

LA LETTRE DU Souffle

N°77
FÉVRIER
2015

P 2-8 Notre dossier Recherche

La Recherche au sein de la Fondation du Souffle

p3 Projet de Recherche N°1 par Mme Morgane Didier

p4 Projet de Recherche N°2 par le Pr Isabella Annesi-Maesano

p5 Projet de Recherche N°3 par M. Samuel Vergès

p6 Projet de Recherche N°4 par le Pr Abdellatif Tazi

p7 Projet de Recherche N°5 par le Dr Sylvie Gazeri

p8 Projet de Recherche N°6 par le Pr Vincent Cottin

Financer la Recherche respiratoire : une responsabilité face à l'avenir.

Pourquoi financer la Recherche ?

Il n'est pas utile de disserter sur cette question : sans recherche, pas de progrès, pas de conscience, pas d'avenir. Pourquoi financer la Recherche respiratoire ? Pour les mêmes raisons, bien entendu, et parce que les maladies respiratoires représentent l'une des grandes menaces qui pèsent sur notre santé. Ainsi, comme de nombreuses disciplines médicales l'ont fait dans leur domaine, la pneumologie a de tout temps consacré de nombreux efforts et d'importantes ressources au financement de la Recherche respiratoire. Pourquoi est-ce à des institutions comme la Fondation du Souffle et le Fonds de Dotation Recherche en Santé Respiratoire, et par extension aux structures professionnelles et associatives dont elles font converger les efforts de financer la recherche respiratoire ? Principalement pour deux raisons.

La première de ces raisons est l'inadéquation qui existe, dans notre société, entre les besoins d'une Recherche inventive et performante et les moyens qu'il est possible de lui consacrer. Les appels d'offres de l'Agence Nationale de la Recherche dans le domaine de la santé financent moins de 15 % des dossiers qui leurs sont soumis. Les contrats doctoraux du Ministère de l'Éducation Supérieure et de la Recherche

ne permettent qu'à une fraction des étudiants souhaitant faire une thèse d'université après leur Master 2 de le faire en toute sérénité. Et l'énumération pourrait continuer. Il est donc naturel qu'une discipline se dote des moyens de pallier ce déséquilibre. La seconde raison tient à ce que personne n'est mieux placé que des pneumologues et des « chercheurs respiratoires » pour identifier les projets de Recherche pertinents et donc à soutenir, qu'il s'agisse de questions cliniques ou de sujets fondamentaux. Il importe de souligner qu'en concédant un avantage fiscal important aux donateurs et subventionnaires des Fondations et Fonds de Dotation, l'État reconnaît explicitement leur légitimité pleine et entière parmi les acteurs de la Recherche médicale et scientifique.

Dans ce contexte, la Fondation du Souffle et le Fonds de Dotation Recherche en Santé Respiratoires sont des outils fondamentaux pour la pneumologie. Leur dynamique unitaire et unificatrice (conseil scientifique commun, appels d'offres communs) est, et sera de plus en plus, un atout pour la Recherche respiratoire.

Les chercheurs ont besoin de vous. Merci à toutes et tous de l'intérêt que vous leur portez, et du soutien que vous leur apportez.

Pr Thomas Similowski

Président du Conseil Scientifique
Commun Fondation du Souffle -
Fonds de Dotation Recherche
en Santé Respiratoire



La Recherche au sein de la Fondation du Souffle et le Conseil Scientifique

Le soutien à la Recherche est l'une des trois missions fondamentales de la Fondation du Souffle. Depuis 2013, la Fondation mène dans ce domaine son action pour la Recherche de concert avec le Fonds de dotation Recherche en Santé Respiratoire (FRSR) qui en est, avec le Comité National contre les Maladies Respiratoires (CNMR), l'un des fondateurs. Cette action pour la Recherche passe par un conseil scientifique commun composé de 20 membres particulièrement qualifiés, et des appels d'offres également communs.

Les appels d'offres communs Fondation du Souffle - Fonds de Dotation Recherche en Santé Respiratoire sont désormais les seuls appels d'offres institutionnels nationaux en pneumologie. Ils prennent le relais, en les unifiant, des appels d'offres antérieurement lancés par diverses institutions de la pneumologie, au premier plan desquelles (mais pas exclusivement) la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), l'ANTADIR, le Collège des Enseignants de Pneumologie, Pneumologie Développement, et bien sur le CNMR. Depuis 1970, celui-ci a contribué au financement plus de 600 travaux de Recherche médicale en Pneumologie, grâce au soutien des donateurs.

La Fondation du Souffle et le FRSR lancent au moins deux appels d'offres par an.

Un premier appel d'offres est lancé au printemps de chaque année, intitulé « formation par la Recherche » et destiné à subventionner des masters 2, des thèses d'université, des séjours postdoctoraux et de mobilité (la bourse de mobilité du Collège des Enseignants de Pneumologie est intégrée à cet appel d'offre). Cet appel d'offres représente une contribution fondamentale de la pneumologie à la formation scientifique des jeunes pneumologues.

Un second appel d'offres intitulé « soutien à la Recherche » est lancé à l'automne.

D'autres appels d'offres, thématiques, sont possibles en fonction des ressources financières disponibles. Ainsi, grâce à des subventions fléchées, le FRSR a lancé en 2010 un appel d'offres « Environnement et Santé Respiratoire » et de 2010 à 2012 trois appels d'offres « Nanoparticules et Santé Respiratoire », et la

Fondation du Souffle a lancé en 2010 un appel d'offres thématique « maladies pulmonaires rares » ciblé sur la lymphangioléiomyomatose (LAM). L'évaluation des projets reçus après la publication des appels d'offres est très rigoureuse. Chaque projet reçu est confié pour gestion à un membre du Conseil Scientifique (rapporteur), qui en demande l'évaluation à au moins 2 experts extérieurs (systématiquement 3 pour les subventions supérieures à 50 000€). Les évaluations externes et les rapports internes constituent le socle des délibérations des jurys « ad hoc » constitués pour chaque appel d'offres. Ces délibérations donnent lieu à un « palmarès » comprenant une liste « rang utile » et une liste « complémentaire » que le conseil scientifique propose aux conseils d'Administration pour financement en fonction des ressources allouées à chaque appel d'offres. Les Conseils d'Administration n'interviennent en aucun cas dans la sélection scientifique des projets, permettant l'attribution des fonds en toute transparence, uniquement en fonction de la qualité des projets.

Une fois un financement alloué à un projet, celui-ci fait l'objet d'un suivi par le Conseil Scientifique. Un rapport « d'installation » à 6 mois est exigé, puis un rapport à un an qui peut être soit un rapport d'étape soit un rapport final. Par convention, la Fondation du Souffle et le Fonds de Dotation se réservent la possibilité d'exiger le remboursement des sommes perçues si le suivi de projet n'est pas considéré comme satisfaisant.

En fin de projet, les lauréats reçoivent une lettre de clôture attestant de l'accomplissement de leurs obligations. Ils doivent mentionner le soutien de la Fondation et du Fonds de Dotation sur l'ensemble des documents produits grâce aux financements reçus (articles, mémoires, thèses, communications). Il est très important de souligner que les subventionnaires des appels d'offres (institutions pneumologiques ou partenaires privés) sont associés de façon personnalisée à des projets clairement identifiés.

Retrouvez tous les détails sur le soutien à la Recherche de la Fondation du Souffle sur le site Internet :

<http://www.lesouffle.org>

Rien de mieux pour illustrer l'intérêt de financer la Recherche que de donner des exemples de travaux réalisés ou en cours. Nous avons choisi de vous présenter 6 projets de Recherche qui ont bénéficié d'une subvention ou d'une bourse de Recherche. Résumé des projets, résultats, applications concrètes... La parole aux chercheurs !



Questions à Mme Morgane Didier
Hypoxie & Poumon, Unité F.de Recherche et de Santé, Médecine et Biologie Humaine (SMBH), Paris 13, Bobigny

Projet de Recherche subventionné N°1

“ Effet de l'hypoxie intermittente chronique sur la fibrose pulmonaire idiopathique induite par la bléomycine chez la souris ”

Un projet qui peut conduire à une amélioration dans la prise en charge de patients atteints de fibrose pulmonaire

Pouvez-vous nous faire un résumé de votre projet ?

Mon projet de Master 2 visait à identifier un éventuel effet aggravant sur la fibrose pulmonaire idiopathique ou FPI -maladie rare mais au pronostic sombre- des épisodes répétés de baisse de l'oxygène dans le sang (hypoxie) survenant de façon intermittente qui caractérisent le syndrome d'apnées du sommeil (SAOS).

Quels étaient les objectifs de ce projet ?

L'idée était de tester sur un modèle animal notre hypothèse de départ, à savoir que l'hypoxie intermittente induite par le SAOS pourrait aggraver la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Plusieurs études récentes, notamment américaines, ainsi que l'étude française de cohorte COFI coordonnée par le Pr Dominique Valeyre ont en effet montré qu'il existe un fort taux de SAOS chez les patients ayant une FPI et cela dès le diagnostic de cette maladie. Il est important de savoir

si le SAOS peut aggraver le phénomène de fibrose pulmonaire car il existe un traitement efficace du syndrome d'apnées du sommeil, la ventilation nocturne en pression positive continue.

Quels sont vos résultats après un an de recherche ?

Nous avons montré grâce à un modèle animal que les souris souffrant d'une fibrose pulmonaire provoquée par une injection de bléomycine et exposées à de l'hypoxie intermittente avaient une fibrose plus sévère que celles n'ayant pas été exposées à l'hypoxie. Le laboratoire au sein duquel j'ai travaillé, va poursuivre ce travail de Recherche, afin de décrire les mécanismes impliqués dans ce phénomène. C'est un projet à long terme.

Quelles pourraient être les applications pratiques ?

Dans un second temps, il sera important d'étudier chez les patients atteints de FPI, l'impact d'un dépistage plus systématique du SAOS et du traitement des apnées sur l'évolution de la fibrose. Cela n'est pas négligeable car aujourd'hui, nous sommes encore, bien souvent, assez démunis en matière de traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Projet développé suite à l'appel d'offres du Fonds de dotation Recherche en Santé Respiratoire (FRSR) 2013

Projet de Recherche subventionné N°2



Questions au Pr Isabella Annesi-Maesano
Equipe EPAR, UMR 1136 Inserm
Université Paris 6 Pierre et Marie Curie

“ Prévention de l’allergie par l’allaitement : mécanismes, épidémiologie et implications pour la prévention primaire ”

Ce travail cherche notamment à savoir si la présence d’aéroallergènes dans le lait maternel participe au développement des allergies et de l’asthme chez les enfants allaités.

En quoi consiste votre projet ?

Nous travaillons sur la prévention des allergies par l’allaitement maternel. Les données actuelles sont contradictoires sur la protection que peut conférer l’allaitement. On sait que cela dépend fortement du statut allergique du père et de la mère et que le poids génétique prime éventuellement sur la protection donnée par l’allaitement. La durée de l’allaitement a aussi un rôle. Dans notre étude, nous émettons une autre hypothèse qui pourrait expliquer ces données discordantes : la prévention pourrait dépendre du contenu du lait.

Quels sont ses objectifs ?

Le but est d’expliquer pourquoi l’allaitement maternel dans certains cas prévient l’asthme et les allergies chez l’enfant et dans d’autres peut induire un risque allergique chez l’enfant. Nous cherchons à savoir si le lait maternel participe de façon active au développement de l’asthme et des allergies. Pour cela, nous avons cherché s’il y avait des aéroallergènes, des aller-

gènes inhalés, notamment des acariens, dans le lait maternel. Nous avons trouvé une quantité significative de ces allergènes dans le lait. Il nous reste maintenant à savoir si la présence de ces aéroallergènes dans le lait a un effet sur le développement de l’asthme et des allergies chez les enfants allaités. Notre travail poursuit un autre objectif : savoir si d’autres composants dans le lait maternel notamment certaines protéines, modifient la présence d’aéroallergènes.

Que pourrait apporter cette étude en termes de prévention de l’asthme et des allergies ?

Les résultats obtenus pourraient induire des modifications dans l’allaitement. Si on démontre que le contenu du lait maternel protège des allergies chez l’enfant, on pourra être amenés à enrichir les laits artificiels avec certains composants au rôle protecteur. Si on montre que cela peut induire des allergies, il faudra bien faire l’analyse du lait maternel et aussi des laits artificiels pour savoir s’il y a un risque d’allergie.

Projet développé suite à l’appel d’offres du Fonds de Dotation Recherche en Santé Respiratoire (FRSR) thématique « environnement » de 2010

Projet de Recherche subventionné N°3



Credit: Begouen / Inserm

Questions à M. Samuel Vergès
Chargé de recherche INSERM,
Laboratoire Hypoxie PhysioPathologie (UJF/INSERM)

“ Altérations cérébrales à l’effort chez les patients atteints de syndrome d’apnées du sommeil ”

Le Syndrome d’apnées du sommeil : étude d’impact sur le fonctionnement cérébral

En quoi consiste votre projet ?

Ce projet s’intéresse au Syndrome d’apnées du sommeil (SAOS), maladie respiratoire dont on découvre de plus en plus de conséquences sur l’organisme tout entier. Dans notre laboratoire de recherche à Grenoble nous avons bien montré par exemple ses conséquences cardio-vasculaires et métaboliques. Il nous reste à franchir une nouvelle étape dans la compréhension de cette maladie : mieux comprendre en quoi ce SAOS peut avoir un impact cérébral. Et c’est donc notre objet de Recherche. Nous menons cette étude depuis 2013 sur des patients nouvellement diagnostiqués SAOS et pas encore traités par Pression Positive Continue (PPC). Nous espérons la finir fin 2015.

Quels sont vos objectifs ?

Des IRM du cerveau ont montré des anomalies de structures, on suspecte donc que le SAOS altère certaines fonctions cérébrales. On cherche à savoir si certaines altérations cérébrales pourraient expliquer la fatigabilité, les difficultés à faire des efforts physiques chez les patients souffrant

de SAOS. Le cerveau chez ces patients a-t-il une capacité intacte à commander les muscles? Le cerveau montre-t-il des signes de fatigue lorsque l’effort fourni par ces patients est plus intense? Le premier objectif de cette étude est donc de voir si le SAOS est associé à une altération des fonctions cérébrales au repos et à l’effort. Cette étude est possible car nous sommes capables de mesurer de façon objective les réponses et la fatigue cérébrales à l’effort avec deux techniques non invasives : la stimulation magnétique transcrânienne, qui nous permet de stimuler de façon artificielle le cerveau, et la NIRS, examen qui nous permet de mesurer l’activité et l’oxygénation cérébrale. Cela nous permet d’observer comment le cerveau répond à un effort physique. Le deuxième objectif est de savoir si ces éventuelles altérations sont réversibles avec le traitement par PPC. C’est une très forte question : si ces altérations sont non réversibles, cela ajoute un niveau de gravité supplémentaire à cette maladie.

Concrètement, que peut-on en attendre ?

Si ces anomalies cérébrales ne sont pas réversibles par PPC, comme cela est potentiellement le cas pour certaines autres anomalies liées à cette pathologie, il faudra réfléchir à une prise en charge complémentaire, par l’activité physique par exemple.

Projet développé suite à l’appel d’offres commun SR 2013

Projet de Recherche subventionné N°4



Questions au Pr Abdellatif Tazi
Coordonnateur du centre national de référence de l'histiocytose Langerhansienne, Service de pneumologie de l'hôpital Saint-Louis (Paris)

“ Enquête épidémiologique sur la prévalence et le pronostic de l'histiocytose Langerhansienne pulmonaire de l'adulte en France ”

Un projet pour améliorer la prise en charge des patients atteints de cette maladie rare grâce à une sensibilisation des médecins et des spécialistes

En quoi consiste votre projet ?

Il s'agit d'une enquête épidémiologique sur la prévalence d'une maladie rare, l'histiocytose Langerhansienne pulmonaire de l'adulte. Cette maladie touche le sujet jeune, fumeur, avec un pic de fréquence entre 20 et 40 ans. En dehors de la transplantation pulmonaire (et d'un protocole expérimental en cours dans le centre depuis 2012), il n'y a pas de traitement médicamenteux qui ait fait la preuve de son efficacité dans l'atteinte pulmonaire de cette maladie. Nous avons très peu de données sur sa fréquence, notamment en France, et nous n'avons pas non plus une bonne vision de son pronostic, notamment de la mortalité. En 2008, nous avons envoyé, au nom du centre de référence, un questionnaire aux pneumologues (de toutes formes d'exercice) via la Fédération Française de Pneumologie afin qu'ils nous signalent les cas d'histiocytose pulmonaire vus entre 1998 et 2008. 507 cas ont été

déclarés (chiffre non exhaustif). Nous allons réaliser une enquête rétrospective à partir de cette enquête. Après avoir vérifié que ce sont bien des cas d'histiocytose pulmonaire, nous recueillerons un certain nombre de données.

Quels sont ses objectifs ?

Les objectifs sont de mieux appréhender la prévalence globale de cette maladie, mieux décrire son mode de découverte et ses formes de présentation. C'est aussi l'occasion d'avoir des informations sur l'approche diagnostique (biopsie pulmonaire ou pas ?) et la prise en charge par des praticiens ayant différentes formes d'exercices (CHU, Hôpital Général, activité libérale), de décrire le pronostic pulmonaire, y compris la mortalité (comparaison avec les données nationales pour des personnes des mêmes tranches d'âge). Cela nous permettra d'avoir une vision globale de la maladie dans les différents secteurs de la pneumologie et de mieux connaître les filières de soins.

Quelles applications concrètes peut-on en attendre ?

Cette enquête devrait permettre de sensibiliser les collègues pneumologues à cette maladie rare et de susciter la participation à des projets de Recherche. Le but est d'améliorer la prise en charge globale des patients.

Projet développé suite appel d'offre de la Fondation du Souffle : 2013

Projet de Recherche subventionné N°5



Questions au Dr Sylvie Gazzeri

Directrice de Recherche Laboratoire Bases Moléculaires de la progression des cancers du poumon.

“ Liens fonctionnels entre l’EGFR et p14ARF : Contribution à la carcinogénèse pulmonaire ”

Ce projet a bénéficié de la première bourse de thèse de 3 ans financée par les institutions pneumologiques - Fonds de dotation recherche en santé respiratoire (FRSR «blanc» 2010)

Un projet en vue de mieux connaître des mécanismes d'action de traitements utilisés chez les patients atteints de cancer du poumon

Pouvez-vous nous décrire l'essentiel de ce projet mené pendant 3 ans ?

Il s'intéresse aux mécanismes moléculaires de la carcinogénèse* broncho-pulmonaire à travers l'étude de deux protéines clés de la tumorigénèse*. L'une de ces protéines est un récepteur aux facteurs de croissances nommé EGFR qui stimule principalement la prolifération et la survie cellulaire. Ce récepteur oncogène* est hyperactivé et fait actuellement l'objet de thérapies ciblées très prometteuses chez les patients porteurs d'un type particulier de cancer pulmonaire avec une mutation activatrice de l'EGFR. À l'opposé, la protéine p14ARF est un facteur suppresseur de tumeur qui inhibe la croissance cellulaire et contrôle l'instabilité génétique. Son expression est fréquemment inhibée dans les tumeurs pulmonaires. Nos travaux nous ont permis d'identifier un lien original entre les protéines EGFR et p14ARF dans les cancers du poumon, mettant en évidence un nouveau mécanisme de progression tumorale.

Que montre ce projet ?

Nous avons montré que p14ARF inhibe les signaux prolifératifs émis par

les mutants de l'EGFR en activant une signalisation non usuelle de mort cellulaire par apoptose*. En retour l'EGFR s'oppose aux fonctions pro-apoptotiques de p14ARF en inhibant son expression transcriptionnelle par un mécanisme moléculaire original. Ces travaux identifient donc un nouveau mécanisme de progression tumorale par lequel une signalisation du noyau cellulaire de l'EGFR inactive le suppresseur de tumeur p14ARF afin de permettre la croissance tumorale. De plus, ils permettent d'expliquer la fréquente perte de l'expression de p14ARF que notre équipe avait rapporté dans les adénocarcinomes pulmonaires humains qui présentent une mutation activatrice de l'EGFR.

Quelles applications pratiques ?

Cela permet d'affiner nos connaissances sur la biologie du récepteur EGFR qui est une cible thérapeutique. La mise en évidence du rôle d'une signalisation du noyau cellulaire de l'EGFR dans la progression tumorale nous incite aujourd'hui à considérer l'implication d'une telle signalisation dans la réponse des patients aux thérapies ciblées anti-EGFR puisque l'apparition d'une résistance à ces traitements est quasi systématique.

* GLOSSAIRE

Carcinogénèse : développement d'un cancer

Tumorigénèse : développement d'une tumeur bénigne ou maligne

Oncogène : impliqué dans le développement d'un cancer

Apoptose : type particulier de mort cellulaire

Projet de Recherche subventionné N°6



Questions au Pr Vincent Cottin
*Service de pneumologie, Centre de référence
pour les maladies pulmonaires rares,
CHU de Lyon HCL - GH Est-Hôpital Louis Pradel*

“ Mise en place d'un registre de la lymphangioliomyomatose en France (RE-LAM-CE) ”

Un projet essentiel pour faire progresser la connaissance sur une maladie rare qui atteint les jeunes femmes

En quoi consiste votre projet ?

C'est une étude épidémiologique sur la lymphangioliomyomatose (LAM*). Cette maladie rare pulmonaire ne touche pratiquement que les femmes, surtout en période d'activité génitale, entre 20 et 50 ans. On ne connaît ni son incidence ni sa prévalence, les dernières données estimées remontant à une vingtaine d'années, ce qui est un obstacle pour la Recherche. En outre, on connaît mal la fréquence relative de la LAM isolée et de la LAM survenant dans un contexte de maladie génétique. Cette étude devrait donner lieu à une publication prochainement.

Quels sont vos objectifs ?

Estimer l'incidence et la prévalence de la LAM, ainsi que la prévalence de LAM sporadique par rapport à la LAM associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville, et d'évaluer si ces patientes sont suivies dans des centres spécialisés dans les maladies rares, comme nous le prévoit le Plan national maladies rares. Pour cela, nous avons créé un registre visant l'exhaustivité qui recense tous les cas de LAM vus

en consultation ou en hospitalisation depuis le 1er janvier 2008 en recoupant diverses sources. Ce recoupement nous permet d'avoir une exhaustivité supérieure à celle des études antérieures. Aujourd'hui, nous avons recensé 186 patientes. Cela nous permet d'estimer qu'il y a entre 200 et 250 patientes suivies en France.

Qu'apporte cette étude épidémiologique ?

Le chiffre de prévalence minimale est un résultat important car pour les maladies rares, il faut connaître le nombre de patients si on veut pouvoir faire des actions de Recherche, rechercher des financements, convaincre des acteurs de la Recherche de s'impliquer dans la maladie. Avoir un registre permet d'améliorer la connaissance de la maladie par les pneumologues et de savoir où les patientes sont suivies. On leur propose maintenant de participer à une étude de cohorte. C'est la deuxième phase, clinique cette fois-ci, de cette étude, qui va aborder des questions cliniques, notamment sur les traitements de la maladie. Cette étude nous a aussi permis d'appliquer les critères diagnostiques de la LAM proposés récemment au niveau international, et de confirmer qu'ils sont applicables et permettent un diagnostic formel dans 86 % des cas. Enfin, cette étude épidémiologique nous a permis de voir que peu de patientes (32 %) avaient eu accès à une analyse de sang pour connaître le dosage de VEGF-D sérique qui est une aide importante au diagnostic. Nous savons donc que nous devons communiquer sur l'utilité de ce dosage.

*Pour en savoir plus sur la LAM : www.lesouffle.org