



**HAL**  
open science

## **LVTS - Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle**

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. LVTS - Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle. 2013, Université Paris Diderot - Paris 7, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02031121

**HAL Id: hceres-02031121**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02031121>**

Submitted on 20 Feb 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



agence d'évaluation de la recherche  
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Evaluation de l'AERES sur l'unité :

Hémostase, Bio-ingénierie et Remodelage  
Cardiovasculaire

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université Paris 7 - Denis Diderot

Institut National de la Santé et de la Recherche  
Médicale

Université Paris 13 - Paris-Nord



Décembre 2012



agence d'évaluation de la recherche  
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

**Didier Houssin**

Section des Unités  
de recherche

*Le Directeur*

**Pierre Glaudes**



## Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2012-2013, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités). Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des six critères définis par l'AERES.

NN (non noté) associé à un critère indique que celui-ci est sans objet pour le cas particulier de cette unité ou de cette équipe.

**Critère 1 - C1** : Production et qualité scientifiques ;

**Critère 2 - C2** : Rayonnement et attractivité académique ;

**Critère 3 - C3** : Interaction avec l'environnement social, économique et culturel ;

**Critère 4 - C4** : Organisation et vie de l'unité (ou de l'équipe) ;

**Critère 5 - C5** : Implication dans la formation par la recherche ;

**Critère 6 - C6** : Stratégie et projet à cinq ans.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport et ses équipes internes ont obtenu les notes suivantes.

- Notation de l'unité : **Hémostase, Bio-ingénierie et Remodelage Cardiovasculaire**

| C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 |
|----|----|----|----|----|----|
| A+ | A+ | A+ | A+ | A+ | A+ |

- Notation de l'équipe : **Biology of atherothrombosis**

| C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 |
|----|----|----|----|----|----|
| A  | A+ | A+ | A+ | NN | A+ |

- Notation de l'équipe : **Cardiovascular structural diseases**

| C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 |
|----|----|----|----|----|----|
| A+ | A+ | A+ | A+ | NN | A+ |

- Notation de l'équipe : **Cardiovascular Bioengineering**

| C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 |
|----|----|----|----|----|----|
| A+ | A+ | A+ | A+ | NN | A+ |

- Notation de l'équipe : **Cardiovascular Imaging**

| C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 |
|----|----|----|----|----|----|
| A  | A+ | A  | A+ | NN | A+ |



- Notation de l'équipe : **Atherothrombotic disease in heart and brain**

| C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 |
|----|----|----|----|----|----|
| A+ | A+ | A+ | A+ | NN | A+ |



## Rapport d'évaluation

|   |  |
|---|--|
| Nom de l'unité :                          | Hémostase, Bio-ingénierie et Remodelage Cardiovasculaire |
| Acronyme de l'unité :                     |  |
| Label demandé :                           | UMR_S  |
| N° actuel :                               | UMR_S698   |
| Nom du directeur<br>(2012-2013) :         | M. Jean-Baptiste MICHEL                                  |
| Nom du porteur de projet<br>(2014-2018) : | M. Didier LETOURNEUR                                     |

## Membres du comité d'experts

|  |   |
|--|---|
| Président :                                    | M. Fabrice SONCIN, Université de Lille                                    |
| Experts :                                      | M. Stéphane AVRIL, Ecole Nationale Supérieure des Mines, St-Etienne       |
|  | M <sup>me</sup> Marie-Luce BOCHATON-PIALLAT, Université de Genève, Suisse |
|  | M. Christoph BODE, Université de Fribourg, Allemagne                      |
|  | M. Jean-Claude DAUBERT, Université de Rennes (représentant du CNU)        |
|  | M. Bijan GHALEH, Université Paris 12                                      |
|  | M. Marc HOYLAERTS, Université de Leuven, Belgique                         |
|  | M. Pierre-Yves MARIE, Université de Nancy                                 |
|  | M. Sylvain RICHARD, Université de Montpellier (représentant de l'INSERM)  |
| Délégué scientifique représentant de l'AERES : |   |
|  | M. Patrick LACOLLEY   |



Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M<sup>me</sup> Christine CLERICI Université Paris 7

M<sup>me</sup> Chantal LASSERRE, INSERM

M. Jean-Loup SALZMANN, Université Paris 13



## 1 • Introduction

### Historique et localisation géographique de l'unité

L'unité INSERM U698 a été créée en 2005 et contractualisée avec les Universités de Paris 7 et Paris 13. Elle est actuellement dirigée par M. Jean-Baptiste MICHEL et organisée en 3 équipes : Équipe 1 : *Molecular and cellular mechanisms of hemostasis* (M<sup>me</sup> Martine JANDROT-PERRUS), Équipe 2 : *Cardiovascular remodeling* (M. Jean-Baptiste MICHEL) et Équipe 3 : *Bioengineering for cardiovascular imaging and therapy* (M. Didier LETOURNEUR). Trois autres équipes ont rejoint le laboratoire en 2007, l'Équipe 4 : *Immunopathology and immunomodulation of cardiovascular diseases* (M. Antonino NICOLETTI), l'Équipe 5 : *Clinical research in atherothrombosis* (M. Gabriel STEG et M. Pierre AMARENCO) et l'Équipe 6 : *Genetics of familial hypercholesterolemia and of ascending aortic diseases* (M<sup>me</sup> Catherine BOILEAU). En 2009, deux groupes ont rejoint l'Équipe 3. L'unité est actuellement composée d'environ 150-160 personnes.

Le cœur du laboratoire occupe 1550m<sup>2</sup> d'un bâtiment INSERM localisé sur le site de l'hôpital X Bichat à Paris. De plus, le laboratoire dispose de 550m<sup>2</sup> de l'Université de Paris 13 pour des laboratoires de Chimie et Physicochimie à l'Institut Galilée (Villetaneuse), regroupant tous les appareils de caractérisation des matériaux. Les enseignants de Chimie de l'Équipe 3 sont principalement basés sur ce site. Ils sont en lien avec les autres équipements lourds en matériaux du site, les laboratoires associés (matériaux, lasers...) et les enseignements. Une autre partie des locaux occupés à Paris 13 concerne le groupe Glycochimie de la même Équipe 3 sur le site de la Faculté de Médecine pour la partie bureaux et expérimentations de biochimie (Biacore...). Les enseignants de biologie de l'Équipe 3 y sont principalement localisés. Le fait que le laboratoire dispose de locaux sur cet autre site ne pose aucun problème d'organisation du travail et permet aux chimistes de rester au contact d'experts de leur communauté dans un centre interdisciplinaire.

Enfin, le laboratoire occupe des locaux de l'Université Paris 7, dans les locaux de la Faculté de Médecine sur le site de l'hôpital Bichat où est aussi situé le bâtiment principal du laboratoire. Ces locaux sont dédiés à l'imagerie préclinique du petit animal (SPECT/CT, IRM, PET, Ultrasons) et aux radiomarquages (salles confinées et accès sécurisés) pour la future Équipe 4 et une grande salle entièrement dédiée en bureaux pour les études cliniques (Équipe 5 : M. Gabriel STEG).

### Équipe de Direction

Le conseil de Laboratoire est constitué des six directeurs d'équipe et un représentant élu de chaque catégorie de personnel. Il se réunit tous les quatre mois. C'est un comité de consultation qui donne son avis sur les développements scientifiques et l'organisation de l'unité de recherche. Il est renouvelé tous les deux ans de façon à prendre en compte les mouvements de personnels. Un comité de pilotage est composé des directeurs de thèmes et le directeur de l'unité, il se réunit chaque semaine et gère la politique scientifique générale de l'unité et l'organisation du plan de financement. Trois autres comités existent : Hygiène et Sécurité, Animation Scientifique et Animalerie.





Effectifs de l'unité

| Effectifs de l'unité   | Nombre au 30/06/2012 | Nombre au 01/01/2014 | 2014-2018<br>Nombre de<br>produisants<br>du projet |
|--|----------------------|----------------------|--|
| <b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés                             | 39                   | 40                   | 40   |
| <b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés                        | 15                   | 11                   | 11   |
| <b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)       | 35 (ETP 27.8)        | 37 (ETP 27.1)        |  |
| <b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)                            | 5                    | 5                    | 5  |
| <b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 5                    | 8                    | 8  |
| <b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)     | 20 (ETP 12.5)        | 22 (ETP 13.8)        |  |
| <b>TOTAL N1 à N6</b>   | <b>119</b>           | <b>123</b>           | <b>64</b>  |

|                     |                 |
|---------------------|-----------------|
| Taux de producteurs | <i>100,00 %</i> |
|---------------------|-----------------|

| Effectifs de l'unité  | Nombre au 30/06/2012 | Nombre au 01/01/2014 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants  | 31                   |                      |
| Thèses soutenues  | 44                   |                      |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité * | 21                   |                      |
| Nombre d'HDR soutenues                                      | 7                    |                      |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 41                   | 36                   |



## 2 • Appréciation sur l'unité

L'unité 698 se consacre thématiquement à la recherche cardiovasculaire. Elle regroupe sur un campus hospitalier des chercheurs fondamentaux et des cliniciens qui ont ensemble des approches fortement translationnelles et interdisciplinaires. L'unité a un bilan de publications exceptionnel, avec 937 articles originaux (Juin 2012) parmi lesquels 170 impliquent deux équipes de l'unité ou plus. Parmi les publications les plus remarquables du précédent contrat, il est à noter 5 NEJM, 1 Nature Genet, 1 Nature Med, 12 Lancet, 1 Lancet Neurol, 8 JAMA, 3 J Exp Med, 33 Circulation, 21 J Am Coll Cardiol, 1 J Clin Invest..., cumulant 33 articles à IF>20 et 163 articles à IF>10.

L'unité est actuellement composée de 6 équipes. Durant le précédent contrat, l'équipe *'Molecular and cellular mechanisms of hemostasis'* a développé 3 thèmes de recherche sur les mécanismes moléculaires de l'hémostase. Cette équipe a montré une très bonne activité de publication (74 articles) dans les journaux au top de la spécialité (Blood (4x), Circulation, ATVB, Circ Res, JBC, J Thromb Haemost...), l'équipe a également déposé 4 brevets et fait émerger une startup. Tous les membres de cette équipe rejoignent l'équipe 1 du projet.

L'équipe *'Cardiovascular remodeling'* a développé 5 thèmes de recherche sur le remodelage cardiovasculaire dans le précédent contrat. Elle a publié 149 articles dans des journaux de très haute tenue (Lancet Neurol, ATVB, Hum Pathol, Circulation, Cardiovasc Res, Eur Heart J, Am J Physiol, Stroke, Circ Res, Physiol Genomics...) et déposé 4 brevets. Les membres de l'équipe forment les nouvelles équipes 1 et 5, 2 de ses membres rejoindront l'équipe 2 du projet.

L'équipe *'Bioengineering for cardiovascular imaging and therapy'* a développé trois thèmes de recherche sur les biomatériaux et l'imagerie cardiovasculaire et a publié 259 articles dans des journaux de très haute qualité (Nature Med, Circulation, JACC, Blood, ATVB, Hepatology, Biomaterials, Biomacromolecules, Glycobiology...), l'équipe a également déposé 13 brevets et permis l'émergence d'une start-Up. Cette équipe est à l'origine des équipes 3 et 4 du projet.

L'équipe *'Immunopathology and immunomodulation of cardiovascular diseases'* a rejoint l'unité en 2007 et a développé 4 thèmes autour de l'immunité des maladies cardiovasculaires au cours du précédent contrat. Elle a publié 27 articles dans des journaux de très bonne qualité (J Immunol (6x), J Exp Med, ATVB, Cardiovasc Res, J Am Coll Cardiol...) et déposé 3 brevets. Tous ses membres rejoignent l'Equipe 1 du projet.

L'équipe *'Clinical research in atherothrombosis'* a rejoint l'unité en 2007 et a développé 3 thèmes de recherche clinique sur l'athérombose durant le contrat précédent. L'équipe a un bilan de publication exceptionnel, avec 408 publications dans des journaux de très haute qualité dont NEJM (2x), Lancet (5x), Lancet Neurol (2x), Stroke (9x), Am Heart J, Circulation, JAMA, Eur Heart J... Tous les membres de l'équipe constitueront l'équipe 5 du projet, sauf un membre qui rejoint l'équipe 2. Ils seront rejoints par une partie de l'ancienne équipe 2 pour les approches biologiques.

L'équipe *'Genetics of familial hypercholesterolemia and of ascending aortic diseases'* a rejoint l'unité en 2007 et a développé 3 thèmes sur la génétique des maladies cardiovasculaires lors du précédent contrat. L'équipe a publié 179 articles internationaux dans d'excellents journaux tels que Nature Genet, Circulation, Eur J Hum Genet, PLoS Genet, Am J Hum Genet, J Med Genet, Hum Mut, Atherosclerosis, Arthritis Rheum... et déposé 1 brevet. Les membres de l'équipe forment l'équipe 2 du projet à laquelle se joindront plusieurs chercheurs et enseignants-chercheurs des anciennes équipes 2 et 5.

Le bilan de publication, l'évolution de la composition de l'unité, le mode de fonctionnement, la synergie des équipes, la valorisation et l'émergence de startups sont tout à fait remarquables. Le comité reconnaît et souligne l'important travail de structuration et de développement de l'unité réalisé par le précédent directeur pour aboutir à ce résultat exceptionnel.

Les précédentes 6 équipes de l'U698 formeront 5 nouvelles équipes de l'unité en demande, à l'exception de 8 personnes parties en retraite et de 7 personnes qui ont quitté l'unité. D'autre part, la nouvelle entité accueille 14 nouveaux membres. L'ancienne unité constitue donc la base principale de la nouvelle structure, avec une importante restructuration interne qui a été réalisée avec la contribution et l'accord de l'ensemble des acteurs. Cette restructuration a eu pour but de former 5 équipes complémentaires dans leurs approches et leurs compétences.



Le projet de l'unité est centré sur l'étude des pathologies vasculaires avec une forte orientation translationnelle, pour réaliser une recherche fondamentale qui part de l'observation de maladie. Il faut noter la grande cohérence thématique entre les équipes, leur complémentarité et le souhait de collaboration inter-équipes qui constituent les grandes forces de cette unité. Les compétences des différents acteurs couvrent tous les domaines depuis la recherche fondamentale en biologie, en biochimie, en chimie des matériaux et en génétique humaine, la recherche clinique jusqu'à leur valorisation et application thérapeutique. Les équipes de l'unité collaborent fortement entre-elles et cela se traduit par un grand nombre de publications en commun (x170). L'unité a placé un effort tout particulier dans la création de biobanques centrées sur les pathologies cardiovasculaires qui offrent des opportunités d'études translationnelles très importantes. Le rayonnement international de chaque équipe est important et illustré par le grand nombre de projets Européens FP7 dans lesquels elles sont impliquées (x5) ou qu'elles coordonnent (x2), ainsi qu'un fonds Leducq (*Leducq Transatlantic Network of Excellence*). L'unité a également un excellent taux de succès aux appels d'offres ANR, avec l'obtention de 26 contrats, la coordination de 10 d'entre eux et l'obtention de nombreux PHRC (x14).

La valorisation est un point très fort de cette unité qui montre un réel effort en ce sens, avec un nombre très important de brevets déposés (x22), de contrats industriels (x48) et la création de 2 startups.

L'activité de formation par la recherche est excellente (44 thèses soutenues), les membres de l'unité sont impliqués à tous les niveaux de l'enseignement supérieur et doctoral, formation professionnelle et formation d'étudiants étrangers. Ils participent également à plusieurs réseaux de formation d'étudiants en thèse en cotutelle internationale.

La direction soutient et encourage fortement la formation des ITA et les travaux personnels de recherche. Les ITA soulignent toutefois le manque de personnel administratif et logistique (notamment en laverie et animalerie) et en recherche (histologie).

#### Points forts et possibilités liées au contexte

- Production scientifique prolifique et d'excellent niveau
- Interdisciplinarité et complémentarité des équipes pour une recherche de haut niveau en pathologie des vaisseaux
- Mise en place de plateformes techniques, notamment pour l'étude de la fonction plaquettaire, l'imagerie fonctionnelle, la cytométrie et d'une biobanque de tissus humains
- Capacités de financement remarquable, aux niveaux National, Européen et par l'Industrie
- Valorisation des travaux de recherche avec un portfolio de brevets important et la création de startups
- Attractivité de l'unité et rayonnement international de ses membres
- Enseignement et formation par la recherche, de manière très transversale, à travers toutes les équipes
- Gouvernance et mode de fonctionnement, la transversalité des thèmes qui permet l'émergence et le soutien aux jeunes groupes

#### Points à améliorer et risques liés au contexte

Il est assez difficile de trouver des points faibles à cette demande, sa dynamique de fonctionnement est très efficace et laisse peu de place à la critique.

La forte compétition académique et privée sur les projets de l'équipe 3 a été soulevée mais est plutôt ressentie comme une émulation plutôt qu'un problème.

#### Recommandations

Le comité recommande d'envisager si possible d'augmenter le nombre de chercheurs plein-temps dans les équipes 2 et 4, d'étoffer le nombre d'ITA dans l'équipe 3 et d'étoffer le soutien administratif.



### 3 • Appréciations détaillées

#### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'unité a un niveau de publications remarquable au court du précédent contrat, tant en quantité qu'en qualité, avec 937 articles originaux publiés (Juin 2012), dont 170 impliquent 2 ou plus équipes de l'unité. Parmi les publications majeures, il est à noter 5 N Engl J Med, 1 Nature Genet, 1 Nature Med, 12 Lancet, 1 Lancet Neurol, 8 JAMA, 3 J Exp Med, 33 Circulation, 21 J Am Coll Cardiol, 1 J Clin Invest..., totalisant 33 articles à IF>20, 163 à IF>10.

L'équipe 1 a principalement démontré que 1) les cellules musculaires lisses orchestrent l'initiation et la progression de la plaque d'athérome (Circ Res 2011, 109:1003-1014); 2), la Protéase-Nexine-1 (PN-1) est une molécule clé de la régulation de la croissance et de la lyse du thrombus (Circ Res 2007,100:1174-1181 ; Blood 2010, 115:97-106) et qu'elle joue un rôle inattendu dans l'angiogenèse et l'inflammation (Mol Cell Biol 2012, 32:1496-1505); 3) la GPVI est un récepteur clé de l'activation des plaquettes (Blood 2009, 114:1900-1903); 4) le CD-31 est une protéine immunomodulatrice impliquée dans l'amplification de la thrombose et de l'inflammation et représente un biomarqueur du risque lié au syndrome coronarien aigu (J Am Coll Cardiol 2007, 50:540-546) et 5) les *Tertiary Lymphoid Organs* (TLO) sont des sites immunitaires de la paroi vasculaire (PloS ONE 2010, 5:e11398).

L'équipe 2 a fait un travail remarquable sur l'impact des mutations dans le gène *FBN1* (fibrilline-1) sur les manifestations du syndrome de Marfan et celui de Loeys-Dietz. A part le travail de cette équipe sur l'importance de mutations des gènes *TGFBR1* et *TGFBR2*, l'identification de l'importance de mutations dans le gène *TGFBR2* (le 7ème gène découvert en TAAD) en relation avec l'anévrisme, est exemplaire et publié dans *Nature Genetics* en 2012. Les études réalisées par l'équipe ont également contribué à mettre en évidence de nouveaux marqueurs héréditaires des anévrismes de l'aorte thoracique conduisant à la dissection aortique (TAAD) et l'importance de la signalisation du TGF- $\beta$  dans la pathogenèse. L'équipe a aussi publié des articles de référence sur les corrélations génotype/phénotype, la prise en charge clinique et le diagnostic moléculaire de la maladie de Marfan et des pathologies associées.

L'équipe 3 a notamment découvert de Nouvelles thérapies cellulaires pour le traitement des infarctus avec validation animale (Tissue Engineering, 2012), étudié le contrôle de l'adhésion et de la migration cellulaire en ingénierie cellulaire par des champs magnétiques (Biomaterials 2010), développé de nouveaux implants vasculaires pré-endothélialisés in vitro avec preuve de concept (Acta Biomater 2010, Acta Biomater 2012) et un agent de contraste pour quantifier l'inflammation de la plaque d'athérome avec preuve de concept sur le lapin (J Nucl Med, 2009).

L'équipe 4 a réalisé des découvertes remarquables dans les possibilités d'imagerie du thrombus plaquettaire par un traceur de l'apoptose, l'Annexine marquée au technétium-99m. Ceci a ouvert un champ d'exploration particulièrement original. Des articles ont été publiés sur ce traceur dans les meilleures revues de cardiologie (Circulation) et de Médecine Nucléaire (J Nucl Med, Eur J Nucl Med).

L'équipe 5 réalise des études épidémiologiques et l'analyse de registres cliniques à grande échelle dans le domaine général de l'athérombose. Elle a coordonné plusieurs essais cliniques internationaux à large échelle avec accès à plusieurs dizaines de milliers de patients à travers plus de 40 pays. L'équipe 5 a été extrêmement productive lors du précédent contrat, en termes de quantité et de la qualité des publications. Un total de 447 articles a été publié dans des journaux internationaux (nombreux NEJM, JAMA, Lancet...). Parmi ces articles, des études directement menées par l'équipe ont paru dans les plus prestigieuses revues telles que *NEJM* (x1), *Stroke* (x11), *JAMA* (x2), *Lancet* (x2), *Lancet Neurol* (x5), *Circulation* (x4)...

#### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'unité est impliquée dans 5 projets Européens (EU FP-7 integrated projects), elle en coordonne 2 (*Large scale* et *Medium scale*). Tous les porteurs de projets sont reconnus au niveau international, invités et organisateurs de congrès nationaux et internationaux. L'unité a d'autre part obtenu 26 contrats ANR et 14 PHRC.

L'unité a recruté 1 CR2 INSERM, 1 PU et 2 MCU-PH de l'Université Paris 7, 1 PU, 5 MCU et MCU-PH de l'Université Paris 13. L'unité montre une excellente capacité à attirer des jeunes chercheurs étrangers pour des thèses et post-docs.



### Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'unité fait un effort de valorisation très important et toutes les équipes y sont impliquées. L'unité a ainsi déposé 22 brevets et été à l'origine de 2 startups. Elle a obtenu 48 contrats industriels pour un montant de 4.76 millions d'euros. Deux thématiques ont notamment un pouvoir de valorisation important : biomatériaux et imagerie.

L'unité est fortement impliquée dans la diffusion de l'information et fait d'importants efforts de vulgarisation à travers les média (presse, TV, radio).

### Appréciation sur l'organisation et la vie de l'unité

Il existe plusieurs instances de direction scientifique et de management et l'ensemble du personnel confirme la bonne direction de l'unité. Un comité Opérationnel est composé des chefs d'équipes et du Directeur et se réunit de façon hebdomadaire. Un Comité Scientifique interne comprend tous les directeurs de thèmes scientifiques et est dirigé par le Directeur, il se réunit tous les mois. Le Conseil de Laboratoire est composé de chaque chef d'équipe et un représentant élu de chaque catégorie de personnel. Il se réunit 3 fois par an.

Un Comité Scientifique International (SAB) a été constitué dont la fréquence de réunion est fixée à 18 mois. La première réunion a eu lieu en février 2012 mais elle a porté sur une structuration qui n'est pas celle présentée ici. Ce comité conseille l'unité sur sa structure et sa politique scientifique. D'autres comités spécifiques ont été créés (Hygiène et Sécurité, Animalerie, Animation Scientifique...).

L'unité a constitué et entretient plusieurs plateformes techniques, accessibles à tous les groupes, dont certaines sont ouvertes aux équipes extérieures. Le personnel n'est pas affecté aux plateformes, l'accès et l'utilisation sont coordonnés par les groupes de recherche. D'autre part, le laboratoire héberge sa propre animalerie, est équipé pour l'imagerie animale, l'analyse spectrométrique de masse, a créé des biobanques correspondant à plusieurs pathologies cardiovasculaires, a créé une plate-forme de cytométrie et une plate-forme d'analyse de la fonction plaquettaire.

Enfin, les sites internet et intranet représentent des outils de communication et de gestion d'information et de bases de données (matériel biologique, échanges scientifiques, dossiers d'appels d'offres...) très appréciés.

L'organisation de la vie de l'unité paraît donc excellente et très efficace. Le comité souligne notamment l'efficacité du fonctionnement par projet plutôt que par groupes, permettant la participation de membres de plusieurs équipes à chaque projet, selon les compétences requises.

### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'unité est fortement impliquée dans l'enseignement et la formation par la recherche sachant que le laboratoire est composé pour moitié d'enseignants chercheurs et la plupart des chercheurs et enseignants chercheurs sont impliqués dans l'enseignement à plusieurs niveaux (M1, M2, Hématologie, Physiologie Cardiaque, Biomolécules). 44 thèses ont été soutenues, 32 post-docs et 255 internes accueillis, le laboratoire a ainsi accueilli plus de 400 personnes, dont environ 25% venant de l'étranger.

Ce bilan conséquent traduit aussi l'attractivité internationale de l'unité envers les jeunes chercheurs.

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les projets de l'unité sont en grande partie basés sur les thématiques de l'unité existante et présentent donc de solides bases d'hypothèses. Les prises de risque ont été identifiées. Les projets bénéficient d'une très grande faisabilité grâce aux acquis scientifiques et techniques.

Les chefs d'équipe et les chercheurs sont pour la plupart leaders internationaux dans leurs domaines.

La très grande transversalité des discussions des projets est remarquable.

Le comité souligne la grande qualité des projets et n'émet aucun doute quant à leur originalité, leur faisabilité et la qualité des résultats qui en résulteront.



## 4 • Analyse équipe par équipe

**Équipe 1 :** Biology of atherothrombosis

**Nom du responsable :** M. Antonino NICOLETTI

Effectifs

| Effectifs de l'équipe  | Nombre au 30/06/2012 | Nombre au 01/01/2014 | 2014-2018<br>Nombre de<br>produisants<br>du projet |
|--|----------------------|----------------------|--|
| <b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés                             | 2                    | 3                    | 3  |
| <b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés                        | 6                    | 6                    | 6  |
| <b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)       | 6                    | 8                    |  |
| <b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)                            | 2                    | 2                    | 2  |
| <b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 1                    | 2                    | 2  |
| <b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)     | 1                    | 1                    |  |
| <b>TOTAL N1 à N6</b>   | <b>18</b>            | <b>22</b>            | <b>13</b>  |

| Effectifs de l'équipe                                       | Nombre au 30/06/2012 | Nombre au 01/01/2014 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants  | 8                    |                      |
| Thèses soutenues  | 13                   |                      |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité   | 6                    |                      |
| Nombre d'HDR soutenues                                      | 0                    |                      |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 6                    | 6                    |



## • Appréciations détaillées

### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Cette équipe est formée à partir de 3 équipes précédentes (M<sup>me</sup> Martine JANDROT-PERRUS, M. Antonino NICOLETTI et une partie de l'équipe de M. Jean-Baptiste MICHEL) et propose 3 thèmes de recherche : *Thrombose and beyond*, *Vascular smooth muscle cell plasticity in atherothrombosis progression*, *Immunobiology of atherothrombosis*.

Cette équipe a publié 224 articles originaux (113 en premier ou dernier auteur) dans les meilleurs journaux de la spécialité. Parmi ses publications remarquables : (impact facteur moyen 5.8), il est à noter: 1 Circ Res en 2011 pour les cellules musculaires lisses, 1 Circ Res en 2007, 1 Blood en 2010 et 1 en 2012 pour PN-1, 1 Blood en 2009 pour GPVI, 1 J Am Coll Cardiol en 2007 pour CD-31, et 1 PloS ONE en 2010 pour TLO.

Les découvertes majeures de chacun des protagonistes ont permis le développement de nouveaux concepts tels que : 1) les cellules musculaires lisses orchestrant l'initiation et la progression de la plaque d'athérome (Circ Res 2011, 109:1003-1014); 2) la Protéase-Nexine-1 (PN-1) comme molécule clé de la régulation de la croissance et de la lyse du thrombus (Circ Res 2007,100:1174-1181 ; Blood 2010, 115:97-106), et de son rôle inattendu dans l'angiogenèse et l'inflammation (Mol Cell Biol 2012, 32:1496-1505); 3) la GPVI, récepteur clé de l'activation des plaquettes (Blood 2009, 114:1900-1903); 4) le CD-31, comme protéine immunomodulatrice impliquée dans l'amplification de la thrombose et de l'inflammation et biomarqueur du risque lié au syndrome coronarien aigu (J Am Coll Cardiol 2007, 50:540-546) et 5) les *Tertiary Lymphoid Organs* (TLO), comme site immunitaire de la paroi vasculaire (PloS ONE 2010, 5:e11398).

### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les chercheurs seniors, leaders des différents projets, ont une visibilité internationale établie dans leur domaine. Ils présentent des h-facteurs élevés. Ils sont impliqués dans l'*Editorial Board* de journaux scientifiques réputés et fonctionnent activement comme experts pour ces journaux.

L'équipe a été impliquée dans 2 projets Européens (EU FP-7, *large and medium scale*) qu'elle coordonne et un fonds Leducq (*Leducq Transatlantic Network of Excellence*). Les leaders des projets sont reconnus au niveau international, invités et organisateurs de congrès nationaux et internationaux. L'équipe a obtenu 9 contrats ANR dont 7 comme coordinateur.

Un des chercheurs a obtenu 1 prix d'innovation thérapeutique et deux prix OSEO.

### Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe a déposé 12 brevets dont 3 en collaboration avec l'une des autres équipes et plusieurs contrats industriels, elle est à l'origine de la création d'une startup (NinOCor) soutenue par OSEO; Elle compte plusieurs partenaires industriels et une licence en cours avec Becton-Dickinson sur la mesure du CD31 comme biomarqueur de thrombose tardive intra-stent.

### Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

L'équipe n'est pas encore constituée en tant que telle, cependant, ses membres sont tous présents au laboratoire, son organisation est en cours et la continuité est assurée.

Plusieurs plateformes techniques sont gérées par cette équipe et représentent une base de fonctionnement importante : analyse de la fonction plaquettaire, cytométrie en flux, biobanques de tissus humains et de cellules primaires humaines, microscopie, épigénétique.



## Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe est fortement impliquée dans la formation par la recherche à plusieurs niveaux : 22 thèses y ont été soutenues depuis 2007 et 10 sont en cours, 16 post-docs ont été accueillis, 2 sont en cours; des stagiaires de niveau M1 (37 étudiants), M2 (48 étudiants) autres tels que L3, ingénieurs (62 étudiants) ont également été accueillis.

La plupart des chercheurs et enseignants chercheurs de l'équipe sont impliqués dans l'enseignement à plusieurs niveaux : 2 Masters Biologie cellulaire, Physiologie et Pathologie (BCPP) et Immunologie, Microbiologie Virologie à Paris 7, une formation continue à Paris 7, 2 écoles doctorales (B3MI et B2T).

## Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Cette équipe est l'équipe spécialiste de la recherche fondamentale en biologie cardiovasculaire de l'unité et est un pourvoyeur de nouveaux concepts pour les autres équipes.

Les 3 thématiques (plaquettes/paroi vasculaire/immunité) de l'équipe se rejoignent dans un projet innovant et cohérent. Les chercheurs seniors responsables de ces projets sont reconnus dans la physiopathologie de la paroi vasculaire dans l'athéromatose, la biologie des plaquettes et l'immunobiologie de l'athéromatose. Ils ont tous des expertises uniques dans leur domaine de spécialité.

Le projet dans sa globalité vise à étudier les processus impliqués dans le développement de l'athéromatose, en particulier en investiguant le rôle des plaquettes (thème 1), des cellules stromales (thème 2) et des cellules de l'immunité (thème 3).

Dans le thème 1, le rôle des plaquettes, en particulier de GPVI (glycoprotéine plaquettaire qui lie le collagène) et PN-1 (*serine protease inhibitor*), est étudié dans la thrombose, l'inflammation et le remodelage, 3 phénomènes interdépendants de l'athéromatose. L'objectif principal est de déterminer comment il est possible de limiter la formation du thrombus sans augmenter le risque hémorragique. Les études sont faites sur des souris GPVI KO et GPVI humanisées. Des anticorps et des peptides GPVI sont aussi disponibles. L'analyse de la dimérisation de GPVI devrait être un marqueur de l'activation des plaquettes. En plus de son étude dans la formation du thrombus et dans sa lyse, le PN-1 sera exploré dans l'inflammation et l'angiogenèse.

Le thème 2 porte sur le rôle des cellules musculaires lisses, jusqu'alors sous-estimé, dans la formation des cellules spumeuses et des cristaux de cholestérol en particulier dans les stades initiaux de la formation de la plaque athéromateuse. L'identification de molécules impliquées dans ces processus sera abordée par analyse protéomique de milieux conditionnés obtenus à partir des différentes couches de plaque humaine à différents stades (technique originale développée par le groupe). Finalement, l'activité anti-protéolytique des cellules musculaires lisses via PN-1 sera aussi étudiée.

Le thème 3 porte sur les organes lymphoïdes tertiaires dans l'adventice des artères athéromatobiotiques. Leur néogénèse et leur rôle dans le déroulement de la maladie seront étudiés dans des modèles de souris. Leur valeur pronostique sera évaluée chez des patients avec anévrismes de l'aorte abdominale. En parallèle le CD-31, dans ses formes plasmiques solubles qui diffèrent en fonction de leur provenance (leucocytes, plaquettes, cellules endothéliales) est mesuré dans le plasma de patients (programme FP7) afin d'évaluer les risques liés au syndrome coronarien aigu. Un peptide dérivé du CD-31, qui inhibe l'amplification de l'inflammation et de la thrombose, est évalué *in vitro* et chez la souris avant d'être testé sur des stents. D'autres peptides sont à l'étude.

Les modèles expérimentaux déjà établis dans l'équipe (souris génétiquement modifiées, souris humanisée, porc, biobanque de tissus humains, culture cellulaire, fonction plaquettaire, cytométrie en flux) combiné à l'expertise technique du groupe sont un gage de faisabilité.

La plupart des projets (GPVI, PN-1, CD31) présentent un potentiel translationnel clinique fort et déjà partiellement établi (diagnostique, pronostique, thérapeutique) avec un nombre important de brevets et licences déposés.

L'originalité du projet global repose sur une collaboration étroite entre chercheurs fondamentalistes de disciplines différentes qui sont rarement associées et qui sera certainement bénéfique au développement du projet. L'acquisition des données présente un potentiel élevé de valorisation.





## Conclusion

- Points forts et possibilités liées au contexte :

L'équipe présente une expertise unique dans les domaines des cellules musculaires lisses, de PN-1, de GPVI, de CD-31 et TLO.

Elle est reconnue pour ses découvertes sur la biologie des plaquettes, en particulier en contribuant à définir le rôle de PN-1 and GPVI dans la thrombose et pour l'étude de fonctions plaquettaires non-classiques. Le CD31 comme molécule immunomodulatrice, biomarqueur du syndrome coronarien aigu et cible thérapeutique est innovante comme l'étude des TLO dans la paroi vasculaire. L'étude de la cellule musculaire lisse comme orchestrant l'initiation et la progression de l'athérome est aussi très attrayante.

Les projets sont bien positionnés au niveau national et international, le potentiel de valorisation est fort.

L'approche multidisciplinaire dans le domaine de recherche fondamentale en collaboration avec les autres équipes de l'unité et dans une optique de projets translationnels avec la clinique et l'industrie devrait être fructueuse.

L'équipe composée de chercheurs jeunes et plus séniors est bien équilibrée. Le leader de l'équipe est en pleine ascension de sa carrière. Son choix est judicieux puisqu'il est expert en immunologie, domaine central des projets que veut développer l'équipe.

L'enseignement et la formation d'étudiants en thèse sont bien présents.

- Points à améliorer et risques liés au contexte :

La difficulté relative à lever des fonds pour la recherche fondamentale.

Peu de post-docs sont recrutés.

L'équipe est en cours d'organisation.

- Recommandations :

Augmenter la visibilité de l'équipe dans sa globalité pour faire face à la compétition de haut niveau dans les domaines de l'immunologie et de la thrombose.

L'étude des cellules musculaires lisses comme orchestrant la formation de l'athérome doit être poursuivie. Leur grande plasticité devrait permettre de leur attribuer des rôles jusqu'à aujourd'hui sous-estimés.



**Équipe 2 :** Cardiovascular structural diseases

**Nom du responsable :** M<sup>me</sup> Catherine BOILEAU et M. Guillaume JONDEAU

Effectifs

| Effectifs de l'équipe  | Nombre au 30/06/2012 | Nombre au 01/01/2014 | 2014-2018<br>Nombre de<br>produisants<br>du projet |
|--|----------------------|----------------------|--|
| <b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés                             | 3                    | 5                    | 5  |
| <b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés                        | 2                    | 2                    | 2  |
| <b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)       | 5                    | 5                    |  |
| <b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)                            | 1                    | 1                    | 1  |
| <b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) |                      | 1                    | 1  |
| <b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)     | 3                    | 3                    |  |
| <b>TOTAL N1 à N6</b>   | <b>14</b>            | <b>17</b>            | <b>9</b>   |

| Effectifs de l'équipe                                       | Nombre au 30/06/2012 | Nombre au 01/01/2014 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants  | 3                    |                      |
| Thèses soutenues  | 6                    |                      |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité   | 0                    |                      |
| Nombre d'HDR soutenues                                      | 1                    |                      |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 7                    | 8                    |



## • Appréciations détaillées

### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe 2 est formée à partir d'une équipe déjà existante (M<sup>me</sup> Catherine BOILEAU) à laquelle s'ajoute une nouvelle thématique sur l'étude des mécanismes de calcification des valves aortiques (5 personnes issues d'autres équipes de l'unité). L'équipe s'intéresse à deux thématiques : *New genes and genetic modifiers for syndromic and familial TAAD*, et *Valvular Heart Disease*.

L'équipe a un excellent bilan de publication avec 226 articles originaux (115 en premier ou dernier auteur) dans de très bonnes revues (*Hum Mut*, *Am J Hum Genet*, *Circulation*, *Eur J genet*) et des journaux très prestigieux (*Nature Gen*, *PLoS Gen*).

Les projets réalisés sont de très haute qualité scientifique et adressent des questions intéressantes. Les travaux récents de l'équipe ont été publiés au meilleur niveau en génétique et recherche clinique. Au vu de la restructuration de cette équipe, la production scientifique doit être évaluée dans le contexte de cette nouvelle configuration et il est clair que la production individuelle est de haut niveau. Parmi les découvertes scientifiques faites par cette équipe depuis 2007, il faut remarquer le travail fait sur l'impact des mutations dans le gène *FBN1* (fibrilline-1) sur les manifestations du syndrome de Marfan et celui de *Loeys-Dietz*. A part le travail de cette équipe sur l'importance de mutations des gènes *TGFBR1* et *TGFBR2*, l'identification de l'importance de mutations dans le gène *TGFB2* (le 7<sup>ème</sup> gène découvert en TAAD) en relation avec l'anévrisme, est exemplaire et publiée dans *Nature Genetics* en 2012.

Les études réalisées par l'équipe ont contribué à mettre en évidence de nouveaux marqueurs héréditaires des anévrismes de l'aorte thoracique conduisant à la dissection aortique (TAAD) et l'importance de la signalisation du TGF- $\beta$  dans la pathogenèse. L'équipe a aussi publié des articles de référence sur les corrélations génotype/phénotype, la prise en charge clinique et le diagnostic moléculaire de la maladie de Marfan et des pathologies associées.

- Centre national de référence maladies rares pour le syndrome de Marfan et apparentés.
- Equipe clinique internationalement reconnue pour la prise en charge des pathologies valvulaires, en particulier le traitement par cathétérisme interventionnel.
- Coordination des 'International guidelines on valvular heart diseases' (ESC 2007-2012).

### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les deux chefs d'équipe sont internationalement reconnus dans leurs domaines respectifs, à savoir la génétique, notamment dans l'identification de gènes de maladies monogéniques à hétérogénéité génétique, plus particulièrement dans le domaine cardiovasculaire ; et l'anévrisme de l'aorte thoracique, le syndrome de Marfan et les pathologies associées. Leurs h-index sont  $\geq 30$ , et leur moyenne de citations/an  $>150$ .

L'équipe a obtenu 6 ANR en tant que coordinateur, 7 PHRC dont 6 en tant que coordinateurs, un GIS-Maladies Rares, un financement NIH RO1 (USA) en tant que co-PI et des contrats Internationaux avec le Liban et la Tunisie. Elle a d'autre part un financement industriel avec Astra-Zeneca.

L'équipe travaille en collaboration étroite avec les départements cliniques de 3 universités de Paris et procure un environnement attractif pour les cliniciens motivés pour une formation dans la mécanistique et l'analyse associative de problèmes cliniques dans le domaine cardiovasculaire. La présence sur le site Bichat du 'Centre National de Référence Marfan et apparentés' est un énorme atout. L'équipe collabore également de façon internationale et sa liste de publications témoigne de ces échanges. L'équipe 2 est formée de chercheurs cliniciens expérimentés et ses activités seront couplées à celles de l'équipe 1 et avec une collaboration avec la plateforme de bio-informatique de l'hôpital Necker. Le projet sur la sténose des valves aortiques sera réalisé en collaboration avec plusieurs équipes de Paris et soutenu par des fonds PHRC.



Le chercheur principal a été membre de plusieurs conseils, expert AERES, membre du comité de sélection des “Contrats Hospitaliers de Recherche Translationnelle”, INSERM, membre du comité d'évaluation SVSE1 de l'ANR, et expert Dossiers PHRC. Elle est chef du service de Biochimie, Hormonologie et Génétique Moléculaire et chef du pôle “Biologie, Pathologie, Produits de Santé et Information” à Boulogne; membre de la CME de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et a été membre de la Commission Transversale N° 2 (CT2) “Génomique fonctionnelle et génétique médicales” de l'INSERM. Elle a de nombreuses responsabilités dans des conseils scientifiques, *boards* et Sociétés savantes. (GIS-Maladies Rares, FCS Fondation Maladies Rares, AP-HP, Société Française d'Athérosclérose, Société Française de Génétique Humaine...).

Une des deux chefs d'équipe est coordinateur du Centre National de Référence Maladies Rares pour le Syndrome de Marfan et apparentés, a été membre de la Commission d'expertise scientifique de l'APHP et au board de l'Heart Failure Association of the ESC (2005-2008), membre de la Société Française de Cardiologie.

Les membres de l'équipe ont une activité régulière de reviewing d'articles pour les journaux majeurs dans leur domaine.

### Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Les travaux de l'équipe ont un impact majeur sur la connaissance d'une maladie rare (anévrisme de l'aorte et dystrophie aortique) et un rôle essentiel en Europe sur la reconstruction valvulaire.

L'équipe a déposé 3 brevets dont le dernier en 2012 et a de nombreux partenariats industriels. Elle montre également une bonne implication dans l'information des patients.

L'équipe 2 a été impliquée dans plusieurs transferts de technologie en diagnostic hospitalier en collaboration avec des industriels (Roche Diagnostics, Beckman).

Elle coordonne depuis 2005 le réseau diagnostique « Dyslipidémies rares », groupe Maladies Héritaires du Métabolisme, plan Maladies rares.

### Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

C'est essentiellement une continuité de l'équipe de génétique, focalisée sur des analyses pan-génome, l'analyse de mutations dans les syndromes précités et la calcification des valves cardiaques. Ce dernier sujet a créé des liens avec les autres équipes de l'unité qui s'intéressent à l'imagerie de la sténose des valves aortiques et la réparation valvulaire.

### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Le chercheur principal de l'équipe 2 est responsable pour l'enseignement magistral de génétique médicale en PCEM1, puis L3 à Versailles. L'équipe a aussi une implication forte aux niveaux M1 et M2; il est à noter toutefois un nombre assez faible d'étudiants de thèse/nombre d'HDR (4 thèses soutenues).



## Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les projets de recherche sont centrés sur deux thèmes:

Le premier thème '*New genes and genetic modifiers for syndromic and familial TAAD*' consiste en deux points qui sont dans la continuation logique du travail précédent. Le premier point '*Identification of novel genes for syndromic and familial TAAD and investigation of the effects of their alteration on the pathogenesis of TAAD*' repose sur des méthodes comme le *linkage analysis*, le *genome wide mapping*, le *next generation sequencing* sur la large collection de patients TAAD suivis à l'hôpital Bichat. Les résultats précédents ont montré la grande compétence des auteurs dans ces approches et il semble clair que les auteurs sont déjà sur le point d'identifier un nouveau gène impliqué dans le syndrome de Marfan. Le second point '*Identification of genetic modifiers of TAAD in syndromic and non-syndromic patients and families in which the major gene defect has been identified*' reposera sur l'étude de mécanismes pathogénétiques associés et l'analyse approfondie du spectre clinique de sous-types moléculaires observés en clinique sur les patients des cohortes étudiées. Un grand avantage de cette approche est la disponibilité de plus de 1300 patients chez lesquels un défaut primaire de gène a été analysé et reconnu. La méthodologie préférée ici sera le séquençage d'exome dans des groupes de patients présentant des pathologies aortiques extrêmes. Cependant, des variants modérément fréquents seront également étudiés. Ce travail devrait générer de nouveaux résultats mais aussi faciliter l'identification de cibles pharmacologiques pertinentes et pourrait permettre d'établir des données de prédiction de la gravité de la maladie. Toutes les approches techniques et méthodologiques sont maîtrisées par l'équipe.

Le second thème '*Valvular Heart Disease*' est dans la prolongation des activités de la précédente équipe 6. Ce thème est représentatif d'une maladie dont l'importance dans différentes situations pathologiques menant à des complications cardiovasculaires est reconnue. Dans le point 1 '*Pathophysiology, imaging and outcome of aortic valve stenosis*', les auteurs se concentreront sur la pathogenèse des atteintes de la racine aortique, sur la physiopathologie de la valve aortique native ou de la dégénérescence de la prothèse valvulaire. Les approches consisteront à évaluer les relations entre la progression de la sténose valvulaire et les mesures de la densité osseuse et du métabolisme calcium-phosphore comme marqueur du remodelage osseux. En plus de la formulation de recommandations dans de futures études cliniques, les auteurs s'orientent également vers la tomographie à émission de positron pour l'analyse de la calcification des valves. Ce thème représente clairement un nouveau défi pour cette équipe, non pas à cause des difficultés cliniques (ils ont l'expertise pour cela) mais au niveau diagnostique. La disponibilité de la plate-forme d'imagerie sur le site sera un atout important pour produire de nouvelles données dans ce domaine et la collaboration avec l'unité INSERM U606 contribue aux chances de succès de cette approche. Comme discuté lors de la visite, le développement de modèles animaux ne sera pas facile et l'équipe devrait tenter de se rapprocher d'experts qui maîtrisent des modèles pour l'étude de la formation osseuse et la calcification vasculaire. A cause de la dédifférenciation génétique des cellules musculaires lisses accompagnant la calcification vasculaire, les approches génétiques proposées par l'équipe sont très pertinentes dans la mesure où la régulation défective de certains gènes pourrait être à l'origine de cette pathologie et de la calcification des valves aortiques. Dans le second point '*Valvular Repair*', les auteurs se focalisent sur la durabilité de la réparation valvulaire. Cela est réalisé par l'application au cours de la chirurgie d'un hydrogel à base de polysaccharides et du traitement "standard" d'une valve péricardique autologue traitée au glutaraldéhyde. Le but final est ici de mettre au point la pose de valves aortique par trans-catheter. C'est un domaine en pleine expansion où l'équipe et le laboratoire dans son ensemble entrent en compétition avec des développements d'industriels. Le succès de ce projet sera conditionné par une étroite collaboration avec l'équipe 3 et la définition très précise des buts. L'avantage de cette équipe réside dans son expérience clinique. Des études de biocompatibilité et d'hémocompatibilité devraient être menées en tirant parti de cette expérience, qui permettra à l'équipe de définir des buts biologiques, afin de se différencier des sociétés de bioingénierie tissulaire et leurs programmes de développement de greffes.



## Conclusion

- Points forts et possibilités liées au contexte :

- L'expertise de l'équipe dans la recherche clinique dans les domaines des maladies de l'aorte et des valves cardiaques avec une reconnaissance nationale et internationale.

- La capacité démontrée d'identifier des gènes inconnus par des analyses pan-génomiques, le clonage positionnel et le séquençage du génome.

- Une large collection de patients recrutés au niveau national à travers le centre de référence pour le Marfan et maladies associées.

- La qualité de l'analyse clinique, biologique et génétique des patients recrutés et l'accès aux bases de données cliniques au niveau national, ainsi que les biobanques de tissus et fluides associées disponibles sur le site.

- Les larges cohortes prospectives de patients porteurs de maladies valvulaires cardiaques et les biobanques associées.

- Les collaborations avec des groupes leader internationaux (Mme Dianna MILEWICZ, Texas, USA; A. de PAEPE, Gand, Belgique; M. Maurice ENRIQUEZ-SARANO, Mayo Clinic, Rochester, USA; M. Philippe PIBAROT, University of Laval, Quebec, Canada).

- L'expertise solide dans les polysaccharides et les études de biocompatibilités de l'équipe 3.

- les collaborations industrielles dans le développement de matériels biomédicaux (Coroneo Inc, Montreal, Canada).

- La réorientation des buts de la recherche génétique pour se focaliser sur un thème majeur.

- Le développement de collaborations nationales (INSERM U606, (MC de VERNEJOU, Lariboisière) et internationales (D NEWBY, Edinburg, Scotland), avec un laboratoire de mécanique (R ALLENA, ENSAM) et avec les industriels.

- L'interdisciplinarité des thématiques de l'équipe.

- Points à améliorer et risques liés au contexte :

- La taille limitée de l'équipe dans un champ très compétitif, compensée par la qualité et la disponibilité des échantillons cliniques.

- La stratégie de recherche génétique qui demande l'identification de familles multiplexes adéquates mais qui sont rares.

- L'absence de chercheurs plein-temps.

- L'accès à des modèles de gros animaux et la nécessité d'un chirurgien.

- La difficulté pour recruter des post-doctorants de qualité malgré le financement disponible.

- La compétition avec les industriels majeurs dans le domaine.

- Recommandations :

Les ambitions de l'équipe vont au-delà des approches classiques d'une équipe génétique. L'équipe a un nombre limité de chercheurs, un second thésard est prévu. Cependant, quand l'équipe devra étendre ses observations cliniques à des programmes de recherche, plus de chercheurs seront probablement requis.

Certains points du projet nécessitent une collaboration étroite avec 3 équipes. Les approches chimiques et mécaniques de l'équipe 3 seront testées par l'équipe 2, spécifiquement dans les projets d'imagerie in situ et de délivrance de composés actifs. Il sera nécessaire de définir une niche afin de maximiser les forces de l'équipe afin de pouvoir entrer en compétition avec l'industrie de l'ingénierie tissulaire.



**Équipe 3 :** Cardiovascular Bioengineering

**Nom du responsable :** M. Didier LETOURNEUR

Effectifs

| Effectifs de l'équipe  | Nombre au 30/06/2012 | Nombre au 01/01/2014 | 2014-2018<br>Nombre de producteurs du projet |
|--|----------------------|----------------------|--|
| <b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés                             | 18                   | 18                   | 18   |
| <b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés                        | 2                    | 2                    | 2  |
| <b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)       | 3                    | 3                    |  |
| <b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)                            | 1                    | 1                    | 1  |
| <b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 3                    | 3                    | 3  |
| <b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)     | 2                    | 2                    |  |
| <b>TOTAL N1 à N6</b>   | <b>29</b>            | <b>29</b>            | <b>24</b>                                    |

| Effectifs de l'équipe                                       | Nombre au 30/06/2012 | Nombre au 01/01/2014 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants  | 10                   |                      |
| Thèses soutenues  | 12                   |                      |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité   | 8                    |                      |
| Nombre d'HDR soutenues                                      | 1                    |                      |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 9                    | 9                    |



## • Appréciations détaillées

### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe 3 est basée sur la précédente équipe très large '*Cardiovascular Bio-engineering & imaging*', à partir de laquelle des membres impliqués dans l'imagerie préclinique et clinique proposent une équipe distincte (équipe 4). L'équipe propose 3 thèmes : *Cardiovascular biomaterials and tissue engineering* (M. Didier LETOURNEUR), *Glycoconjugates and biotherapies* (M<sup>me</sup> Nathalie CHARNAUX), *Nanotools for imaging & atherothrombosis treatment* (C CHAUVIERRE, F CHAUBET).

L'équipe a publié 153 articles (84 en premier ou dernier auteur) dans les meilleurs journaux de la spécialité (Nature Med; Circulation; JACC; Adv Mater; Blood; Hepatology; Biomaterials; ATVB; Radiology, Adv Funct Mater, J Nucl Med (+ cover + editorial).

Ses découvertes majeures sont: biomatériaux à base de polysaccharides pour diverses applications en thérapeutiques cardiovasculaires: substituts vasculaires endothélialisés, drug-eluting stents (coating), agents de contraste pour l'athéromatose. A noter d'ailleurs des applications originales en cryobiologie (M<sup>me</sup> Anne PELLE).

Quelques résultats marquants:

Nouvelles thérapies cellulaires pour le traitement des infarctus avec validation animale (Tissue Engineering, 2012).

Contrôle de l'adhésion et de la migration cellulaire en ingénierie cellulaire par des champs magnétiques (Biomaterials 2010).

Développement de nouveaux implants vasculaires pré-endothélialisés in vitro avec preuve de concept (Acta Biomat 2010, Acta Biomat 2012).

Développement d'un agent de contraste pour quantifier l'inflammation de la plaque d'athérome avec preuve de concept sur le lapin (J Nucl Med, 2009).

### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe est fortement impliquée dans des projets européens : 4 projets European FP7 - NanoAntenn, Prestige, Evinci et le nouveau FP7 *large Scale Nanothero* (M. Didier LETOURNEUR, coordinateur). L'équipe a d'autre part obtenu 11 financements ANR et montre donc une excellente capacité à lever des fonds.

Les membres de l'équipe ont un impact national et international dans divers domaines: Biomatériaux et tissue engineering, agents de contraste pour l'imagerie moléculaire et en biochimie. Plusieurs autres membres travaillent ensemble sur des projets multidisciplinaires (Glycobiologie; Nanotechnologies). M<sup>me</sup> Anne PELLE est co-responsable d'un WP Innovation dans une infrastructure ANR BIOBANQUE. Le chef d'équipe est coordinateur d'un large projet Européen NMP FP7 (16 partenaires, 9 pays, 13.8 M€) sur les nanosystèmes et l'imagerie.

Les membres de l'équipe ont une activité de *reviewing* dans tous les journaux majeurs de leur discipline et dans les instances d'évaluation nationales et internationales (ANR, fondations médicales). Le chef d'équipe a été sollicité comme expert international pour des évaluations scientifiques (FNRS & FWO - Belgique; Canada Research Chairs; Research Council of Canada; Medical Research Scotland; U. of Toronto; Tufts University), il est expert pour l'AERES, l'ANR et a été membre de la CSS7 INSERM (2007-2012).

Le chef d'équipe est Président de Biomat (Association Française des Biomaterials) depuis 2009. Il est internationalement reconnu comme expert pour les biomatériaux polymères (plus de 100 publications internationales; 13 brevets; 4 prix).





### Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Cette équipe a une forte activité de valorisation avec 14 brevets déposés, de nombreux partenariats industriels sur les aspects de biothérapie (financements ANR communs, Pôle de compétitivité-FUI, Cifre PhD, brevets communs, contrats de personnels...)

Grants de la Fondation de l'Avenir et de la Fondation de France sur les aspects 'thérapie cellulaire'

Prix de l'innovation CNRS-Université Paris 7 (2009).

Lauréat du Prix de l'Innovation Biomédicale - Fondation Recherche Médicale (2011)

La création d'une start-up est en cours pour la fin 2012 (soutenue par l'incubateur Paris-Biotech et un prix Oseo émergence;

L'accréditation et/ou la certification des procédures mises en œuvre par l'unité (normes ISO).

### Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

L'organisation se place dans la continuité de l'équipe précédente, avec une bonne fédération sur plusieurs sites et des thématiques cohérentes.

### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Depuis 2007, l'équipe a accueilli 25 étudiants de M1 et 39 M2, 7 ingénieurs et 32 autres stagiaires (BTS, DUT, Licence). 5 HDR ont été soutenues, ainsi que 27 thèses (dont 3 CIFRE et 6 en cotutelle). 12 thèses sont en cours.

Trois contrats ATER, 3 CDD et 12 post-docs ont été accueillis depuis 5 ans, dont plusieurs étudiants internationaux (Canada, Chine, Inde, Japon, Malaisie, Tunisie..., la plupart venant avec leurs propres financements.

Un des chercheurs est en charge de toutes les licences Médicales/Biomédicales de Paris 13 (Palme académiques 2011). Un autre a été Président du Département de Chimie et impliqué dans la future école doctorale MTCI dans le PRES. Plusieurs responsabilités sont assurées par les membres de l'équipe : responsabilité d'une licence professionnelle "*Safety of Goods and People*" ou d'un nouveau Master "*Process engineering and sustainable development*".

Formations nationales en ingénierie tissulaire : Le chef d'équipe est responsable d'une UE "Ingénierie Tissulaire" en Master 2 "Biomatériaux" de l'Université Paris 13 et a organisé 2 écoles INSERM sur l'ingénierie tissulaire (2009 & 2012).

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

C'est l'équipe la plus avancée dans les applications concrètes de ses projets (création de start-up) et des nouveaux développements (Nanotools); il existe une prise de risques calculée avec le projet Nanotools, dans le cadre d'un programme Européen piloté par M. Didier LETOURNEUR.

La recherche est axée sur les mécanismes (comprendre les interactions entre biomatériaux polymères et tissus vasculaires, notamment à l'échelle cellulaire) et la biothérapie (applications des recherches par le développement de biomatériaux, agents de contraste pour l'imagerie, nanotraceurs, coating de stents) et se décline en 3 thèmes :

1. Biomatériaux cardiovasculaires, biomatériaux et ingénierie tissulaire
2. Biothérapies
3. Nanotools pour le diagnostic et le traitement de l'athérosclérose

Les projets vont bénéficier du savoir-faire et de la renommée internationale des porteurs dans les domaines de la chimie des polymères, des polysaccharides et glycoconjugués, de la biologie vasculaire, des biomatériaux et de l'ingénierie tissulaire, des agents de contraste pour l'imagerie moléculaire multimodale incluant des nano/microsystèmes. Toutes les techniques sont disponibles, les projets sont largement financés et il existe des collaborations nationales et internationales à travers les nombreux contrats ANR et Européens.



## Conclusion

- Points forts et possibilités liées au contexte :

Nombreuses publications, nombre important de contrats, expertise dans les polymères biomédicaux, techniques maîtrisées, collaborations internationales, projets translationnels, recrutements récents et création d'une startup

- Points à améliorer et risques liés au contexte :

Localisation sur trois sites, compétition internationale de l'industrie et de l'académie, la valorisation pourrait ralentir le rythme des publications

- Recommandations :

Le projet Nanotools est très compétitif et l'équipe a le potentiel pour devenir leader international sur le sujet qui devrait être porté en priorité.



**Équipe 4 :** Cardiovascular Imaging

**Nom du responsable :** M<sup>me</sup> Dominique LE GULUDEC

Effectifs

| Effectifs de l'équipe  | Nombre au 30/06/2012 | Nombre au 01/01/2014 | 2014-2018<br>Nombre de<br>produisants<br>du projet |
|--|----------------------|----------------------|--|
| <b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés                             | 5                    | 6                    | 6  |
| <b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés                        |                      | 0                    | 0  |
| <b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)       | 3                    | 6                    |  |
| <b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)                            | 1                    | 1                    | 1  |
| <b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) |                      | 1                    | 1  |
| <b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)     | 2                    | 3                    |  |
| <b>TOTAL N1 à N6</b>   | <b>11</b>            | <b>17</b>            | <b>8</b>   |

| Effectifs de l'équipe                                       | Nombre au 30/06/2012 | Nombre au 01/01/2014 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants  | 1                    |                      |
| Thèses soutenues  | 4                    |                      |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité   | 0                    |                      |
| Nombre d'HDR soutenues                                      | 2                    |                      |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 4                    | 4                    |



## • Appréciations détaillées

### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe 4 émerge de l'ancienne équipe '*Bioengineering for cardiovascular imaging and therapy*'. Ses membres sont impliqués dans l'imagerie préclinique et clinique et proposent 4 thèmes de recherche: *Molecular imaging agents of arterial thrombi*, *Molecular imaging of the vascular wall*, *Tracers for fibrosis, inflammation and immunity*, *Translation to trials in SPECT and PET imaging*.

Cette équipe a une situation particulière dans l'unité dont il est important de tenir compte :

- Cette équipe travaille sur des molécules originales, en particulier celles développées par les équipes 1 et 2, à des fins d'utilisation en biomarqueurs d'imagerie moléculaire (TEP, SPECT, IRM et échographie), aussi bien pour des études d'évaluation préclinique que clinique.

- Ceci nécessite des compétences multidisciplinaires, qui sont aussi obtenues auprès des autres équipes et dans différents domaines : biologie (identification de nouvelles molécules traceuses, modèles expérimentaux), chimie (synthèse et marquage des molécules), ingénierie et traitement d'images (technique d'analyse et de quantification des images) et recherche clinique (validation clinique de nouveaux traceurs, « phénotypage cardio-vasculaire » de cohortes).

- Cette équipe joue donc un rôle très important dans la structuration de l'unité car elle collabore très fortement avec chacune des autres équipes. Elle constitue d'ailleurs aussi une source de valorisation importante pour les travaux menés dans les autres équipes (les nouveaux traceurs sont brevetés et développés aussi avec des objectifs commerciaux).

- Cependant, il s'agit très nettement de la plus petite équipe (6 hospitalo-universitaires, pas de chercheur plein temps, 2 doctorants et un post-doctorant) et les interactions et collaborations directes avec les autres équipes sont donc cruciales. Cette caractéristique pourrait donc aussi constituer un point de fragilité.

Pourtant, un total de 122 publications internationales (52 en premier ou dernier auteur) a pu être recensé dans la période 2007-2012, dont une forte proportion en collaboration avec des membres d'autres équipes de l'Unité. Pour l'imagerie moléculaire de Médecine Nucléaire (PET/SPECT), de nombreux articles ont été publiés dans les meilleures revues de la spécialité (J Nucl Med, Eur J Nucl Med).

L'activité de recherche repose, d'un point de vue technique, sur une impressionnante plateforme IBISA d'imagerie à la fois préclinique et clinique, qui est financée et fortement soutenue par l'Université et la région Ile-de-France et qui rassemble toutes les modalités possibles d'imagerie moléculaire in vivo (SPECT, PET, MRI et échographie).

Cette équipe sera dirigée par un enseignant-chercheur de grande renommée internationale dans le domaine de l'imagerie moléculaire cardio-vasculaire en Médecine Nucléaire (elle a d'ailleurs été choisie comme organisatrice du futur congrès européen de Médecine Nucléaire).

La découverte qui a peut-être été la plus remarquable a été celle des possibilités d'imagerie du thrombus plaquettaire par un traceur de l'apoptose, l'Annexine marquée au technétium-99m. Ceci a ouvert un champ d'exploration particulièrement original. Des articles ont été publiés sur ce traceur dans les meilleures revues de cardiologie (Circulation) et de Médecine Nucléaire (J Nucl Med, Eur J Nucl Med).

### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Cette équipe sera dirigée par un médecin-chercheur hospitalo-universitaire, qui a une grande renommée internationale en Médecine Nucléaire et qui est aussi très présente au niveau de la Société Européenne de Médecine Nucléaire (organisatrice du futur congrès européen de cette spécialité, plusieurs milliers de participants) et des comités éditoriaux des grandes revues de Médecine Nucléaire (J Nucl Med, Eur J Nucl Med).

Il faut aussi noter que des thématiques de l'équipe sont dirigées par de plus jeunes hospitalo-universitaires, qui ont aussi une très bonne renommée nationale voire internationale, ce qui est intéressant pour l'avenir.



### Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

La mise en place de la plate-forme d'imagerie a nécessité d'importants investissements en appareils et en personnel et ceci s'est fait avec de fortes interactions avec les industriels de l'imagerie médicale.

Cette équipe a pu aussi obtenir, isolément ou en association avec les autres équipes, 2 contrats ANR, 4 PHRC, 3 participations importantes à des contrats européens (Evincy study FP7, Large Scale FP7 et Nanoathero 2012) et de nombreux contrats industriels.

Cette équipe est à l'origine de 3 brevets, qui pourraient permettre de valoriser, sous la forme de radiotraceurs commercialisables pour l'imagerie médicale, des molécules étudiées et caractérisées au préalable par les équipes 1 et 3. Cette équipe d'imagerie devrait donc jouer un rôle important dans la valorisation des travaux de l'ensemble de l'Unité.

### Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

Il s'agit d'une petite équipe, en phase de croissance, mais qui bénéficie déjà d'une très bonne intégration dans l'unité et d'une très bonne utilisation des compétences en biologie, chimie et ingénierie, qui sont présentes dans les autres équipes. Ces collaborations externes à l'équipe mais internes à l'unité sont donc cruciales. Un renfort en personnel ingénieur est prévu à court terme, mais d'autres renforts seraient très probablement souhaitables (un chercheur plein temps, en particulier).

### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Cinq étudiants ont passé leur thèse dans la période 2007-2012 et 2 thésards et un post-doctorant sont actuellement directement rattachés à l'équipe. Cependant, ce bilan sous-estime grandement l'enseignement à la recherche effectivement assuré par cette équipe car de nombreuses thèses réalisées dans d'autres équipes comprennent des parties réalisées avec cette équipe d'imagerie. D'autre part, les membres de cette équipe participent de manière très active à l'enseignement d'un master d'imagerie

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Il s'agit d'une jeune équipe, qui n'a d'ailleurs intégré qu'assez récemment l'ancienne équipe '*Bioengineering for cardiovascular imaging and therapy*'. Pourtant, cette équipe joue déjà un rôle très important dans la structuration de l'unité (elle collabore très fortement avec chacune des autres équipes) et pour la valorisation des travaux de l'unité (brevets sur de nouveaux radiotraceurs pour l'imagerie médicale).

Le potentiel technologique est réellement important et la stratégie de développement, qui repose surtout sur des projets biologiques (molécules traceuses pour l'imagerie médicale), semble judicieuse et bien adaptée à l'ensemble de l'unité.

Une intense collaboration avec les chercheurs de l'équipe 1 a permis de développer une imagerie fonctionnelle du thrombus, qui est très novatrice, avec le développement d'agents capables de détecter l'activation plaquettaire et le thrombus plaquettaire initial ( $Tc^{99m}$ -Fucoidan,  $Tc^{99m}$ -Annexine), mais aussi l'activité protéolytique du thrombus dont on connaît l'importance dans l'évolutivité des anévrismes aortiques (marquage d'inhibiteurs des sérine-protéases).

Mais l'équipe travaille aussi plus directement sur l'imagerie de la paroi artérielle avec des traceurs d'apoptose, de thrombose, de fibrose et d'inflammation. L'un d'entre eux, la collagelin, pourrait refléter l'importance de l'activité de fibrose collagène. Il s'agirait alors d'un outil majeur pour comprendre et essayer de prévenir voir de traiter la rigidité cardio-vasculaire.

La stratégie de cette équipe, tout comme celle plus globale de l'unité, comprend une importante démarche translationnelle dirigée vers la recherche clinique, ce qui est vécu comme très valorisant par les chercheurs et médecins chercheurs.



## Conclusion

- Points forts et possibilités liées au contexte :

- Petite équipe mais avec une forte dynamique de croissance et de développement,
- Elaboration de techniques d'imagerie fonctionnelle *in vivo* qui sont très novatrices en particulier pour ce qui concerne l'imagerie de l'activité métabolique du thrombus, mais aussi pour l'imagerie de la plaque instable ou de la fibrose tissulaire, des domaines clés pour mieux comprendre la pathologie vasculaire,
- Recherche en imagerie multimodale (SPECT, PET, MRI, échographie), qui est multidisciplinaire avec une forte orientation en biologie des traceurs mais avec aussi une importante démarche translationnelle dirigée vers la recherche clinique,
- Rôle important de cette équipe d'imagerie dans la valorisation et la structuration de l'ensemble de l'unité avec une très bonne utilisation des compétences en biologie, chimie et ingénierie, qui sont présentes dans les autres équipes de l'unité,
- Impressionnante plateforme IBISA d'imagerie à la fois préclinique et clinique, financée et soutenue par l'Université et la région,
- Très bonne visibilité internationale en particulier pour la coordinatrice de cette équipe.

- Points à améliorer et risques liés au contexte :

- Petite équipe avec peu de chercheurs (aucun chercheur plein temps) et peu d'étudiants doctorants et post-doctorants, ce qui pourrait donner une certaine fragilité,
- Absence de spécialiste « expert » en radiochimie des traceurs, ainsi qu'en traitement d'images / quantification du signal, mais ces domaines bénéficient de fortes collaborations avec des équipes externes à l'unité et qui sont expertes dans ces domaines.

- Recommandations :

- Recrutement d'un personnel chercheur plein temps pour stabiliser l'équipe et peut-être alors dans des domaines d'expertise qui ne sont pas encore couverts par des chercheurs de l'Unité (radiochimie des traceurs, traitement d'images / quantification du signal),
- Accroissement du nombre d'ingénieurs (mais ceci semble prévu à court terme).



**Équipe 5 :** Atherothrombotic disease in heart and brain

**Nom du responsable :** M. Philippe Gabriel STEG

Effectifs

| Effectifs de l'équipe  | Nombre au 30/06/2012 | Nombre au 01/01/2014 | 2014-2018<br>Nombre de<br>produisants<br>du projet |
|--|----------------------|----------------------|--|
| <b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés                             | 6                    | 8                    | 8  |
| <b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés                        | 1                    | 1                    | 1  |
| <b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)       | 11                   | 11                   |  |
| <b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)                            |                      | 0                    | 0  |
| <b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 1                    | 1                    | 1  |
| <b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)     | 12                   | 12                   |  |
| <b>TOTAL N1 à N6</b>   | <b>31</b>            | <b>33</b>            | <b>10</b>  |

| Effectifs de l'équipe                                       | Nombre au 30/06/2012 | Nombre au 01/01/2014 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants  | 7                    |                      |
| Thèses soutenues  | 4                    |                      |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité   | 4                    |                      |
| Nombre d'HDR soutenues                                      | 1                    |                      |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 8                    | 10                   |



## • Appréciations détaillées

### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe 5 est basée sur l'équipe '*Clinical Research in atherothrombosis*' de l'U696 avec l'arrivée de chercheurs fondamentaux d'une autre équipe de l'unité. Elle propose de développer 4 thèmes: *Coronary artery disease*, *Cerebrovascular Diseases* et relations avec le thème précédent, *Human vascular pharmacology & bioactive lipids*, *Biomarkers and therapies for atherothrombotic diseases*.

L'équipe réalise des études épidémiologiques et l'analyse de registres cliniques à grande échelle dans le domaine général de l'athérombose. Elle a coordonné plusieurs essais cliniques internationaux à large échelle avec accès à plusieurs dizaines de milliers de patients à travers plus de 40 pays. L'équipe a été extrêmement productive lors du précédent contrat, en termes de quantité et de qualité des publications. Un total de 433 articles (186 en premier ou dernier auteur) a été publié dans des journaux internationaux (nombreux NEJM, JAMA, Lancet...). Parmi ces articles, des études directement menées par l'équipe ont paru dans les plus prestigieuses revues telles que *NEJM* (x1), *Stroke* (x11), *JAMA* (x2), *Lancet* (x2), *Lancet Neurol* (x5), *Circulation* (x4)... Des essais cliniques marquants qui ont influencé la pratique médicale mondiale ont ainsi été réalisés par cette équipe. Le registre GRACE qui a permis de définir le score GRACE maintenant enseigné aux étudiants, entré dans le quotidien de chaque cardiologue compte plus de 77000 patients et justifie à lui seul la poursuite des efforts de l'équipe 5. Au-delà de ce registre GRACE, d'autres essais cliniques sont en cours, comme l'essai contrôle randomisé TAO comptant plus de 12000 patients et l'essai RUBY de 3600 patients. Bien que ces essais, parmi d'autres, concernent le syndrome coronaire aigu, plus de 10000 patients ont été recrutés pour des essais interventionnels menés par l'équipe 5. Le registre REACH avec plus de 68000 patients est un autre exemple des efforts très importants accomplis par l'équipe 5. Il existe également d'autres registres de données et essais contrôlés sur l'athérombose. D'autre part, l'équipe est fortement impliquée dans des projets translationnels qui visent à porter les acquis fondamentaux au lit du patient.

En résumé, le travail accompli en 5 ans par cette équipe a eu une influence majeure sur la pratique médicale à travers le monde.

### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'attractivité et la réputation académique de cette équipe établies par les plus hauts niveaux de publications est incontestable. L'équipe 5 a obtenu de nombreux prix et récompenses, parmi lesquels la *Silver Medal of the European Society of Cardiology*, la *Rene Laennec Lecture on Clinical Cardiology* de l'*European Society of Cardiology* 2011, la renommée *Gustav Nylin Lecture of the Swedish Society of Cardiology* en 2009, la *Robert L Krakoff International Lecture in Cardiovascular Medicine* au Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School en Avril 2011, et Chevalier de la Légion d'Honneur 2012, toutes attribuées au leader charismatique de cette équipe, Gabriel Steg.

L'équipe a participé à de larges réseaux nationaux et internationaux, qui étaient dirigés ou codirigés par les leaders de l'équipe. Parmi ces réseaux, l'étude internationale cross-sectionnelle avec 11000 patients dans 26 pays et le registre REACH avec 68000 patients stables à haut risque d'athérosclérose. Un autre essai randomisé international est l'étude TAO comprenant plus de 12000 patients.

L'équipe a également organisé de nombreux congrès scientifiques et *summer schools*, parmi lesquels il est à noter une large implication dans le congrès annuel Thrombose et Urgence Coronaires des 5 dernières années, la co-Présidence de l'*International Congress of Heart and Brain* à Paris en 2012 et la participation au comité scientifique du congrès de l'*International Society of Thrombosis and Hemostasis* à Kyoto en 2011.

Le chef d'équipe est membre de l'*Editorial Board* de tous les journaux influents et prestigieux en cardiovasculaire. En particulier, il est membre de l'*Editorial Board* de JAMA et Circulation et Editeur International de *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*. Il est l'Editeur en Chef de l'édition Française du site international theheart.org.

L'expertise et les conseils du directeur d'équipe sont recherchés par les agences gouvernementales et l'industrie. Il a été membre de la commission de réforme des Hôpitaux Universitaires en 2009 et expert pour la Société de Cardiologie Autrichienne en 2009. Il a également été sollicité par la société de Cardiologie Espagnole.





Le chef d'équipe est membre de la Société Française de Cardiologie et de la *European Society of Cardiology* depuis 1996. Il a été en charge de plusieurs tâches administratives, notamment comme *chairman* et *co-chairman* de différentes recommandations (guidelines), parmi lesquelles la recommandation pour la '*ST-Elevation via Cardiac Infarction*'. Il est également membre actif de l'*American Heart Association* et l'*American College of Cardiology*. L'équipe 5 est connectée au monde entier à travers son leader. En particulier, cette équipe est extrêmement bien connectée dans Paris et à d'autres consortia réalisant de larges études cliniques comme le *TIMI Study Group* à Harvard Medical School et le *Duke Clinical Research Institute* à Duke University Durham, USA.

En résumé, la réputation et l'attractivité de l'équipe 5 rayonnent à travers tout le consortium de recherche.

### Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Cette équipe montre une organisation de travail internationale à travers la coordination ou la participation à de nombreux *boards/steering committees*, la mise en place d'une *Academic Research Organisation* (réseau regroupant 15 sites) coordonnant pour la France des projets de recherche clinique sur l'athérombose avec analyse statistique locale.

Comme attendu, l'équipe 5 est très active dans les interactions sociales, économiques et culturelles. Elle a participé à plusieurs actions comme La Maison du patient et à des émissions d'informations pour la radio, la télévision et a été contactée plusieurs fois par la presse écrite (Le Monde, Le Figaro). L'équipe a été très active dans l'établissement de contrats avec les sociétés pharmaceutiques sans lesquelles ces études gigantesques n'auraient pas pu être menées.

### Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

Cette équipe est un exemple d'organisation pour un groupe de recherche clinique. Comme déjà mentionné, c'est une des trois meilleures équipes pour les études à larges effectifs dans le monde, à comparer avec le *TIMI Study Group* à Harvard Medical School et le *Duke Research Institute* à Durham, North Carolina. Cette structure dans laquelle des médecins, chercheurs, infirmiers, étudiants scientifiques et médecins travaillent ensemble pour réaliser ces études est unique et créative. Elle est animée par une personne d'un grand charisme qui guide, conseille et rayonne sur tous les participants.

### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Le chef d'équipe a été le secrétaire du congrès de la Société Française de Cardiologie pendant 4 années. Il est co-chairman du congrès annuel Thrombose et Urgence Coronaires depuis 2003. Il a fait partie du comité scientifique du programme des sessions scientifiques de l'*American Heart Association* de 2007 à 2010 et de l'*ISTH International Congress* en 2012. Il est donc fortement impliqué dans la formation à la recherche clinique et la dissémination de résultats scientifiques. Depuis 2007, il est en charge du module de Master 2 Cardiovasculaire Méthodes en Evaluation Thérapeutique co-organisé par les Universités Paris Descartes et Paris Diderot. Le réseau FACT a mis en place un programme internet pour la formation et les méthodes de recherche cliniques pour les médecins, scientifiques et techniciens. L'équipe a formé de nombreux post-docs et une dizaine de PhD.

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'équipe a la volonté de développer un groupe en connexion avec les équipes fondamentales de l'unité et d'être un groupe de référence dans le management des essais cliniques en Europe au niveau académique

Quatre thèmes majeurs seront développés au cours du prochain contrat:

1. *Coronaropathies*
2. *Cerebrovascular pathologies*
3. *Human vascular pharmacology and bioactive lipids*
4. *Biomarkers and therapies for atherothrombotic diseases*



Basés sur un passé très solide, les projets futurs paraissent clairs et l'équipe s'intéresse à de nouvelles approches de la maladie athérotrombotique dans le cœur et le cerveau. Ces approches consistent à considérer le patient comme un tout et non pas à considérer un seul organe malade. Quatre voies de recherche sont proposées: 1) la maladie coronaire, pour laquelle l'efficacité de stratégies médicales utilisées pour traiter le risque cardiometabolique sera étudiée; 2) les pathologies cérébrovasculaires; pour lesquelles les liens avec l'athérotrombose coronaire seront notamment étudiés, ainsi que les avantages de la chirurgie vs le stent carotidien et l'étude de la composition et l'imagerie des thrombi dans le cadre de l'AVC; 3) l'étude des lipides bioactifs au sein des vaisseaux sains ou pathologiques, notamment dans le cadre de l'hypertension pulmonaire et les lésions coronaires; 4) la recherche de biomarqueurs et thérapies pour les maladies athérotrombotiques, par approches protéomiques, par l'analyse originale de la flore bactérienne gingivale en lien avec l'athérotrombose et par l'utilisation d'HDL comme agents thérapeutiques pour la délivrance de molécules actives dans les vaisseaux.

Comme ces approches nécessitent de larges cohortes, cette équipe est un des seuls groupes au monde à disposer de telles ressources. Cela inclut des études interventionnelles et de nouvelles thérapies impliquant la gestion des lipides. Avec l'approche unique d'étude de l'athérosclérose dans le cerveau et le cœur, les points communs et uniques entre maladie coronaire et maladie vasculaire cérébrale seront étudiés. Cet effort permettra d'élaborer de nouvelles stratégies de prise en charge de l'AVC et du syndrome coronaire aigu avec l'espoir de découvrir des stratégies qui fonctionneront dans les deux cas.

Si le groupe continue à être bien financé, toutes les conditions semblent réunies pour que ces projets aboutissent. Cela commence par l'imagerie et une connexion solide à la recherche fondamentale et tous les instruments pour conduire des études cliniques larges. Il est clair que ceci représente une approche unique avec une probabilité de réussite extrêmement élevée.

## Conclusion

- Points forts et possibilités liées au contexte :

Les points forts de cette équipe sont la réputation mondiale unique, les ressources humaines, en particulier Le chef d'équipe, et son implication dans la recherche fondamentale.

- Points à améliorer et risques liés au contexte :

Il n'y a apparemment pas de risques associés à cette équipe si elle continue à être bien financée. Un risque existe en la personne du chef d'équipe qui est fortement sollicité à travers le monde et l'absence de stratégie claire de la part de l'hôpital s'il venait à considérer de partir de Paris.

- Recommandations :

Continuer dans cette voie exceptionnelle.



## 5 • Déroulement de la visite

Date de la visite :

Début : Jeudi 13 Décembre 2012 à 08h00

Fin : Jeudi 13 Décembre 2012 à 18h00

Lieu de la visite : INSERM U698, Hôpital Bichat, Paris

Institution : INSERM

Adresse: CHU X. Bichat, Secteur C. Bernard, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France

Locaux spécifiques visités :

La durée très limitée imposée par l'AERES n'a pas permis une visite organisée des locaux.

Programme de la visite :

La visite s'est déroulée ainsi:

8h30-9h00: Réunion huis clos AERES

9h00-9h30: Bilan U698 - M. Jean-Baptiste MICHEL (15 min + 15 min)

9h30-9h45: De l'U698 vers LVTS - M. Didier LETOURNEUR (10 min + 5 min)

9h45-10h20: Team 1 - M. Antonino NICOLETTI (25 min + 10 min)

10h20-10h55: Team 2 - M<sup>me</sup> Catherine BOILEAU/M. Guillaume JONDEAU (25 min + 10 min)

Café - pause (15 min)

11h10-11h45: Team 3 - M. Didier LETOURNEUR (25 min + 10 min)

11h45-12h20: Team 4 - M<sup>me</sup> Dominique LE GULUDEC (25 min + 10 min)

12h20-12h55: Team 5 - M. Gabriel STEG (25 min + 10 min)

12h55-13h10: Structure et fonctionnement LVTS - M. Didier LETOURNEUR (10 min + 5 min)

13h15: Déjeuner (plateaux repas) au cours de la discussion avec les représentants des instances de tutelle

14h30-15h15: Table ronde avec les responsables des thèmes scientifiques

15h15-16h00: Rencontres en parallèle avec thésards et post-doctorants, ITA/BIATOS/CDD, Chercheurs/Enseignants-Chercheurs

16h00-18h00: Réunion interne du comité AERES



## 6 • Statistiques par domaine : SVE au 10/06/2013

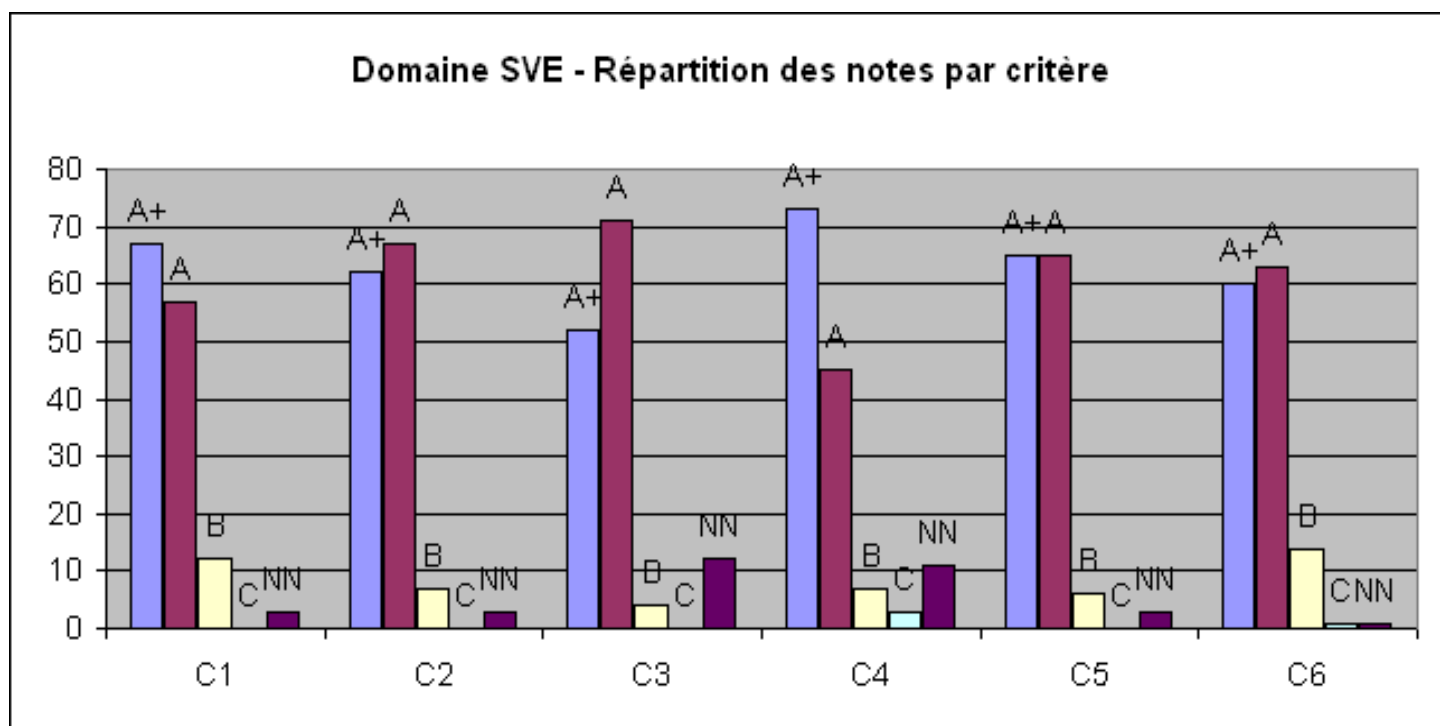
### Notes

| Critères | C1 Qualité scientifique et production | C2 Rayonnement et attractivité académiques | C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel | C4 Organisation et vie de l'entité | C5 Implication dans la formation par la recherche | C6 Stratégie et projet à cinq ans |
|----------|---------------------------------------|--|--|------------------------------------|---|-----------------------------------|
| A+       | 67                                    | 62   | 52   | 73                                 | 65  | 60                                |
| A        | 57                                    | 67   | 71   | 45                                 | 65  | 63                                |
| B        | 12                                    | 7  | 4  | 7                                  | 6   | 14                                |
| C        | 0                                     | 0  | 0  | 3                                  | 0   | 1                                 |
| Non Noté | 3                                     | 3  | 12   | 11                                 | 3   | 1                                 |

### Pourcentages

| Critères | C1 Qualité scientifique et production | C2 Rayonnement et attractivité académiques | C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel | C4 Organisation et vie de l'entité | C5 Implication dans la formation par la recherche | C6 Stratégie et projet à cinq ans |
|----------|---------------------------------------|--|--|------------------------------------|---|-----------------------------------|
| A+       | 48%                                   | 45%  | 37%  | 53%                                | 47%   | 43%                               |
| A        | 41%                                   | 48%  | 51%  | 32%                                | 47%   | 45%                               |
| B        | 9%                                    | 5%   | 3%   | 5%                                 | 4%  | 10%                               |
| C        | 0%                                    | 0%   | 0%   | 2%                                 | 0%  | 1%                                |
| Non Noté | 2%                                    | 2%   | 9%   | 8%                                 | 2%  | 1%                                |

Domaine SVE - Répartition des notes par critère





## 7 • Observations générales des tutelles

Le Président

P/VB/RL/NC/YM – 2013 - 111  
Paris, le 24 avril 2013

M. Pierre Glaudes  
Directeur de la section des unités de l'AERES  
20 rue Vivienne  
75002 PARIS

**S2PURI40006325 - Laboratoire de Recherche Vasculaire Translationnelle  
(LVTS) - 0751723R**

Monsieur le Directeur,

Je tiens en premier lieu à remercier les membres du comité de visite de l'AERES pour la production du rapport sur la situation de l'UMR\_S698 « Hémostasie, Bio-ingénierie et Remodelage Cardiovasculaire ».

Je me réjouis des commentaires très élogieux du comité qui relève, entre autres, le haut niveau qualitatif et quantitatif des publications, le fort développement de la recherche translationnelle le remarquable effort en termes de valorisation, et enfin, l'excellence et la cohérence du projet sur le domaine des pathologies cardiovasculaire couverts par des équipes très complémentaires dans leurs expertises.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de toute ma considération.

Vincent Berger

