



HAL
open science

Hemostase et dynamique cellulaire vasculaire

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Hemostase et dynamique cellulaire vasculaire. 2009, Université Paris-Sud. hceres-02032669

HAL Id: hceres-02032669

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032669v1>

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 :

Hémostase et dynamique cellulaire vasculaire
de l'Université Paris 11



avril 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Hémostase et dynamique cellulaire vasculaire
de l'Université Paris 11



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

avril 2009



Rapport d'évaluation)

L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Hémostase et Dynamique Cellulaire vasculaire

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : 770

Nom du directeur : M. Jean-Marie FREYSSINET

Université ou école principale :

Université Paris 11

Autres organismes de rattachements:

INSERM

Date de la visite :

24 Mars 2009



Membres du comité d'évaluation

Président :

Mme Marie-Christine ALESSI, Université Aix-Marseille 2

Experts :

M. Hans DECKMYN, Leuven, Belgique

M. Jean-Marie LAUNAY, Université Paris 7

Expert(s) représentant des comités d'évaluation des personnels (CNU, CoNRS, CSS INSERM, représentant INRA, INRIA, IRD.....) :

M. Laurent DELVA, représentant des CSS de l'INSERM

M. Jean-François SCHVED, représentant du CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Bernard LEVY

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Marc LOMBES, Université Paris 11

M. Dominique EMILIE, Université Paris 11

Représentantes des organismes tutelles de l'unité :

Mme Christine TUFFEREAU, INSERM

Mme Annick SALINI, INSERM



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

- Effectif : 46 personnes dont:
 - 10 enseignants-chercheurs
 - 9 chercheurs
 - 4 praticiens hospitaliers
 - 6 post-doctorants
 - 6 doctorants, tous financés: 1 Cifre, 4 financements associatifs, 1 financement par le pays d'origine
 - 4 ingénieurs, dont 1 en CDD
 - 7 techniciens et administratifs, dont 2 en CDD

- Nombre de HDR : 9 dont 4 encadrent des thèses :
- Nombre de thèses soutenues lors des 4 dernières années: 7
- Durée moyenne des thèses : 3 ans
- Nombre de PEDR : 1
- Nombre de publiants : 19 sur 19

2 • Déroulement de l'évaluation

La visite s'est bien déroulée. Les experts ont pu apprécier la rigueur et la qualité des documents fournis avant la visite ainsi que lors de l'évaluation (livret rassemblant l'ensemble des présentations et document décrivant l'IFR de rattachement).

Le programme suivant a été respecté :

10:00 - 10:30 : Accueil du comité d'experts

10:30 - 10:45 : Réunion du comité avec le directeur de l'unité

10:45 - 11:30 : Présentation par le Directeur d'Unité : activité passée et projet de l'Unité

11:30 - 12:25 : Présentation par le responsable de l'équipe 1

12:30 - 13:20 : Présentation par le responsable de l'équipe 2

13:20 - 13:30 : Présentation par le Lauréat de l'ANR "Chaire d'excellence" (2008)

13:30 - 14:30 : Repas

14:30 - 15:00 : Réunions simultanées

- Avec les étudiants (master, thèse, post doc)
- Avec les ingénieurs, techniciens et personnels administratifs
- Avec les chercheurs statutaires

15h00 - 15:15 : Réunion du comité d'experts avec les représentants de l'Université et des organismes

15:15 - 17: 00 : Réunion et délibérations du comité d'experts



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

L'unité 770, créée au 1^{er} janvier 2006 évolue dans la continuité de l'unité 143 créée en 1987 et affiliée au CNRS en 1991. Fortement ancrée dans le domaine de l'hémostase et plus radicalement de l'hémostase primaire, cette unité INSERM, située au sein de l'hôpital Bicêtre est l'une des 42 unités associées à l'université Paris 11 au cœur du CHU constitué par les hôpitaux Bicêtre et Clamart auxquels appartiennent les hospitalo-universitaires affiliés à l'unité. Son activité s'inscrit dans l'axe « physiopathologie et cibles thérapeutiques » de l'université. Le dialogue du comité d'experts avec les autorités locales et régionales a montré que cette demande de renouvellement d'unité a le soutien de l'université Paris 11, de l'IFR 93 bien qu'on eût pu souhaiter une meilleure lisibilité de la thématique portée par l'unité.

L'orientation des travaux est à la fois fondamentale et clinique, centrée sur le facteur Willebrand, l'ADAMTS13, le facteur X, la formation des microparticules, la régulation de l'exposition des PS, et certaines activités plaquettaires.

L'unité a su maintenir sa forte lisibilité internationale, recentrer son activité et rebondir face aux évolutions des personnels (nombreux départs à la retraite). Initialement structurée en quatre équipes d'une quarantaine de personnes au total, l'unité a accueilli un nouveau groupe de 7 personnes dont 3 chercheurs statutaires et recruté un CR1 et un DR2 dont la réputation internationale avérée l'a conduit à être lauréat d'une chaire d'excellence. L'unité présente un projet d'organisation en deux équipes équilibrées avec au total 23 chercheurs ou enseignant-chercheurs, 11 ITA et ingénieurs, 14 post-doctorants et doctorants. Les thématiques qui avaient pu paraître assez diversifiées au précédent quadriennal, ont été recentrées sur deux thèmes principaux. Le premier est ciblé sur 4 protéines de l'hémostase pour lesquelles des partenaires sont recherchés et les mécanismes de clearance, et de régulation étudiés. Le deuxième ciblé sur la plaquette aborde différents aspects de signalisation, le rôle des proprotéine-convertases et explore une voie de ciblage granulaire, thème partagé entre les deux équipes.

Cette unité tout en développant des aspects fondamentaux appuie une grande partie de ses objectifs sur l'application diagnostique, pronostique et thérapeutique. Positionnée au sein de l'hôpital, l'unité développe une activité de recherche clinique qui s'inscrit en partie dans le cadre d'un centre de référence « maladie rare » ciblée sur la maladie de Willebrand.

Le dépôt d'un brevet européen atteste des efforts de valorisation de l'unité. De nouvelles exploitations devraient s'envisager avec en particulier des perspectives de modulation originale de l'hémostase portant sur l'obtention de protéines de l'hémostase à longue durée de vie, de procédés de by-pass, de modulateurs de l'exposition des PS.

L'unité a noué de nombreuses collaborations internationales et jouit de collaborations industrielles. Une demande de projet européen associant 6 laboratoires vient d'être déposée et l'équipe vient par avenant d'être rattachée au projet européen Eurostroke. Entre 2005 et 2010 on recense la coordination de 3 contrats ANR et la participation à 5 autres.

La production scientifique est remarquable sur les plans à la fois quantitatif et qualitatif. 20% de la production scientifique correspond à des journaux d'impact factor > 7 (nombreux Blood). L'harmonie dégagée sur le plan thématique est également ressentie sur le plan organisationnel.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Equipe 1

Cette équipe est issue de la fusion de deux équipes, ce qui a été fait de façon logique afin de rapprocher des aspects cliniques et fondamentaux du thème commun : « Relation structure-fonction et régulation des protéines hémostatiques ». L'étude du facteur von Willebrand (fVW) reste au cœur de la recherche, dont la relation structure-fonction du fVW lui-même, mais aussi de sa protéase spécifique l'ADAMTS13, des protéines qui se lient au fVW (e.d. le facteur de coagulation VIII, l'ostéoprotégerine, l'angiopoïétine-2) et le mécanisme



de leur direction vers les corps de 'Weibel-Palade' dans les cellules endothéliales et finalement la clearance de fVW, recherche pour laquelle ce groupe est mondialement reconnu, et les récepteurs qui peuvent y être impliqués seront étudiés. Certaines études seront guidées par des résultats obtenus dans les études cliniques sur les patients qui ont soit la maladie de von Willebrand (mutations dans fVW) ou qui souffrent de Purpura Thrombocytopénique Thrombotique (PTT, mutations dans ADAMTS13). La plupart des études seront effectuées aussi in vivo dans des modèles animaux comme les souris fVW KO, ADAMTS13 KO ...

La structure de l'équipe est d'un bon équilibre entre le nombre de post-docs, doctorants et techniciens d'un côté et de chercheurs cliniciens et fondamentaux de l'autre. La plupart des techniques nécessaires sont déjà en place et opérationnelles, dont certaines sont des techniques vraiment avancées (expression des mutants de fVW ou ADAMTS13 in vivo par injection hydrodynamique).

L'équipe donne une impression dynamique et énergique, ce qui se traduit par une forte production scientifique. Depuis 2006, 69 articles ont été publiés dans des journaux scientifiques référencés, dont 15 revues et 50 articles originaux, avec un facteur d'impact moyen de 7.28, ce qui est vraiment exceptionnel dans la discipline. Depuis 2004, 15 articles ont été publiés dans Blood (FI 10.89). Plusieurs prix sont venus récompenser cette activité (Prix Bréant, Maujean et Albert 1^{er} de Monaco, « Young Investigator Award »). Le groupe a un brevet européen et atteint une bonne renommée (inter)nationale : les chercheurs sont invités à des conférences internationales (6) et nationales (1), ils sont consultants pour des entreprises pharmaceutiques et expertisent des projets de recherche internationale.

L'attractivité de l'équipe transparaît au travers du nombre de post-doctorants et doctorants. L'équipe développe une politique efficace en matière de contrats (ANR, PHRC, contrats privés et associatifs, dépôt récent d'un projet européen).

L'intégration récente d'un DR2 lauréat d'un ANR-Chaire d'Excellence, devrait fortement amplifier le rayonnement de cette équipe.

Points forts :

- Une production scientifique d'excellente qualité
- Sujet original, où le groupe se positionne en leader international
- Equipe jeune en harmonie thématique
- Un renforcement net du potentiel chercheur

Points faibles :

- Faible nombre d'étudiants scientifiques, notamment en mastère 2
- Les projets interactifs avec l'équipe 2 sont à démarrer
- Il est nécessaire de réfléchir sur l'amélioration des conditions d'hébergement des souris transgéniques
- Potentiel important de valorisation à concrétiser

Nom de l'équipe : Relations structure fonction et régulation des protéines de l'hémostase

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 2

Cette équipe est issue de la réunion de l'ancienne équipe 3 et de l'ancienne équipe 4 qui a pris la décision courageuse, car non évidente, de rejoindre l'unité depuis 2008. Ceci se concrétise par une volonté affichée d'interactions avec l'équipe 1, en particulier à propos du trafic intracellulaire dirigé vers les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales concernant le facteur Willebrand et l'ostéoprotégérine.

La production scientifique (une cinquantaine d'articles originaux et une dizaine de revues pour un facteur d'impact moyen supérieur à 5) est bonne au regard des effectifs. La notoriété est attestée par 10 conférences invitées (5 nationales et 5 internationales) et la présence de 3 post-doctorants. L'encadrement des doctorants est satisfaisant : 7 thèses ont été soutenues lors du précédent contrat (durée moyenne : 4 ans, aucun abandon), 3 sont en cours, bénéficiant toutes d'un financement SFH ou GEHT.

Les sujets entrepris, essentiellement le ciblage granulaire, le sont avec une bonne faisabilité en raison de l'expertise de l'équipe et de la mise à profit de connaissances déjà acquises (exemple de la modélisation du facteur plaquettaire 4 ayant permis de définir le motif hydrophile LKNG, homologue à celui d'autres chemokines). Le présent rapporteur a été moins convaincu par l'application éventuelle en pratique courante de l'activation des MAP kinases plaquettaires à certaines pathologies thrombotiques (exemple choisi : le diabète de type 2 !?) d'autant que les récepteurs bioaminergiques, tous potentiellement couplés aux MAP kinases, n'ont pas été envisagés. Concernant le problème fort intéressant mais encore controversé des microparticules, une approche génétique plus ambitieuse est en cours. Dernière remarque valable également pour l'équipe 1 : l'étude passionnante des convertases pourrait être élargie au domaine endocrinologique car cette famille d'enzymes intervient également dans la maturation de protéines comme la pro-opio-mélanocortine...

Concernant les ingénieurs, techniciens et personnels administratifs, l'unité semble fonctionner de façon tout à fait satisfaisante. Seules deux personnes sur 11 sont en CDD, quatre sont affectées à des plateaux techniques communs, les autres sont affectées à l'une des deux équipes. De nombreuses formations professionnelles sont accordées mais au dire de ces catégories de personnel il y a une perte de savoir-faire en raison de l'absence de recrutement de personnel statutaire (5 départs en retraite sont prévus sans recrutement statutaire envisagé). Les rapports avec les étudiants et les post-doctorants ne posent pas de problème particulier. L'accueil des personnels venant de l'autre site n'a pas posé de problème mais la mixité n'est pas encore réalisée dans les faits. Les ingénieurs et techniciens sont signataires de certaines publications. Des réunions sont organisées dans l'unité ont lieu de façon bihebdomadaire et les entretiens annuels d'évaluation ont lieu en deux temps.

Points forts :

- Production scientifique de bonne qualité
- Sujets originaux, pour lesquels le groupe se situe bien sur le plan international
- Renforcement du potentiel chercheur

Points faibles :

- Pas suffisamment d'étudiants, en particulier en mastère 2
- Les projets interactifs au sein même de l'équipe (arrivée future du Pr De Prost) et avec l'équipe 1 sont à démarrer
- Problèmes d'animalerie, en particulier pour les souris génétiquement modifiées

Recommandations :

- Essentiellement homogénéiser le groupe issu de 3 origines (2 déjà présentes, une à venir) différentes
- Etre plus ambitieux concernant les sujets présentés.



Nom de l'équipe : Physiopathologie cellulaire de l'hémostase

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

5 • Analyse de la vie de l'unité

– En termes de management :

Il apparaît selon le dossier et les discussions, que les conditions matérielles de travail sont bonnes dans l'ensemble grâce à un équipement et un espace appropriés à la taille de l'équipe et aux techniques utilisées. La distribution des financements s'effectue au prorata du nombre d'ETP.

Les étudiants sont satisfaits de l'encadrement. Des réunions de laboratoire sont organisées tous les 15 jours au cours desquelles l'avancement des projets ou un travail bibliographique est présenté.

On relève une participation à des ateliers et séminaires.

Les chercheurs sont en attente d'une animation scientifique au sein de l'IFR.

– En termes de ressources humaines :

L'unité s'est fortement restructurée :

Accueil d'une équipe de 7 chercheurs, deux CR1 recrutés en 2005 et 1 DR2 en 2008, un candidat PU-PH et DR2, un candidat présélectionné au concours INSERM CR1.

– En termes de communication :

La lisibilité internationale de l'équipe est nette avec 17 conférences invitées pour la plupart internationales et une intense activité d'expertise (consultance, journaux, sociétés savantes).

6 • Conclusions

– Points forts :

Parmi les points forts, le laboratoire qui est porté par une thématique favorable a un vrai savoir-faire dans le domaine de la valorisation comme l'attestent les bourses CIFRE, les brevets, l'exploitation de licences. Un autre aspect très intéressant de cette unité est son leadership sur certaines facettes du métabolisme du facteur Willebrand, domaine peu exploré dans lequel ce laboratoire est de toute évidence compétitif.

Le comité souligne l'effort de restructuration qui ne laisse aucun doute sur l'avenir du groupe.



– Points à améliorer :

Une coopération effective entre les deux équipes devrait pouvoir aboutir à une vraie synergie

L'attraction d'étudiants scientifiques (master 2 en particulier) est un réel souci et devrait amener l'unité à élaborer une stratégie corrective

Beaucoup de projets de l'unité étant basés sur l'utilisation de souris transgéniques, l'amélioration des conditions d'hébergement des animaux est un point crucial à solutionner avec les tutelles.

– Recommandations :

En ces débuts de nouvelle organisation en deux équipes, le comité d'experts pense qu'une amélioration des performances du groupe pourrait être induite en

- Suscitant davantage d'interactions entre les membres des équipes 1 et 2
- Intensifiant l'animation scientifique collective
- Améliorant les conditions d'hébergement des rongeurs
- Améliorant la lisibilité universitaire de l'axe thématique développé ce qui devrait permettre d'augmenter l'attractivité d'étudiants scientifiques

Par l'intérêt de ses thématiques et la qualité des recherches qu'elle développe, le comité d'experts donne de manière unanime un avis très positif sur l'évaluation de cette équipe qui présente un ensemble d'atouts majeurs et d'excellentes chances de réussite.

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

**Remarques concernant le rapport d'évaluation de l'UMR_S 770
(EVAL-0911101C-S2100012387-UR-RPRELIM) par l'AERES**

Tout d'abord, nous tenons à remercier le Comité d'Experts pour son évaluation pertinente et constructive de notre structure. Nous avons eu la satisfaction de constater que notre approche translationnelle associant les aspects fondamentaux aux applications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques a été très bien perçue. Les recommandations, qui rejoignent notre souci de tout mettre en œuvre pour la réussite de notre projet, feront l'objet de toute notre attention.

Au niveau de l'**Unité** quatre points ont été soulevés :

- Les interactions entre les membres des équipes 1 & 2 sont en cours d'être considérablement renforcées suite à l'arrivée du groupe de J.-P. Rosa en provenance de l'U. 689 (site Lariboisière) et à l'installation toute récente de celui de Peter Lenting. Si au départ, nous étions plutôt à un stade "théorique", la situation a évolué rapidement vers des échanges méthodologiques et conceptuels qui devraient rapidement se concrétiser en termes de réponses communes à des appels d'offres et de publications.
- L'animation scientifique collective s'en trouve intensifiée du même coup et notre masse critique augmentée nous permettra de nous impliquer encore plus au niveau de l'IFR et de l'Université.
- Concernant les conditions d'hébergement des souris transgéniques, les membres de l'Unité sont tout à fait sensibilisés à ce problème et avant même la lecture du rapport du Comité, se sont attachés à améliorer ce point. Une solution visant à remplacer tous les portoirs traditionnels par des portoirs ventilés est actuellement à l'étude et un certain nombre de devis ont d'ores et déjà été établis dans cette optique. Ceci améliorera de façon significative la sécurité sanitaire tout en optimisant l'espace de stabulation.
- Notre axe thématique, hémostase et biologie vasculaire, n'est plus isolé à l'Université Paris Sud depuis la création de l'U. 972 (G. Uzan) dont une partie est sur le site même de Bicêtre, avec laquelle nous avons des collaborations effectives. Ceci devrait permettre d'améliorer la visibilité universitaire de nos projets et d'en renforcer l'attractivité vis-à-vis d'étudiants scientifiques. Nous sommes bien conscients qu'une telle attractivité est essentielle pour toute structure de recherche mais nous n'échappons pas à une certaine désaffection structurelle pour les filières scientifiques. Pour attirer plus d'étudiants en M2, nous avons réalisé qu'il fallait en fait les intéresser dès le M1, ce que nous comptons bien mettre en pratique, notamment en participant aux enseignements de M1 dans plusieurs universités, dont Paris Sud et Paris VII (réunion pédagogique pour cette dernière prévue en mai 2009).

Les remarques concernant l'Unité valant pour l'**Equipe 1**, cette dernière n'a rien d'autre à ajouter.

L'**Equipe 2** souhaite apporter quatre précisions :

- L'application en clinique courante de l'activation des MAP kinases est discutée dans la maladie thrombotique, et notamment le diabète 2 comme proposé dans notre projet. C'est un point fréquemment soulevé, le rôle de l'activation des MAP kinases dans la thrombose n'ayant été démontré que récemment. En ce qui concerne le diabète, l'état préactivé des plaquettes circulantes est reconnu de longue date. L'hypothèse de l'activation des MAP kinases dans ce contexte mérite une attention particulière car ces voies sont sensibles à de faibles concentrations d'agonistes. Elles sont donc une cible réaliste dans le contexte de la préactivation. Nos expériences préliminaires sur les plaquettes de plusieurs patients diabétiques vont bien dans le sens de notre hypothèse.
- Une recommandation nous est faite de développer nos projets de façon plus ambitieuse. L'étude génétique moléculaire du syndrome de Scott est un projet ambitieux, comme l'indique le rapport et servira de modèle, notamment à l'étude génétique du syndrome des plaquettes grises. Cette dernière requiert des enquêtes familiales poussées, préalable indispensable à

l'abord par cartographie d'homozygotie par SNPs, projet ambitieux lui aussi. Nous n'avons vraisemblablement pas assez insisté sur le fait que pour analyser le rôle des MAP kinases JNK1 et JNK2 plaquettaires, des lignées de souris à KO mégacaryocytaire-spécifique vont être créées en deux temps, en générant des lignées "floxées" pour JNK1 et JNK2 (gènes intégrant deux séquences loxP introniques encadrant un ou des exons-clés) et en les croisant avec la souche de souris promoPF4-Cre, exprimant la recombinaison Cre de manière mégacaryocytaire-spécifique. Il faut également indiquer que les déterminants du ciblage granulaire mégacaryocytaire seront poursuivis à l'aide de nouvelles techniques de vidéomicroscopie, ce qui n'a pas été assez souligné dans notre rapport. Ceci sera réalisé notamment à l'aide d'une GFP photoactivable et par visualisation directe du trafic golgien et post-golgien des protéines alpha-granulaires.

- Il peut être utile de rappeler que s'il y a controverse au sujet des microparticules/microvésicules, ce n'est pas sur leur existence même puisque les plus grands congrès d'hématologie ou en recherche cardiovasculaire comportent des rubriques dédiées mais plutôt au niveau de la confusion avec les exosomes que nous avons été parmi les premiers à signaler.

- Développer nos projets intra-équipe, et inter-équipes. En intra-équipe, nos projets avec D. de Prost sont d'ores et déjà effectifs, un premier article ayant été publié (Bouchama *et al.* ATVB, 28: 1318-25, 2008). Nous allons étendre nos approches en recherche clinique, notamment en analysant l'activation des MAP kinases plaquettaires dans les cohortes de femmes obèses et diabétiques. Pour les projets inter-équipes, en plus de l'interface VWF-GPIIb-MAP kinases en plein développement, l'analyse du trafic endothélial du VWF et de l'ostéoprotégérine et Ang-2 donne déjà des résultats préliminaires encourageants. Surtout, l'arrivée il y a un peu plus d'un mois de Peter Lenting vient de donner lieu à l'élaboration de deux nouveaux projets, non détaillés dans notre rapport écrit : mettre en oeuvre l'analyse du stockage granulaire plaquettaire par endocytose à visée thérapeutique, (en complément de notre projet de thérapie génique par voie de synthèse dans des cellules souches hématopoïétiques) en utilisant la GFP couplée à des peptides d'endocytose et éventuellement la boucle de PF4, et d'autre part l'investigation du rôle fonctionnel plaquettaire de la galectine 3 et des siglecs. Un dernier projet inter-équipes est en cours de réalisation sur le rôle de la protéase du VWF, ADAMTS-13 dans la pré-éclampsie (D. de Prost et Agnès Veyradier).

Fait à Bicêtre le 14 avril 2009



Jean-Marie Freyssinet