



HAL
open science

Thrombose : épidémiologie, physiopathologie et thérapeutiques innovantes

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Thrombose : épidémiologie, physiopathologie et thérapeutiques innovantes. 2009, Université Paris Descartes, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02031621

HAL Id: hceres-02031621

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02031621v1>

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

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Thrombose, physiopathologie et
thérapeutiques innovantes
de l'Université Paris 5



février 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Thrombose, physiopathologie et
thérapeutiques innovantes
de l'Université Paris 5



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

février 2009



Rapport d'évaluation)

L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Thrombose, physiopathologie et thérapeutiques innovantes

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : U765

Nom du directeur : M. Joseph EMMERICH

Université ou école principale :

Université Paris 5

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Date de la visite :

2 février 2009



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Christian GACHET, Université Strasbourg 1

Experts :

Mme Marie Christine ALESSI, Université de la Méditerranée, Marseille

M. Roger LIJNEN, Université de Louvain, Belgique

M. Jean-Sébastien SILVESTRE, Université Paris 7

M. Ziad MALLAT, Université Paris 7

Expert représentant des comités d'évaluation des personnels :

M. Jean François SCHVED, représentant du CNU

M. Alain BERDEAUX, représentant des CSS de l'INSERM

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Bernard LEVY

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Bruno VARET, Université Paris 5

Représentants des organismes tutelles de l'unité :

M. Raymond BAZIN, représentante de l'INSERM

Mme Anick BERTAUX, représentante de l'INSERM



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

- Effectifs :
 - 19 enseignants-chercheurs
 - 5 chercheurs
 - 11 doctorants, tous financés (MRT, Leducq, CCA)
 - 5 ingénieurs
 - 5 techniciens et administratifs : 5
- Nombre de HDR : 18
- Nombre de thèses soutenues lors des 4 dernières années : 15
- Durée moyenne des thèses depuis 4 ans: 3.5 ans
- Nombre de membres bénéficiant d'une PEDR : 5
- Nombre de publiants : 23 sur 24

2 • Déroulement de l'évaluation

L'évaluation s'est déroulée dans de très bonnes conditions. Le programme des présentations orales a été bien tenu et les discussions ont été franches et informatives. Le comité disposait d'une étude bibliométrique pour chaque équipe.

10:00-10:45

Door-closed meeting : Committee members and AERES representative

10:45-11:15

Presentation by the head of the lab: past activity and projects of UMR 765

11:15-12:00

Presentation by the leader of future team 1: past activity and projects of team 1.

Epidemiology and clinical research

12:00 to 12:45

Presentation by the leader of future team 2: past activity and projects of team 2.

Epidemiology and Clinical Research

Platelet and endothelial cells: physiopathology and innovative therapeutic concepts



14:00-14:45

Presentation by the leader of future team 3: past activity and projects of team 3.

Dynamics of thrombosis, inflammation and vesicular repair

14:45-15:30

Presentation by the leader of future team 4: past activity and projects of team 4.

Pharmacology of cerebral circulation

15:30-16:00

Visit of the lab and poster presentation by team members

16:00 to 16:30

Three meetings at the same time

- Meeting with PhD students and postdoctoral fellows
- Meeting with engineers, technicians and administrative assistants
- Meeting with researchers with permanent position

16:30 to 16:45

Door-closed meeting: Committee members, AERES representative, Lab director

16:45 to 17:00

Door-closed meeting : Committee members, AERES representative, University and Research Organization representatives

17:00 to 18:00

Door-closed meeting : Committee members and AERES representative

3 • Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

Cette unité a été créée le 1^{er} janvier 2006. Elle est située au sein des locaux de la faculté de Pharmacie de Paris. L'orientation de ses travaux est en grande partie clinique, centrée sur la thrombose veineuse et la biologie vasculaire avec un axe important autour des progéniteurs endothéliaux. Une part du travail concerne aussi les plaquettes sanguines. L'unité a fait un gros effort au cours du précédent quadriennal pour se doter de modèles pré cliniques cellulaires et animaux, à vocation physiopathologique et pharmacologique dans le domaine des thromboses et de l'angiogenèse.

Au départ structurée en deux grosses équipes, l'unité présente un projet d'organisation en 4 équipes intégrant une unité de l'Université Paris 5, voisine de palier, et dédiée à une recherche pharmacologique dans le



domaine de la protection neuro-vasculaire lors des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou des traumatismes crâniens. La logique de formation de trois de ces quatre équipes n'est pas toujours très lisible sur la base des personnes impliquées dans les projets et dans la mesure où certains thèmes sont parfois abordés dans chacune des équipes.

Au sein de l'Université, il est prévu que l'unité fasse partie d'un Institut « Médicament, toxicologie, chimie, environnement » qui regroupe deux IFRs. La recherche clinique est principalement liée aux interactions avec de nombreux services hospitaliers de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP). A la question du choix de créer l'unité sur le site de la Faculté de Pharmacie ou bien au sein du nouveau Centre de Recherche Cardiovasculaire de l'HEGP, le directeur d'unité exprime un embarras dont il eût souhaité que l'Inserm le tirât puisque, en effet, l'opportunité et la pertinence semblaient grandes d'établir un groupe de recherche solide en matière d'épidémiologie et de physiopathologie des thromboses sur le site de l'HEGP. La décision de rester dans les locaux de la faculté de Pharmacie a été motivée par la solidarité avec les chercheurs et personnels universitaires et le respect d'engagements antérieurs. Des financements ont été trouvés pour réaliser des travaux de réfection des locaux (en cours).

Sans qu'il y ait de projet européen institutionnel formalisé, l'unité a noué de nombreuses collaborations internationales, en Europe en particulier. Elle jouit aussi de relations fortes avec des équipes américaines objectivées par des financements de la fondation Leducq (réseau transatlantique).

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Equipe 1 :

L'équipe 1 est une nouvelle entité, issue de la scission de l'ancienne équipe 2 en deux équipes distinctes. Elle se compose de 12 personnels permanents se consacrant à temps partiel à leur projet de recherche. 7 d'entre eux sont hospitalo-universitaires et en possession d'une HDR, trois sont praticiens hospitaliers. A cette équipe s'ajoute 1 post-doctorant et 2 étudiants en thèse. 9 des personnels permanents sont « publiant ». Une aide technique est apportée par 2 ingénieurs. On peut considérer que 4 des thèses soutenues au précédent contrat quadriennal ont été dirigées par des membres de l'actuelle équipe 1; la durée moyenne de thèse est de 3,5 ans. Le responsable de l'équipe bénéficie d'une prime d'encadrement doctoral et d'un contrat d'interface Inserm.

Cette équipe développe une activité de recherche qui se subdivise en trois objectifs :

- celui d'améliorer à court terme la connaissance et la prise en charge de la pathologie vasculaire par une approche d'épidémiologie, d'identification de nouveaux facteurs de risque plasmatiques ou génétiques et d'imagerie (ultrafast echo)
- celui d'évaluer de nouveaux outils de biologie vasculaire en étudiant en particulier :
 - l'intérêt de nouveaux marqueurs dans le diagnostic et le suivi des traitements antiangiogéniques au cours du cancer ;
 - le bénéfice à utiliser des progéniteurs adultes multipotents dans plusieurs modèles d'ischémie pré cliniques et dans l'artérite périphérique des membres inférieurs (étude de phase I, collaboration européenne coordonnée par le responsable de l'équipe);
 - l'apport des fucoïdanes dans la mobilisation des cellules souches et leurs capacités angiogéniques;
 - de nouvelles pistes pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique d'une maladie vasculaire rare, la maladie d'Ehler Danlos à partir d'un modèle murin de cette maladie.



Parmi les principaux résultats acquis au cours du précédent contrat quadriennal on citera

- La démonstration d'une réduction du risque de thrombose veineuse par la vaccination antigrippale et le rôle délétère de l'administration orale d'oestrogènes,
- L'identification d'une stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire,
- L'effet des fucoïdanes sur l'expression endothéliale de l'intégrine alpha 6 et sur les capacités proangiogéniques des cellules progénitrices endothéliales.

L'équipe a par ailleurs débuté plusieurs études cliniques de thérapie cellulaire dans l'artérite périphérique des membres inférieurs. Une étude de pièces opératoires a déjà identifié une angiogenèse active en distalité du membre traité.

La production de l'équipe est satisfaisante avec une moyenne de 26 publications annuelles pour 8 des chercheurs de l'équipe. Le facteur d'impact moyen se situe à 4,7. On notera la participation de l'équipe à quelques publications de haut niveau (Lancet, Nature genetics) et la lettre dans le NEJM.

L'activité de recherche est soutenue par des financements PHRC, ANR et « réseau transatlantique Leducq » (demande en cours)

- Points forts : L'évaluation globale de cette équipe est bonne. Sa force réside principalement dans l'acquisition de modèles pré cliniques, une expertise clinique de grande qualité avec l'intégration de certains membres de l'équipe à des études multicentriques européennes.
- Points faibles : Le projet scientifique apparaît large et fait ressortir des spécificités individuelles sans valoriser suffisamment la complémentarité intrinsèque au groupe ni avec les autres équipes de l'unité. Des efforts sont à fournir pour mieux mettre en interaction les expertises intra et inter équipes en particulier pour l'aspect cellules souches.
- Recommandation : Revoir la structure globale des équipes. Formaliser les collaborations européennes.

Nom de l'équipe : Epidemiology and clinical research

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	B	A

Equipe 2 :

Cette équipe est composée de 11 personnes, dont 1 DR2 Inserm à temps plein, 1 CR1 Inserm à temps plein, 1 PU-PH (responsable de l'équipe, 40% de son temps annuel), 3 MCU-PH (30% chacun), 3 PH (10 à 15% chacun), 1 étudiant en thèse et 1 Ingénieur d'Etude Inserm à temps plein.

Dans le bilan de cette équipe, on retiendra principalement de nombreux travaux sur la recherche de nouveaux facteurs de risque de thrombose, en particulier des polymorphismes de récepteurs plaquettaire ou



endothéliaux et d'autres protéines de l'hémostase ainsi que la pharmacogénomique de la réponse aux antiplaquettaires. De ce point de vue, la découverte de l'influence du polymorphisme du cytochrome P450 2C19 dans la réponse au clopidogrel, en collaboration avec une unité de pharmacogénomique, est une avancée majeure qui aura des conséquences en termes de pratique médicale. L'équipe s'est aussi consacrée à un travail de caractérisation et de production de progéniteurs endothéliaux à des fins de recherche fondamentale, diagnostique (HTA pulmonaire) et thérapeutique prometteuses (artériopathie périphérique des membres).

Les projets de cette équipe sont centrés sur quatre aspects :

- La biologie des progéniteurs endothéliaux pour laquelle l'équipe est experte
- Le récepteur endothélial de la protéine C
- La signalisation de l'activation plaquettaire dans deux maladies rares (syndrome de Noonan, syndrome de Lowe) avec syndrome hémorragique mal caractérisé
- Un thème un peu plus général portant sur la pharmacologie des antithrombotiques.

En termes de production scientifique, l'équipe fait état de 55 publications internationales en quatre ans. Le facteur d'impact moyen se situe aux alentours de 4. Parmi les articles originaux de l'équipe elle-même, une bonne dizaine est publiée dans les meilleurs journaux de spécialité (Circulation, Blood, ATVB, JTH) témoignant d'une ambition certaine.

Concernant les recrutements, il ne semble pas y avoir de candidats pour un recrutement dans les organismes ou à l'université dans un avenir proche.

- Points forts : Expertise certaine en matière d'étude des polymorphismes des gènes de récepteurs et protéines d'intérêt, de pharmacogénomique et de production de progéniteurs endothéliaux. Production scientifique solide dans ces domaines.
- Points faibles : Structuration de l'équipe peu convaincante. Les aspects de signalisation plaquettaire souffrent peut-être un peu d'isolement, le projet concernant le récepteur endothélial de la protéine C a un lien organique peu évident avec les autres thèmes ; la même remarque peut être faite pour la recherche sur les progéniteurs endothéliaux.
- Recommandations : Revoir la structure globale des équipes. Renforcer l'aspect plaquettes.

Nom de l'équipe : Epidemiology and clinical research platelet and endothelial cells

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A	A



Equipe 3 :

L'équipe 3 comprend 3 chercheurs statutaires, 1 universitaire (0.3ETP), 1 praticien hospitalier et un chef de clinique assistant (1.1 ETP). Quatre de ces chercheurs sont titulaires de l'HDR. Un chercheur postdoctoral, 3 doctorants et un ingénieur (poste actuellement non pourvu) complètent cette équipe.

Le programme de recherche regroupe 3 projets centrés sur la recherche fondamentale plaquettaire, et 3 projets de recherche de transfert. Ces projets concernent les aspects moléculaires et cellulaires de la thrombose, de l'inflammation et de la réparation vasculaire; la plaquette restant la cible centrale de ces travaux. Les sujets fondamentaux principaux sont:

- L'étude des mécanismes de production et de libération de la plaquette;
- L'exploration des effets du facteur plaquettaire 4 (PF4) sécrété par les plaquettes sur la structure de la fibrine et sur la lyse du caillot,
- L'étude des effets des plaquettes sur l'activation et le recrutement des EPC.

Les projets de transfert comprennent l'étude du rôle d'ADAMTS13, de GAS6 et des plaquettes dans le sepsis sévère et dans le syndrome de détresse respiratoire aigu.

Principaux résultats au cours des 4 dernières années :

- La démonstration de hauts niveaux d'ADAMTS13 associés à une meilleure survie dans le sepsis sévère mais non dans la défaillance organique indépendante de l'infection.
- L'identification d'un haplotype (A3) associé à une augmentation du niveau d'EPCR soluble, lui-même facteur potentiel de risque.
- La démonstration d'un effet de PF4 sur la structure et les propriétés du réseau de fibrine.
- Un modèle de sélection de variants d'épissage en 5' basé sur des études concernant les FVII and X.
- La démonstration d'une augmentation du potentiel pro-angiogénique des EPC traités par des fucanes.

Perspectives :

Bien conduits et développés, ces résultats pourraient avoir un potentiel de transfert intéressant. Une des approches possibles pourrait être celle d'un pré conditionnement des EPC par SDF-1 avant injection dans les tissus ischémiques de manière à stimuler leur potentiel angiogénique. L'étude de l'impact d'ADAMTS13 dans le sepsis sévère pourrait également être intéressante. La suggestion selon laquelle le PF4 pourrait permettre la préparation d'une colle fibrine d'urgence semble, au mieux, prématurée.

Bibliométrie :

L'équipe publie régulièrement dans les journaux internationaux comme J. Biol. Chem., Blood et J. Thrombos. Haemost. (52 publications entre 2002 et 2007). Le facteur d'impact moyen de ces journaux est de 4.92, ce qui est raisonnablement bon mais non exceptionnel. L'équipe a plusieurs collaborations extérieures, en France et à l'étranger, qui ont permis 4 publications communes.

- Points forts : Une expertise de longue date dans l'étude de la thrombose, de l'inflammation et de la réparation vasculaire. Il existe un potentiel de transfert vers la médecine de soins intensifs en collaboration avec les autres équipes de l'unité.
- Points faibles : Bien que les projets soient scientifiquement intéressants, on ne perçoit pas de projet réellement original et novateur qui pourrait contribuer de manière évidente au progrès de l'hémostase. Ceci pourrait être dû à la faible pertinence clinique de certains projets (rôle de PF4 dans la structure de la



fibrine dans les conditions physiologiques et pathologiques), et/ou à une justification insuffisante du choix des cibles choisies (pourquoi tester PF4 et TSP-1 sur le homing des EPC ? Pourquoi GAS6 dans le choc septique et le syndrome de détresse respiratoire aigu ?).

- Recommandations : Une restructuration de l'équipe permettrait de concentrer ses efforts sur ses projets les plus pertinents et de sélectionner les meilleures cibles. Le potentiel de transfert vers la recherche clinique pourrait être mieux exploité.

Nom de l'équipe : Dynamics of thrombosis, inflammation and vascular repair

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	B	B	B	B

Equipe 4 :

Les 7 chercheurs de cette équipe sont tous de statut enseignant chercheur pour ce qui concerne les membres permanents (3 PR pour 1.5 ETP; 4 MCF pour 2 ETP) avec 4 HDR et 4 titulaires de la PEDR. 5 doctorants y sont actuellement encadrés (tous financés) et le personnel technique est composé de 4 techniciens et 1 assistant-ingénieur.

Cette équipe a un savoir-faire de longue date en pharmacologie expérimentale (annoncé à plus de 35 ans avec la création de l'EA actuelle en 1997) dans le domaine des substances neuroprotectrices administrables dans les suites d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'un traumatisme crânien. L'équipe a la parfaite maîtrise de modèles animaux (rats/souris) mimant tout ou partie de ces pathologies. Après l'échec des stratégies neuroprotectrices "antiglutamate", l'équipe a principalement orienté ses recherches sur des cibles neuroinflammatoires (NOS2, COX2, MMPs, stress oxydant, etc.) avec un temps fort sur les inhibiteurs de PARP (poly (ADP-Ribose) Polymérase) et son implication dans la transformation hémorragique lors des AVC. D'autres thèmes comme le rôle des sirtuins (SIRT ou Sir pour Silent Information Regulator) associés ou non aux inhibiteurs de PARP ou l'association simvastatine-fénofibrate comme stratégie pléiotrope dans le traumatisme crânien sont les projets actuels de l'équipe avec le souci de ne plus se cantonner à la seule neuro-protection mais aussi à la protection neuro-vasculaire.

Principaux résultats :

Les stratégies neuroprotectrices étudiées dans les modèles animaux ont pour la plupart donné lieu à des résultats pré-cliniques très intéressants, publiés et ayant fait l'objet de nombreuses thèses d'Université. Le problème est de valider sur le long terme les résultats objectivant une réduction du volume des lésions cérébrales ou d'inflammation en termes de récupération fonctionnelle à distance permettant d'envisager un réel transfert des données expérimentales vers la clinique humaine.

Perspectives :

Outre la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques neuro-vasculo-protectrices précitées (anti-PARP, SIRT, etc.) l'équipe souhaite investir dans les domaines des tests comportementaux, de l'imagerie cérébrale (IRM à haut champ avec le développement de traceurs type USPIO+peptides). Le rapprochement avec l'UMR 765 incite l'équipe à modéliser la maladie d'Ehler-Danlos et à développer des modèles d'ischémie par thrombose.



Bibliométrie :

L'équipe publie de manière régulière dans les meilleurs journaux de spécialité en pharmacologie, notamment le Br J Pharmacol et le J Pharmacol Exp Ther et en neurologie expérimentale (J. Neurotrauma). Ces journaux ont un IF moyen de 3,13 et les articles de l'équipe sont cités assez régulièrement dans la littérature spécialisée. Les enseignants-chercheurs de cette équipe présentent très régulièrement leurs travaux dans les congrès nationaux et internationaux (Int Soc Neurotrauma). La directrice de l'équipe a été sélectionnée pour organiser un symposium lors du dernier colloque EPHAR 2008 (European Pharmacological Society).

Recrutement :

Uniquement dans le corps des enseignants-chercheurs à partir d'un fort recrutement d'étudiants venant des masters dans lesquels l'équipe est très impliquée.

- Points forts : Un grand savoir faire dans l'élaboration et la gestion pharmacologique de modèles animaux mimant tout ou partie de l'AVC ou du traumatisme crânien. Une organisation interne très structurée et complémentaire entre les composantes de l'équipe. Des relations très solides avec le tissu industriel. Le climat de travail entre enseignants-chercheurs, doctorants et personnel technique est rapporté comme excellent.
- Points faibles : Absence d'approche fondamentale du problème de fond qui est posé : que proposer comme base rationnelle des futures stratégies thérapeutiques pour la prise en charge de l'ensemble des séquelles non seulement neuronales mais aussi vasculaires de l'AVC et des traumatismes crâniens ? Les thèmes de recherche actuels semblent choisis au gré des propositions de nouvelles molécules élaborées indépendamment de l'équipe.
- Recommandations : Les grands axes de la recherche dans cette équipe doivent être envisagés de manière plus coordonnée avec l'U765 et avec des orientations plus fondamentales. L'intégration de chercheurs statutaires à temps plein est souhaitable.

Nom de l'équipe : Pharmacology of cerebral circulation

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	B	B	A	B

5 • Analyse de la vie de l'unité

- En termes de management :

Les chercheurs expriment leur satisfaction de travailler dans un environnement qui leur convient et dans une bonne ambiance. Deux types de réunions sont mentionnés, l'une hebdomadaire pour chaque équipe et l'une tous les 15 jours pour l'unité dans son ensemble pour coordonner les projets et rendre compte des résultats. Bien que le comité s'avise d'une organisation en équipe peu convaincante, les chercheurs n'abordent pas cette question. Les étudiants sont très satisfaits de l'encadrement et de la formation. Ils font état de réunions



hebdomadaires avec leur directeur de thèse et de réunions moins fréquentes mais formalisées avec l'ensemble des membres de l'unité.

— En termes de ressources humaines :

5 chercheurs statutaires, 26 personnels Hospitalo-universitaires, 12 techniciens et ingénieurs, 11 doctorants, 11 étudiants de master 2 et 6 de master 1 composent l'U765. Cette unité a les moyens humains pour mettre en œuvre ses projets.

Lors de la réunion des experts avec les techniciens et ingénieurs, on note une claire différence entre les membres de l'équipe 4 (actuellement EA) qui sont globalement satisfaits et enthousiastes et les techniciens et ingénieurs de l'U765 qui expriment un malaise concernant un défaut de communication entre eux et les chercheurs et une plainte en matière de co-signature des articles.

— En termes de communication :

Un certain nombre des membres de l'unité ont un rayonnement qui dépasse le cadre national et sont invités régulièrement pour exposer leurs travaux. On relève une participation active à la diffusion d'ouvrages et de revues à visée didactique.

6 • Conclusions

— Points forts :

- Relations fortes et fécondes avec la recherche clinique et les services hospitaliers ;
- Développement de nombreux modèles animaux et cellulaires ;
- Expertise en matière de progéniteurs endothéliaux.

— Points faibles :

- Stratégie d'organisation en équipes peu convaincante ;
- Trop de projets parmi lesquels on ne distingue pas toujours les priorités de l'unité ;
- Vétusté et exigüité des locaux.

— Recommandation :

- Revoir la structuration des équipes en fonction des projets prioritaires où l'unité a un réel potentiel compétitif.

Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A	A

Le Président

Axel KAHN

Paris, le 27 mars 2009

DRED 09/n° 98

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de l'AERES
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport du comité de visite concernant l'unité **UMR-S 765 «Trombose physiopathologie et thérapeutiques innovantes»** rattachée à mon établissement.

Cette UMR illustre un problème structurel de l'Université Paris Descartes du fait de la dispersion de ses sites. Cette Unité pourrait en effet, compte tenu de ses thématiques, trouver légitimement sa place au Centre de Recherche Cardiovasculaire de l'HEGP. Néanmoins, sa localisation sur le site de la Faculté de Pharmacie est également très logique. De nombreuses Unités de l'Université rencontrent le même type de dilemme. Sans nullement exclure des mouvements intersites, l'Université tente de pallier l'absence de campus unique en favorisant les relations scientifiques entre les différents IFR et Centres de Recherche.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'expression de ma meilleure considération.

Le Président de l'Université



Axel Kahn

Unité 765

“ Thrombose : épidémiologie, physiopathologie et thérapeutiques innovantes ”

Laboratoire d'Hématologie-Hémostase

Directeur : Professeur Joseph EMMERICH

Paris, le 25 mars 2009

Madame Yveline GRAFF
INSERM

Dépt de l'Evaluation et du Suivi des Programmes
101 rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13

***OBJET** : Réponse au rapport du comité de l'AERES concernant l'évaluation quadriennale de l'UMR Inserm 765*

Madame, Monsieur, Cher Collègue,

Nous avons pris connaissance du rapport du comité d'experts concernant notre UMR Inserm 765. Nous tenons à remercier les membres du comité de leur évaluation et de leurs remarques constructives que nous allons prendre en considération dès ce quadriennal.

En ce qui concerne les remarques générales sur l'unité nous souhaitons répondre sur les trois points principaux soulevés par le comité d'évaluation :

1. Le choix de notre laboratoire de rester sur le site de la faculté de pharmacie a fait l'objet d'un débat approfondi entre les chercheurs et ITA de l'unité durant l'été 2007, lors de l'appel d'offre du centre de recherche cardiovasculaire d'HEGP. Le directeur de l'unité comme quelques autres chercheurs y étaient favorables, mais d'autres chercheurs et hospitalo-universitaires de la faculté de pharmacie n'ont pas souhaité ce changement. Nous avons opté de rester unis sur la faculté de pharmacie durant la poursuite des huit ans de mandat de l'unité. En effet, un an après sa création l'éclatement de l'unité sur deux sites n'aurait pas eu grand sens alors même que nous n'avions pas eu le temps de déployer nos projets.
2. L'absence de lisibilité des équipes nous avait échappé lors de la réorganisation quadriennale proposée. La restructuration a justement pour but de faire apparaître 4 grandes thématiques du laboratoire sur lesquels nous souhaitons concentrer nos moyens :

1. Epidémiologie et recherche clinique
2. Pharmacologie des anti-thrombotiques et recherche sur les progéniteurs endothéliaux.
3. Formation des plaquettes et sécrétions plaquettaires
4. Pharmacologie de la circulation cérébrale

Nous tiendrons compte de cette remarque afin que les projets de recherche du laboratoire soient bien en adéquation avec ces grands axes.

3. Nous ferons l'effort nécessaire au cours de ce quadriennal pour restreindre le nombre de projets en donnant clairement la priorité aux sujets les plus porteurs. La restructuration proposée doit y contribuer.

Remarques concernant l'équipe 1 :

La critique concernant les spécificités individuelles et les faibles interactions avec les autres équipes nous semble injuste. La recherche clinique effectuée au sein d'HEGP sur la thématique thrombose veineuse et thrombose et cancer est discutée en commun et menée par les mêmes attachés de recherche, chaque projet restant logiquement sous la direction d'un porteur de projet bien individualisé.

Contrairement à ce qui est énoncé, la collaboration, les expertises et les projets de recherche concernant les progéniteurs endothéliaux s'effectuent en étroite collaboration entre Joseph Emmerich et Pascale Gaussem. La partie clinique et pré-clinique est effectuée par l'un et la partie cellulaire et fondamentale par l'autre. Cette collaboration étroite et fructueuse sera poursuivie.

La formalisation des collaborations avec les équipes européennes est en cours avec notamment le dépôt de 2 projets européens lors du récent FP7 (Joseph Emmerich et Anne-Marie Fischer). De plus, les travaux de Guy Meyer s'intègrent déjà dans des collaborations formalisées.

Remarques concernant l'équipe 2 :

Comme souligné par le comité d'expert, un de nos projets porteurs est la recherche sur les progéniteurs endothéliaux. Nous sommes sensibles aux remarques concernant la dispersion apparente des projets sur cette thématique entre les groupes, et nous proposons de regrouper dans l'équipe 2 la recherche fondamentale sur ces cellules et les projets correspondants, l'aspect clinique restant dans l'équipe 1 (Cf. supra). Nous soulignons à ce propos que le projet de Sophie Gandrille concernant l'étude du récepteur endothélial à la protéine C, sa signalisation, ses rôles, est donc une étape importante dans la compréhension des propriétés des progéniteurs endothéliaux. De même, l'étude de ses interactions avec les autres récepteurs, notamment le PAR-1, s'intègre parfaitement à la physiologie endothéliale et aux projets en cours.

Le second thème porteur est la pharmacogénétique des anti-thrombotiques, et principalement des antiplaquettaires. Afin de mener à bien une recherche de qualité sur ce thème, il nous a semblé primordial de bénéficier de l'expertise de Christilla Bachelot-Loza. Toutefois, il est vrai que la recherche sur la signalisation plaquettaire est isolée, et devra nous inciter à recruter dans un premier temps un chercheur post-doctoral pour renforcer ce groupe. Afin de mener à bien cette recherche, les travaux plus fondamentaux sur la physiologie plaquettaire seront réalisés en collaboration avec l'équipe de Dominique Baruch.

Remarques concernant l'équipe 3 :

Les projets de l'équipe 3 sont centrés sur la production plaquettaire et la sécrétion des plaquettes. Le projet principal de l'équipe, porté par D. Baruch sur la formation des plaquettes à partir de mégacaryocytes, est un projet novateur et original pour le prochain quadriennal. Il possède de plus un potentiel de valorisation important associé à des perspectives cliniques (la circulation pulmonaire est-elle un site de production plaquettaire ?).

Les autres projets des chercheurs statutaires de l'équipe sont centrés sur l'étude de protéines secrétées par les plaquettes (PF4 et TSP). Les travaux en cours sur le PF4 étayent son rôle dans la coagulation, son mécanisme étant resté jusqu'ici énigmatique. L'idée d'inclure du PF4 dans des préparations de colle de fibrine n'a pas fait l'objet d'un dépôt de brevet et ne nous a pas semblé pertinent depuis notre publication princeps.

Les activités de transfert entre recherche fondamentale et médecine de soins intensifs sont objectivées par les travaux sur ADAMTS13 et sepsis qui font l'objet de 4 manuscrits originaux dont 2 sont publiés et 2 sont soumis. Cet axe se poursuit avec le projet BIOSEPT dans les biopsies cutanées. Le projet Gas6 et ventilation pulmonaire, projet collaboratif de JL Diehl, n'est pas un projet prioritaire de l'équipe.

Enfin il est important de signaler que cette équipe a une post-doctorante en CDD qui sera candidate au recrutement dans les organismes ou à l'Université dans un avenir proche.

Remarques concernant l'équipe 4 :

Comme cela est souligné dans le rapport, nous bénéficions de très solides relations avec le tissu industriel. Toutefois, l'analyse exprime l'idée que nos thèmes de recherche auraient été choisis au gré des propositions de nouvelles molécules élaborées indépendamment de l'équipe. Cela ne reflète pas la réalité de nos choix et au contraire les cibles thérapeutiques proposées, en particulier les NO-synthases et la PARP, ont été initiés par nos travaux. C'est à la suite de nos résultats originaux que les industriels ont fait appel à nous. Ces informations devraient contribuer à démontrer que nous n'avons pas été de simples prestataires de service attendant les molécules de l'industrie, mais des explorateurs *in vivo* de nouvelles cibles potentielles.

Concernant l'approche fondamentale, nous nous sommes concentrés jusqu'à maintenant sur la transposition et la validation *in vivo* de cibles identifiées au cours de recherches fondamentales sur des modèles *in vitro*. Il ne fait aucun doute que notre rapprochement avec l'U765 nous permettra de bénéficier d'un savoir faire et d'outils techniques performants qui devrait permettre d'identifier des mécanismes lésionnels que nous pourrions par la suite étudier dans nos modèles. L'intégration de chercheurs statutaires au sein de notre équipe fait aussi partie de notre stratégie afin de développer une recherche plus fondamentale.

Nos collaborations encore trop récentes avec les autres équipes du laboratoire n'ont pas encore permis de faire apparaître les projets communs que nous développons et qui portent sur l'ischémie cérébrale par thrombose, le rôle des progéniteurs endothéliaux dans l'ischémie et les traumatismes cérébraux ainsi que l'évaluation des conséquences d'un trauma crânien sur un modèle murin de la maladie d'Elhers-Danlos afin d'évaluer l'efficacité de différentes approches thérapeutiques.

Recevez, Madame, Monsieur, Cher Collègue, l'assurance de nos cordiales salutations.



Pr Joseph Emmerich