



HAL
open science

Innovations thérapeutiques en hémostasie

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Innovations thérapeutiques en hémostasie. 2013, Université Paris Descartes. hceres-02031619

HAL Id: hceres-02031619

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02031619>

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 :

Innovations thérapeutiques et hémostase

IThem

sous tutelle des

établissements et organismes :

Institut National de la Santé et de la Recherche

Médicale

Université Paris Descartes



Janvier 2013



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 a obtenu les notes suivantes :

- Notation de l'unité : **Innovations thérapeutiques et hémostasie**

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



Rapport d'évaluation

Nom de l'unité : Innovations thérapeutiques et hémostasie

Acronyme de l'unité :

Label demandé : UMR_S

N° actuel : UMR_S765

Nom du directeur
(en 2012/2013) : M^{me} Pascale GAUSSEM

Nom du porteur de projet
(2014-2018) : M^{me} Pascale GAUSSEM

Membres du comité d'experts

Président : M. Philippe NGUYEN, Université de Reims

Experts : M^{me} Marie-Christine ALESSI, Université de Marseille (représentante INSERM)

M. Thierry COUFFINHAL, Université de Bordeaux

M. Hans DECKMYN, Université de Leuven, Belgique

M. Patrick MISMETTI, Université de Saint-Etienne

M^{me} Veronique REGNAULT, Université de Lorraine

M. Pierre SIE, Université de Toulouse (représentant du CNU)

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Patrick LACOLLEY

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

M^{me} Anne ROCHAT, INSERM

M. Jean-Michel SCHERRMANN, Université Paris 5



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité :

L'unité INSERM UMRS 765, localisée à la faculté de Pharmacie, Université Paris-Descartes, était dirigée, en début de contrat quadriennal 2010-2013, par M. Joseph EMMERICH, médecin vasculaire. Le thème de recherche abordait l'épidémiologie et le traitement de la thrombose.

L'unité était constituée de deux équipes, l'une conduisant une recherche épidémiologique et clinique (M. Joseph EMMERICH), la seconde, menant une recherche fondamentale sur la physiopathologie plaquettaire et endothéliale, en vue de proposer de nouveaux concepts thérapeutiques (Mme Pascale GAUSSEM). Depuis la nomination de M. Joseph EMMERICH à la direction de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) (avril 2012), l'Unité est dirigée par Mme Pascale GAUSSEM. Depuis mars 2011, Mme Catherine BOISSON-VIDAL est impliquée dans la codirection de l'unité, et prend en charge le *management* d'équipe, l'animation scientifique et l'administration. Pour le prochain contrat (quinquennal), l'unité sera dirigée par Mme Pascale GAUSSEM et codirigée par Mme Catherine BOISSON-VIDAL. L'unité est organisée en une équipe unique. La thématique de recherche se poursuit sur le thème de l'hémostasie vasculaire et cellulaire et le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Le projet aborde trois thèmes : 1) la biothérapie vasculaire ; 2) la plaquette : de la naissance à la fonction ; 3) l'hémostasie et la réponse aux antithrombotiques.

Équipe de Direction :

Directeur : M^{me} Pascale GAUSSEM (PUPH)

Directeur Adjoint : M^{me} Catherine BOISSON-VIDAL (CR1 CNRS)

Nomenclature AERES :

SVE1_LS1

Effectifs de l'unité :

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014	2014-2018 Nombre de produisants du projet
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	15	8	8
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	5	6	6
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	11	10	
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	0	0	0
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	2	1	1
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	0	0	
TOTAL N1 à N6	33	25	15

Taux de producteurs	100,00 %
----------------------------	-----------------



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	11	
Thèses soutenues	9	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	4	
Nombre d'HDR soutenues	4	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	21	13



2 • Appréciation sur l'unité

Points forts et possibilités liées au contexte :

- Certains membres de l'unité possèdent une reconnaissance internationale dans le domaine de la gestion des antithrombotiques. Le développement des nombreuses molécules antithrombotiques représente une opportunité pour l'équipe.
- L'unité est très bien implantée au sein de la faculté de Pharmacie de l'Université Paris-Descartes. Le projet de l'unité est parfaitement identifié et soutenu par l'Institut du Médicament Toxicologie Chimie et Environnement (IMTCE) de l'Université Paris-Descartes. L'unité est également en lien avec plusieurs équipes constitutives du PRES Sorbonne Paris Cité.
- L'unité est en interface constante avec les structures hospitalo-universitaires ce qui permet de mener une recherche clinique et translationnelle ambitieuse.
- L'unité a un fort potentiel de valorisation avec le dépôt d'un brevet, la création d'une start up sur le projet de production de plaquettes, actuellement pris en charge par l'incubateur de la pépinière Paris Santé Cochin. Des brevets ont été confiés à la société C2X-Pharma, laquelle a valorisé ces brevets auprès de la société danoise Novo Nordisk.
- L'unité mène une politique très active de recherche de financement et diversifie ses sources de financement (ANR, PHRC, Partenariats industriels, Associations, Supports internationaux type Leducq).
- La restructuration a été très dynamisante pour l'ensemble de l'équipe et certains chercheurs expérimentés ont réorienté leur recherche de façon très affirmée sur ce projet fédérateur.
- L'unité mise sur la formation des étudiants à la recherche et elle est très attractive puisqu'elle accueille des étudiants en master 2 provenant de 13 universités différentes (incluant le programme ERASMUS). Neuf thèses d'université ont été soutenues et l'unité accueille actuellement 11 doctorants. Quatre HDR ont été soutenues durant le précédent contrat.

Points à améliorer et risques liés au contexte :

- La restructuration a nécessairement impliqué le départ de membres dont certains sont des leaders reconnus internationalement, signataires de nombreuses publications et dans des journaux d'impact élevé.
- Il existe une certaine prise de risque lié à la thématique choisie (biothérapies) et dans un secteur hautement compétitif.
- Le projet de recherche abordant la biologie vasculaire propose des approches multiples, parfois mal systématisées. Ce projet mériterait d'être conduit par un nouveau concept plus clairement défini.
- Les enseignants chercheurs ont une charge d'enseignement ou des charges hospitalières et collectives très lourdes.
- L'effectif de chercheurs post-doctorants est faible. A l'inverse, l'effectif des étudiants en master est important et semble supérieur aux capacités d'encadrement et de support technique.



Recommandations :

- Focaliser le projet de biologie vasculaire (thème 1) en systématisant les approches de façon à mieux individualiser les résultats attendus. Dégager un concept novateur fort guidant le projet.
- Veiller à une bonne articulation entre les 3 thèmes développés afin de favoriser les synergies et en évitant de une dispersion thématique.
- Soutenir fortement la recherche clinique afin de maintenir la position de leadership sur la gestion des antithrombotiques
- Accroître le recrutement des stagiaires postdoctoraux français et étrangers.
- Favoriser le recrutement de jeunes chercheurs.
- Réguler le nombre d'étudiants en master afin de ne pas surcharger les personnes chargées de l'encadrement.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques :

Pendant la période 2007-2012, l'unité a publié 280 publications (facteur d'impact moyen = 5,7, 146 en premier ou dernier auteur). L'équipe a publié dans les meilleures revues de la discipline (Circulation, Blood, Arterioscl Thromb Vasc Biol, J Thromb Haemost...). Les publications dans des journaux dont le facteur d'impact est supérieur à 10 représentent 10 % de la production scientifique (Lancet, Blood, Circulation...). 28 % de la production scientifique a été publiée dans des journaux dont le facteur d'impact est compris entre 5 et 10.

L'équipe 1 a été animée par 3 leaders reconnus au niveau international, respectivement dans le domaine des facteurs de risque thrombotiques veineux, dans le diagnostic et la prise en charge de l'embolie pulmonaire et dans la gestion péri opératoire de l'hémostase et de la thrombose. La recherche clinique est de très bon niveau. L'équipe a coordonné 7 PHRC. Les travaux menés dans le domaine de la gestion des antithrombotiques chez les sujets âgés (voire très âgés) ont été remarqués au niveau international. Sur la base des travaux menés sur l'utilisation des antithrombotiques en période péri-opératoire, un membre de l'équipe a participé en qualité d'expert européen à la rédaction des recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) en 2008 ; il a été reconduit dans cette mission en 2012, signant, en dernier auteur, le texte de recommandation ACCP 2012.

L'équipe 2 a obtenu des résultats très significatifs pour la biothérapie. En effet, c'est la première fois qu'une équipe parvient à l'obtention de plaquettes au delà du stade de pro-plaquettes. Ces résultats permettent d'envisager la production préindustrielle de plaquettes sanguines humaines. S'appuyant sur une connaissance scientifique solide de la physiologie de la plaquette et du facteur Willebrand, l'équipe a établi la preuve du concept de l'importance des conditions de flux dans la production mégacaryocytaire. Le projet a été soutenu par 3 ANR (dont l'un couvre la période 2012-2015), à hauteur de 340 kEur. Les résultats obtenus ont permis l'obtention d'un brevet européen et la création d'une start up (SAS PlatOD).

Avec la création d'un réseau de recherche soutenu par l'INSERM et portant sur les cellules souches endothéliales, l'équipe 2 a obtenu des résultats très significatifs dans la connaissance des progéniteurs endothéliaux. L'équipe a développé de nouveaux biomarqueurs permettant l'exploration du compartiment endothélial dans des pathologies telles que l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et la fibrose pulmonaire idiopathiques. La physiopathologie de ces maladies étant mal connues et les ressources thérapeutiques restant à ce jour très limitées, les données scientifiques obtenues par l'équipe 2 permettent d'envisager de nouvelles (bio-) thérapies.

Des données pharmacogénétiques originales ont permis de mieux comprendre la variabilité individuelle aux anti thrombotiques (antagonistes de la vitamine K, thiénopyridines). L'expertise d'un chercheur de l'équipe dans le domaine des enzymes protéolytiques a permis d'obtenir des résultats précliniques intéressants la réversion des nouveaux anticoagulants. Ce projet a fait l'objet de brevets confiés à la société C2X-Pharma, laquelle a valorisé ces brevets auprès de la société danoise Novo Nordisk.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques :

Six enseignants-chercheurs et chercheurs de l'unité ont été très régulièrement sollicités pour des conférences invitées au niveau international (49 conférences invitées) et national (149 conférences invitées).

Trois membres de l'unité (dont l'un poursuivra sa recherche au sein de la nouvelle équipe) sont des leaders reconnus internationalement. Ils sont experts auprès de l'ACCP (2012), de l'European Medicines Agency (EMA), de la Haute Autorité de Santé, de l'AERES, de la Société Française d'Hématologie (SFH) et du Groupe Français Hémostase Thrombose (GEHT). L'ancien directeur a reçu la médaille Van CREVELD de la Société néerlandaise de thrombose et d'hémostase en 2010.

Le positionnement de l'unité à l'échelon international est très bon, dans le domaine de l'évaluation du risque hémorragique notamment en périopératoire et chez le sujet à risque hémorragique ainsi que sur la réversion des anticoagulants.

L'unité est très attractive pour les étudiants de master et les doctorants.



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

L'hémostase est une thématique très transversale, intéressant la quasi-totalité des disciplines médicales.

Les thèmes cliniques et thérapeutiques abordés (gestion des antithrombotiques en périopératoire, en gériatrie, réversion des anticoagulants) relèvent du domaine de la santé publique (prévention, maîtrise des risques, lutte contre la iatrogénicité) et intéressent directement les pratiques médicales, avec des conséquences médico-économiques majeures (coût de la iatrogénicité).

Le volet plus fondamental du travail, abordant le domaine des biothérapies, notamment la production industrielle des plaquettes, a été à l'origine d'une *start up*. Le projet est pris en charge par l'incubateur de la pépinière Paris Santé Cochin. La réussite de ce projet aurait un impact considérable sur la transfusion plaquettaire chez l'Homme. La production plaquettaire permet également d'envisager de développer des outils d'exploration scientifique nouveaux.

Enfin, s'il s'avère que les cellules souches endothéliales permettent de guérir ou d'améliorer des pathologies aujourd'hui irréversibles, l'impact sera majeur pour la communauté scientifique et médicale.

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

L'organisation de l'unité est structurée. L'organigramme proposé est convaincant, mettant bien en évidence les tâches de chacun dans le projet, les expertises scientifiques, les référents techniques. La structuration de l'équipe est destinée à favoriser les échanges entre chercheurs impliqués dans les différents sujets ainsi que la transversalité.

La directrice et la codirectrice sont déjà en poste depuis un an et demi. Le rôle de chacune est bien défini et complémentaire. L'équipe d'encadrant est très proche des étudiants et des techniciens. La restructuration proposée a fédéré et dynamisé l'ensemble de l'équipe ; certains chercheurs très expérimentés ont réorienté significativement leur thématique de recherche tout en mettant à profit leur expertise scientifique.

La vie de l'unité est rythmée par des réunions de travail régulières. L'équipe d'encadrement semble très proche des doctorants et des étudiants de master. L'équipe technique, partie prenante sur le projet, semble néanmoins préoccupée par la restructuration de l'équipe. Elle s'inquiète notamment du nombre important et croissant des étudiants à encadrer techniquement.

L'accès aux plateformes est facile. L'environnement de l'unité et les différents lieux de la recherche sont globalement satisfaisants. La formation initiale en hygiène et sécurité mériterait d'être renforcée. Avec la nouvelle restructuration des équipes, la proximité des cliniciens et des biologistes sur le site de Cochin est très favorable à la conduite de projets d'envergure internationale dans le domaine de la gestion périopératoire des anti-thrombotiques.

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

L'équipe est très impliquée dans la formation par la recherche et participe aux enseignements de M1 et de plus de 10 M2 des universités Paris Descartes, Paris Diderot, Paris Nord, Pierre et Marie Curie.

Mme Pascale GAUSSEM est co-responsable d'un Master2 Pro intitulé « Biotechnologies et Thérapies innovantes ». Une des chercheuses est codirectrice de l'école doctorale MTCE (ED436). Des enseignants chercheurs de l'équipe sont en charge d'unités d'enseignement.

L'unité est très attractive pour les étudiants, avec un nombre croissant de stagiaires de niveau M1 et M2. Les doctorants présentent régulièrement leurs travaux lors des congrès internationaux et nationaux et ont obtenu 6 prix (meilleure communication ou poster, prix de la chancellerie des universités de Paris).



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

Le projet scientifique proposé pour la période de janvier 2014 à juin 2018, poursuit les travaux menés en hémostasie en développant trois thèmes principaux.

Thème 1 : La formation vasculaire : l'objectif de la recherche est de comprendre la façon dont des cellules immatures participent à la construction vasculaire, dans certaines conditions physiopathologiques. L'équipe abordera plus particulièrement le rôle du récepteur PAR-1 et de la molécule CD133. Le potentiel angiogénique de différentes cellules (VSEL, VIC, cellules souches de cancer rénal) sera analysé. Le rôle de la voie de la protéine C et l'influence du microenvironnement et du système fibrinolytique seront étudiés.

La recherche fondamentale s'adosera à des études cliniques menées dans des pathologies ischémiques et dans l'hypertension artérielle pulmonaire et la fibrose pulmonaire primitive. L'ensemble de la recherche vise à proposer de nouvelles biothérapies vasculaires.

Ce thème est central dans la restructuration de l'unité dans la mesure où il sera piloté par un jeune enseignant chercheur très dynamique et que des chercheurs très expérimentés ont réorienté leur thématique de recherche au service de cette recherche. Le groupe possède les connaissances et les compétences techniques pour mener à bien ce projet. Par ailleurs, l'équipe a noué des partenariats nationaux et internationaux solides et aura accès à des banques de tissus, indispensables à la conduite de ce projet. L'approche de cette thématique est multiple, parfois mal systématisée, et ne semble pas conduite par un concept novateur. Ce point faible dans la stratégie pourrait être amélioré par une focalisation autour d'une idée originale clairement définie.

Thème 2 - Production et Physiologie plaquettaire : l'objectif est de comprendre les mécanismes de la production plaquettaire, dans le but de produire des plaquettes, en alternative à la transfusion plaquettaire hétérologue. Le rôle du microenvironnement et du facteur Willebrand (notion de cisaillement) seront analysés. Des cellules ES et iPS seront utilisées afin d'obtenir une source illimitée de plaquettes. Cette recherche institutionnelle s'adosse à la start up PLATOD.

Le projet aborde de nouveaux aspects de la régulation plaquettaire : étude de voies de régulation impliquant les nucléotides cycliques l'AMPc/GMPc, phénomène de compartimentalisation, rôle du transporteur MRP4, régulation par des miRNA.

Ce second thème propose donc des axes de recherches très innovants : originalité du concept de compartimentalisation, nouveauté de la régulation plaquettaire par les miRNA. Le projet a une bonne faisabilité et s'inscrit dans le domaine de compétence et d'expertise de l'équipe. Les collaborations établies avec des équipes solides et de renom permettront d'avancer significativement sur le projet de production plaquettaire. Les liens avec le thème 3 sont faciles à établir.

Thème 3 - Réponse aux médicaments antithrombotiques : l'objectif est de comprendre les mécanismes aboutissant à des réponses variables, observées chez les patients traités par les nouveaux médicaments anticoagulants et antiplaquettaires. Il s'agit d'évaluer le risque hémorragique de ces médicaments et de proposer des modèles de réversion des médicaments antithrombotiques voire des antidotes. Pour cela, des modèles animaux pertinents seront développés. Des recherches cliniques menées dans des populations particulières (notamment les personnes âgées) seront coordonnées par les chercheurs de l'équipe.

Pour la conduite du thème 3, l'équipe possède de nombreux atouts : mise au point et validation de modèles animaux pertinents, expérience de la pharmacogénétique, construction d'un réseau d'évaluation de la personne âgée, opportunité du développement de nouveaux antithrombotiques, anticoagulants et antiplaquettaires, expertise internationale et position de *leadership* sur cette thématique. Afin d'optimiser l'évaluation des nouveaux médicaments, de nouvelles explorations seront développées. Le projet d'étude de la variabilité (génétique) de réponse aux nouveaux anticoagulants chez le volontaire sain, est original et très prometteuse.

Le choix fait pour l'organigramme de l'unité est de ne proposer qu'une seule équipe de façon à favoriser l'interface entre les différents chercheurs et à permettre de faire émerger des travaux transversaux. Effectivement, les données issues de la recherche sur la biologie vasculaire et la physiologie plaquettaire sont propres à instruire le clinicien dans sa démarche de mieux appréhender un traitement antithrombotique. A l'inverse, les différents modèles développés pour la recherche préclinique bénéficieront aux fundamentalistes.



La restructuration de l'équipe s'est accompagnée du départ d'un certain nombre d'enseignants chercheurs, dont certains sont des leaders d'opinion dans le domaine et sont associés à de nombreuses publications et de nombreuses études cliniques nationales et internationales. L'association d'enseignants-chercheurs cliniciens et biologistes sur un même site (Cochin) devrait permettre d'assurer une continuité dans la production scientifique sur ce thème. De même, la contribution des chercheurs développant les thèmes 1 et 2 devraient permettre à l'équipe de mener à bien cet ambitieux projet.



4 • Déroulement de la visite

Date de la visite :

Début : Jeudi 24 janvier 2013 à 09h00

Fin : Jeudi 24 janvier 2013 à 17h00

Lieu de la visite : INSERM U765, Faculté de Pharmacie, Paris Descartes

Institution : INSERM

Adresse: 4, avenue de l'Observatoire, 75270 Paris Cédex 06

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:

9h30-10h00 : Réunion huis clos AERES

10h00-11h00 : Bilan et questions

11h00-12h30 : Projet et questions

12h30-14h00 : Déjeuner et rencontre avec les représentants des instances de tutelle

14h00-15h00 : Rencontres en parallèle avec thésards et post-doctorants,
ITA/BIATOS/CDD

15h00-17h00 : Réunion interne du comité AERES



5 • Statistiques par domaine : SVE au 10/06/2013

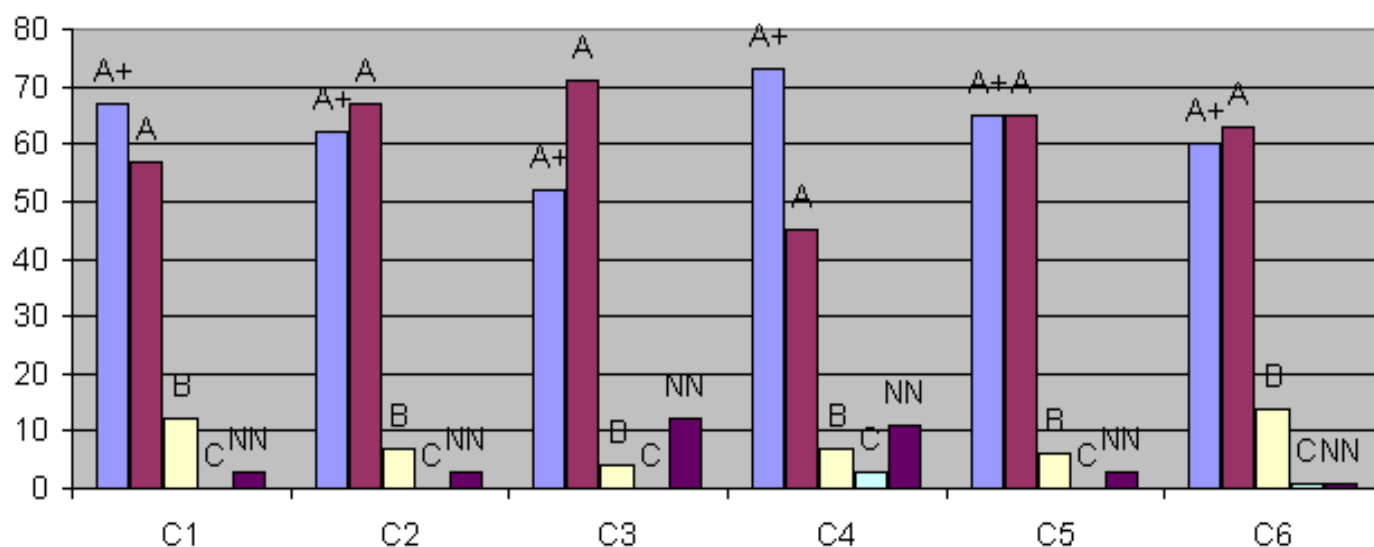
Notes

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





6 • Observations générales des tutelles

Vice Président du Conseil Scientifique

Paris le 19.04.2013

Vos ref : S2PUR140006231 –
Innovations thérapeutiques et
hémostase - 0751721N

Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de recherche
Agence d'Évaluation de la Recherche et de
l'Enseignement Supérieur
20, rue Vivienne
75002 PARIS

Monsieur le Directeur

Je vous adresse mes remerciements pour la qualité du rapport d'évaluation fourni à l'issue de la visite du comité d'expertise concernant l'unité « Innovations thérapeutiques et hémostase »

Vous trouverez ci-joint les réponses du Directeur de l'unité, Pascale GAUSSEM, auxquelles le Président et moi-même n'avons aucune remarque particulière à rajouter.

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

Le Vice Président du Conseil Scientifique



Stefano Marullo, DM, DesSci

Document 2 : observations de portée générale sur le rapport d'évaluation

Nous remercions vivement le comité pour ce rapport qui est extrêmement positif et encourageant. Concernant les suggestions de la commission :

1) Les Points à améliorer et risques liés au contexte (page 5):

La restructuration a nécessairement impliqué le départ de membres dont certains sont des leaders reconnus internationalement, signataires de nombreuses publications et dans des journaux d'impact élevé.

Nous prenons acte de cette remarque. Il est évident qu'avec le départ de Joseph Emmerich et l'évolution de nos projets, la thématique sur l'épidémiologie de la thrombose veineuse ne fait plus partie *stricto sensu* des projets. Toutefois, nous avons des projets à court terme de collaboration avec les services de Guy Meyer et d'Emmanuel Messas, notamment deux études pharmacologiques sur les nouveaux anticoagulants et un nouvel antiplaquettaire chez le sujet âgé.

Il existe une certaine prise de risque lié à la thématique choisie (biothérapies) et dans un secteur hautement compétitif.

Nous sommes bien conscients que nos projets liés à la biothérapie sont hautement compétitifs et, en conséquence, comportent une prise de risque non négligeable. Concernant le projet de biothérapie plaquettaire, les financements sont d'ores et déjà obtenus et nous assumons la prise de risque liée à ce projet. En ce qui concerne la biothérapie vasculaire, pour répondre à ce défi, nous avons associé trois chercheurs statutaires et trois enseignants chercheurs. Leurs expertises scientifiques sont variées et complémentaires. Les moyens conceptuels sont donc clairement disponibles. Nous comptons sur un soutien sans faille de nos tutelles pour mener à bien ces projets innovants.

Le projet de recherche abordant la biologie vasculaire propose des approches multiples, parfois mal systématisées. Ce projet mériterait d'être conduit par un nouveau concept plus clairement défini.

Schématiquement le projet a deux axes complémentaires :

- Un projet innovant destiné à caractériser les propriétés fonctionnelles des cellules à potentiel vasculaire en termes de régulation de la coagulation et de la fibrinolyse (Sophie Gandrille et Eduardo Anglés-Cano). Ce projet consiste à caractériser l'équipement des cellules souches mésenchymateuses en termes de protéines et récepteurs de la coagulation et de la fibrinolyse afin de modifier les cellules de façon à améliorer leur potentiel angiogène seules ou en association avec les progéniteurs endothéliaux. Les propriétés proangiogènes des cellules vasculaires seront améliorées par des approches pharmacologiques basées sur les propriétés pro-angiogènes des fucanes associés ou non à des biomatrices constituées de polymères naturels ou synthétiques (Catherine Boisson-Vidal)
- Le projet mené par David Smadja consiste à identifier et caractériser la cellule souche vasculaire adulte à l'origine des cellules progénitrices endothéliales. Ce projet se situe dans la continuité de son travail de thèse et de post-doctorat sur la caractérisation et la phylogénie de ces cellules vasculogènes. Nous sommes conscients que ce projet est risqué, cependant les collaborations internationales et nationales mises en place (Harvard Medical school, Children's hospital, Pr Bischoff et Inserm UMR-S970 Jean-Sébastien Silvestre), l'expertise des plateaux techniques (biologie moléculaire et animalerie IMTCE) sur le site de la faculté de pharmacie ainsi que les résultats préliminaires déjà obtenus sur le rôle du CD133, notamment dans les hémangiomes infantiles, rendent le projet réalisable. Ce projet de recherche fondamentale sera accompagné d'un axe translationnel, notamment dans les maladies pulmonaires (Dominique Israël-Biet) pour lequel nous venons d'obtenir un financement dans le cadre du PRES.

Les grandes lignes de ce projet sont redéfinies dans les réponses aux recommandations (pages 2-3)

Les enseignants chercheurs ont une charge d'enseignement ou des charges hospitalières et collectives très lourdes.

C'est une des raisons pour laquelle la directrice a proposé une co-direction pour assurer une présence constante dans l'unité.

Les enseignants-chercheurs ayant la plus grande charge d'enseignement académique sont ceux appartenant à la Faculté de Pharmacie. Ils sont ainsi sur le site de l'unité, assurant une liaison permanente entre l'enseignement et la recherche avec les étudiants à tous les stades de la formation (formation commune de base de la pharmacie, M1, M2, internat). Par ailleurs, ces enseignants-chercheurs, de part leur fonction hospitalière sur plusieurs sites de l'APHP (HEGP, Cochin, Saint-Louis) sont très impliqués dans la recherche translationnelle, permettant une synergie idéale avec les chercheurs statutaires.

L'effectif de chercheurs post-doctorants est faible. A l'inverse, l'effectif des étudiants en master est important et semble supérieur aux capacités d'encadrement et de support technique.

Nous en sommes conscients, toutefois, le nombre de masters accueillis en 2013 est particulièrement élevé par comparaison aux autres années. Nous avons prévu d'en présenter 3 à des bourses de Thèse et de limiter le nombre de masters pour 2014. Des financements de post-docs ont été demandés dans chaque réponse aux appels d'offre.

2. Recommandations (page 6)

Focaliser le projet de biologie vasculaire (thème 1) en systématisant les approches de façon à mieux individualiser les résultats attendus. Dégager un concept novateur fort guidant le projet.

Nous avons reformulé notre projet de recherche (Thème 1 biothérapie vasculaire).

L'objectif du projet est de développer un produit de thérapie cellulaire autologue capable de reconstruire les vaisseaux et de régénérer les tissus lésés ischémiques.

Pour mener à bien ce projet, nous privilégions deux axes :

1) Analyser les propriétés des cellules souches mésenchymateuses en termes de remodelage de la matrice extra-cellulaire impliquant le contrôle de l'inflammation, de la coagulation et de la fibrinolyse/protéolyse.

Justification de l'étude. Actuellement, aucun traitement disponible ne permet de reconstruire le réseau vasculaire des patients atteints de pathologies cardiovasculaires ischémiques ou de fibrose pulmonaire. La mise au point d'une thérapeutique favorisant la revascularisation de ces tissus représente donc un enjeu considérable. Les cellules souches mésenchymateuses d'origine médullaire sont des candidates idéales pour plusieurs raisons. En effet, en plus d'être aisément disponibles, elles sont multipotentes, possèdent des propriétés anti-inflammatoires, des propriétés paracrines, et sont capables de réguler la formation vasculaire par les cellules endothéliales. C'est pourquoi nous focaliserons notre projet sur les cellules vasculogéniques à phénotype mésenchymateux, présentant un potentiel thérapeutique dans le traitement des pathologies cardiovasculaires ischémiques et des vasculopathies pulmonaires.

Les moyens mis en œuvre. L'unité possède une très grande expertise en hémostase et en biologie vasculaire. Les acquis tant conceptuels qu'expérimentaux de ses chercheurs (E. Angles Cano, S. Gandrille, P. Gaussem) seront mis à profit dans la caractérisation des propriétés fonctionnelles des cellules mésenchymateuses permettant leur migration, leur implantation et leur devenir dans le tissu ischémié. En effet, 90% des cellules sont éliminées durant les premières heures suivant leur transplantation. Le contexte ischémique est associé à la réaction inflammatoire. Les interactions moléculaires conduisant à des processus d'activation cellulaire, de microvésiculation et au déploiement d'activités fibrinolytiques et de protéolyse cellulaire, qui jouent un rôle capital dans l'angiogenèse, seront particulièrement caractérisées. Les cellules mésenchymateuses n'ont jusqu'alors jamais été étudiées systématiquement du point de vue de ces propriétés. Ce sont les

capacités de ces cellules à s'adapter à ce contexte qui vont conditionner leur survie, et notamment leurs propriétés de remodelage de la matrice extracellulaire, qui impliquent le contrôle de l'inflammation, de la coagulation et de la protéolyse/fibrinolyse. Les mécanismes mis en jeu n'impliquent pas seulement les récepteurs activés par des protéases (PARs) mais aussi les récepteurs à la protéine C et à l'urokinase et tout un ensemble de protéines/protéases exprimées par les cellules souches. Les connaissances acquises nous permettront d'identifier les cibles dont la modulation conduira à l'amélioration de la survie des cellules transplantées. A ces optimisations, seront également associées des améliorations apportées par des matrices biodégradables sur la fonctionnalité des cellules et la régénération organisée du tissu (C. Boisson-Vidal). L'efficacité de ces cellules et leur rôle cytoprotecteur dans le remodelage vasculaire pulmonaire seront évalués dans des modèles précliniques murins de fibrose (A. Cras).

2) Etude des cellules vasculogéniques humaines à phénotype mésenchymateux immature isolées à partir des cellules CD133+

Les cellules souches mésenchymateuses qui par leur action paracrine (soluble ou vésiculaire), favorisent le développement de cellules vasculogéniques, ne sont toutefois pas elles même capables de former des néovaisseaux. Ainsi, nous développons en parallèle une recherche sur les cellules vasculogéniques humaines (D. Smadja) à phénotype mésenchymateux plus immature (isolées à partir des cellules CD133+). Une telle cellule souche au phénotype mésenchymateux a en effet été identifiée dans les hémangiomes infantiles (et étudiée par D. Smadja lors de sa mobilité chez J. Bischoff, Harvard) et un équivalent chez l'adulte sera recherché dans la moelle mais aussi dans les valves cardiaques et les cancers du rein. Si cet équivalent vasculogénique est mis en évidence chez l'adulte, nous étudierons les interactions moléculaires (protéolytiques) et cellulaires (inflammatoires) qui jouent un rôle clé dans l'angiogenèse.

Veiller à une bonne articulation entre les 3 thèmes développés afin de favoriser les synergies et en évitant de une dispersion thématique.

Le thème « plaquettes » (thème 2) est fortement lié de fait à celui des nouveaux antithrombotiques (thème 3), tant sur le plan des stratégies d'inhibition des fonctions plaquettaires que sur l'analyse des fonctions plaquettaires produites à partir des mégacaryocytes en conditions de flux (ANR Plasmis), ou au cours de diverses situations physio-pathologiques (ciblant la voie de l'AMPc). Les méthodes d'analyse développées par l'unité pour explorer la coagulation et la génération de protéases (thème 3) ainsi que l'exploration de la signalisation des voies de l'AMPc et du thromboxane (thème 2) seront appliquées à l'étude des cellules souches mésenchymateuses ainsi qu'à l'étude translationnelle des cellules souches vasculaires isolées des patients (thème 1 biothérapie). Un exemple pouvant être cité est celui de l'efficacité des thérapeutiques ciblant la voie de l'AMP cyclique (prostanoïdes, inhibiteurs des phospho-diesterases) dans les pathologies liées à la prolifération vasculaire.

Soutenir fortement la recherche clinique afin de maintenir la position de leadership sur la gestion des antithrombotiques

La recherche clinique, et notamment les projets en cours sur la pharmacologie et la pharmacogénétique des nouveaux antithrombotiques est une de nos priorités. Plusieurs demandes de financement sont en cours.

Accroître le recrutement des stagiaires postdoctoraux français et étrangers.

Favoriser le recrutement de jeunes chercheurs.

Réguler le nombre d'étudiants en master afin de ne pas surcharger les personnes chargées de l'encadrement.

Toutes ces recommandations seront soigneusement prises en compte comme précédemment discuté.