

RAPPORT D'ÉVALUATION DE L'UNITÉ
LVTS – Laboratoire de recherche vasculaire
translationnelle

SOUS TUTELLE DES ÉTABLISSEMENTS ET
ORGANISMES :

Université Paris-Cité

Inserm

Université Sorbonne Paris Nord

CAMPAGNE D'ÉVALUATION 2023-2024
VAGUE D



Au nom du comité d'experts¹ :

Patrick Lacolley, Président du comité

Pour le Hcéres² :

Stéphane Le Bouler, président par intérim

En application des articles R. 114-15 et R. 114-10 du code de la recherche, les rapports d'évaluation établis par les comités d'experts sont signés par les présidents de ces comités et contresignés par le président du Hcéres

Pour faciliter la lecture du document, les noms employés dans ce rapport pour désigner des fonctions, des métiers ou des responsabilités (expert, chercheur, enseignant-chercheur, professeur, maître de conférences, ingénieur, technicien, directeur, doctorant, etc.) le sont au sens générique et ont une valeur neutre.

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous. Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité. Les données chiffrées de ce rapport sont les données certifiées exactes extraites des fichiers déposés par la tutelle au nom de l'unité.

MEMBRES DU COMITÉ D'EXPERTS

Président :

M. Patrick Lacolley UMR_S 1116 Inserm (Président)

Experts :

M. Jean-François Arnal Centre hospitalier universitaire de Toulouse - CHU Toulouse

Mme Ebba Brakenhielm Institut national de la santé et de la recherche médicale - Inserm (CSS3) (vice-présidente)

Mme Catherine Ghezzi Université Grenoble Alpes

M. Luc Hittinger Université Paris-Est Créteil Val de Marne - UPEC

Mme Sophie Novault Institut Pasteur Paris (PAR)

Mme Véronique Regnault Institut national de la santé et de la recherche médicale - Inserm

M. Richard Redon Institut national de la santé et de la recherche médicale - Inserm

M. Juergen Siepmann Université Lille 2 - Droit et santé

REPRÉSENTANT DU HCÉRES

M. Kamel Benlagha

REPRÉSENTANTS DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES TUTELLES DE L'UNITÉ DE RECHERCHE

Représentant Université Paris Cité :

- Anne-Genevière MARCELIN : vice-doyen recherche Sorbonne Université Médecine
- Jacqueline Capeau : chargée de mission.
- Anne-Paule Roquelo : VP recherche d'Université Paris Cité
- Christine Guillard : directrice administrative du pôle recherche de la Faculté de Santé d'Université Paris Cité
- Matthieu Resche-Rigon : doyen de la faculté de Santé d'Université Paris Cité
- Michel Vidal : vice-doyen recherche de la Faculté de Santé d'Université Paris Cité

Représentant Université Sorbonne Paris Nord :

- Pascale Molinier : VP recherche

Représentant tutelle IT PMN Inserm :

- Raymond Bazin

CARACTÉRISATION DE L'UNITÉ

- Nom : Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle
- Acronyme : LVTS
- Label et numéro : num
- Nombre d'équipes : 6
- Composition de l'équipe de direction : composition de l'équipe de direction

PANELS SCIENTIFIQUES DE L'UNITÉ

- Nom: Laboratory for Vascular Translational Science
- Acronyme : LVTS
- Label et numéro : UMR_S 1148
- Nombre d'équipes : 6
- Composition de l'équipe de direction :
 - o Directeur : Didier Letourneur
 - o Directeur adjoint : Antonino Nicoletti

THÉMATIQUES DE L'UNITÉ

SVE: Life, Health and Environmental Sciences

ST: Science and Technology

Scientific panels (in the Hceres classification) by descending order of importance:

Panel 1

SVE6: Human Physiology and Physiopathology, Ageing

Panel 2

SVE7: Prevention, Diagnosis and Treatment of Human Diseases

Panel 3

SVE3: Living Molecules, Integrative Biology (From Genes and Genomes to Systems), Cell and Development Biology for Animal Science

Panel 4

ST5 : Engineering Science

THÉMATIQUES DE L'UNITÉ

Le laboratoire UMR_S 1148 «Laboratory for Vascular translational Science» (LVTS) est une unité de recherche biomédicale visant à comprendre les causes et les mécanismes des pathologies cardiovasculaires et à développer de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques pour ces pathologies. Ce sont principalement l'athérosclérose périphérique et coronaire, les anévrismes de l'aorte, les thrombopathies acquises et les valvulopathies. Il faut souligner un intérêt particulier pour les dyslipidémies et leurs traitements.

Le LVTS est actuellement composé de six équipes qui combinent des recherches fondamentales, translationnelles et cliniques.

L'équipe 1 étudie le rôle des effecteurs de l'immunité dans les pathologies cardiovasculaires pour identifier des stratégies de vasculoprotection basées sur des effets bénéfiques de ces effecteurs.

L'équipe 2 s'intéresse à la contribution de la génétique à la physiopathologie des anévrismes de l'aorte, des valvulopathies et des dyslipidémies.

L'équipe 3 développe des biomatériaux pour l'ingénierie tissulaire et des technologies immersives pour une «réalité augmentée» et la téléportation de chirurgiens.

L'équipe 4 est centrée sur l'imagerie moléculaire, la synthèse et la caractérisation de biomatériaux pour la délivrance ciblée des médicaments.

L'équipe 5 est une équipe plus clinique, réalisant des essais cliniques et des études sur les facteurs de risque de l'athérombose au niveau du cœur et du cerveau et développe un axe sur le « deep learning ».

L'équipe 6 étudie la contribution de récepteurs plaquettaires et des serpins dans des pathologies hémorragiques relatives au développement d'une thrombo-inflammation.

HISTORIQUE ET LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE DE L'UNITÉ

L'UMR_S 1148 est une unité mixte de recherche labellisée par l'Inserm et deux universités (Université Paris Cité et Université Sorbonne Paris Nord) créée en janvier 2014 comme l'évolution de l'unité Inserm U698 qui était dirigée par Jean-Baptiste Michel. Elle était sous la direction de Didier Letourneur, et elle a été renouvelée en 2019 avec Antonino Nicoletti comme directeur adjoint.

L'unité (250 personnes) et les plateformes technologiques sont situées sur le site de l'hôpital Bichat et occupent 2000 m² de laboratoires du bâtiment INSERM (répartis sur 4 niveaux dans le bâtiment BICHAT). L'équipe 3 dispose d'un espace laboratoire dans l'université Sorbonne Paris Nord à Villeteuse et Bobigny, et les équipes 4 et 5 ont des bureaux dans les locaux de la faculté de médecine de l'hôpital Bichat.

ENVIRONNEMENT DE RECHERCHE DE L'UNITÉ

L'unité est une des quatre unités Inserm localisées sur le site du campus Bichat et a des liens privilégiés avec les services cliniques de Cardiologie, de Génétique Moléculaire, de Médecine Nucléaire et Biophysique, d'Hématologie-Immunologie, de Neurologie et de Chirurgie Cardiaque et Vasculaire de l'hôpital Bichat dans lesquels des membres de l'unité sont des chefs de département.

L'unité est une des structures fondatrices de l'Institut Thématique des Sciences Cardiovasculaires (ITSC) créé en 2021 au sein de l'Université Paris Cité. Cet institut est constitué de 34 équipes de recherche parisiennes, dont sept issues du laboratoire LVTS. Elle est également impliquée dans la création et dans l'animation de l'institut « Paris Institute for Transplantation & Organ Regeneration » (PITOR) créé en décembre 2022.

L'unité est impliquée dans des structures créées dans le cadre du programme d'investissements d'avenir avec la coordination de deux RHU (innovations in atherothrombosis science – iVASC, et Brain clot personalized therapeutic strategies for stroke Emergent reperfusion – BOOSTER) et la participation à trois autres RHU (CHOPIN, STOP AS et iLite). L'unité est également impliquée dans le LabEx InflamEx et reçoit le soutien de l'IdEx Université Paris Cité.

L'unité a permis l'émergence de start-ups et des membres de l'unité contribuent de façon effective au développement de ces dernières, en particulier quatre start-ups récentes : SIGNALMED+, Tridek-One, KAPTO Medical, et THABOR Therapeutics.

EFFECTIFS DE L'UNITÉ : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	36
Maîtres de conférences et assimilés	28
Directeurs de recherche et assimilés	6
Chargés de recherche et assimilés	7
Personnels d'appui à la recherche	56
Sous-total personnels permanents en activité	133
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	16
Personnels d'appui non permanents	6
Post-doctorants	13
Doctorants	34
Sous-total personnels non permanents en activité	69
Total personnels	202

RÉPARTITION DES PERMANENTS DE L'UNITÉ PAR EMPLOYEUR : en personnes physiques au 31/12/2022. Les employeurs non tutelles sont regroupés sous l'intitulé « autres ».

Nom de l'employeur	EC	C	PAR
AUTRES	6	2	1
INSERM	0	13	12
UNIVERSITÉ SORBONNE PARIS NORD	16	0	7
UNIVERSITÉ PARIS-CITÉ	43	0	5
Total personnels	65	15	25

AVIS GLOBAL

Le Laboratoire de Recherche Vasculaire Translationnelle (Laboratory for Vascular Translational Science – LVTS, UMR_S 1148), composé de six équipes, a une reconnaissance internationale dans le domaine des maladies cardiovasculaires avec des expertises en immunologie (équipe 1), génétique (équipe 2), bio-ingénierie tissulaire (équipe 3), nanotechnologie et médecine de précision (équipe 4), athérombose cardiaque et cérébrale (équipe 5), et serpins et hémostase (équipe 6). Il est situé principalement sur le site du campus Bichat. Il s'agit d'un centre de recherche pluridisciplinaire sous la tutelle de l'INSERM, de l'Université Paris Cité et de l'université Sorbonne Paris Nord. L'organisation permet de développer une recherche fondamentale, clinique et translationnelle.

L'unité a une production remarquable avec 765 articles originaux en PDC dont dix-sept dans le top 1 % et 104 dans le top 10 %, et 1017 articles originaux non PDC. Ces articles sont parus dans les périodiques les plus réputés dans leurs domaines respectifs d'expertise (e.g: Biomaterials, Blood, Circulation, Circulation Research, European Heart Journal, Intensive Care Medicine, Journal of the American Medical Association, Journal of the American College of Cardiology, Lancet Neurology, Nature Communications, New England Journal of Medicine, Stroke). Le nombre de publications originales communes à au moins deux équipes est relativement faible (8 %). Deux découvertes parmi les plus significatives : (i) la démonstration du rôle de PCSK9 dans le diabète de type 2 suite à l'identification du rôle causal de mutations de PCSK9 sur les complications cardiovasculaires dans l'hypercholestérolémie familiale en 2003 et (ii) le bénéfice thérapeutique de nanomédicaments à base de fucoïdane (un polysaccharide issu des algues brunes) pour le traitement thrombolytique des AVC ischémiques.

L'attractivité de l'unité est remarquable. En termes de financement, le budget, hors salaires des membres permanents, a été en moyenne de 4 millions d'euros par an depuis 2017. Sur ce montant, 87 % proviennent de subventions externes avec 18,7 % issues de contrats internationaux : trois contrats internationaux comme porteurs, dont une subvention de recherche du NIH (90k€) ; trois contrats européens (1 projet H2020 — TBMED, 1 ERC Synergy et 1 ERC starting grant) ; dix ANR en investigateur principal, six ANR en partenaire ; cinq contrats soutenus par des instruments du PIA dont deux en tant que coordonnateur ; un contrat financé par les collectivités territoriales en tant que porteur (CORDIM, 531k€) ; 21 contrats d'associations caritatives et des fondations (20 en tant que porteur). Ces financements sont globalement équilibrés sur la période 2017-2022 avec toutefois une augmentation récente concernant les projets européens et le PIA.

Le LVTS a démontré une excellente capacité à attirer cinq nouveaux chercheurs, dont deux qui étaient post-doctorants dans l'unité, ainsi que six MCU-PH, trois MCF, trois PR et un PU-PH. Neuf chercheurs ou enseignants-chercheurs ont soutenu leur HDR pendant la période d'évaluation. Les membres de LVTS ont contribué à l'organisation de 22 congrès internationaux et ont reçu des invitations en tant qu'orateur dans des congrès et sociétés réputés (e. g : Nobel Forum, EuroPrevent, William Harvey Award Lecture; The Annual Paul Wood Lecture, Gordon research conference, etc..). Plusieurs membres de LVTS ont reçu des prix très prestigieux comme le prix Suzanne Clément de la Fondation Simone et Cino Del Duca, le grand prix Lefoulon Delalande, le prix Digital Health de la Fondation de l'Avenir, prix Jean-Paul Binet et Pionnier de la Recherche Chimie pour la médecine de la FRM, etc.

L'implication dans la formation à la recherche et l'enseignement est excellente avec 63 membres de LVTS ayant une HDR. Soixantedeux thèses ont été soutenues (avec en moyenne 1,5 article en premier auteur par doctorant), 34 thèses sont actuellement en cours et 29 postdoctorants ont été accueillis dans les équipes de l'unité. Le recrutement de post-doctorants étrangers pourrait être amélioré en partie, notamment pour renforcer la bioinformatique et les liens entre cliniciens et chercheurs fondamentaux. D'autre part, l'unité participe activement à la structuration locale de la recherche via deux instituts thématiques : ITSC et PITOR.

L'unité a fait des efforts de mutualisation des ressources technologiques en développant une plateforme IBISA de recherche en imagerie multimodalité dans la Fédération de Recherche FRIM (UMS 34). L'unité doit être attentive à la priorisation qu'elle opère concernant la mutualisation de ses autres ressources technologique dans l'UMS (animalerie et plateau technique de cytométrie). La parité est totale dans les différentes instances de gouvernance et au sein des équipes. Le LVTS a été sélectionnée par l'INSERM pour établir un diagnostic dans l'engagement dans des actions de responsabilité sociétale des entreprises et s'inscrit dans une démarche de développement durable.

L'activité de valorisation est remarquable, les équipes de LVTS ont traduit leurs recherches en déposant vingt brevets dont quinze avec une licence d'exploitation cédée à des partenaires industriels, l'unité a été impliquée dans le processus de création de quatre start-ups, la mise en place d'études cliniques et elle a signé douze contrats avec des partenaires industriels (dont MSD Avenir, IPSEN, ACTICOR BIOTECH, CVLab) pour conduire des projets de R&D et des essais cliniques.

L'unité offre un environnement propice à une recherche de grande qualité, une atmosphère pleinement reconnue par l'ensemble du personnel. La diversité des approches originales et ambitieuses permet de

répondre à des questions/attentes médicales majeures : i) influence de la température sur des processus immuno-inflammatoires, à l'aide de technologies nouvelles et adaptées à une question médicale ancienne, mais non résolue (équipe 1), ii) caractérisation et purification de substances naturelles à visée diagnostique d'activation endothéliale/processus thrombo-inflammatoire de la paroi (équipe 3), iii) imagerie moléculaire avec de nouveaux traceurs (équipe 4), iv) la modélisation de l'anévrisme intracrânien (équipe 6), v) apports directs à la conduite à tenir et/ou la prise en charge thérapeutique des anévrismes de l'aorte ascendante, de l'hypercholestérolémie (équipe 2), ou de grands essais d'intervention en pathologie coronaire, et de leur évolution actuelle nécessaire au vu des progrès technologiques et des coûts actuels non soutenables (équipe 5).

Le comité a évalué une équipe comme remarquable et les cinq autres comme excellentes à remarquables. L'unité a fait un effort continu pour (i) maintenir la visibilité du LVTS, (ii) publier au plus haut niveau international (iii) postuler à des financements internationaux (iv) recruter de nouveaux membres de haute compétence et (v) valoriser les recherches à la fois sur le plan économique, clinique et sociétal. Cela lui a permis de confirmer sa position de référence en tant que laboratoire de recherche translationnelle dans le domaine vasculaire en France et au niveau international. La restructuration entreprise au cours du dernier quinquennat devrait permettre de maintenir cette position en restant attentif à aider les jeunes responsables à développer une trajectoire ascendante et à renforcer les interactions entre recherche fondamentale, translationnelle et clinique au sein des équipes et entre les équipes.

La démedicalisation de l'INSERM est une question récurrente et un fait constant, et plusieurs médecins enseignants-chercheurs de grand renom vont partir en retraite dans le mandat à venir (équipes 2 et 5). La relève est a priori assurée par des plus jeunes chercheurs et enseignants-chercheurs qui vont prendre la codirection de ces équipes.

Le déficit en personnels d'appui (techniciens, ingénieurs, secrétaires) devient critique et ne peut être que très partiellement compensé par des CDD. Il ne sera a priori pas résolu par la création de nouvelles plateformes. L'unité serait encore plus performante si elle était accompagnée d'un nombre suffisant de personnel technique pour la pérennisation et le développement des techniques.

Dans l'ensemble, le comité évalue le LVTS comme une unité « Remarquable ».

ÉVALUATION DÉTAILLÉE DE L'UNITÉ

A — PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Plusieurs recommandations avaient été émises lors de la précédente évaluation :

1. « *Participation plus grande des jeunes à la vie de l'unité et aux instances de recherche nationales et européennes.* » L'unité a tenu compte de cette recommandation dans la constitution des futures équipes. La participation aux instances nationales et européennes pourrait être encore renforcée.

2. « *Une plus grande activité en sciences fondamentales.* »
L'unité a développé davantage ce type de recherche se traduisant par un plus grand nombre de publications de très bon niveau au plan fondamental.

3. « *Continuer à créer un environnement propice pour les étudiants.* »
Cet effort a été poursuivi au cours de la mandature.

4. « *Assurer un support administratif et une animation scientifique égaux entre les équipes qui sont sur trois sites différents.* »
La création du Campus Nord devrait faciliter ces liens.

5. « *Développer plus d'outils au niveau moléculaire.* »
Le développement de nouvelles plateformes/plateaux techniques ou leur renforcement (tri cellulaire, transcriptomique, chirurgie) ont été réalisés ou sont en cours.

6. « *Publications plus nombreuses dans des journaux généralistes et formations des étudiants à l'écriture des projets et contrats.* »
Augmentation sensible des publications généralistes et formation renforcée des étudiants à la recherche.

7. « *Réunir les personnels techniques sur un même site.* »
Au vu de la configuration de l'unité et des appartenances des personnels à différentes tutelles, cette recommandation n'a pas pu être réalisée actuellement.

8. « *Revisiter les projets au niveau technologique et scientifique pour accentuer les recherches mécanistiques.* »
Cet objectif a été partiellement atteint, notamment par l'investissement dans des plateformes/plateaux techniques.

En conclusion, des réponses adéquates ont été apportées à ces points d'amélioration identifiés préalablement.

B — DOMAINES D'ÉVALUATION

Consigne de rédaction pour tous les domaines d'évaluation (1, 2, 3 et 4) : En considérant les références définies dans le référentiel d'évaluation des UR, le comité veille à distinguer les éléments remarquables, qui se rapportent à des points forts ou à des points faibles. Chacun des points est étayé par des faits observables notamment à partir des éléments déposés dans le portfolio. Le comité apprécie si le bilan de l'unité est en cohérence avec son profil d'activités.

DOMAINE 1 : PROFIL, RESSOURCES ET ORGANISATION DE L'UNITÉ

Appréciation sur les objectifs scientifiques de l'unité

Les principaux objectifs scientifiques de l'unité sont remarquables et adaptés aux grands enjeux de la « World Health Organisation 2019 ». L'originalité de l'unité est de décliner les projets sur un plan translationnel avec l'aboutissement à des produits industrialisables ou des recommandations au plan clinique. Les équipes sont très performantes dans leur domaine d'intérêt respectif, mais la collaboration active entre elles pourrait être améliorée.

Appréciation sur les ressources de l'unité

Les ressources en personnel sont excellentes avec toutefois un déficit en personnel d'appui technique titulaire. Les financements sont remarquables, provenant des ressources des institutions de tutelle (INSERM, Université Paris Cité et Université Sorbonne Paris Nord) et de subventions externes (environ 87 %). L'unité bénéficie aussi de l'activité de plusieurs structures de recherche locales, l'Unité Mixte de Service UMS 34, une plateforme, une animalerie et sept plateaux techniques propres à l'unité.

Appréciation sur le fonctionnement de l'unité

L'unité offre un environnement de recherche excellent, fructueux et convivial. L'unité est organisée en six équipes et la gestion administrative est assurée par une équipe dédiée de quatre personnes. La direction a mis en œuvre des actions spécifiques et pertinentes pour se conformer à la réglementation en termes de gestion des ressources humaines, de stockage des données, de parité hommes — femmes, de communication et d'échanges scientifiques entre les membres de l'unité et l'extérieur, et de protection de l'environnement.

1 / L'unité s'est assigné des objectifs scientifiques pertinents.

Points forts et possibilités liées au contexte

Les programmes et objectifs de recherche de l'unité couvrent des sujets liés aux dysfonctionnements vasculaires et cardiaques, en ciblant plus particulièrement les pathologies coronaires, valvulaires, neuro-vasculaires, thrombotiques, vasculaires périphériques et génétiques. Il y a une certaine logique à étudier ces pathologies cardiaques et vasculaires comme un continuum. Ainsi, l'unité se positionne dans un domaine compétitif, qui a conduit au développement de nouveaux traitements et dispositifs diagnostiques et thérapeutiques.

Au fil des ans, l'unité a acquis une visibilité et une reconnaissance nationale et internationale dans le domaine de la recherche cardiovasculaire. Son expertise et sa réputation sont bien établies. Ceci est illustré notamment par sa participation à de grands programmes européens tels qu'un projet H2020 en 2019, et deux ERC en 2018 et 2021. Les axes génétique, immunologique et thérapeutique associés à la bio-ingénierie, représentent les points forts et placent l'unité dans une position de référence en Europe.

L'unité est bien intégrée dans le réseau national d'institutions académiques et non-académiques, en particulier dans le cadre du programme d'investissements d'avenir avec la coordination de deux RHU (innovations in atherothrombosis science – iVASC, et Brain clot personalized therapeutic strategies for stroke Emergent reperfusion – BOOSTER) et dans le LabEx InflamEx avec le soutien de l'IdEx Université Paris Cité. Ces programmes partagent des objectifs communs en matière de recherche fondamentale et translationnelle.

L'unité est organisée en six équipes, deux équipes de sciences fondamentales, deux équipes de bio-ingénierie et d'imagerie et deux équipes de sciences cliniques. Cette organisation favorise la recherche translationnelle et permet le développement de traitements innovants dans les domaines d'intérêt.

Dans ce contexte, l'unité a contribué à l'identification d'un nouveau traitement immunomodulateur dans l'athérosclérose. L'unité est également active dans le domaine de la génétique médicale. Les recherches en biomatériaux et en nanotechnologies ont un impact réel sur les thérapies futures de l'insuffisance coronaire et des valvulopathies. Les essais cliniques pilotés par l'unité ont permis d'enrichir les recommandations internationales dans l'athérosclérose coronaire et cérébrale. Les recherches en hémostase ont des retombées majeures dans l'hémophilie et les processus ischémiques et fibrotiques multiorganes liés aux dysfonctions plaquettaires.

Les objectifs scientifiques, tels que définis ci-dessus, sont en ligne avec les défis sociétaux tels que le développement épidémique des maladies cardiovasculaires dans la population générale dans un contexte de vieillissement global. L'unité collabore donc étroitement avec les cliniciens pour permettre le transfert de nouvelles thérapies personnalisées vers le public. L'unité organise son activité par le biais de discussions internes destinées à débattre de la science, à gérer les ressources, à assurer un encadrement adéquat des étudiants, à publier des articles intéressants et, en fin de compte, à favoriser la réalisation de ses objectifs.

Points faibles et risques liés au contexte

Il existe un déséquilibre entre les domaines qui bénéficient clairement des infrastructures locales et du CHRU, et les sciences fondamentales qui étudient les mécanismes cellulaires et moléculaires par des approches plus fastidieuses.

Il existe des forces propres à chaque équipe qui sont hétérogènes dans les différents domaines, plus fondamentales pour l'immuno-inflammation et la génétique, avec des applications concrètes pour les sciences de l'ingénieur, l'immuno-inflammation et l'activation plaquettaire, et plus clinique pour l'athérombose et l'insuffisance coronaire. Il n'existe pas vraiment d'objectif scientifique qui permette de réunir l'ensemble des équipes dans un même projet au-delà des projets propres à chaque équipe, et qui serait illustré par davantage de publications communes.

2/ L'unité dispose de ressources adaptées à son profil d'activités et à son environnement de recherche et les mobilise.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité opère au sein d'un réseau d'institutions académiques, d'un centre hospitalier régional universitaire (CHRU) et de sociétés de biotechnologie. Les ressources humaines et financières permettent de couvrir l'ensemble des projets et offrent de nombreuses possibilités d'interactions universitaires, cliniques et sociétales. Sur un effectif global de l'unité de 250 personnes, on dénombre 117 titulaires avec une position permanente. L'unité dispose d'un personnel approprié composé de chercheurs INSERM (= 12), CNRS (n=2), d'enseignants-chercheurs (4 de l'université Paris Cité et 13 de Sorbonne Paris Nord Université), de cliniciens (26 PU-PH, 15 MCU-PH et 23 PH) et d'ingénieurs et techniciens (24). Un certain nombre de doctorants (62 thèses soutenues) et de postdocs (29) contribuent également à la recherche. Ces effectifs favorisent les collaborations pour la recherche translationnelle, cruciale pour le développement de traitements innovants. L'unité dans son ensemble apporte son expertise en biologie moléculaire et cellulaire du système cardiovasculaire, mais chacune des équipes développe sa propre recherche translationnelle.

Sans compter les salaires du personnel permanent, l'unité dispose d'un budget total de près de 4 millions d'euros par an en moyenne, dont 87 % proviennent de subventions externes. Cette situation est confortable. Au cours du mandat, les contrats européens et ceux financés dans le cadre du PIA sont en augmentation en accord avec l'augmentation du nombre de projets, toutes les équipes confondues.

De nombreux scientifiques membres du personnel sont employés par l'hôpital et/ou les universités. Cela souligne à nouveau l'importance de la recherche translationnelle pour les activités de l'unité. Ceci est également illustré par la liste des publications, qui contient en grande partie des articles originaux cliniques.

Points faibles et risques liés au contexte

Le nombre de techniciens et ingénieurs avec une position permanente est décroissant, et à risque de devenir insuffisant pour assurer la pérennité des expertises du laboratoire et le bon fonctionnement des plateformes. L'augmentation des contrats européens entraîne une charge administrative plus forte qui n'est pas accompagnée par un renforcement de la cellule administrative et de gestion (actuellement limitée à 4 personnes).

3/ Les pratiques de l'unité sont conformes aux règles et aux directives définies par ses tutelles en matière de gestion des ressources humaines, de sécurité, d'environnement, de protocoles éthiques et de protection des données ainsi que du patrimoine scientifique.

Points forts et possibilités liées au contexte

Un règlement intérieur adopté par tout le personnel assure le fonctionnement de l'unité en conformité avec les règles de bonnes conduites et pratiques du laboratoire. Le conseil du laboratoire se réunit deux fois par an et une assemblée générale une fois par an. La gestion des ressources humaines est rythmée par des entretiens formels (le plus souvent annuels) et des réunions informelles en fonction du contexte. Le laboratoire a également mis en place des actions spécifiques et pertinentes pour se conformer aux réglementations en matière de risques psychosociaux (RPS), de parité, de sécurité, d'environnement et de protection du patrimoine scientifique. Un responsable hygiène et sécurité s'assure de la bonne réalisation de ces plans d'action, notamment la rédaction annuelle du livret sur les RPS. La concertation avec la délégation régionale Inserm semble efficace.

Plus récemment, des actions en faveur de l'éthique, de l'intégrité scientifique et du développement durable ont été mis en place. Il faut souligner qu'un membre de l'unité coordonne le projet ERC « Nanobubbles » qui porte sur la reproductibilité des expériences en nanosciences pour comprendre comment la correction de la science fonctionne ou échoue.

Il existe un bon équilibre entre les sexes au sein des PI, et trois équipes sur six sont dirigées ou codirigées par une femme. Depuis 2019, un comité pour la parité a été créé au sein de la structure.

Le stockage et la sauvegarde des données suivent les procédures habituelles. Le cahier de laboratoire numérique remplacera progressivement les cahiers classiques d'expérimentation d'ici 2027. Un réseau intranet facilite les échanges et le partage d'informations au sein de l'unité et un site web vient compléter le dispositif. Un plan de continuité d'activité a été mis en place au cours de la dernière pandémie CoVID-19 afin d'assurer la sécurité du personnel de l'unité et d'assurer la poursuite des activités notamment au niveau de l'animalerie.

Points faibles et risques liés au contexte

La gestion des conflits et des RPS pourrait être gérée par une cellule plus étoffée soit au niveau du laboratoire soit au niveau de l'université pour renforcer les actions déjà mises en place par le LVTS.

DOMAINE 2 : ATTRACTIVITÉ

Appréciation sur l'attractivité de l'unité

L'attractivité de l'unité est remarquable surtout dans le secteur d'une recherche translationnelle : obtention de 75 contrats en PI (6 internationaux/européens dont 2 ERC, 28 nationaux dont 10 ANR) et dix dans le cadre du PIA, 11 industriels et 20 de fondations ou organismes caritatifs).

L'unité a accueilli 96 doctorants (35 étrangers) et 29 postdoctorants (15 étrangers). Les membres de LVTS ont contribué à l'organisation de congrès internationaux et ont été invités à des congrès et sociétés réputés. De nombreux prix scientifiques ont été accordés à plusieurs membres de l'unité ainsi qu'à des étudiants.

- 1/ *L'unité est attractive par son rayonnement scientifique et s'insère dans l'espace européen de la recherche.*
- 2/ *L'unité est attractive par la qualité de sa politique d'accompagnement des personnels.*
- 3/ *L'unité est attractive par la reconnaissance de ses succès à des appels à projets compétitifs.*
- 4/ *L'unité est attractive par la qualité de ses équipements et de ses compétences techniques.*

Points forts et possibilités liées au contexte pour les quatre références ci-dessus

L'unité a bénéficié de plusieurs subventions européennes (ERC Synergy Grant (2021–2026), ERC Starting Grant (2018–2024), coordination of the European NMP large scale project 'NanoAthero' (16 partenaires, 10 pays : 2013–2018) et internationales (Leducq Foundation Transatlantic Network of Excellence, 2013–2019 ').

Plusieurs membres de l'Unité (12 membres) ont reçu des prix prestigieux (Fondation Simone et Cino Del Duca Award, Fondation de l'Avenir, Esteemed Career Award of the Isth, Grand Prize of scientific recognition by the Queen of Belgium, George Winter Award from the European Society for Biomaterials...). Des prix ont été aussi obtenus par les doctorants.

Dix membres seniors sont impliqués dans des activités éditoriales pour des revues à comité de lecture (AHA Journals, Nature Group Journals, JCI, N Engl J Med, Lancet, JACC, Eur Heart J...). Ils participent également à divers comités de pilotage, comités d'examen, etc. (Inserm, HCERES, ANR, ERC, PHRC, FRM...).

L'unité a été en mesure de recruter 96 doctorants (dont 35 de 14 pays étrangers différents) depuis 2017 et 29 post-doctorants dont quinze postdoctorants étrangers de huit pays différents. Au total 62 étudiants ont terminé leur doctorat depuis 2017 et 52 avec au moins un article en premier auteur. Un contrat doctoral a été obtenu par 52 étudiants. L'unité fait partie d'un programme de mobilité Erasmus+ avec la Tunisie. Ainsi, l'unité est certainement attractive pour les étudiants.

Au sein de LVTS, 63 membres ont leur HDR dans l'unité et peuvent au maximum encadrer deux étudiants simultanément. Neuf chercheurs ou enseignants-chercheurs ont soutenu leur HDR depuis 2017. L'Unité a pu recruter quatre CRCN (plus 1 en mobilité) Inserm, trois MCF et un PU (plus 1 PU-PH, 1 PU et 5 MCU-PH en mobilité) au cours des dernières années. Le LVTS est attentif à la promotion de son personnel, dix-sept membres ont bénéficié d'une promotion (de chargé de recherche à directeur de recherche, de maître de conférences à

professeur, d'assistant-ingénieur à ingénieur d'études ou de recherche, ou même d'assistant-ingénieur à chargé de recherche). La politique d'intégrité scientifique mise en œuvre au sein de l'unité contribue au développement des carrières individuelles en offrant une reconnaissance appropriée à ses collaborateurs.

L'unité a réussi à obtenir des subventions de diverses sources pour un total d'environ 20,7 millions d'euros au cours des dernières années. Il s'agit d'un montant impressionnant, qui représente environ 87 % du budget total, salaires non compris. Les financements ont été obtenus grâce à des contrats internationaux (3 au total, en tant que coordinateurs), des contrats européens (3 au total, en tant que coordinateurs), des contrats nationaux (35 au total, 28 en tant que coordinateurs, 16 ANR, 1 BPI, 1 INCA), des contrats dans le cadre du PIA (17 au total, 10 en tant que coordinateurs, 5 RHUs et 6 IDEX), des contrats industriels (12 dont 11 en tant que coordinateurs) et des contrats par des fondations ou des organismes caritatifs (21 au total, 20 en tant que coordinateurs, Leducq, FRM, Fondation de France, Fédération de cardiologie...).

Les membres de l'unité ont développé une expertise reconnue dans leur domaine d'intérêt. Le savoir-faire technique est disponible dans les différentes équipes. L'unité a été impliquée dans le développement et la gestion de deux plateformes : une plateforme d'imagerie in vivo dédiée au petit animal (doppler, IRM, PET IRM, radiographie quantitative...) et une plateforme de génomique. La plateforme d'imagerie fait partie de l'UMS34 FRIM. Le LVTS héberge sept plateaux techniques (biobanking, immuno-histologie, cytométrie en flux, caractérisation physico-chimique, imagerie cellulaire, analyse biochimique, l'impression 3D, coagulation et fonction plaquettaire).

Points faibles et risques liés au contexte pour les quatre références ci-dessus

Le risque dans les années à venir est le départ à la retraite de membres clés de l'unité qui contribuent actuellement à sa réputation internationale. En outre, d'autres membres ont ou vont quitter l'unité pour poursuivre leurs activités dans d'autres institutions. Cela pourrait avoir une incidence sur le rayonnement de l'unité.

L'unité dispose d'excellents jeunes chercheurs qui doivent acquérir davantage d'expérience pour assumer des responsabilités de gestion. L'équipe de direction actuelle est néanmoins consciente de la situation et prend les mesures qui s'imposent.

Les jeunes chercheurs peuvent rencontrer des difficultés pour obtenir des contrats, y compris pour des projets émergents, et les gérer de façon optimale. Un accompagnement adapté pourrait être renforcé.

Un autre point à considérer est d'établir une stratégie globale pour le recrutement de chercheurs qui renforceraient les programmes de recherche existants et qui développeraient des approches technologiques innovantes transversales pour l'unité pour ne pas accroître l'hétérogénéité entre les équipes.

L'unité dispose d'outils techniques et de plateformes de très haut niveau pour son fonctionnement. Une réflexion globale est en cours pour une meilleure structuration des plateformes et leur ouverture vers des utilisateurs externes. Cette ouverture permettrait d'obtenir des financements externes pour leur fonctionnement et leur maintenance, qui est une limite récurrente des plateformes. Toutefois, le positionnement des ingénieurs ou techniciens de l'unité dans cette structuration devrait s'accompagner d'une attention particulière. Un point important concerne les postes dédiés au personnel technique de l'unité et en particulier l'accès au séquençage des librairies et à la bioinformatique de pointe.

DOMAINE 3 : PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Appréciation sur la production scientifique de l'unité

La production scientifique de l'unité est remarquable, 765 articles originaux et 122 articles de revues dans l'une des deux positions principales, premier ou dernier auteur parmi 1777 articles originaux et 204 revues. Les contributions originales de l'unité ont été publiées dans des revues généralistes ou de spécialité à forte visibilité. La répartition de ces publications phares par grande thématique est globalement équivalente, mais avec un nombre plus élevé de publications cliniques par rapport aux publications fondamentales.

1/ La production scientifique de l'unité satisfait à des critères de qualité.

2/ La production scientifique de l'unité est proportionnée à son potentiel de recherche et correctement répartie entre ses personnels.

3/ La production scientifique de l'unité respecte les principes de l'intégrité scientifique, de l'éthique et de la science ouverte. Elle est conforme aux directives applicables dans ce domaine.

Points forts et possibilités liées au contexte pour les trois références ci-dessus

La production globale de l'unité est de 765 articles originaux en PDC dont dix-sept dans le top 1 % et 104 dans le top 10 % et de 1017 articles originaux non PDC. Dans les articles originaux, 71 articles sont dans le top 1% (4%), et 383 articles dans le top 10% (21,5%). Ces articles ont été publiés dans les journaux les plus réputés de la discipline (Biomaterials, Blood, Circulation, Circulation Research, European Heart Journal, Intensive Care Medicine, Journal of the American Medical Association, Journal of the American College of Cardiology, Lancet Neurology, Nature Communications, New England Journal of Medicine, Stroke, ...).

Un certain nombre de découvertes importantes ont été faites au cours de cette période :

L'équipe 1 s'est intéressée à la contribution des mécanismes liés au système immunitaire dans les pathologies inflammatoires et thrombotiques. Elle a démontré le rôle de la voie du CD31 dans ces pathologies et ces recherches ont fait l'objet d'un certain nombre d'articles publiés pour la plupart dans des journaux de haut niveau (par exemple J Am Coll Cardiol en 1er et dernier auteur, Eur Heart J en dernier auteur). Il est important de noter que ces recherches ont conduit au dépôt de sept brevets dont cinq ont été cédés à la start-up Tridek-One Therapeutics pour l'utilisation des agonistes CD31 en tant que médicaments immunomodulateurs.

L'équipe 2 a fait des découvertes majeures dans le domaine des déterminants génétiques des anévrismes en lien avec le Centre de référence du syndrome de Marfan et maladies apparentées dont un membre de l'équipe est le coordonnateur, et de l'hypercholestérolémie dans le cadre du RHU CHOPIN et en collaboration avec le REgistre Français de l'hyperCHOLestérolémie Familiale (REFERCHOL). L'équipe a ainsi démontré le rôle de mutations rares dans le gène PCSK9 qui ont ouvert un nouveau champ de développement d'agents anti-PCSK9. Ces travaux ont été rapportés dans des revues à forte audience (Genet Med en dernier auteur, Diabetes Obes Metab en 1er auteur).

L'équipe 3 a fait des avancées significatives dans le domaine des biomatériaux. La mise au point d'hydrogels naturels d'origine non animale (fucoïdane) pour des applications en médecine réparatrice au niveau osseux et vasculaire/valvulaire est une réussite majeure. Ces travaux ont conduit au dépôt de quatre brevets et la création de la start-up SILTISS qui a reçu les autorisations pour démarrer les essais cliniques en 2022. Ils ont été publiés dans les journaux de haut niveau de la spécialité (Acta Biomater en dernier auteur, Biomaterials en 1er et dernier auteur, Adv Sci en 1er et dernier auteur). Une autre contribution importante est le développement de nanosystèmes à base de fucoïdane pour le diagnostic et la thérapie des pathologies cardiovasculaires (Biomaterials en 1er et dernier auteur). L'équipe a également étudié le rôle de l'hypoxie sur les glycosaminoglycanes avec la découverte du rôle de l'axe CXCL12 — microARN 126 dans l'angiogenèse (J Cell Mol Med en 1er et dernier auteur) et elle développe avec l'université et l'industrie des objets connectés.

L'équipe 4 a contribué au développement de l'imagerie moléculaire, de la preuve de concept au stade préclinique à la validation clinique. Ces recherches se font en partie en interaction avec les autres équipes et elles ont été publiées dans des journaux de spécialité de très bonne renommée (Eur J Nucl Med Mol Imaging en 1er et dernier auteur, Circ Cardiovasc Imaging en 1er et dernier auteur, Biomaterials en 1er et dernier auteur).

L'équipe 5 a la responsabilité d'études épidémiologiques et d'essais cliniques ainsi que la constitution de registres des maladies coronaires et des accidents vasculaires cérébraux et ces investigations sont rapportées dans des journaux à très forte audience. Elle a par exemple contribué à l'évaluation d'un Inhibiteur de la PCSK9 dans le syndrome coronaire aigu (essai ODYSSEY OUTCOMES, N Engl J Med en 1er et dernier auteur, J Am Coll Cardiol en dernier auteur, Eur Heart J en dernier auteur), du ciblage du LDL-cholestérol dans l'AVC ischémique (essai TST, N Engl J Med en 1er auteur) et de la meilleure stratégie antiplaquettaire dans la maladie coronaire associée au diabète (essai THEMIS, N Engl J Med en 1er auteur).

L'équipe 6 a étudié le rôle des acteurs de l'hémostase et de la thrombo-inflammation dans les maladies cardio- et neuro-vasculaires. La découverte du bénéfice de l'inhibition de la glycoprotéine GPVI dans l'AVC est une réussite majeure qui a été valorisée par une licence exclusive et qui est évaluée en phase 2b/3 par la start-up Acticor Biotech. Une autre découverte importante est la démonstration l'effet bénéfique de l'inhibition de la PN-1, une serpine avec des propriétés anticoagulantes, dans des modèles de saignement (Blood en 1er et dernier auteur), ce qui pourrait contribuer au développement d'un traitement innovant pour l'hémophilie. Les travaux sont publiés dans des revues à forte visibilité (Blood, Intensive Care Med, Lancet Neurology, Stroke en 1er et/ou dernier auteur).

Il est important de noter que l'unité veille à ce que chaque doctorant(e) et post-doctorant(e) quitte l'unité avec au moins un article en 1er auteur, la moyenne étant de cinq articles au total par personne (1,4 en premier ou dernier auteur).

L'unité a mis en place des procédures visant à garantir que la recherche est effectuée avec l'intégrité et l'éthique requises. Les protocoles, les données brutes et les conclusions sont consignés dans des carnets de laboratoire papier ou électroniques depuis 2019. Les expériences conduisant à de nouvelles découvertes sont répétées de manière indépendante. Les expériences sur les animaux sont approuvées par le ministère de l'Éducation et les comités d'éthique locaux. Les études cliniques sont également approuvées par les comités d'éthique appropriés. L'unité utilise un logiciel pour éviter le plagiat et a défini des règles pour les auteurs.

L'ensemble du personnel, quelle que soit sa position au sein de l'unité, fait partie de la liste des auteurs en fonction de la contribution de chacun. Les articles sont en majorité (près de 60 %) publiés en libre accès pour permettre une large diffusion de la science.

Points faibles et risques liés au contexte pour les trois références ci-dessus

Malgré la grande qualité scientifique, la répartition des publications entre les chercheurs principaux est inégale entre les équipes. Le nombre de chercheurs/publications est plus favorable au domaine de la clinique qu'au domaine des sciences plus fondamentales. Cela crée un déséquilibre entre les équipes, et entre recherche clinique et recherche fondamentale qui correspond aussi aux choix stratégiques de l'unité. Les publications communes à différentes équipes sont peu nombreuses (seulement 8 % de la production scientifique associe au moins 2 équipes). Il existe une hétérogénéité du nombre de publications communes entre deux équipes (les interactions les plus nombreuses sont entre l'équipe 1 et l'équipe 2). L'identification d'axes de recherche convergents avec une plus grande intégration de l'ensemble des équipes pour cibler des objectifs communs permettrait de tirer pleinement profit du potentiel de l'unité.

DOMAINE 4 : INSCRIPTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DANS LA SOCIÉTÉ

Appréciation sur l'inscription des activités de recherche de l'unité dans la société

La valorisation des activités de l'unité est remarquable sur les trois volets : économique (équipes 1, 3 et 6), clinique (équipes 2 et 5) et sociétal (équipe 4). L'unité a déposé vingt brevets dont quinze ont fait l'objet d'une licence avec les sept start-ups créées par ou adossées à l'unité (dont 4 depuis 2017).

- 1/ L'unité se distingue par la qualité et la quantité de ses interactions avec le monde non-académique.*
- 2/ L'unité développe des produits à destination du monde culturel, économique et social.*
- 3/ L'unité partage ses connaissances avec le grand public et intervient dans des débats de société.*

Points forts et possibilités liées au contexte pour les trois références ci-dessus

Un responsable de l'innovation et des relations avec les industriels a été recruté récemment (IR Inserm) au sein du laboratoire. Le LVTS a de fortes activités de transfert de technologie afin de promouvoir la recherche translationnelle de haut niveau dans des programmes de maturation avec Inserm-Transfert et/ou la SATT. Ces partenariats sont soutenus par d'excellentes collaborations qui ont conduit au dépôt de vingt brevets, dont quinze ont été licenciés.

L'unité est à l'origine de la création de sept start-ups dont quatre pendant la période d'évaluation : TriDek One en 2018 (développement d'un anticorps anti-CD31), SIGNALMED+ en 2021 (algorithmes de décision à partir d'un EEG), THABOR THERAPEUTICS en 2021 (traitement des maladies inflammatoires des muqueuses) et Kapto Medical en 2022 (nouveau dispositif médical de thrombectomie). Les interactions de l'unité avec les deux sociétés Acticor Biotech et SILTISS sont plus anciennes et font l'objet d'essais cliniques.

Plusieurs équipes ont obtenu des contrats privés (> 3 M€ au cours du mandat) ou des financements par des associations caritatives ou des fondations (>2 M€). Il est à noter également une activité de conseil avec des entreprises pharmaceutiques.

L'unité est largement impliquée dans les actions de sensibilisation des jeunes à la recherche. L'unité participe activement à des enseignements organisés chaque année pour les étudiants de tous les niveaux (l'arbre des connaissances, MOOC).

Les responsables et les membres des équipes interviennent régulièrement dans la presse régionale ou nationale, sur les radios et à la télévision nationale ou régionale sur des sujets liés aux pathologies cardiovasculaires. Une chaîne YouTube et des actions à travers des réseaux sociaux permettent la diffusion de l'information (Sites web, Twitter, LinkedIn).

Le laboratoire LVTS développe plusieurs actions pour favoriser la communication avec les associations de patients et les publics non spécialisés pour une meilleure compréhension et reconnaissance de la recherche et des moyens thérapeutiques. Ils ont notamment organisé une brochure destinée aux associations de patients sur les thèmes des anévrismes de l'aorte thoracique et l'hypercholestérolémie familiale (associations MARFANS/Anhet). Il existe également des échanges avec AFDOC (Association Française Des malades et Opérés cardiovasculaires) et des programmes d'enseignements en santé connectée (projet Lynx Medical, lauréat du programme Labcom 2022).

Points faibles et risques liés au contexte pour les trois références ci-dessus

Toutes les équipes sont impliquées à des degrés divers dans des actions de valorisation. C'est un point remarquable de l'unité, mais se pose la question de savoir si ce n'est pas au détriment des travaux fondamentaux qui restent aussi une caractéristique d'une unité Inserm.

ANALYSE DE LA TRAJECTOIRE DE L'UNITÉ

L'organisation de l'unité a été modifiée au cours des deux précédents mandats (2014 – 2018 et 2019-2024). De cinq équipes, elle est passée à six équipes en 2021. Une partie de l'équipe 3 «Biomedical engineering and immersive technologies» a ainsi rejoint l'équipe 4 «Nanotechnologies for vascular medicine and imaging». Les effectifs au 1er janvier 2022 (n = 250) correspondent à cette nouvelle répartition. Cette structuration souple et dynamique a permis non seulement la réalisation des objectifs, mais également l'adaptation au contexte scientifique international.

La nouvelle direction collégiale de l'unité, conduite par un futur directeur qui fait l'unanimité par ses qualités professionnelles et humaines, point qui mérite d'être souligné, devrait favoriser davantage les interactions entre les équipes, la constitution du nouveau Centre de recherche de l'Hôpital Nord, et contribuer à la poursuite d'un développement attendu en direction de projets au niveau de l'Europe. La structuration des équipes avec un binôme impliquant de jeunes leaders assure une transition très favorable qui va permettre de poursuivre la position internationale et l'attractivité. L'unité projette de renforcer son mode de direction avec la mise en place d'un nouveau directoire pour assurer les missions spécifiques des unités de recherche (équipement/plateformes, hygiène et sécurité, risques psychosociaux, intégrité scientifique et les liens avec les institutions). Ce mode de fonctionnement qui répartit les responsabilités sur un nombre important de personnes apparaît un peu complexe à mettre en œuvre. Il sera souhaitable d'évaluer sa fonctionnalité et de le faire évoluer ou pas en fonction des remontées du personnel.

Les équipes envisagées pour le prochain quinquennat seront dirigées par un binôme constitué d'un chercheur/enseignant-chercheur sénior et d'un plus jeune chercheur. Cette configuration est prometteuse pour le bon fonctionnement des équipes et l'épanouissement des futurs leaders.

La situation géographique de l'unité est amenée à évoluer avec l'hôpital dans le Campus Hospitalo-Universitaire Saint-Ouen Grand Paris-Nord dans les prochaines années. Le choix de l'unité n'est pas de fusionner avec les trois autres unités du site Bichat, même si ces unités seront localisées dans un même bâtiment de recherche. En revanche, des demandes déjà planifiées d'équipements communs permettront de maintenir le haut niveau technique de l'unité. L'unité restera très associée à l'hôpital, ce qui permet de poursuivre l'articulation entre la recherche et les soins.

Les objectifs scientifiques, en particulier dans le domaine translationnel, restent les mêmes, mais sont appelés à évoluer en fonction des résultats et tenant compte de la compétitivité. Les projets de rupture de l'unité concernent la nanomédecine, la mécanobiologie et l'intégration de l'intelligence artificielle dans la recherche clinique. Ces actions correspondent à la priorité 1 du plan stratégique de l'Inserm 2020-2025. Un développement unique sera d'installer une capsule de téléportation virtuelle, dans l'espace et dans le temps, pour la chirurgie cardiaque.

L'unité prévoit de renforcer ses interactions avec les programmes européens comme celui déjà établi dans le projet NanoAthero et les programmes internationaux comme le programme Leduca sur PCSK9. Le transfert technologique vers les start-ups restera une priorité de l'unité avec la création d'un centre d'innovation et de relations industrielles (un ingénieur Inserm recruté en janvier 2023 sera le responsable de ce centre). Les différents membres de l'unité continueront à s'impliquer dans les instances des établissements de tutelle, ce qui a toujours été un point remarquable de l'unité. Ce plan est en adéquation avec la priorité 2 du plan stratégique de l'Inserm 2020-2025.

L'augmentation des ressources humaines pour la gestion administrative et financière reste à renforcer pour répondre à la priorité 3 du plan stratégique de l'Inserm 2020-2025.

L'unité serait encore plus performante si elle était accompagnée d'un nombre suffisant de personnels d'appui technique pour limiter le nombre de CDD à ces postes clés pour la pérennisation et le développement des techniques.

Compte tenu du travail expérimental de l'unité, l'animalerie devra être mise à niveau en intégrant les avancées méthodologiques actuelles pour en faire des départements compétitifs. Il est envisagé de transférer l'animalerie propre à l'unité dans une animalerie commune aux unités du site, a priori dans l'UMS 34 pour mutualiser le personnel dédié. D'autres plateaux techniques (histologie et cytométrie en flux) pourraient joindre cette UMS. Il faudra néanmoins être attentif à ne pas diminuer encore le potentiel technique propre à l'unité.

RECOMMANDATIONS À L'UNITÉ

Recommandations concernant le domaine 1 : Profil, ressources et organisation de l'unité

L'unité est confrontée à une période de transition au cours de laquelle les leaders de demain doivent être identifiés et se voir confier des responsabilités. L'unité a déjà bien avancé dans cette réorganisation et elle devra veiller à ce que les leaders seniors actuels puissent être le soutien des jeunes responsables d'équipe (en particulier les équipes 2, 3 et 4 qui ont changé en totalité leur direction), et les aider à maintenir le très haut niveau actuel.

Le recrutement des jeunes chercheurs et enseignants-chercheurs est excellent, mais ciblé sur 3-4 équipes. Il sera important de consolider/renouveler les forces humaines des autres équipes.

L'unité dispose d'outils techniques et de plateformes de très haut niveau pour son fonctionnement. Le manque de PAR pour soutenir la recherche est évident dans toutes les équipes de l'unité. La pénurie de PAR est aggravée par le fait que les départs à la retraite ne sont pas remplacés. Une réflexion globale est en cours pour une meilleure structuration des plateformes/plateaux techniques et leur ouverture vers des utilisateurs externes. Cette ouverture permettrait d'obtenir des financements externes pour leur fonctionnement et leur maintenance, qui est une limite récurrente de ces outils. Le souhait d'introduire les dernières technologies devra s'accompagner de la possibilité d'accroître le nombre d'ingénieurs titulaires et de veiller à mutualiser leur contribution au niveau des plateformes/plateaux techniques et non pas seulement au sein des équipes. Il est essentiel que les futures plateformes de l'UMS, en particulier la plateforme de cytométrie et d'histologie, disposent d'experts et de techniciens dédiés à l'activité de service.

La structure actuelle au niveau de la gestion et la direction de l'unité est une sorte de structure souple basée sur la collaboration dans la prise de décision. Bien qu'elle ait été très efficace dans le passé, le nombre croissant de personnels au sein de l'unité nécessite une hiérarchie plus claire, en particulier au niveau intermédiaire. La mise en place prévue d'un directoire permettra potentiellement de mieux identifier les responsables des activités spécifiques et des actions communes dans l'unité.

Une plus grande implication de l'unité dans des programmes européens en science fondamentale pourrait en partie répondre au déséquilibre entre les équipes plus fondamentales (Eq 1,4 et 6) de celles plus cliniques et translationnelles (Eq 2, 3 et 5). Cela permettrait de faire émerger un objectif transversal entre les équipes. Cette plus grande ouverture européenne doit s'accompagner d'un renforcement de la cellule administrative et de gestion.

Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité

Le risque majeur pour l'unité dans les années à venir est le départ à la retraite de membres clés de l'unité qui contribuent actuellement à sa réputation. En outre, d'autres membres ont ou vont quitter l'unité pour poursuivre leurs activités dans d'autres institutions. Cela pourrait avoir une incidence sur le rayonnement de l'unité. L'unité dispose d'excellents jeunes chercheurs qui doivent acquérir davantage d'expérience pour assumer des responsabilités. L'équipe de direction actuelle est néanmoins consciente de la situation et prend les mesures qui s'imposent.

Les jeunes chercheurs peuvent rencontrer des difficultés pour obtenir des contrats, y compris pour des projets émergents, et les gérer de façon optimale. Un accompagnement adapté pourrait être renforcé.

Un autre point à considérer est d'établir une stratégie globale pour le recrutement de chercheurs qui renforceraient les programmes de recherche existants et qui développeraient des approches technologiques innovantes transversales pour l'unité pour ne pas accroître l'hétérogénéité entre équipes. C'est particulièrement le cas pour la bioinformatique et le plateau technique des omics.

L'unité bénéficierait certainement d'un programme postdoctoral plus structuré. Un financement dédié devrait permettre de proposer des périodes de formation postdoctorale d'une durée raisonnable.

Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique

Malgré la grande qualité scientifique, la répartition entre les chercheurs statutaires est inégale entre les équipes ce qui se traduit par des niveaux de production scientifique inégaux entre recherche clinique et recherche fondamentale. C'est un point d'attention sur lequel doit veiller la direction de l'unité.

Recommandations concernant le domaine 4 : Inscription des activités de recherche dans la société

L'unité dans son ensemble est très présente dans les actions de valorisation, notamment quand elle s'ouvre par rapport à la société. Bien que remarquable, l'unité devra néanmoins prêter attention à ce que ces actions restent parallèles aux programmes scientifiques fondamentales pour les valoriser.

ÉVALUATION PAR ÉQUIPE OU PAR THÈME

Équipe 1 : Immunobiologie cardiovasculaire

Nom du responsable : Caligiuri G / Nicoletti A

THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

L'équipe s'intéresse à l'interface entre l'immunité et le réseau vasculaire en pathophysiologie (maladies athéro-thrombotiques, sténose aortique, ou anévrisme) avec le focus sur l'impact des facteurs biomécaniques, thermiques, métaboliques ou encore infectieux, dans l'objectif d'identifier et de développer de nouveaux traitements immunomodulateurs et vasoprotecteurs.

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

L'équipe a très bien pris en compte les recommandations du précédent rapport, notamment pour 1) inclure des technologies « omiques », telles que du scRNAseq dans leurs projets ; 2) établir des licences avec l'industrie pharmaceutique sur leurs brevets ; 3) explorer des cibles thérapeutiques autres que CD31, telles que les NETs, mais également la thermorégulation des réponses de lymphocytes B, ainsi que l'impact vasculaire immunomodulateur des forces biomécaniques ou infectieuses ; et 4) recruter de nouveaux chercheurs (2 CRCN).

EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	3
Maîtres de conférences et assimilés	4
Directeurs de recherche et assimilés	1
Chargés de recherche et assimilés	2
Personnels d'appui à la recherche	7
Sous-total personnels permanents en activité	17
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	4
Personnels d'appui non permanents	1
Post-doctorants	3
Doctorants	5
Sous-total personnels non permanents en activité	13
Total personnels	30

ÉVALUATION

Appréciation générale sur l'équipe

L'équipe 1 possède une excellente production scientifique. Elle est de 104 articles originaux en PDC dont deux dans le top 1 % et 24 dans le top 10 % et de 93 articles originaux non PDC. Ces articles ont été publiés dans des journaux réputés de spécialité (JACC, Eur Heart Journal, Circulation Research, ...). Les deux faits saillants de l'équipe sont la démonstration du potentiel thérapeutique du CD31 ainsi que l'exploration d'un ciblage des NETs pour capturer des thrombus, valorisés via deux start-ups TridekOne et KAPTO therapeutics respectivement.

L'attractivité est excellente à remarquable : l'équipé a recruté deux CRCN, et a obtenu des financements nationaux (Porteur 1 ANR 2019, Partenaire 1 ANR 2017 ; Partenaire sur plusieurs RHU ; Porteurs de plusieurs Idex ; plusieurs financements ou prix d'associations tel que la FRM, la FFC et la FdF, ainsi que des financements de partenariats avec contrats de R&D avec MSD, Sanofi et Ipsen...). Pas de contrat ou réseau au niveau européen, mais de tels financements ne sont probablement pas nécessaires avec les subsides dont l'équipe dispose actuellement.

La valorisation est remarquable : six brevets avec licences industrielles.

Points forts et possibilités liées au contexte

Excellente attractivité de l'équipe (2 nouveaux CRCN, plusieurs MCU-PH, et 3 postdocs).

Très bonne à excellente mise en réseau dans leurs travaux de recherche, avec des collaborations au niveau local, national et international (29 sur 63 articles originaux PDC incluent des collaborations scientifiques). Forte implication des deux chefs de l'équipe dans des sociétés savantes, et commissions scientifiques.

L'équipe maintient un excellent niveau de financement académique, tel que par des contrats nationaux (projet ANR HOT en 2019), et des contrats financés dans le cadre du PIA (plusieurs projets Idex, et partenariat sur des RHUs), et des contrats financés par des fondations (FFC, FRM, FdF), ainsi qu'un remarquable niveau de financement industriel avec notamment des contrats R&D et des contrats de bourse CIFRE.

Les membres de l'équipe ont reçu six invitations à des congrès internationaux prestigieux, dont Nobel Forum, Vascular Medicine and Atherosclerosis Congress, et EuroPrevent congrès.

Les membres de l'équipe ont participé à l'organisation de congrès, dont ESC Council Summer School on Basic Cardiovascular Science.

Huit doctorants ont soutenu leur thèse depuis 2017, avec un nombre de thèses soutenues/HDR de 1-3.

L'équipe a obtenu deux nouveaux brevets depuis 2017 avec quatre autres demandes de brevet actuellement en cours. Ces brevets, ainsi que leurs brevets antérieurs, sont une excellente source de financement, avec valorisation économique par l'établissement des licences avec des industriels (2 licences à Tridek-One, 1 à KAPTO medical ; 2 à BALT-Extrusion, et 1 à Alchimedics).

Une des retombées notables de leur recherche est la start-up Tridek-One, établie en 2018, pour évaluer le potentiel thérapeutique immunomodulateur du CD31 dans des maladies thrombotiques ou auto-immunes. Un autre point de valorisation économique récente de l'équipe est la start-up KAPTO medical, qui a pour objectif de développer de nouveaux revêtements bioactifs pour des dispositifs endovasculaires, permettant de cibler les NETs, afin de limiter la thrombose.

Excellente participation à la diffusion scientifique grand public (« l'Arbre de Connaissance », « Pint of Science », vidéos sur YouTube).

Points faibles et risques liés au contexte

L'équipe démontre actuellement un faible nombre de personnel ITA permanents, qui est compensé en partie par des recrutements CDD.

On note également un faible (4) nombre d'HDR dans l'équipe, dont deux proches de la retraite.

Pas de financement européen actuellement, mais compensé par beaucoup d'autres subsides.

Peu de publications dans des journaux généralistes, compensés par les meilleurs journaux de spécialité.

Pas de conduite d'essais thérapeutiques

Analyse de la trajectoire de l'équipe

L'équipe continuera avec le même pilotage que sur la période précédente. On note une augmentation de prise de risque par l'équipe avec de nouvelles orientations de leurs projets de recherche, notamment sur la thermorégulation de lymphocytes B, et sur le rôle de la mécanotransduction dans les réponses vasculaires par les jeunes chercheurs dans l'équipe. L'utilisation croissante des techniques omics sera également un atout important pour approfondir les mécanismes moléculaires liés à ces nouvelles orientations.

RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Il sera utile pour l'équipe de trouver un moyen à maintenir le niveau de personnel ITA. La mise en place des plateformes techniques pourrait être l'occasion de partager des postes entre équipes dans l'unité. La mise en place d'un plateau technique pour des analyses omics, et la bio-informatique associée, représente un challenge actuel de l'unité, piloté en partie par un nouveau membre de l'équipe 1. Il sera important de veiller que cette nouvelle activité transversale de l'unité reçoive le soutien financier et stratégique nécessaire pour assurer sa réussite. L'excellent niveau scientifique, couplé à l'expertise translationnelle de l'équipe devrait lui permettre dans le prochain mandat de participer, voire conduire, un/des réseaux européens, notamment par des membres juniors de l'unité, afin d'asseoir sa notoriété à l'international, déjà reconnue par les publications et la valorisation économique.

Équipe 2 : Pathologies cardiovasculaires structurales

Nom du responsable : Boileau C/Jondeau G

THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

L'objectif scientifique de l'équipe est de caractériser les mécanismes physiopathologiques associés aux anévrismes de l'aorte, aux valvulopathies et aux dyslipidémies par des approches translationnelles.

Le programme de recherche sur l'anévrisme de l'aorte vise à identifier de nouveaux gènes de susceptibilité par des approches de séquençage d'exomes/génomes entiers, à comprendre la contribution des gènes identifiés par des approches fonctionnelles sur des modèles cellulaires ou murins, et à définir sur la base de ces découvertes de nouvelles approches thérapeutiques adaptées.

Les travaux portant sur les dyslipidémies visent à établir le rôle joué par PCSK9 au cours du développement de l'athérosclérose, et à identifier de nouveaux variants génétiques altérant le métabolisme du cholestérol.

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Le précédent rapport ne donnait aucune recommandation spécifique sur la production et les activités scientifiques de l'équipe. Concernant l'organisation et la vie de l'équipe, il recommandait de continuer à soutenir les jeunes chercheurs de l'équipe, de les aider à prendre la direction de l'équipe dans le futur, et de soutenir tous les membres de l'équipe à s'impliquer dans les publications. Concernant la stratégie et les projets scientifiques, il recommandait à l'équipe d'envisager la validation des principales découvertes génétiques par des approches fonctionnelles, soit en interne, soit par le biais d'une collaboration.

L'équipe a bien pris en compte ces recommandations, en identifiant les futurs leaders de l'équipe à la fois en interne et par un recrutement ciblé, et en développant des approches d'exploration fonctionnelle sur les gènes de susceptibilité à l'anévrisme de l'aorte thoracique récemment identifiés.

EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	5
Maîtres de conférences et assimilés	2
Directeurs de recherche et assimilés	0
Chargés de recherche et assimilés	2
Personnels d'appui à la recherche	6
Sous-total personnels permanents en activité	15
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	0
Personnels d'appui non permanents	0
Post-doctorants	0
Doctorants	3
Sous-total personnels non permanents en activité	3
Total personnels	18

ÉVALUATION

Appréciation générale sur l'équipe

La production scientifique de l'équipe, portant sur des activités de recherche translationnelle et clinique en génétique humaine et cardiologie, est excellente avec 64 articles originaux en PDC dont un dans le top 1 % et dix dans le top 10 % et de 149 articles originaux non PDC. Ces articles ont été en grande partie publiés dans des journaux spécialisés de haut niveau (tels que *JACC*, *European Heart Journal*, *Genetics in Medicine* et *European Journal of Human Genetics*). Parmi ses réalisations les plus significatives, l'équipe a rapporté de nouvelles corrélations génotype-phénotype dans le syndrome de Marfan, importantes pour orienter le conseil génétique et la prise en charge personnalisée du patient (*Genet Med*, 2021). Elle a également introduit pour la première fois le concept d'oligogénisme dans l'hypercholestérolémie familiale (*Metabolites*, 2022).

L'attractivité et la visibilité de l'équipe sont remarquables, comme en attestent l'obtention récente de prix prestigieux, la coordination de réseaux cliniques nationaux et européens, et les conférences plénières données ces dernières années par les membres de l'équipe.

La valorisation clinique et sociétale de la recherche est également remarquable, avec un transfert systématique de résultats de la recherche pour améliorer la prise en charge des patients atteints de syndrome de Marfan ou de dyslipidémies familiales et une forte activité de communication et de formation auprès du grand public, en lien avec les associations de patients.

Points forts et possibilités liées au contexte

La production scientifique de l'équipe est foisonnante, particulièrement pour les activités de recherche translationnelle (487 communications scientifiques, dont 52 % en tant qu'auteurs principaux) publiées principalement dans des journaux internationaux à comité de lecture ayant pour spécialités la génétique humaine et la cardiologie (tels que *JACC*, *European Heart Journal*, *Genetics in Medicine* et *European Journal of Human Genetics*).

Des succès réguliers comme PI aux appels d'offres nationaux dont ceux de l'ANR (AAPG2020, 479 k EUR), de la Fondation de France (100 k EUR) et de la Fédération Française de Cardiologie (2 x 100 k EUR) et les financements européens obtenus régulièrement dans le cadre de l'ERN VASCERN permettent à l'équipe de développer une recherche pérenne, du lit du patient à la paillasse et inversement.

Depuis ses travaux précurseurs sur les bases moléculaires de l'hypercholestérolémie familiale et de formes héréditaires de pathologie aortique (*Nat Genet* 34:154-6, 2003 ; *Nat Genet* 44:916-21, 2012), cette équipe jouit d'une réputation exceptionnelle sur le plan international. Son leadership et ses fortes compétences sont fortement reconnus, comme en attestent (1) l'obtention récente de plusieurs prix prestigieux tels que le Grand Prix 2018 de la Fondation-Delalande attribué par l'Institut de France et le Simon Deck Award 2021 de l'American College of Cardiology attribué, (2) l'activité de coordination de réseaux cliniques nationaux (Filère Maladies Rares Fava-Multi) et européens (European Reference Network VASCERN), et (3) les conférences plénières données ces dernières années (William Harvey Award Lecture on Basic Science, ESC 2017 Barcelona; The Annual Paul Wood Lecture – Royal Brompton&Harefield Hospital-NHS Trust, 2020 ; Hugh Sinclair Memorial Lecture – British Atherosclerosis Society, 2021).

Les activités de communications et de dissémination au grand public sont considérables, avec la participation à des œuvres de vulgarisation scientifique telles que les livres « Jeune et Marfan, oui et alors » et « Bakoumba » pour les jeunes patients atteints du syndrome de Marfan et des actions régulières en lien avec les associations Marfan et Ahnet.

L'équipe assure une activité soutenue d'enseignement et de formation à/par la recherche, avec 32 étudiants stagiaires et onze doctorants accueillis depuis 2017, ainsi que 21 thèses de médecine défendues sous la supervision des membres de l'équipe dont six sont titulaires de l'HDR.

Points faibles et risques liés au contexte

Les membres permanents de l'équipe sont majoritairement cliniciens et/ou enseignants-chercheurs avec probablement une forte activité pédagogique et/ou clinique (3,7 ETP), pour peu de ressources humaines en soutien à la recherche (1,5 ETP). Ce déficit relatif en personnels statutaires dédiés à la recherche impacte en particulier la capacité de l'équipe à assurer en autonomie l'interprétation statistique de données-omiques.

La contribution des membres de l'équipe à la production scientifique est déséquilibrée, avec une forte contribution des activités de recherche translationnelle ou clinique, et relativement peu de publications majeures sur des aspects plus fondamentaux de la physiopathologie.

Peu d'activités sont liées à l'innovation et à la valorisation économique. On note en particulier l'absence de brevets déposés sur la période.

Analyse de la trajectoire de l'équipe

Pour le mandat à venir, en accord avec les recommandations exprimées par le précédent comité d'évaluation puis par le SAB de l'unité, l'équipe projette de poursuivre ses activités actuelles, tout en mettant l'accent sur les activités d'exploration fonctionnelle sur des modèles cellulaires ou animaux, afin de valider l'implication des gènes de susceptibilité nouvellement identifiés pour l'anévrisme de l'aorte et les dyslipidémies.

Les nouveaux responsables de l'équipe apparaissent peu expérimentés, et ne semblent pas du tout impliqués dans l'axe de recherche de l'équipe actuelle sur les valvulopathies, pourtant très actif en termes de production scientifique. De façon surprenante, alors que cet axe de recherche est très productif et avait été souligné comme un atout par le comité précédent, il n'est aucunement fait mention des travaux sur les valvulopathies cardiaques dans le projet de l'équipe.

Plus globalement, avec le changement de leadership au sein de l'équipe par de jeunes chercheuses de profil scientifique, il existe un risque potentiel d'éloignement thématique entre les activités expérimentales et les activités cliniques, au détriment de la réputation acquise par l'équipe à l'interface entre la recherche et le soin.

RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Suite au changement de direction de l'équipe, il faudra veiller à maintenir le lien fort entre les programmes de recherche et l'activité clinique des membres hospitalo-universitaires, pour garantir une recherche translationnelle performante.

Il conviendra aussi de continuer à s'assurer de la bonne intégration des cliniciens impliqués dans l'axe de recherche portant sur les valvulopathies et de bien promouvoir la recherche clinique de grande qualité portant sur ces pathologies.

Les recherches proposées reposent sur des stratégies de criblage génétique et d'analyses multiomiques. Il est important que l'équipe puisse se renforcer dans le domaine de la bioinformatique, a minima par le recrutement d'un chercheur ou ingénieur de recherche en biostatistiques appliquées à la génomique biomédicale.

L'équipe devra enfin rester vigilante quant aux opportunités de valorisation économique des résultats de sa recherche, en particulier lors de l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques dans l'hypercholestérolémie familiale ou l'anévrisme et la dissection de l'aorte ascendante.

Équipe 3 : Bioengineering cardiovasculaire

Nom du responsable : Letourneur D

THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

Cette équipe développe de nouvelles technologies & stratégies thérapeutiques pour traiter les pathologies vasculaires. Une attention particulière est accordée aux biomatériaux, nanotechnologies, glycosaminoglycanes et dispositifs en e-santé. Des biomatériaux sont développés pour la réparation des tissus, y compris des scaffolds 3D pour l'ingénierie tissulaire. Les nanotechnologies sont développées à des fins diagnostiques et thérapeutiques, ex des agents de contraste & principes actifs pour l'imagerie & le traitement des maladies cardiovasculaires. Des *technologies immersives pour une «réalité augmentée»* (ex. : *superposition du champ visuel réel avec des données d'imagerie*) et la *téléportation de chirurgiens* dans un bloc opératoire à distance sont développés.

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Seules les deux recommandations suivantes ont été formulées dans le précédent rapport :

1) En ce qui concerne la « Production et les activités scientifiques » (traduit en français) :

« Il est recommandé que l'équipe vise également à publier dans des revues généralistes de premier plan, telles que Nature and Science, et des revues filles. »

Ce commentaire a été pris en compte : 1 New England Journal of Medicine, 1 Lancet, 1 JAMA – Journal of the American Medical Association, 1 Nature Communications, 1 Nature Microbiology, 1 Advanced Science.

2) En ce qui concerne la « Stratégie et projets scientifiques » (traduit en français) :

« Il est recommandé que les projets ne deviennent pas trop diversifiés, allant au-delà des maladies vasculaires. » Comme recommandé, l'équipe a continué de se concentrer principalement sur le domaine des maladies vasculaires.

EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	10
Maîtres de conférences et assimilés	15
Directeurs de recherche et assimilés	2
Chargés de recherche et assimilés	1
Personnels d'appui à la recherche	11
Sous-total personnels permanents en activité	39
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	1
Personnels d'appui non permanents	1
Post-doctorants	7
Doctorants	14
Sous-total personnels non permanents en activité	23
Total personnels	62

ÉVALUATION

Appréciation générale sur l'équipe

La production scientifique de l'équipe est remarquable. Elle est de 119 articles originaux en PDC, dont deux dans le top 1 % et douze dans le top 10 % et de 128 articles originaux non PDC. Ces articles ont été publiés dans les journaux les plus réputés de la discipline et dans des journaux généralistes (Biomaterials, Angewandte Chemie, Journal of Controlled Release, Bioactive Materials, Acta Biomaterialia, European Heart Journal, Nature Communications, Nature Microbiology...). Les résultats les plus significatifs sont la découverte de nouveaux polysaccharides pour l'ingénierie tissulaire (Acta Biomaterialia 2019) avec l'obtention de l'autorisation d'essais cliniques, ainsi que le développement d'une «surgical teleportation capsule», permettant des interactions très sophistiquées avec le personnel dans un bloc opératoire en live à grande distance (prototype disponible).

L'attractivité et la visibilité de l'équipe sont remarquables, par exemple l'équipe a attiré des chercheurs à travers le monde, obtenu 3,2 M EUR de fonds, en tant que coordinateur de projets ANR (ex-Jeunes Chercheurs, Laboratoire Commun), INSERM transfert, Idex Émergences, Idex Prematuration, et « WP leader » de projets H2020, RHU, FRM et ANR. L'équipe rayonne au niveau national et international, avec par exemple dix-neuf conférences invitées (dont des plenary/key note lectures aux plus grands congrès, ex Annual Conference of the European Society for Biomaterials), la présidence de la société française pour les biomatériaux, la co-présidence du plus grand congrès scientifique d'Europe dans le domaine en 2022, la présidence du conseil CSS7 de l'Inserm, et la présidence du conseil scientifique de l'Inserm.

La valorisation est également remarquable, avec sept nouveaux brevets déposés depuis 2017, une nouvelle start-up biotech créée en 2021 (Thabor Therapeutics) et sept projets avec des partenaires industriels (dont Toshiba Medical). En 2024, des essais cliniques commenceront sur un nouveau biomatériau découvert par l'équipe.

Points forts et possibilités liées au contexte

Le travail de recherche de cette équipe est très innovant et va clairement au-delà de l'état de l'art. Par exemple, ils ont mis au point de nouvelles billes à base de polysaccharide pour la régénération tissulaire, qui ont été brevetées (licence en cours). Les essais cliniques de ce nouveau produit ont été approuvés par l'ANSM. De plus, un nouveau produit radiopharmaceutique à base de ^{99m}Tc-fucoïdane a été mis au point pour l'imagerie par tomographie par émission de photons unique (SPECT) de la thrombose humaine. Son efficacité a été validée au cours d'essais cliniques de phase I et II. L'un des points forts de l'équipe est sa grande interdisciplinarité : chimistes, physico-chimistes, biologistes, ingénieurs, pharmaciens, cliniciens et chirurgiens mènent ensemble une véritable recherche translationnelle. Le bilan de publication est remarquable : 379 articles ont été publiés, y compris 6 Biomaterials, 4 European Heart Journal, 3 Angewandte Chemie, 2 New England Journal of Medicine, 2 Journal of Controlled Release, 2 ACS Nano, 1 JAMA, 1 JAMA Neurology, 1 Lancet, 1 Lancet Oncology, 1 Lancet Neurology, 1 Nature Communications. L'équipe dispose d'une capacité remarquable pour traduire les nouvelles découvertes en sciences fondamentales en applications pratiques, par exemple sept nouveaux brevets déposés depuis 2017 et une nouvelle start-up biotech créée en 2021 (Thabor Therapeutics). Le rayonnement national et international de l'équipe est tout à fait remarquable, ex dix-neuf conférences invitées à des conférences (inter) nationales, présidence de la société française pour les biomatériaux, co-présidence du plus grand congrès scientifique d'Europe dans le domaine en 2022, président du conseil CSS7 de l'Inserm, président du conseil scientifique de l'Inserm.

La capacité de l'équipe à attirer des financements de recherche est remarquable (3,2 M Eur), coordonnant et participant à de nombreux projets, tels qu'un ANR Jeunes Chercheurs (coordination), un ANR Laboratoire Commun (coordination), un INSERM transfert (coordination), un projet Idex Émergences (coordination), un Idex Prematuration (coordination), un Crédit d'amorçage INSERM (coordination), un H2020 (WP leader), un RHU (WP leader), un FRM (WP leader), un ANR Astrid (WP leader), deux ANR (WP leader), trois ANR PRCE (WP leader). L'équipe soutient fortement les jeunes chercheurs prometteurs, un membre a rejoint l'équipe en 2018 (CR) et sera co-directrice de la nouvelle équipe T3 à partir de 2025. cinq thèses ont été soutenues, cinq thèses sont en cours, sept post-doc ont été recrutés (dont 4 sont encore présents).

L'équipe est très attrayante au niveau national & international, par exemple des chercheurs du Royaume-Uni, du Portugal, du Vietnam, d'Italie, du Venezuela, de Grèce, d'Allemagne, d'Algérie et du Liban les ont rejoints. Des collaborations très fructueuses aux niveaux national & international sont bien établies, ex avec l'Université Laval et l'Université Stanford. Les membres de l'équipe sont également très actifs dans les activités d'enseignement au niveau du 1er au 3e cycle, ex en Médecine et les écoles d'ingénieurs. Le laboratoire a accès à des plateformes technologiques de pointe ainsi que la possibilité de mener des essais cliniques. Les

membres de l'équipe contribuent également très activement à la diffusion des résultats auprès du grand public, en donnant des interviews à des revues et chaînes de télévision de premier plan, comme Les Échos, France Culture, LCI et BFM Business.

Points faibles et risques liés au contexte

Aucune faiblesse notable n'a été relevée, seulement quelques menaces. L'équipe a également bien cerné ces menaces :

Comme pour tous les projets de recherche hautement innovants, les concurrents nationaux et internationaux représentent toujours un risque : le domaine étant d'une grande importance pratique, un nombre considérable de groupes universitaires et industriels travaillent sur des solutions alternatives. Cela est particulièrement vrai pour les *technologies immersives*, qui vont probablement changer la donne dans le monde entier.

Comme la traduction en applications pratiques est l'un des principaux objectifs (ce qui constitue un point positif important), les droits de propriété intellectuelle doivent être protégés. Dans le cas contraire, les entreprises hésiteront à investir des sommes considérables pour se lancer sur le marché. Cela signifie que les brevets doivent être déposés. Naturellement, cela retarde la publication des résultats dans des articles scientifiques et des présentations lors de conférences scientifiques. Ce retard n'est pas facile à vivre pour les jeunes chercheurs, qui doivent faire preuve de solides antécédents en matière de publications lorsqu'ils postulent à des postes de direction ou répondent à des appels à projets.

L'équipe est tout à fait consciente de ces risques inévitables.

En plus, un point faible a été identifié et sera résolu lors du prochain quinquennal :

Au cours des dernières années, l'équipe s'est considérablement développée et sa gestion est devenue plus complexe, vu sa taille. Pour résoudre ce problème, une partie de l'équipe va rejoindre la future équipe 4, de sorte que la future équipe 3 soit de nouveau de taille raisonnable.

Analyse de la trajectoire de l'équipe

La trajectoire scientifique envisagée pour l'équipe fait parfaitement sens et est très prometteuse. Il convient de s'attaquer aux principaux obstacles qu'il convient de surmonter pour ouvrir la voie à une réparation efficace des tissus à l'avenir.

Sur la base des technologies mises au point jusqu'à présent, outre la vascularisation avec des vaisseaux plus grands (de l'ordre du mm), la formation de très *petits* vaisseaux (de l'ordre de grandeur des capillaires) devra également être possible. En plus, l'intégration de *différents* types de vaisseaux dans une même bioconstruction est envisagée, dans le respect de leur organisation hiérarchique. Il s'agit là de goulets d'étranglement clés bien identifiés qu'il faut surmonter. Seuls quelques groupes de recherche dans le monde ont la capacité d'essayer de les aborder.

Les technologies de pointe et le savoir-faire de l'équipe serviront à développer des modèles *in vitro* innovants pour remplacer les études animales, par exemple pour tester le potentiel de nouveaux candidats de principes actifs. Ces modèles peuvent également être très précieux pour les chercheurs qui se penchent sur des questions scientifiques fondamentales (« blue sky research »). L'équipe a donc identifié un domaine où les besoins pratiques sont évidents et où leurs travaux pourront avoir un impact considérable : de nombreux scientifiques du monde entier pourront bénéficier de ces « modèles de nouvelle génération ».

Il convient de souligner que l'équipe ose également aborder de nouveaux domaines de recherche en évolution très rapide et très compétitifs, à savoir le développement des « technologies immersives », susceptibles de modifier le travail des chirurgiens à l'avenir, créant des « réalités mixtes ». Par exemple, l'information obtenue par des instruments médicaux peut être ajoutée au champ visuel du chirurgien. Les résultats d'imagerie (ex-IRM ou Doppler-US) pourraient être superposés avec des hologrammes du champ visuel. Ce sont des technologies du futur. Toutefois, il y a un risque non négligeable inhérent à travailler dans ce domaine, car les innovations portent sur différentes disciplines (ex. : informatique, sciences de l'ingénierie, sciences biomédicales), qui peuvent changer rapidement la donne. Il s'agit sans aucun doute d'un domaine « risque très élevé — bénéfice très élevé » et il est crucial que des groupes de recherche comme cette équipe osent travailler dans ce domaine.

Les nouveaux chefs d'équipes (cheffe et co-chef) sont très prometteurs : ils ont les capacités de diriger cette équipe très active et du plus haut niveau national & international dans l'avenir. La nouvelle cheffe d'équipe est une jeune chercheuse brillante : elle a fait ses études de Pharmacie en Espagne et son doctorat dans le domaine des dispositifs polymériques pour la réparation de tissu à l'Université de Navarra, suivi d'un post-

doctorat à l'Université de Paris-Saclay. Elle a rejoint l'équipe en 2016. Depuis, elle a obtenu un « ANR Jeune Chercheur » et est coordinatrice de deux projets Idex. En 2023, elle a obtenu son HDR.

RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

L'équipe est fortement encouragée à poursuivre ses activités de recherche remarquables et à maintenir sa position de chef de file mondial dans le domaine de la recherche biomédicale.

Ils sont fortement encouragés à poursuivre leur politique consistant à inclure des projets à « très haut risque — très haut bénéfice », et à soutenir les jeunes scientifiques prometteurs. Les deux stratégies sont très difficiles et exigent des efforts considérables, car il faut sortir de sa « zone de confort » et il est particulièrement difficile de mobiliser des fonds en l'absence d'un long historique de résultats prometteurs.

Il n'y a pas beaucoup d'équipes de recherche dans le monde qui travaillent à la pointe de l'état de l'art et qui ont la capacité de faire progresser la science, comme ce groupe le fait. La principale recommandation est de poursuivre « l'audace des idées nouvelles » et le travail de recherche exceptionnellement interdisciplinaire.

Équipe 4 : Imagerie cardiovasculaire

Nom du responsable : Rouzet F

THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

L'équipe a pour objectif le développement d'agents et de procédures d'imagerie, de la preuve de concept préclinique à la validation clinique. Elle a développé une expertise dans le radiomarquage de sondes, de nanoparticules ou de cellules avec des émetteurs gamma et de positons. Les thématiques de recherche sont centrées sur les activités biologiques associées aux thrombi artériels, sur le suivi ou la détection des cellules de l'inflammation et de l'infection et sur les propriétés biomécaniques des tissus. L'équipe développe une approche multimodale combinant l'imagerie nucléaire TEP, l'IRM et l'élastographie MR dans des modèles animaux d'inflammation et de fibrose du myocarde dans la perspective de transfert clinique.

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Le précédent rapport recommandait pour la production scientifique et les activités de l'équipe d'initier des partenariats avec des entreprises ou des start-ups. L'équipe a développé de nombreux contrats de recherche avec l'industrie dont Bracco, Solabia pour les développements pharmaceutiques ou encore Siemens Healthineers et Spectrum Dynamics pour les dispositifs d'imagerie.

Le rapport recommandait d'augmenter le nombre de doctorants. Ce nombre a plus que doublé, avec aujourd'hui huit doctorants, dont la moitié sont financés par une bourse MENRT.

Concernant la stratégie scientifique et les projets, le rapport recommandait à l'équipe de considérer et contourner les défis posés par la convergence des activités historiques de l'équipe en imagerie moléculaire translationnelle, avec les projets liés au recrutement de nouveaux chercheurs. L'équipe a répondu à cette recommandation en proposant une nouvelle structuration thématique orientée vers le développement de nano et microsystèmes innovants pour les thérapies ciblées et l'imagerie moléculaire, et une ouverture thématique originale sur la correction de la science dans le domaine des bio-nanotechnologies.

EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	5
Maîtres de conférences et assimilés	0
Directeurs de recherche et assimilés	1
Chargés de recherche et assimilés	0
Personnels d'appui à la recherche	8
Sous-total personnels permanents en activité	14
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	2
Personnels d'appui non permanents	0
Post-doctorants	2
Doctorants	2
Sous-total personnels non permanents en activité	6
Total personnels	20

ÉVALUATION

Appréciation générale sur l'équipe

La production scientifique de l'équipe, portant sur les activités de recherche clinique et translationnelle en imagerie cardiovasculaire est excellente, avec 52 articles originaux en PDC dont un dans le top 10 % et 49 articles originaux non PDC. Ces articles ont été publiés dans les meilleurs journaux de la discipline (European Journal of Nuclear Medicine, Journal of Nuclear Medicine, JACC, Circulation Cardiovascular Imaging). Parmi ses réalisations les plus significatives, l'équipe a participé à l'établissement de la valeur diagnostique d'un traceur PET, le 18FDG dans l'inflammation associée à l'infection et à l'AVC (Clin Infect Dis. 2021, Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 and 2022). Elle a également réalisé le transfert en clinique d'une molécule développée dans l'unité, un marqueur original de la thrombose, le 99mTc-fucoidan pour l'imagerie SPECT, dans le cadre de phases I-IIa (Mar Drugs, 2019) et de phase II.

L'attractivité et la visibilité sont remarquables. Le rayonnement est attesté par plus de 35 conférences invitées dans des manifestations nationales et internationales. L'équipe a obtenu des financements considérables, 2M de financements nationaux comme PI, des financements européens à hauteur de 3M, un ERC synergy grant comme PI. Par ailleurs, plusieurs membres de l'équipe sont très impliqués dans la vie de leur université par la participation aux instances ou encore la coordination des enseignements. Le développement de l'imagerie dans l'équipe a conduit à la création de l'UMS FRIM «Fédération de Recherche en Imagerie Multimodalité» membre du réseau d'excellence national d'imagerie France Life Imaging et portée par un membre de l'équipe.

La valorisation clinique et sociétale de la recherche est remarquable avec neuf brevets depuis 2018, un transfert clinique (phase I-IIa et phase II) d'une molécule originale développée dans l'unité, la coordination d'une étude clinique prospective multicentrique.

Points forts et possibilités liées au contexte

La nouvelle structuration de l'équipe, par la mutualisation des compétences des équipes 3 et 4 apporte tous les outils nécessaires au développement de projets de recherche translationnelle de qualité dans les trois axes proposés : thérapie ciblée avec des vecteurs innovants, imagerie moléculaire et agents nouveaux pour la multimodalité, correction de la science dans le domaine de la nanobiologie.

L'activité de l'équipe est remarquable avec l'obtention de très nombreux financements publics : une subvention ERC synergie, deux projets UE, quatre ANR, un MRC et cinq subventions de fondations médicales et scientifiques.

La production scientifique est excellente avec plus de 160 articles dans de très bons journaux de la spécialité.

L'équipe développe une vraie recherche translationnelle et l'activité de valorisation est remarquable avec neuf brevets, le transfert en clinique d'une molécule développée dans l'unité, un marqueur original de la thrombose, le 99mTc-fucoidan pour l'imagerie SPECT. Une phase I-IIa et une phase II ont pu être réalisées, ce qui est remarquable compte tenu de la complexité des étapes réglementaires pour transférer une nouvelle molécule chez l'homme. L'équipe a également coordonné une étude prospective multicentrique sur la valeur diagnostique d'un traceur PET, le 18FDG dans l'inflammation associée à l'infection.

L'équipe accueille de nombreux doctorants avec seize soutenances de thèse depuis 2018 et huit thèses en cours. Les leaders de l'équipe sont impliqués dans les sociétés savantes de leurs domaines, nanomédecine, médecine nucléaire. De nombreux membres de l'équipe, enseignants-chercheurs (3 MCF, 4.5 PU, 1 MCU-PH, 2 PU-PH) et chercheur (1 DR) participent à l'enseignement universitaire avec des responsabilités et actions de coordination des enseignements pour beaucoup d'entre eux. Sept membres de l'équipe dispensent des cours sur la nanomédecine. L'équipe est impliquée dans de nombreux contrats de recherche ou pour le développement pharmaceutique avec les industriels (12 industriels). L'intégration avec les autres équipes de l'unité est effective, attestée par des publications communes.

Plusieurs projets proposent un potentiel d'innovation très important.

Points faibles et risques liés au contexte

La localisation de l'équipe sur trois sites pourrait être un risque (Villetaneuse, Bobigny et Hôpital Bichat).

Une nouvelle restructuration présente toujours des risques, plus en termes humains que thématiques. L'environnement scientifique et humain des membres des équipes 3 et 4 qui forment la nouvelle équipe 4 sera différent de celui du précédent contrat. La nouvelle équipe compte un seul chercheur temps-plein DR Inserm et beaucoup moins de cliniciens que la précédente équipe 4. Il sera important de garder le lien entre les chercheurs, enseignants-chercheurs et cliniciens pour préserver l'activité translationnelle qui fait la force des projets.

Analyse de la trajectoire de l'équipe

L'association de l'équipe 4 « Imagerie cardiovasculaire » dirigée par F. Rouzet avec une partie de l'équipe 3 pour créer la nouvelle équipe 4 « Nanotechnologies pour la médecine vasculaire et l'imagerie » qui sera dirigée par C. Chauvierre et Y. Lalatonne, tous deux issus de l'équipe 3, est très pertinente et apporte une complémentarité d'expertises nécessaire à la réalisation des nouveaux projets : ingénieurs, chimistes, physiciens, biologistes, cliniciens. Cette nouvelle structuration apporte tous les outils pour mener une recherche translationnelle de qualité dans les trois axes proposés : thérapie ciblée avec des vecteurs innovants, imagerie moléculaire et agents nouveaux pour la multimodalité, correction de la science dans le domaine de la nanobiologie.

RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

La restructuration proposée signe un nouveau départ, extrêmement stimulant pour l'équipe.

Veiller à la cohésion de la nouvelle équipe, ce qui nécessitera une organisation solide et des actions de communication des responsables vers les membres de l'équipe.

Exploiter au maximum les expertises réunies pour mener à bien les projets de recherche translationnelle.

Un point sans doute important sera de bien définir les problématiques cliniques à l'origine des projets scientifiques et de maintenir le lien indispensable entre les fundamentalistes et les cliniciens.

Maintenir l'excellent niveau de publications et la visibilité internationale.

Équipe 5 : Maladie atherothrombotique du cerveau et du cœur

Nom du responsable : Steg PG

THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

Les thématiques de recherche sont centrées sur les conséquences de l'athérosclérose au niveau du cœur et du cerveau. Un regard particulier est porté au travers d'essais cliniques (Parcard : parontites et IdM) ; Amisleep (Syndrome d'apnées du sommeil et événements cardiovasculaires) ; Mint (Transfusions sanguines et IdM) ; Aperitif (anticoagulant oraux et IdM) en connexion avec un registre national (FRENCHIE) associé au SNDS. Une approche nouvelle est centrée sur le deep learning au travers des bases de données et de l'intelligence artificielle centrée sur l'amylose à transthyrétine, une autre nouvelle approche consiste à étudier des facteurs de risques « négligés » à l'origine d'événements cardiovasculaires comme l'apnée du sommeil ou la parontite.

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Dans le cadre de la précédente évaluation de l'équipe, il n'y avait pas de recommandation à propos de

- 1) la production scientifique,
- 2) dans le cadre de l'organisation et de la vie de l'équipe,
- 3) l'équipe était encouragée à impliquer les jeunes membres à prendre davantage de rôles dans les comités éditoriaux, comme membres de comités d'appels à projets et dans les différents projets en lien avec la société.

En matière de projets et de stratégie scientifique, il était proposé de recruter un statisticien pour consolider l'équipe.

À la lecture du DAE, le point 2 n'apparaît que partiellement rempli par le co-coordonateur dans le cadre de participation à l'organisation du Congrès EuroPCR ou de la participation de l'écriture aux recommandations de l'ESC à propos des syndromes coronariens. Concernant le point 3, il n'y a pas eu de recrutement d'un statisticien, malgré les efforts entrepris par le coordonnateur.

EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	8
Maîtres de conférences et assimilés	2
Directeurs de recherche et assimilés	0
Chargés de recherche et assimilés	0
Personnels d'appui à la recherche	10
Sous-total personnels permanents en activité	20
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	3
Personnels d'appui non permanents	3
Post-doctorants	0
Doctorants	4
Sous-total personnels non permanents en activité	10
Total personnels	30

ÉVALUATION

Appréciation générale sur l'équipe

La production est remarquable concernant les essais cliniques dans les maladies athérotrombotiques, les hyperlipidémies, et l'intelligence artificielle. Elle est de 176 articles originaux en PDC dont huit dans le top 1 % et 25 dans le top 10 % et de 420 articles originaux non PDC. Ces articles ont été publiés dans les journaux généralistes (NEJM, Lancet) et dans les meilleures revues de la spécialité (Circulation, JACC, Eur Heart J, Stroke). Les points saillants de l'unité sont la démonstration de la réduction des événements cardiovasculaires après un syndrome coronarien aigu ou chez les patients à haut risque cardiovasculaire d'un anticorps monoclonal dirigé contre PCSK9 (2 NEJM) et d'autre part la démonstration de l'intérêt de l'intelligence artificielle dans l'aide au diagnostic échocardiographique d'amylose à transthyrétine.

L'attractivité de l'équipe est excellente avec des contributions majeures au niveau européen comme au niveau international au travers de la réputation des coordonnateurs et d'excellents membres de l'équipe avec une difficulté pour attirer des personnels d'appuis à la recherche et l'obtention de contrats à valeur ajoutée au niveau européen en dehors du financement d'un RHU en 2018.

La valorisation de l'équipe est remarquable que ce soit en matière clinique au travers des démonstrations des grands essais cliniques, sociétale avec les retombées pour la prévention des événements cardiovasculaire et économique au travers des fonds apportés à l'unité.

Points forts et possibilités liées au contexte

Durant la période évaluée, l'équipe a démontré sa capacité à développer des concepts innovants (place des antiPSK9 dans les syndromes coronariens aigus, rôle de l'anémie dans les IdM aigus, effet du COVID 19 sur les hospitalisations pour SCA, effets d'un antagoniste du récepteur plaquettaire P2Y12 associé à l'aspirine chez les patients coronariens et diabétiques de type 2) comme en attestent les articles présentés dans le portfolio qui ont fait l'objet de publications dans les meilleures revues généralistes et de spécialité de la cardiologie (NEJM, Lancet Public Health, JAMA, Eur Heart J). Le total des publications de l'équipe pour la période est évalué de 918 articles, revues, lettres ou communications dont vingt articles dans le NEJM, une dizaine dans le Lancet et dans les revues de spécialités de cette revue, et plus de 50 articles originaux dans les meilleures revues de la spécialité (Circulation, JACC, Eur Heart J, Stroke). La reconnaissance internationale et nationale du coordonnateur est largement avérée comme en témoigne sa participation aux comités de rédactions des meilleurs journaux généralistes et de la spécialité (JAMA, Circulation, Eur Heart J...), les différents prix qu'il a reçus (JA Vita Award, AHA, Highly cited researcher 2017–2021), ses invitations pour des «keynotes lectures, Boston 2021, Dallas 2022...», ainsi que sa reconnaissance nationale en matière de recherche (Vice-Président chargé de la recherche à l'APHP) et de formation (président du CNU cardiologie). Huit doctorants ont démarré leur thèse durant la période évaluée, sept l'ont soutenu, un a arrêté sa thèse pour partir dans le privé. À noter qu'un des directeurs de thèse de quatre doctorants ayant soutenu leur thèse durant la période évaluée part prochainement à la retraite. Quatre contrats ont été obtenus d'un montant total de 2673 kEUR, dont 2287 kEUR en lien avec le projet RHU IVasc en 2017. La start-up (Bioquantis) en 2015, avec un chiffre d'affaires en 2020 de 35 kEUR a permis la mise en place d'un logiciel permettant une aide au diagnostic de l'amylose au travers de l'amélioration de l'imagerie en échocardiographie..

Points faibles et risques liés au contexte

La structuration de l'équipe est modeste avec un manque de personnels administratifs et de recherche pour accompagner au mieux les différents projets de l'équipe qui fait l'objet de contraintes dans l'analyse SWOT de l'équipe. L'équipe est avant tout hospitalière et les liens avec les autres équipes, en dehors de l'équipe 2, sont restés faibles dans la période passée. Les financements ont été avant tout ceux du RHU IVASC 2017 qui se termine prochainement. La transmission des savoirs et des responsabilités quoique demandée lors de la dernière évaluation de l'HCERES est restée limitée : nombre de doctorants en deçà des possibilités et co-coordonateurs en deçà du potentiel de l'équipe. À noter qu'un des membres de l'équipe qui a dirigé près de la moitié des thèses de l'équipe depuis 2017 part prochainement à la retraite. Un potentiel de financement européen dans le cadre de l'alliance européenne Circle U ou en lien avec l'EFPIA (European Federation of Pharmaceutical industries and Associations) non utilisé.

Analyse de la trajectoire de l'équipe

Dans la trajectoire de l'équipe, la coordination et la codirection resteront les mêmes. Le changement de direction de l'unité et son plan d'action devrait faciliter le développement de l'équipe. C'est ainsi que l'arrivée de P Libby comme chairman du SAB devrait aider la mise en place d'une nouvelle dimension à l'équipe 5 comme le propose le SAB dans son rapport de mars 2023 mettant en avant de nombreuses opportunités pour générer de nouvelles hypothèses pour les sciences fondamentales et pour des projets translationnels et pour la formation de jeunes chercheurs et enseignants-chercheurs de l'équipe 5 (action 1 et 3). La nouvelle direction collégiale de l'unité (action 2) devrait favoriser le management entre les équipes et possiblement répondre aux questions liées aux personnels d'appui de l'équipe. L'action 4 en termes de hub d'innovation devrait permettre l'accompagnement des nouveaux projets de l'équipe comme celui de l'intelligence artificielle et de la start-up de l'équipe. L'action 5 autour de l'administration financière et du management devrait permettre un meilleur accompagnement de l'équipe, un point faible de l'équipe. L'action 6 sur le maintien d'un haut niveau de formation devrait là encore bénéficier à l'équipe en considérant qu'une orientation européenne serait sans doute à développer. L'action 7 sur l'intégrité scientifique et l'Open science doit rester un objectif important pour toutes les équipes et notamment auprès des jeunes. La représentation dans les instances qui est à ce stade bien développée au sein de l'équipe devra être amplifiée compte tenu de l'importance de ne pas trop retarder l'ouverture de l'hôpital Nord (actions 8 & 9). Le développement de nouveaux savoir-faire (action 10) apparaît au cœur des préoccupations de l'équipe comme en témoigne le développement de projets autour de l'intelligence artificielle ainsi que la recherche de nouveaux marqueurs de l'athérosclérose. Ainsi, le plan d'action de la nouvelle direction de l'unité devrait faciliter le développement et la trajectoire de l'équipe pour les prochaines années.

RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Maintenir l'excellent niveau de publications dans les années à venir

Poursuivre et développer la transmission des savoirs et des responsabilités vers les plus jeunes, notamment avec le co-directeur.

Assurer la poursuite de la formation des jeunes et notamment des doctorants

Réfléchir de manière approfondie à la structuration de l'équipe vis-à-vis des personnels d'appui et aux sources de financements européens.

Exploiter, en lien avec les autres équipes, le gros potentiel de progression et de nombreuses opportunités de développement de nouveaux concepts au travers des données cliniques disponibles.

Poursuivre la prise de risques autour des projets en lien avec la start-up.

Équipe 6 : Hémostase, Inflammation et réparation neuro-vasculaire

Nom du responsable : Bouton MC/Kubis N

THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

L'équipe 6 travaille sur une thématique d'hémostase, à la fois sur le versant du saignement et celui de la thrombo-inflammation avec une expertise sur les plaquettes et les serpinines. La pathologie concernée dans les travaux de recherche relatifs au saignement est l'hémophilie. L'axe thrombo-inflammation s'adresse aux mécanismes thrombotiques de plusieurs pathologies inflammatoires, les syndromes myéloprolifératifs, la stéatose hépatique non alcoolique, la glomérulonéphrite, la fibrose pulmonaire et l'ischémie mésentérique. Des modèles précliniques sont développés pour identifier des candidats biomarqueurs et définir les stratégies thérapeutiques avec un focus sur des molécules chimériques contre les cibles d'intérêt.

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Les recommandations formulées lors de la précédente évaluation HCERES peuvent être résumées comme suit :

1. viser davantage de revues généralistes.
2. recruter des post-doctorants et des jeunes scientifiques pour compléter l'expertise présente
3. diversifier le champ d'investigation à l'échelle moléculaire et considérer d'autres pathologies vasculaires comme la thrombose veineuse

La première recommandation est plus que suivie avec une publication dans Lancet, une dans Lancet Neurology et une dans New England Journal of Medicine.

Le recrutement des post-doctorants et des plus jeunes scientifiques reste une préoccupation avec seulement deux post-doctorants présents dans l'équipe sur la période 2017-2022. De plus la restructuration de l'équipe, avec le départ d'un groupe composé d'un chercheur, sept enseignants-chercheurs et trois ITA affaiblit l'équipe en termes d'effectifs, mais permet aussi une réorientation de la thématique neurovasculaire vers un versant vasculo-digestif en adéquation avec l'arrivée en 2022 d'un jeune enseignant-chercheur sur l'ischémie mésentérique aiguë. L'arrivée d'un enseignant-chercheur sénior expert en ingénierie moléculaire renforce les investigations fondamentales en ingénierie des anticorps.

Dans un contexte de réduction des effectifs, l'équipe reste centrée sur ses points forts et l'élargissement à d'autres pathologies comme la thrombose veineuse (point 3) ne peut plus être une orientation à préconiser.

EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	5
Maîtres de conférences et assimilés	5
Directeurs de recherche et assimilés	2
Chargés de recherche et assimilés	2
Personnels d'appui à la recherche	7
Sous-total personnels permanents en activité	21
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	6
Personnels d'appui non permanents	0
Post-doctorants	1
Doctorants	7
Sous-total personnels non permanents en activité	14
Total personnels	35

ÉVALUATION

Appréciation générale sur l'équipe

La production est excellente à remarquable dans les deux grandes thématiques de l'équipe, l'hémophilie et la thromboinflammation vasculaire. Elle est de 148 articles originaux en PDC dont trois dans le top 1 % et quinze dans le top 10 % et de 130 articles originaux non PDC. Ces articles ont été publiés dans les journaux les plus réputés de la discipline (Blood, Blood Advances, Intensive Care Med, Lancet Neurology, Stroke, Ann Rheum Dis, Am J Gastroenterol...). Les résultats les plus significatifs sont la démonstration du bénéfice de l'inhibition de la protéase nexine-1 dans un modèle d'hémophilie (Blood 2019), la contribution des NETs dans le profil procoagulant de la maladie de Behcet (Ann Rheum Dis 2019) et l'établissement d'un score de risque de l'ischémie mésentérique (Am J Gastroenterol 2017).

L'attractivité de l'équipe est excellente pour les contrats obtenus en investigateur principal (ERC, ANR, ...), les présentations sur invitations (Gordon conférence, participations aux comités de l'ISTH) et les prix (ISTH, ...). L'équipe fait partie des quelques unités françaises Inserm reconnues au niveau international dans le domaine de l'hémostase et la thrombose. L'attractivité pour les post-doctorants reste limitée, mais il s'agit d'un problème récurrent en France.

La valorisation est remarquable avec quatre brevets déposés ainsi que deux contrats et une licence d'exploitation cédée à la start-up Acticor Biotech qui avait été créée par l'unité en 2013.

Points forts et possibilités liées au contexte

Les thèmes, les approches pluridisciplinaires et les expertises des différents membres permettent à l'équipe de développer une recherche fondamentale, translationnelle et clinique cohérente. Un des points forts de l'équipe est sa capacité à valoriser ses travaux fondamentaux en clinique. À titre d'exemple, les recherches sur le bénéfice des anticorps anti-GPVI pour inhiber l'agrégation plaquettaire, en particulier dans l'AVC ischémique aigu (étude de phase 2b/3 en cours), font l'objet d'une licence exclusive avec la start-up Acticor Biotech. La preuve de concept de l'efficacité de l'inhibition de la protéase nexine 1 qui est une anti-protéase pour réduire les saignements dans l'hémophilie a conduit au développement d'un nanobody qui a fait également l'objet d'un brevet. L'équipe est impliquée dans plusieurs essais cliniques ou cohortes (ACTIMIS, SURVIBIO, MAVIE) pour des applications diagnostiques ou thérapeutiques des travaux fondamentaux.

L'équipe a la responsabilité de plateformes technologiques de pointe pour l'exploration des fonctions plaquettaires chez l'homme et la souris, l'étude du système fibrinolytique et les modèles de thrombose.

La production scientifique de l'équipe est excellente avec 460 références dont 278 en premier, dernier ou correspondant auteur. Dans cette bibliographie, il faut souligner des publications dans d'excellents journaux : quatre articles originaux (1 en 1er et dernier auteurs) et un article de revue (1er auteur) dans Blood, douze articles dans Intensive Care Medicine (2 en 1er auteur, 4 en dernier auteur et 1 en 1er et dernier auteur), un article dans Lancet, un article dans Lancet Neurology (1er auteur), un article dans New England Journal of Medicine et quinze articles dans Stroke (7 en 1er et dernier auteur, 2 en dernier auteur).

La participation à des activités institutionnelles et à des réseaux de recherche témoigne d'un haut niveau d'expertise, par exemple membres de la CSS3 Inserm, de comités ANR, expert pour l'HAS France, membre du réseau des jeunes experts en « intestinal failure » et membres de « scientific advisory board » pour la Société Française d'Hémostase et de Thrombose ou d'Hématologie.

Le nombre d'invitations à des congrès nationaux/internationaux (par exemple une Gordon conférence en hémostase en 2022, des invitations par le comité des développements des carrières des jeunes chercheurs de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis — ISTH — en 2019 et 2022, des conférences invitées dans les congrès de l'United European Gastroenterology — UEG) et les contributions à l'organisation de symposiums (International Symposium on Serpins, congrès annuels de l'ISTH) sont excellents.

L'équipe a obtenu des financements dans les différents axes de recherche en investigateur principal avec un ERC starting grant, trois ANR, un INCA, un BPI, un FRM deux Fondation de France, un MSD Avenir, un RHU, un projet par l'Idex Université Paris Cité et un contrat avec Acticor Biotech.

Les jeunes chercheurs de l'équipe ont reçu plusieurs prix (par exemple de la Société Française d'Hématologie, de la Société Française de Gastroentérologie, au congrès européen de thrombose et d'hémostase — ECTH).

La valorisation économique est excellente avec quatre brevets déposés avec une extension internationale, une licence exclusive internationale et la participation des membres de l'équipe à la start-up Acticor Biotech introduite en bourse en 2021 et cotée sur Euronext.

Les membres de l'équipe sont très impliqués dans les activités d'enseignement de 3e cycle avec des responsabilités d'UE de master, de licence, et la participation au comité de l'école doctorale ED561. L'équipe a accueilli 29 stagiaires de différents niveaux (BTS, M1, M2). L'activité de formation s'est traduite par onze soutenances de thèse sur la période 2017-2022 et sept doctorants sont actuellement dans l'équipe.

Points faibles et risques liés au contexte

Au cours de la dernière année, un groupe a décidé de quitter l'équipe pour rejoindre une autre structure. Le départ de huit chercheurs/enseignants-chercheurs induit une réduction importante des moyens humains et financiers de l'équipe. Cette restructuration engendre également des risques en termes de thématiques, en particulier pour la poursuite des travaux sur les AVC.

Sur la période 2017-2022, même si le total des fonds collectés est important, il apparaît que ces fonds sont en diminution au cours des trois dernières années.

L'équipe n'a pas réussi à recruter des post-doctorants pour accompagner les différents projets et l'ERC starting grant.

Compte tenu des difficultés à recruter des personnels techniques, le partage de l'expertise technique avec les autres équipes de l'unité doit être envisagé pour le maintien de l'activité même si cela présente des contraintes.

Analyse de la trajectoire de l'équipe

La trajectoire proposée est pleinement cohérente avec la réorganisation de l'équipe avec cinq axes de recherche qui reposent sur des expertises dans le domaine de plaquettes et des serpines. Les pathologies ciblées dans la partie thrombo-inflammation peuvent paraître très hétérogènes, mais le lien mécanistique est bien argumenté.

Les thématiques de recherche sont développées avec des collaborations externes pour compléter les expertises présentes et assurer le rayonnement national et international de l'équipe. Toutefois les approches méthodologiques restent relativement classiques, ce qui peut représenter une limitation compte tenu des orientations actuelles de la recherche intégrant des approches de biologie complexe, de bio-informatique et d'intelligence artificielle.

L'équilibre entre chercheurs fondamentaux et cliniciens et les liens avec la start-up Acticor Biotech constituent une force pour développer une recherche translationnelle allant des mécanismes moléculaires aux aspects diagnostic et thérapeutique chez le patient.

L'équipe met en place une nouvelle direction en conservant sa responsable et en ayant identifié un jeune chercheur comme co-responsable, qui a déjà une excellente reconnaissance internationale. Cette organisation favorise l'émergence d'une nouvelle génération de leaders dans le futur au sein de l'équipe et aussi dans l'unité.

RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

L'équipe doit poursuivre ses efforts pour accroître son attractivité pour les post-doctorants.

La réorganisation de l'équipe pourrait s'accompagner d'une plus grande priorité sur certains thèmes/lignes de recherche pour mieux tirer parti de ses objectifs translationnels et développer les aspects mécanistiques.

L'équipe est encouragée à poursuivre sa dynamique de recherche en renforçant les approches de pointe et la collaboration avec l'équipe 5 pour la mise en place d'essais cliniques valorisant les découvertes de l'équipe (anti-glycoprotéine 6, protéase nexine 1).

L'équipe devrait mettre en place une politique pour développer des projets à plus grand risque comme celui ciblant le rôle de la protéase nexine 1 dans l'hémophilie).

Compte tenu du niveau de reconnaissance et de financements, les membres de l'équipe devraient envisager toutes les possibilités de publier dans des revues généralistes.

DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

DATES

Début : 10 octobre 2023 à 13 h

Fin : 12 octobre 2023 à 13 h

Entretiens réalisés : en présentiel

PROGRAMME DES ENTRETIENS

Mardi 10 octobre

À partir de 13 h 15 : arrivée des experts au laboratoire et installation

14 h : début des entretiens : présentation du comité de visite à l'unité

14 h 15 : Présentation du bilan/trajectoire par le directeur d'unité (20 min)

15 min questions du comité

Présentation des équipes : bilan 2017 - 2022 et trajectoire

(15 min présentation, 15 min questions, 15 min huis clos comité)

14 h 50 : Équipe 1 : Caligiuri G

15 h 35 : Équipe 2 : Jondeau G/Le Goff C

16 h 20 : Équipe 3 : Letourneur D/Simon-Yarza T

17 h 5 : Équipe 4 : Chauvierre C

17 h 50-19 h 30 : Huis clos comité

20 h : Dîner du comité offert par l'unité

Mercredi 11 octobre

8 h 30 : Arrivée des experts/café/installation

8 h 45 : Équipe 5 : Steg PG

9 h 30 : Équipe 6 : Bouton MC

10 h 15-12 h 30 : Huis clos du comité

12 h 30-13 h 30 : Déjeuner des experts organisé par l'unité

13 h 30-14 h 15 : Entretiens avec les ITA

14 h 15-15 h : Entretiens avec les étudiants, stagiaires..

15h-15h45 : Entretiens avec les chercheurs non chefs d'équipe et les post-doctorants

15 h 45-16 h 30 : Bilan des 3 entretiens

16 h 30-17 h : Rencontre avec les tutelles

Inserm :

La Déléguée Régionale Paris IDF Centre Nord : Claire de Marguerie

IT PMN: Raymond Bazin — raymond.bazin@inserm.fr

IT TS: Franck Lethimonnier – franck.lethimonnier@inserm.fr

Université Paris Cité

Doyen de la faculté de santé : Matthieu Resche-Rigon

VP Recherche : Anne-Paule Roqueplo — vp-recherche@u-paris.fr (sous réserve)

Vice-Doyen Recherche : Michel Vidal — michel.vidal@u-paris.fr
Doyen UFR Médecine : Philippe Ruzsiewicz
Directrice du pôle Recherche et Innovation de la faculté de santé : Christine Guillard

Université Sorbonne Paris Nord
La VP Recherche : Pascale Molinier

17 h-19 h 30 : Huis clos du comité : bilan de l'unité et appréciations

20 h : Dîner offert par l'unité

Jeudi 12 octobre

8 h 30 : Arrivée des experts — Préparation des questions au DU

9 h : Rencontre avec le DU, son adjoint, nouveau DU

10 h-13 h 00 : Huis clos du comité pour la finalisation du rapport : appréciations finalisées et Avis global rédigé

13 h : Départ du comité

POINTS PARTICULIERS À MENTIONNER

NA

OBSERVATIONS GÉNÉRALES DES TUTELLES

Le Président

Paris, le 18 janvier 2024

HCERES
2 rue Albert Einstein
75013 Paris

Objet : Rapport d'évaluation de l'unité DER-PUR250024184 - LVTS - Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle.

Madame, Monsieur

L'Université Paris Cité (UPCité) a pris connaissance du rapport d'évaluation de l'Unité de Recherche LVTS – **Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle**.

Ce rapport a été lu avec attention par la direction de l'unité, dont vous trouverez un courrier en annexe listant les erreurs factuelles à corriger, par le vice-doyen recherche et le doyen de la Faculté de Santé d'UPCité dont vous trouverez ci-joint un courrier signalant l'omission de la représentation de notre université page 3 (cf courrier joint), par la vice-présidente recherche d'UPCité et par moi-même.

Présidence

Référence

Pr/DGDRIVE/2023

Affaire suivie par

Christine Debydeal -
DGDRIVE

Adresse

85 boulevard St-Germain
75006 - Paris

Je souhaite m'associer à la remarque du Doyen de la Faculté de Santé, qui fait état page 3 (section REPRÉSENTANT(S) DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES TUTELLES DE L'UNITÉ DE RECHERCHE) du rapport provisoire de l'absence des représentants de l'Université Paris Cité. **Je vous remercie de bien vouloir corriger cette importante omission dans la version définitive publique du rapport.**

Je n'ai, par ailleurs, pas d'observations d'ordre général à apporter.

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

www.u-paris.fr



Édouard Kaminski

Monsieur Eric Saint-Aman
Directeur du département d'évaluation de la
recherche
Hcéres
2, rue Albert Einstein
75013 PARIS

Villetaneuse, le 24 janvier 2024

Objet : Rapport d'évaluation DER-PUR250024184 - LVTS - Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle

Cher Monsieur,

Nous faisons suite à votre courriel du 18 janvier 2023 par lequel vous nous avez transmis le rapport d'évaluation du Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle.

L'université Paris XIII – Sorbonne Paris Nord souhaite remercier au nom de l'ensemble des personnels de l'unité de recherche Monsieur Patrick Lacolley, Président du Comité, Madame Ebba Brakenhielm, Vice-Présidente du Comité, ainsi que les membres du Comité pour la qualité des échanges lors de la visite d'évaluation, ainsi que pour la qualité du rapport provisoire d'évaluation de l'Unité.

L'USPN est fière d'être tutelle du LVTS dont l'excellence scientifique et la renommée internationale sont saluées dans le rapport du comité HCERES. Deux de nos équipes sur deux de nos campus feront partie de l'unité pour la prochaine mandature. Nous les soutiendrons par une politique de renouvellement des postes, grâce aux différents APP (Appels à projet d'établissement, professeurs invités) ainsi qu'avec des contrats doctoraux. Nous serons attentifs aux problèmes de maintenance et de jouvence du matériel in situ et nous veillerons à ce que l'ERC NanoBubbles dispose des meilleures conditions.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, en mes sincères salutations.

Le Président de l'Université Sorbonne Paris Nord



Christophe Poqueré

UNIVERSITÉ SORBONNE PARIS NORD MEMBRE :



@univ_spn / Université Sorbonne Paris Nord



Les rapports d'évaluation du Hcéres
sont consultables en ligne : www.hceres.fr

Évaluation des universités et des écoles
Évaluation des unités de recherche
Évaluation des formations
Évaluation des organismes nationaux de recherche
Évaluation et accréditation internationales



2 rue Albert Einstein
75013 Paris, France
T.33 (0)1 55 55 60 10

hceres.fr

 [@Hceres_](https://twitter.com/Hceres_)

 [Hcéres](https://www.youtube.com/Hceres)

