La prise en charge et l'accompagnement des enfants porteurs de trachéotomie et de leurs familles représentent un véritable challenge « médico-socio-familial-éducatif et organisationnel ». Une trachéotomie chez l'enfant implique la réalisation quotidienne de soins spécifiques, et la nécessité de pouvoir effectuer des gestes rapides lors de situation d'urgence. Elle est souvent associée à la nécessité d'une ventilation discontinue et d'autres soins techniques (gastrostomie, mise en place d'orthèse, médicaments...). Elle impose la présence permanente d'une personne formée à ces soins techniques à proximité immédiate de l'enfant. La création et la mise en place de notre formation inédite, spécifique et standardisée sur des référentiels solides et une forte expérience de terrain, permettra une meilleure sécurité et qualité des soins pour les aidants et les soignants; cette formation renforcera la fluidité du parcours de soins et de vie des patients grâce à l'anticipation et la formation des différents acteurs laissant espérer une sortie de réanimation et ainsi un retour à domicile plus précoces.

THÉMATIQUE DU PROJET



PÉDIATRIE

ACTIONS DE VALORISATION



1 PREMIÈRE SESSION DE FORMATION
réalisée en juin 2022



DIABÉTOLOGIE

FONDS FGLMR-AVAD
POUR LES MALADIES CHRONIQUES



DIABÉTOLOGIE

Dr. Marie MONLUN, Pr. Patrick BLANCO et Pr. Vincent RIGALLEAU

Implication de l'inflammasome dans l'inflammation chronique observée chez les patients diabétiques de type 2

CHU de Bordeaux - Service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition ; CHU de Bordeaux - Service d'immunologie et d'immunogénétique ; université de Bordeaux - Laboratoire d'immunologie (CNRS, UMR - 5164 ImmunoConcEpT)

Dr. Xavier FIORAMONTI

Implication du système sérotoninergique central dans la régulation des hypoglycémies iatrogéniques

université de Bordeaux, Laboratoire NutriNeuro, UMR 1286 INRA

Dr. Amandine FERRIÈRE et Dr. Vanja SISIRAK

Exploration du rôle de la DNaseII3 dans la méta-inflammation associée à l'obésité et le diabète de type 2

université de Bordeaux - Laboratoire d'immunologie (CNRS, UMR - 5164 ImmunoConcEpT)

Pr. Pascal BARAT et Magali GIMENEZ

PRECADIAB : Evaluation de l'impact d'une intervention à domicile par une puéricultrice pour prévenir le déséquilibre du diabète à un an de sa découverte chez les enfants dont les parents sont en situation de précarité sociale

Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Hôpital des Enfants, CHU Bordeaux

MARIE MONLUN,
PATRICK BLANCO,
VINCENT RIGALLEAU



TITRE	Implication de l'inflammasome dans l'inflammation chronique observée chez les patients diabétiques de type 2
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Dr. Marie MONLUN, Pr. Patrick BLANCO et Pr. Vincent RIGALLEAU
COMPOSANTE	CHU de Bordeaux - Service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition ; CHU de Bordeaux - Service d'immunologie et d'immunogénétique ; université de Bordeaux - Laboratoire d'immunologie (CNRS, UMR - 5164 ImmunoConcEpT)
MOTS-CLÉS	Diabète de type 2 ; immuno-métabolisme ; cardio-vasculaire ; inflammation
FINANCEMENT	Alloué : 20 000 €
RÉSUMÉ	<p>Notre hypothèse est qu'une activation de l'inflammation dans les monocytes des patients DT2 via des composants/métabolites solubles participe à l'inflammation chronique de bas grade et à la survenue de complications spécifiques du diabète et de comorbidités et cela, de manière prématurée chez les patients diabétiques de type 2.</p> <p>L'objectif est de compléter nos résultats préliminaires et de caractériser les métabolites pro-inflammatoires circulants dans le sérum de nos patients. Pour ce faire nous souhaitons :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Augmenter le nombre de patients (N=40) et poursuivre les dosages de marqueurs inflammatoires. 2) Etablir des corrélations cliniques entre IBG et complications classiques (cardio-vasculaires, rétinopathie, néphropathie) et marqueurs de complications débutantes. 3) Caractériser les métabolites circulants activateurs de l'inflammasome et les tester purs en culture sur des monocytes sains afin de déterminer s'ils récapitulent l'activation observée. 4) Comprendre les voies d'activation et mettre en évidence les récepteurs spécifiques impliqués.

THÉMATIQUE DU PROJET



DIABÉTOLOGIE

ACTIONS DE VALORISATION



INSCRIPTION DU DIABÈTE DANS UN BREVET DÉJÀ DÉPOSÉ AU NIVEAU INTERNATIONAL (WIPO) :

"Biomarqueurs pour le diagnostic de maladies liées à une inflammation"



PARTICIPATION À 2 ÉVÈNEMENTS



1 ÉTUDIANT AYANT BÉNÉFICIÉ D'UNE FORMATION INITIALE

développée dans le cadre du projet

1 APPRENANT AYANT BÉNÉFICIÉ D'UNE FORMATION CONTINUE

développée dans le cadre du projet

XAVIER FIORAMONTI



TITRE	Implication du système sérotoninergique central dans la régulation des hypoglycémies iatrogéniques
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Dr. Xavier FIORAMONTI
COMPOSANTE	université de Bordeaux, Laboratoire NutriNeuro, UMR 1286 INRA
MOTS-CLÉS	Diabète ; Insulino-thérapie ; hypoglycémie ; cerveau ; sérotonine
FINANCEMENT	Alloué : 10 500 €
RÉSUMÉ	

Chez les patients souffrant de diabète de type 1 (DT1), l'insulinothérapie provoque comme effet indésirable majeur des hypoglycémies dites iatrogéniques. La fréquence importante des accidents hypoglycémiques chez les patients DT1 est d'autant plus néfaste que la réponse contre-régulatrice de celle-ci est altérée à la suite d'épisodes d'hypoglycémies dits récurrents.

Grâce à la présence de neurones particuliers dits sensibles au glucose, le cerveau est le principal organe ayant la capacité de détecter l'hypoglycémie et déclencher les réponses neuroendocrines adaptées (réponse dite contre-régulatrice). L'objectif général de ce projet est de mettre en évidence des réseaux neuronaux impliqués dans la détection cérébrale des hypoglycémies et de déterminer si l'activation de ceux-ci améliore la réponse contre-régulatrice de patients DT1 assujettis à des épisodes récurrents d'hypoglycémies.

À la lumière de données préliminaires obtenues au laboratoire et d'autres de la littérature, nous émettons l'hypothèse que les neurones sérotoninergiques (5-HT) du Raphé dorsal sont sensibles au glucose et que la modulation pharmacologique du système sérotoninergique améliore la contre-régulation à la suite de d'hypoglycémies récurrentes. Ainsi, les objectifs de ce projet de recherche seront de :

1. déterminer que les neurones 5-HT du Raphé dorsal sont sensibles au glucose et impliqués dans la régulation de la contre-régulation,
2. identifier les récepteurs sérotoninergiques impliqués dans la régulation de la contre-régulation afin d'améliorer celle-ci après hypoglycémies récurrentes.

Grâce à l'utilisation de techniques innovantes et de pointe telles que l'électrophysiologie, la pharmacogénétique, les clamps hypoglycémiques et l'analyse transcriptomique, ce projet de recherche préclinique réalisé sur des modèles rongeurs permettra de proposer une nouvelle stratégie thérapeutique potentiellement transférable à l'Homme afin d'améliorer la contre-régulation de patients DT1 assujettis à des épisodes récurrents d'hypoglycémie. L'avantage de focaliser notre travail sur le réseau sérotoninergique est qu'il est relativement bien caractérisé pharmacologiquement et qu'il offre de multiples possibilités de modulation par des agents déjà utilisés chez l'Homme.

Ce projet est en parfaite adéquation avec le thème de l'appel à projet du « Fonds sur les maladies chroniques nécessitant une assistance médico-technique » car il propose de développer un projet de diabétologie visant à proposer de nouvelles approches thérapeutiques améliorant les traitements et la qualité de vie des patients atteints de DT1 traités par insulino-thérapie. Ce projet est un nouveau projet développé au sein du laboratoire NutriNeuro par Xavier Fioramonti, un chercheur INRA nouvellement recruté au laboratoire. Ce projet s'appuie essentiellement sur l'expertise que X Fioramonti possède dans l'étude des mécanismes neuronaux impliqués dans la régulation de l'hypoglycémie, domaine dans lequel il a publié plusieurs articles dont 3 en premier auteur [1-3], obtenus plusieurs financements (JDRF postdoctoral and advanced postdoctoral grants 2007, 2009, prix SFD-ResMed 2013, prix SFD 2018, CIG NeuROSens Marie Curie 2011) et déposé un brevet (Patent n° EM 18754 1375 US).

THÉMATIQUE DU PROJET



DIABÉTOLOGIE

ACTIONS DE VALORISATION



1 PUBLICATION SCIENTIFIQUE

"The impact of insulin on the serotonergic system and consequences on diabetes-associated mood disorders" - Martin, H ; Bullich, S; Guiard, Fioramonti, X - Journal of Neuroendocrinology (Impact factor : 3.627) - Janvier 2021



8 COMMUNICATIONS OU CONGRÈS

- 1 communication orale grand public - Pint of sciences, 20 au 22 mai 2019 (Bordeaux)
- 1 communication orale d'Hugo MARTIN - Congress of Neuropsychopharmacology, 7 au 10 sept. 2019 (Copenhague, Danemark)



- 1 communication orale d'Hugo MARTIN - Synapse Day, 17 sept. 2019 (Bordeaux)
- 1 communication orale d'Hugo MARTIN - 49^{ème} Colloque de la Société Française de Neuroendocrinologie, 2 au 4 oct. 2019 (Tours)
- 1 poster d'Hugo MARTIN - Health and Biological Sciences Doctoral School Day, 19 mai au 8 juin 2019 (Bordeaux)
- 1 poster d'Hugo MARTIN - Neurocampus Day, 19 mai - 8 juin 2019 (Bordeaux)
- 1 poster d'Hugo MARTIN - Young Scientist Workshop of the European College of Neuropsychopharmacology, 7 au 10 Mars 2019 (Nice)
- 1 reportage prévu sur Arte/Xénius concernant le sucre et cerveau et notamment pour mettre en évidence le rôle de l'insuline dans le contrôle de réseaux neuronaux dont le réseau sérotonine impliqué dans la régulation des émotions



2 ÉTUDIANTS AYANT BÉNÉFICIÉ D'UNE FORMATION INITIALE

développée dans le cadre du projet

AMANDINE FERRIERE VANJA SISIRAK



TITRE	Exploration du rôle de la DNase1L3 dans la méta-inflammation associée à l'obésité et le diabète de type 2
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Amandine FERRIÈRE et Dr. Vanja SISIRAK
COMPOSANTE	université de Bordeaux - Laboratoire d'immunologie (CNRS, UMR – 5164 ImmunoConcEpT)
MOTS-CLÉS	Diabète de type 2 ; Syndrome métabolique ; Méta-inflammation ; DNase1L3
FINANCEMENT	Alloué : 19 313,79 €
RÉSUMÉ	<p>L'infiltration du tissu adipeux viscéral (VAT) par des cellules immunitaires joue un rôle crucial dans le développement de l'obésité et du diabète de type 2. En particulier, la polarisation des macrophages anti-inflammatoires M2 en macrophages pro-inflammatoires M1 dans le VAT joue un rôle majeur dans cette « méta-inflammation ».</p> <p>Récemment, l'équipe indienne du Dr GANGULY a montré que le recrutement et l'activation de cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDCs) dans le VAT de patients obèses étaient le facteur déclenchant de cet état pro-inflammatoire. Les self-ADN, libérés dans le VAT des sujets obèses, activeraient le toll-like receptor 9 (TLR9) dans les pDCs, conduisant à la production in situ d'interféron de type I (IFN-I), et à la polarisation pro-inflammatoire des macrophages.</p> <p>L'activation du système immunitaire inné dans le VAT des sujets obèses, via la reconnaissance de self-ADN extracellulaire par TLR9, est assez proche de celle observée dans certaines maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé. L'interféron de type 1 joue un rôle clé dans cette pathologie. Récemment, l'équipe du Dr Sisirak a montré l'implication d'une endonucléase, la DNase1L3, dans la régulation du niveau de self-ADN extracellulaires. Le déficit en DNase1L3 chez l'humain et la souris entraîne une accumulation de self-ADN systémique, et particulièrement de microparticules, et est responsable d'une auto-immunité aberrante très semblable sur le plan phénotypique au SLE.</p> <p>A ce jour, aucune étude n'a évalué le rôle de la DNase1L3 dans le syndrome métabolique lié à l'obésité.</p> <p>L'objectif de ce travail est d'étudier le rôle de la DNase1L3 dans la régulation des niveaux extracellulaires de self-ADN dans le VAT et d'évaluer si sa dérégulation joue un rôle dans l'inflammation du VAT des sujets obèses.</p>

THÉMATIQUE DU PROJET



DIABÉTOLOGIE

ACTIONS DE VALORISATION



1 INNOVATION

Développement du PrimeFlow RNA qui permet la détection d'ARN et de protéines par cytométrie en flux



1 PUBLICATION SCIENTIFIQUE

"The Role of Nucleases and Nucleic Acid Editing Enzymes in the Regulation of Self-Nucleic Acid Sensing" - Pauline Santa, Anne Garreau, Lee Serpas, Amandine Ferrière, Patrick Blanco, Chetna Soni and Vanja Sisirak - *Frontiers in immunology* (Impact factor : 7,561), 10.3389/fimmu.2021.629922



2 PRÉSENTATIONS DU PROJET

- organisation et présentation du projet au CHU de Bordeaux (service de nutrition et chirurgie bariatrique).
- présentation du projet dans une réunion TransbioMed



1 ÉTUDIANT AYANT BÉNÉFICIÉ D'UNE FORMATION INITIALE

développée dans le cadre du projet

1 APPRENANT AYANT BÉNÉFICIÉ D'UNE FORMATION CONTINUE

développée dans le cadre du projet

1 EMPLOI DE DOCTORANT créé dans le cadre de la réalisation du projet

**MAGALI GIMENEZ
PASCAL BARAT**

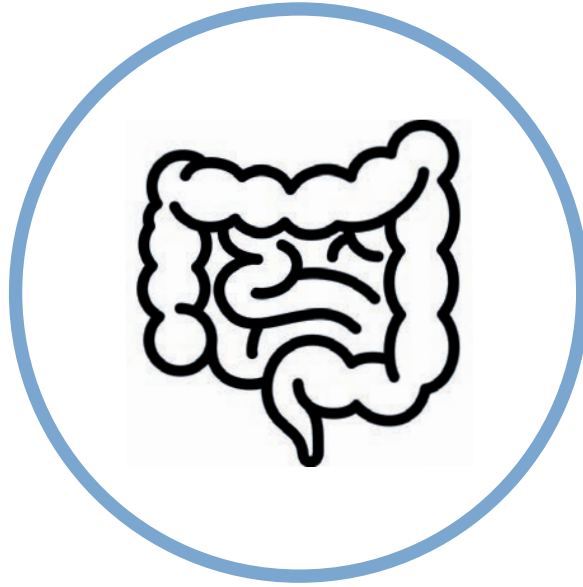


TITRE	PRECADIAB : Evaluation de l'impact d'une intervention à domicile par une puéricultrice pour prévenir le déséquilibre du diabète à un an de sa découverte chez les enfants dont les parents sont en situation de précarité sociale
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Pr. Pascal BARAT et Magali GIMENEZ
COMPOSANTE	Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Hôpital des Enfants, CHU Bordeaux
MOTS-CLÉS	Précarité socio-économique ; diabète de type 1 ; enfants ; équilibre métabolique ; intervention à domicile
FINANCEMENT	Accordé : 14 219 €
RÉSUMÉ	<p>Le diabète de type 1 de l'enfant est habituellement pris en charge par des équipes hospitalières composées de pédiatres, puéricultrices et diététiciens spécialisés. Les objectifs internationaux sont l'obtention d'une hémoglobine glyquée (HbA1c) inférieure à 7.5% associé à peu d'épisodes d'hypoglycémies et à la meilleure qualité de vie. Ces objectifs sont devenus réalistes grâce à la disponibilité et la prise en charge par la sécurité sociale de dispositifs techniques tels que les pompes à insuline et les capteurs de glucose. Ainsi, l'accompagnement thérapeutique des patients peut se faire au plus près de leurs besoins de chaque enfant.</p> <p>En 2016, nous avons constaté dans notre cohorte qu'un contexte de précarité, mesuré par l'index EPICES, était associé à une très mauvaise HbA1C. Le déséquilibre de diabète était repérable dès un an après la découverte et persistait malgré des interventions éducatives plus nombreuses.</p> <p>Nos compétences en éducation thérapeutique permettent aux familles en situation de précarité d'acquiescer lors de l'hospitalisation initiale des connaissances répondant aux objectifs sécuritaires fixés et adaptés à la prise en charge de leur enfant. Cependant, nous constatons des difficultés pour certaines familles à appliquer les connaissances acquises lors du retour à domicile.</p> <p>Ainsi, nous envisageons la mise en place d'une intervention coordonnée par une puéricultrice en ambulatoire, au domicile de l'enfant, pour soutenir les parents à la mise en œuvre des connaissances théoriques acquises à l'hôpital.</p>

THÉMATIQUE DU PROJET



DIABÉTOLOGIE



CHIRURGIE DIGESTIVE

FONDS FGLMR-AVAD
POUR LES MALADIES CHRONIQUES



CHIRURGIE DIGESTIVE

Jean-Philippe ADAM

Optimisation de l'état nutritionnel des patients opérés d'une chirurgie pancréatique dans un parcours patient spécifique dédié à la réhabilitation péri-opératoire intra et extra-hospitalière (PANCR «ERAS»)

Unité Hépatobiliaire – Service de chirurgie digestive – Centre Magellan – Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux



JEAN-PHILIPPE ADAM

TITRE **Optimisation de l'état nutritionnel des patients opérés d'une chirurgie pancréatique dans un parcours patient spécifique dédié à la réhabilitation péri-opératoire intra et extra-hospitalière (PANCR «ERAS»)**

PORTEUR / CONTRIBUTEUR Jean-Philippe ADAM

COMPOSANTE Unité Hépato-biliaire – Service de chirurgie digestive – Centre Magellan – Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

MOTS-CLÉS Chirurgie du pancréas ; cancer du pancréas ; dénutrition ; diabète ; pré-habilitation ; réhabilitation améliorée après chirurgie ; ville-hôpital

FINANCEMENT Accordé : 36 900 €

RÉSUMÉ L'incidence du recours à la chirurgie pancréatique progresse chaque année et représente plus de 3500 patients par an en France. Cette augmentation s'explique par une meilleure détection des lésions pré-cancéreuses, une progression constante de l'incidence du cancer du pancréas et une meilleure efficacité de la chimiothérapie amenant plus de patients vers une chirurgie curative. Malgré une centralisation de la prise en charge en centres "experts", la morbi-mortalité reste importante : 5% de mortalité et 50% de morbidité globale à 90 jours, avec une durée moyenne de séjour de 18 jours et un taux de réadmissions de 20% (étude nationale PMSI 2017). Cette chirurgie lourde et complexe est effectuée le plus souvent chez des patients fragilisés et dénutris. En effet, 80% des patients ont un cancer du pancréas responsable d'une altération de l'état général avec amaigrissement et d'une perte d'autonomie qui vont s'aggraver après la chirurgie et péjorer le pronostic en empêchant la réalisation de la chimiothérapie adjuvante.

Depuis l'avènement des programmes de réhabilitation précoce en chirurgie digestive, de nombreuses équipes internationales ont implémenté un programme de réhabilitation améliorée après chirurgie pancréatique avec des résultats encourageant : diminution de la gastroparésie, diminution de la morbidité globale, diminution de la durée de séjour, diminution des coûts hospitaliers sans surmortalité.

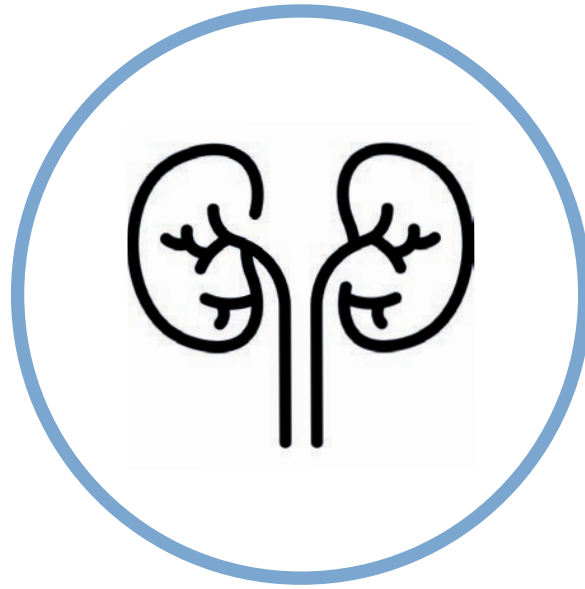
Un parcours patient spécifique innovant a été créé et développé pour les patients opérés d'une chirurgie du pancréas. Ce parcours intègre les recommandations internationales sur la réhabilitation après chirurgie pancréatique mais surtout une prise en charge nutritionnelle personnalisée péri-opératoire afin d'améliorer le statut nutritionnel des patients, de réduire la morbi-mortalité, de diminuer les durées de séjour et d'améliorer la récupération post-opératoire des patients. Cette prise en charge nutritionnelle spécifique est coordonnée par une diététicienne et dirigée en étroite collaboration avec les partenaires extra-hospitaliers indispensables à la réussite de la prise en charge complexe de ces patients.

Au sein de ce parcours, une consultation auprès d'une diététicienne coordinatrice dédiée a été créée afin d'améliorer le dépistage de la dénutrition et de définir les mesures correctives à apporter en accord avec l'équipe.

THÉMATIQUE DU PROJET



**CHIRURGIE
DIGESTIVE**



NÉPHROLOGIE

FONDS FGLMR-AVAD
POUR LES MALADIES CHRONIQUES



NÉPHROLOGIE

Pr Lionel COUZI

Immunothérapie cellulaire gamma-delta anti-cytomegalovirus après transplantation d'organe: Étude préclinique
université de Bordeaux, CNRS-UMR 5164 Immuno ConcEpT

Bertand CHAUVEAU

Apports diagnostique et physiopathologique de la spectrométrie de masse dans les lésions de la microcirculation en transplantation rénale : identification de biomarqueurs urinaires basée sur la protéomique rénale : étude TranSpec
CNRS-UMR 5164 Immuno ConcEpT



LIONEL COUZI

TITRE	Immunothérapie cellulaire gamma-delta anti-cytomegalovirus après transplantation d'organe: Étude préclinique
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Pr Lionel COUZI
COMPOSANTE	université de Bordeaux, CNRS-UMR 5164 Immuno ConcEpT
MOTS-CLÉS	Insuffisance rénale chronique terminale ; insuffisance respiratoire chronique ; insuffisance cardiaque terminale ; transplantation d'organes solides ; infections opportunistes ; cytomegalovirus
FINANCEMENT	Alloué : 17 038,22 €

RÉSUMÉ

Le meilleur traitement pour la plupart des maladies chroniques en phase terminale nécessitant une assistance médicale et technique comme la cardiomyopathie grave, la fibrose pulmonaire, la fibrose kystique et les maladies rénales en phase terminale, est la transplantation d'organes solides. Tous les receveurs d'une greffe d'organe présentent un risque accru d'infection opportuniste, l'infection à cytomegalovirus (CMV) étant la plus fréquente. L'infection à CMV est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez ces patients. Les receveurs de transplantations pulmonaires sont particulièrement à risque étant donné l'immunosuppression intense requise. Le traitement de l'infection ou de la maladie à CMV repose sur des thérapies antivirales, mais le contrôle à long terme du virus nécessite l'apparition d'une réponse immunitaire robuste spécifique au CMV chez les receveurs. Comme les médicaments antiviraux disponibles ne parviennent pas à prévenir ou à traiter efficacement l'infection et la maladie à CMV dans un nombre important de cas, le transfert adoptif des cellules T CD4+ et CD8+ spécifiques du CMV a été étudié comme alternative chez les receveurs de transplantations de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, cette approche est actuellement limitée chez les receveurs de transplantations d'organes solides et suscite de l'intérêt pour des immunothérapies cellulaires alternatives. Il est important de noter qu'une expansion massive des lymphocytes T non conventionnels $\gamma\delta$ se produit après une infection à CMV chez les receveurs d'une greffe d'organe solide. Ces lymphocytes T $\gamma\delta$ induits par le CMV sont capables de tuer les cellules infectées par le CMV et d'inhiber la réplication du CMV in vitro. De plus, le rôle protecteur in vivo de ces cellules contre le CMV a été observé dans plusieurs études chez la souris et confirmé chez l'homme. Dans l'ensemble, ces données démontrent l'importance des lymphocytes T $\gamma\delta$ dans la réponse immunitaire anti-CMV et plaident en faveur de leur utilisation en thérapie adoptive pour prévenir ou traiter l'infection et la maladie CMV. L'objectif de cette étude est donc de réaliser une étude préclinique d'immunothérapie basée sur des lymphocytes T $\gamma\delta$ pour prévenir et traiter l'infection à CMV chez les greffés d'organes solides.

THÉMATIQUE DU PROJET**NÉPHROLOGIE****ACTIONS DE VALORISATION****1 INNOVATION**

Pratiques innovantes : Immunothérapie cellulaire

**2 PUBLICATIONS**

- "Characterization of a Unique $\gamma\delta$ T-Cell Subset as a Specific Marker of Cytomegalovirus Infection Severity"
Journal of Infectious diseases (Impact factor : 5.022),
DOI: 10.1093/infdis/jiaa400

- "Understanding human $\gamma\delta$ T cell biology toward a better management of cytomegalovirus infection"
Immunological Reviews (Impact factor : 12.988),
DOI: 10.1111/imr.12922

**2 ÉVÈNEMENTS**

- 1 intervention et 1 communication à la Société Francophone de Transplantation de Bordeaux en décembre 2019 (sur les premières données)

**2 ÉTUDIANTS AYANT BÉNÉFICIÉ D'UNE FORMATION INITIALE**

développée dans le cadre du projet

1 STAGE créé dans le cadre du projet

BERTRAND CHAUVEAU



TITRE	Apports diagnostique et physiopathologique de la spectrométrie de masse dans les lésions de la microcirculation en transplantation rénale : identification de biomarqueurs urinaires basée sur la protéomique rénale : étude TranSpec
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Bertrand CHAUVEAU
COMPOSANTE	CNRS-UMR 5164 Immuno ConcEpT
MOTS-CLÉS	Inflammation de la microcirculation ; rejet humoral ; transplantation rénale ; protéomique tissulaire ; protéomique urinaire ; spectrométrie de masse
FINANCEMENT	Accordé : 19 992,48€

RÉSUMÉ

La transplantation d'organe solide reste le meilleur traitement pour la plupart des maladies chroniques au stade terminal qui nécessitent une assistance médicale et technique, et notamment l'insuffisance rénale chronique terminale. En France, environ 3 600 patients ont bénéficié d'une transplantation rénale sur l'année 2018, pour un total de 41 000 patients transplantés rénaux et porteurs d'un greffon fonctionnel. Malgré ces chiffres, le nombre de patients en attente d'un greffe rénale s'accroît, estimé à 15 000 patients au 1er janvier 2019. La survie des greffons fonctionnels apparaît alors fondamentale. Là où les progrès dans les thérapies immunosuppressives ont permis l'amélioration de la survie à court terme des greffons, leur survie à long terme ne s'est pas proportionnellement améliorée. En cause, le rejet humoral est actuellement la principale cause de perte du greffon en transplantation rénale, imputable dans près de deux tiers des cas de perte de greffon. Le diagnostic de rejet humoral est porté aux moyens de critères histologiques (inflammation de la microcirculation sur biopsie), qui manquent encore de reproductibilité, et biologique (recherche d'anticorps sériques dirigés contre le donneur ou DSA), qui manque encore d'exhaustivité. Dans une étude antérieure nous avons confirmé l'intérêt de l'analyse protéomique tissulaire par spectrométrie de masse dans la caractérisation du protéome glomérulaire au cours du rejet humoral avec DSA anti-HLA sur des biopsies de greffon rénal fixées. Nous avons identifié un profil de 50 protéines impliquées dans le mécanisme humoral glomérulaire, en concordance avec les analyses transcriptomiques de la littérature. L'objectif actuel est d'étendre la caractérisation protéique aux autres phénotypes d'inflammation de la microcirculation du greffon (rejet humoral avec DSA non anti-HLA, rejet microvasculaire sans anticorps NK-médié), et de déterminer leurs signatures spécifiques, à partir de biopsies de greffon mais également des échantillons urinaires de mêmes patients. Nous prévoyons d'analyser par spectrométrie de masse 30 patients avec inflammation de la microcirculation de leur greffon et 43 cas de diagnostics différentiels variés. Déterminer de telles signatures permettrait d'établir un outil diagnostique moléculaire, adaptable en clinique, potentiellement non invasif (prélèvement urinaire), et l'identification de voies de signalisation avec potentiel recours thérapeutique spécifique.

THÉMATIQUE DU PROJET**NÉPHROLOGIE**



GÉRIATRIE

FONDS FGLMR-AVAD
POUR LES MALADIES CHRONIQUES



GÉRIATRIE

Pr. Isabelle BOURDEL-MARCHASSON, Dr. Élise THIEL et Dr. Frédéric VILLEGA

Efficacité de l'Art-Thérapie en Gériatrie

CHU de Bordeaux, en partenariat avec l'association *Le Dire Autrement*

ISABELLE BOURDEL-MARCHASSON
ÉLISE THIEL
FRÉDÉRIC VILLEGA



TITRE	Efficacité de l'Art-Thérapie en Gériatrie
PORTEUR / CONTRIBUTEUR	Pr. Isabelle BOURDEL-MARCHASSON, Dr. Élise THIEL et Dr. Frédéric VILLEGA
COMPOSANTE	CHU de Bordeaux, en partenariat avec l'association <i>Le Dire Autrement</i>
MOTS-CLÉS	Art-thérapie moderne ; affections gériatriques ; estime de soi
FINANCEMENT	Accordé : 19 386 €
RÉSUMÉ	<p>Il s'agit d'un projet de recherche clinique sur 12 mois, basé sur une méthodologie scientifique robuste dans 2 institutions distinctes Ehpad Terre-Nègre (propriété de la ville de Bordeaux) et Ehpad du CHU de Bordeaux. Les art-thérapeutes interviendront 1 fois par semaine sur ces 2 sites pour y mener des séances d'art-plastiques (durée 1h30) pour 12 groupes de 5 personnes soit 60 patients au total. L'art-thérapeute s'adaptera à chacun, envisageant la personne dans sa globalité, sur les plans physique, psychique et social. Le travail s'appuiera sur une fiche d'observation remplie à la fin de chaque séance. Ces fiches seront la mémoire de ce qui s'est passé et permettront d'envisager les séances futures en fonction des outils d'évaluation préalablement élaborés. La prise en charge en groupe en art-thérapie peut être indiquée pour des personnes âgées qui vivent en collectivité. Elle est indiquée pour favoriser les échanges entre les personnes (qualité, nature, contenu), le respect, l'entraide, l'acquisition d'un rôle social et enfin une disponibilité relationnelle. Elle n'est pas indiquée lorsqu'elle risque de ne pas valoriser l'individualité de la personne, de faire apparaître une pensée de groupe, d'empêcher de cibler des objectifs individuels.</p> <p>L'art-thérapie a un rôle préventif pour accompagner les personnes souffrant de maladies chroniques dans les phases du vieillissement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Au risque de dépression par pertes des liens socio-familiaux : l'art-thérapie répond par un projet de vie basé sur les goûts et les envies du patient. - Au risque de dépendance à autrui pour les personnes âgées en institution ou au domicile (risque de repli sur soi, de perte de la saveur de vivre), l'Art-thérapie permet de prévenir la perte d'autonomie par une stimulation globale.

THÉMATIQUE DU PROJET



GÉRIATRIE

ACTIONS DE VALORISATION



1 INNOVATION

Utilisation de l'art au bénéfice du soin dans le cadre d'une pratique sur prescription et encadrement médical



3 ACTIONS DE DIFFUSION DU SAVOIR

- Inauguration de la Maison des Arts et des Art-thérapeutes d'Aquitaine (MAATA) en présence des représentants institutionnels
- Intervention à l'Ehpad Terre Nègre et au CHU de Bordeaux (2 fois 3h par semaine pendant 14 mois)
- 3 articles de presse en lien avec le projet



3 PERSONNES ASSOCIÉS AU PROJET

- 1 attaché de recherche clinique DRCi au CHU de Bordeaux
- 2 art-thérapeutes diplômés de la faculté de médecine

FONDS FGLMR-AVAD

POUR LES MALADIES CHRONIQUES

CONTACTS

Adrien LE LÉON

Fondation Bordeaux Université
Directeur Adjoint Projet Mécénat – Chargé de projet de la Business Unit Eiffel
Tél. +33 (0)6 27 04 04 82

www.fondation.univ-bordeaux.fr/projet/fonds-maladies-chroniques

Émeric PIVIDORI

AVAD
Président
emeric.pividori@avad.fr
Tél. +33 (0)5 56 99 32 32

André TAYTARD

Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires (FGLMR)
Président
contact@fglmr.org
Tél. +33 (0)5 56 99 58 68



166 cours de l'Argonne - 33000 Bordeaux - FRANCE
T 33 (0)5 64 31 14 75

fondation.univ-bordeaux.fr

