

Madame Claire ETIENNE épouse TOQUET a présenté ses travaux en vue de l'obtention de l'Habilitation à Diriger des Recherches, spécialité : Anatomie et Cytologie Pathologiques, le 20 Octobre 2022.

COMPRENDRE LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES GENERAUX DE PROCESSUS DE REMODELAGE TISSULAIRE, DE DIFFERENCIATION CELLULAIRE ET A SES INTERACTIONS AVEC L'INFLAMMATION, PERMETTANT D'IDENTIFIER DES BIOMARQUEURS UTILES POUR LE DIAGNOSTIC, LE PRONOSTIC ET/OU LES TRAITEMENTS.

Claire TOQUET

INSERM UMR 1087, Institut du Thorax, Nantes Université, CHU Nantes, F-44000 Nantes.

Les pathologies tumorales et les pathologies cardiovasculaires sont fréquentes et hétérogènes. La différenciation cellulaire, les interactions entre les cellules inflammatoires avec les cellules épithéliales, les cellules endothéliales ou mésenchymateuses et enfin le remodelage tissulaire sont des processus particulièrement impliqués dans leur évolution physiopathologique.

Les protéines ADAMs (A Disintegrin And Metalloprotease) ont servi de fil conducteur à cette recherche. Ces protéines ubiquitaires, transmembranaires, multifonctionnelles se caractérisent par plusieurs domaines incluant notamment un domaine Désintégrine et un domaine Métalloprotéase et sont impliquées dans des fonctions très diverses, du type adhésion cellulaire, migration cellulaire et signalisation cellulaire impliquées dans le remodelage tissulaire et les réponses inflammatoires.

Mon objectif en tant que pathologiste est de comprendre ces mécanismes physiopathologiques pour permettre d'aider à l'identification de biomarqueurs utiles pour le diagnostic, le pronostic et/ou les traitements.

Mes activités de recherche se sont basées le plus souvent sur une approche translationnelle combinant des études sur des patients (en utilisant des bio-collections humaines annotées) associées à des données cliniques et paracliniques (notamment l'imagerie), des études de modèles animaux et des approches *in vitro* sur cultures cellulaires.

Dans un premier chapitre est abordé l'intérêt des ADAMs en pathologie tumorale (cancérologie colique). Mes travaux ont notamment permis de corrélérer la perte d'expression d'ADAM15 au phénotype peu différencié des adénocarcinomes coliques.

Dans un second chapitre sont développés mes travaux sur l'implication des ADAMs dans le rejet humoral en transplantation cardiaque et le lien entre le rejet humoral et la vasculopathie d'allogreffe.

Dans un troisième chapitre sont présentées des collaborations anatomo-cliniques que j'ai établies en anatomo-radiologie sur les thromboses et les pathologies vasculaires pour montrer le rôle du pathologiste dans l'aide à la compréhension des

images et au développement de nouveaux outils diagnostiques, notamment la place de l'intelligence artificielle dans la quantification des images en pathologie.

Le dernier chapitre présente mon domaine de recherche actuel et à venir : les valvulopathies cardiaques. L'objectif de cette recherche est de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement des pathologies valvulaires. Trois axes de recherche sont poursuivis : la dégénérescence myxoïde impliquée dans le Prolapsus Valvulaire Mitral, la dégénérescence des bioprothèses valvulaires et le rôle de PCSK9 dans la calcification de la valve aortique. Ces recherches font appel à des modèles animaux et des études *in vitro* afin d'identifier les effecteurs moléculaires impliqués et de définir, à terme, des cibles thérapeutiques. Les facteurs communs à ces différentes pathologies (notamment la composante inflammatoire, la thrombose ...) sont abordés.

Je développerai également mes projets de pédagogie adossée à cette recherche pour pérenniser cette connaissance de la pathologie cardiovasculaire au sein des chercheurs et au sein des jeunes pathologistes.

Rédaction : mercredi 28 septembre 2022