

## RAPPORT D'ÉVALUATION DE L'UNITÉ

HITh - Hemostase

### SOUS TUTELLE DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES :

Université Paris - Saclay,

Institut national de la santé et de la recherche  
médicale - Inserm

---

**CAMPAGNE D'ÉVALUATION 2024-2025**  
VAGUE E



Au nom du comité d'experts :

Yesim Dargaud, présidente du comité

Pour le Hcéres :

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

<b>Présidente :</b>	Mme Yesim Dargaud, Hospices Civils de Lyon - CHU Lyon
	Mme Dorothee Barbier, Université Paris Cité (représentante CSS Inserm)
	M. Pierre Fontana, université de Genève, Suisse
<b>Experts :</b>	Mme Véronique Montcuquet, Université Paris Cité (représentant du personnel d'appui à la recherche)
	Mme Florence Sabatier, Aix Marseille University (représentante du CNU)

## REPRÉSENTANTE DU HCÉRES

Mme Florence Pinet

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

Mme Chantal Boulanger, Inserm  
M. Raymond Bazin, Inserm  
M. Philippe Arhets, Inserm  
M. Eric Deutsch, Université Paris Saclay  
Mme Anne Monsoro-Burq, Université Paris Saclay

## CARACTÉRISATION DE L'UNITÉ

- Nom : Hémostase, Inflammation, Thrombose
- Acronyme : HITH
- Label et numéro : UMRS 1176
- Composition de l'équipe de direction : Mme Cecile Denis

## PANELS SCIENTIFIQUES DE L'UNITÉ

SVE6 : Human physiology and physiopathology, ageing

SVE7: Prevention, diagnosis and treatment of human diseases

SVE3: Living molecules, integrative biology (from genes and genomes to systems), cell and development biology for animal science

## THÉMATIQUES DE L'UNITÉ

Les thématiques de l'unité sont au nombre de trois : 1) Plaquettes/aspects cellulaires et vasculaires de l'hémostase ; 2) Protéines procoagulantes et 3) Protéines naturelles anticoagulantes.

## HISTORIQUE ET LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE DE L'UNITÉ

L'unité a été initialement fondée en 1987 par Mme le Pr Dominique Meyer. Elle est dirigée depuis 2010 par Mme le Dr Cécile Denis et a évolué vers une unité mixte en lien avec l'Université Paris Saclay. L'unité est localisée à l'hôpital Kremlin-Bicêtre et fait partie de l'Institut Biomedical du Val-de-Bièvre.

## ENVIRONNEMENT DE RECHERCHE DE L'UNITÉ

L'unité fait partie de l'Institut de recherche biomédicale. Elle bénéficie d'une animalerie conventionnelle A1 dans le même bâtiment, d'une plateforme d'imagerie et des plateformes L2 de culture cellulaire. Il existe également une possibilité pour utiliser les plateformes techniques de l'Hôpital Paul Brousse de Villejuif.

## EFFECTIFS DE L'UNITÉ : en personnes physiques au 31/12/2023

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	7
Maîtres de conférences et assimilés	3
Directeurs de recherche et assimilés	3
Chargés de recherche et assimilés	4
Personnels d'appui à la recherche	4
<b>Sous-total personnels permanents en activité</b>	<b>21</b>
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	2
Personnels d'appui non permanents	5
Post-doctorants	2
Doctorants	7
<b>Sous-total personnels non permanents en activité</b>	<b>16</b>
<b>Total personnels</b>	<b>37</b>

## RÉPARTITION DES PERMANENTS DE L'UNITÉ PAR EMPLOYEUR : en personnes physiques au 31/12/2023. Les employeurs non tutelles sont regroupés sous l'intitulé « autres ».

Nom de l'employeur	EC	C	PAR
Inserm	0	7	2
AUTRES	0	5	0
U PARIS SACLAY	5	0	2
<b>Total personnels</b>	<b>5</b>	<b>12</b>	<b>2</b>

## AVIS GLOBAL

L'unité HITH UMRS 1176 se consacre à l'étude des mécanismes physiopathologiques et au développement de nouvelles approches thérapeutiques dans les pathologies de l'hémostase et de la thrombose. Elle est structurée autour de trois thématiques complémentaires : l'étude des plaquettes, les pathologies hémorragiques constitutionnelles et acquises (avec un focus particulier sur la maladie de Willebrand et l'hémophilie), ainsi que les protéines anticoagulantes.

Ces trois axes thématiques sont menés de manière synergique avec des collaborations i) multiples en France et à l'étranger (dont la Cleveland Clinic aux USA, plusieurs centres de recherche en Hollande et en Italie) et ii) pluridisciplinaires, intégrant des approches précliniques, translationnelles et cliniques. Cette organisation favorise un environnement de recherche dynamique tant sur le plan national qu'international. L'unité pourrait renforcer ses objectifs scientifiques qui sont solidement ancrés dans la compréhension et le traitement des maladies hémorragiques rares, en intégrant des approches encore plus innovantes comme l'intelligence artificielle pour l'analyse des données complexes en biologie.

L'unité bénéficie d'une expertise étendue et d'une reconnaissance internationale incontestable. Ses résultats scientifiques, i) sur la maladie de Willebrand et l'hémophilie (avec l'identification de nouveaux rôles des récepteurs/ligands du facteur Willebrand), ii) la mise au point de modèles murins des différents types de maladie de Willebrand, iii) le développement et la caractérisation de nouvelles approches thérapeutiques ainsi que iv) sur la physiologie et les pathologies plaquettaires par une approche clinique (à partir de familles/cohortes de patients) ou plus fondamentale (mécanismes de régulation du calcium intracellulaire...) sont largement diffusés. Les publications dans des revues de large audience (21 Blood dont 6 en PDC, 3 Circ Res dont 2 en PDC, 6 ATVB dont 1 PDC), deux EMBO Molecular Medicine dont 1 PDC) avec de nombreux éditoriaux et dans des revues prestigieuses du domaine médical (Nature Comm, Nature Med, Science...), quatre brevets déposés dont un sous licence exclusive, des conférences invitées, et de nombreux prix scientifiques (Arosenius Award, World Hemophilia Foundation), témoignent d'une excellence constante. L'attractivité de l'unité pour les jeunes chercheurs par l'accueil d'étudiants étrangers (Hollande, Allemagne, Italie) et douze postdoctorants (dont 5 étrangers, Italie, Liban, Irlande, Hollande, Belgique), conjuguée à sa reconnaissance nationale et internationale par l'organisation de congrès internationaux dans leur domaine, de comités éditoriaux confirme son statut de centre d'excellence parmi les meilleurs au monde dans ce domaine. L'unité a récemment recruté un nouveau chercheur scientifique CRCN Inserm et trois chercheurs cliniciens, tous les doctorants (n=6) soutiennent leur thèse avec les publications requises. Outre sa capacité à produire une recherche fondamentale de grande qualité, l'unité excelle dans la traduction de ses découvertes vers des applications cliniques, notamment par sa participation à de nombreux essais cliniques, contribuant ainsi de manière significative à l'amélioration des soins aux patients. L'unité a récemment valorisé un de leur brevet sous forme de licence exclusive avec l'industriel Biomarin. Elle a également su répondre avec efficacité et rigueur aux recommandations formulées lors de la précédente évaluation, renforçant encore ses forces. Néanmoins, les financements européens obtenus restent limités (participation à un Era-Net Neuron depuis 2023) par rapport aux autres ressources d'origine nationale.

En conclusion, l'unité HITH 1176 incarne un modèle de référence en recherche translationnelle, alliant innovation scientifique et applications cliniques à fort impact. Elle s'impose comme un acteur incontournable dans le domaine de la thrombose et de l'hémostase, avec des contributions majeures à la fois sur le plan scientifique et clinique.

# ÉVALUATION DÉTAILLÉE DE L'UNITÉ

## A - PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Le dossier d'autoévaluation rapporte que les recommandations faites à l'ensemble de l'unité ont été prises en compte, et non celles applicables aux équipes individuelles qui avaient été configurées pour l'évaluation précédente, car il a été demandé à l'unité de maintenir un format monoéquipe.

L'unité a respecté les recommandations de manière globalement satisfaisante, comme détaillées ci-après : en termes de personnel, elle a sécurisé une expertise technique clé sur la plateforme des nanoanticorps en recrutant un ingénieur de recherche permanent sur un poste créé par l'université Paris-Saclay, et continue à faire des efforts pour obtenir un soutien de personnel en CDD. L'unité a également renforcé l'influence et l'autonomie technique de la plateforme. Concernant les priorités de recherche, elle a concentré de nombreux aspects de son travail sur les troubles de la coagulation, évalués comme son domaine d'expertise principal. De plus, conformément aux recommandations, l'unité a engagé des projets à fort impact basés sur des techniques d'imagerie et des approches « omiques » appliquées à l'étude des plaquettes, ces projets étant développés avec le soutien de collaborations multidisciplinaires. Conformément aux recommandations, les publications incluent des réalisations occasionnelles en collaboration dans des revues générales telles que Nature Medicine (2022), EMBO Molecular Medicine (2020), Nature Communications (2020 et 2023). Cependant, bien que la plupart des publications soient toujours produites dans des revues de haute qualité, elles sont spécialisées en hématologie. Un compte X a été créé pour accroître l'interaction sociale. Le ratio HDR/étudiants en doctorat a été amélioré (trois soutenances HDR au cours du dernier mandat). Des efforts ont été faits et se poursuivent pour accroître l'attractivité de l'unité, tant pour les postes de doctorat, dans un environnement compétitif au sein de l'Université Paris Saclay, que pour le recrutement de doctorants et de postdoctorants étrangers. L'évaluation a également noté que deux de leurs chercheurs titulaires proviennent d'autres pays européens.

## B - DOMAINES D'ÉVALUATION

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

#### Appréciation sur les objectifs scientifiques de l'unité

Les objectifs de l'unité sont excellents avec des projets originaux, ambitieux et prometteurs et qui ouvrent la voie à des concepts innovants, notamment dans le traitement de la maladie de Willebrand. Les forces majeures de l'unité reposent sur ses expertises sur les pathologies hémorragiques, des plateformes technologiques d'excellence, l'expertise sur les nanobodies ainsi que sur sa visibilité nationale et internationale.

#### Appréciation sur les ressources de l'unité

L'unité est jugée excellente pour les ressources financières obtenues par 27 appels d'offre dont neuf soutenus par l'ANR (4 en tant que PI) et deux RHU pour un montant total de 5918 K€. Ces ressources sont complétées par des dotations de l'Inserm et de l'université (1154 K€). L'unité regroupe quatre CR Inserm, trois DR Inserm, deux PU-PH, 3 MCU-PH/MCF) ainsi que trois techniciens et ingénieurs expérimentés dans le domaine des plaquettes et de coagulation. Elle est jugée excellente pour les plateformes et plateaux techniques de haut niveau en adéquation avec les projets développés.

## Appréciation sur le fonctionnement de l'unité

Le fonctionnement de l'unité est jugé excellent avec une dynamique participative. Le management de l'unité par la directrice est très apprécié par l'ensemble du personnel de l'unité (chercheurs, ITA/Biats, étudiants et post-doctorants) avec une très bonne cohésion des chercheurs sur l'organisation de l'unité. On note le recrutement d'un chercheur CRCN Inserm et de trois chercheurs cliniciens, la soutenance de trois HDR, la promotion de deux PAR, et le partage des ressources (dotations institutionnelles, contrats industriels).

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

#### Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité HITH s'est fixée des objectifs scientifiques particulièrement en phase avec l'état de l'art dans son domaine de recherche. Les projets de recherche sont solidement ancrés dans la compréhension et le traitement des maladies hémorragiques rares, telles que la maladie de von Willebrand et l'hémophilie, ce qui correspond aux politiques de santé publique. Le développement d'une plateforme de nanoanticorps, un atout technologique majeur, permet à l'unité de renforcer ses capacités en matière de diagnostic et de thérapies innovantes. En outre, l'intégration des approches de biologie cellulaire et moléculaire, combinées à des programmes de recherche translationnelle, est un autre point fort de l'unité. La collaboration avec des équipes académiques et industrielles nationales et internationales témoigne de la pertinence et du rayonnement de l'unité. Par ailleurs, la publication régulière dans des revues scientifiques de renom renforce la visibilité et l'impact des recherches menées. Enfin, l'unité est en mesure d'adapter ses objectifs aux enjeux sociétaux, en particulier dans le domaine des maladies rares, comme l'attestent ses nombreuses collaborations avec les réseaux de soins et les associations de patients.

#### Points faibles et risques liés au contexte

Il n'y a pas de points faibles identifiés.

### *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 a démontré une excellente capacité à mobiliser des ressources adaptées à son profil d'activités et à tirer parti de son environnement de recherche. Elle bénéficie de son ancrage au sein de l'Université Paris-Saclay et des collaborations avec plusieurs structures hospitalières de renom, un atout majeur dans la recherche translationnelle. Par ailleurs, l'unité a su capitaliser sur ses partenariats avec des académiques, ce qui s'est traduit par la sécurisation de nombreux financements compétitifs, dont des contrats avec des entreprises privées et des subventions publiques (dont 9 soutenus par l'ANR, 4 en tant que PI et 2 RHU, etc.). La structuration en réseau, en particulier dans le domaine des maladies rares, est également un levier fort pour mobiliser des financements supplémentaires et pour renforcer les collaborations internationales. Enfin, la proximité avec des équipes cliniques permet une synergie efficace entre recherche fondamentale et clinique, renforçant ainsi l'attractivité et la pertinence des activités de l'unité. L'expertise de l'unité sur l'hémostase et la thrombose a permis de générer, grâce à des succès dans des appels à projets compétitifs, divers contrats de collaboration et quelques prestations de service, plus de cinq millions d'euros de ressources propres depuis 2017 dont 984 K€ de dotations récurrentes (134 K€ de UParisSaclay et 850 K€ de l'Inserm). Plusieurs membres de l'unité ont eu une promotion au cours du dernier mandat : trois chercheurs ont eu une promotion pour DRCE, DR1 et CRHC et deux PAR ont eu une promotion IE et AI. Un chercheur CRCN a été recruté à l'Inserm.

#### Points faibles et risques liés au contexte

L'unité fait face à plusieurs défis qui pourraient compromettre sa capacité à mobiliser des ressources de manière pérenne. Le principal risque concerne le financement des postes techniques permanents, qui semble insuffisant par rapport à l'ampleur des projets scientifiques. L'unité repose pour beaucoup sur des contrats à durée déterminée, ce qui engendre un turn-over important et limite la rétention des compétences clés, notamment sur des techniques spécifiques du domaine d'activité de l'Unité. Le contexte institutionnel, notamment les

contraintes budgétaires des organismes de tutelle, peut limiter la marge de manœuvre de l'unité en matière de recrutement et de financement. Aussi, il n'y a pas de financement à l'échelon européen.

### *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

Le pilotage de l'unité et l'animation scientifique sont assurés par différents conseils et réunions :

- Un conseil de laboratoire composé du directeur, du référent hygiène et sécurité, l'administrateur du laboratoire et neuf membres élus représentant les contractuels/doctorants, les personnels techniques et les chercheurs. Il se réunit une fois par an pour discuter du budget annuel et de sa répartition.
- Des réunions avec tous les chercheurs sont organisées une fois par mois pour discuter des projets scientifiques, des publications et des orientations stratégiques (choix des projets prioritaires pour les demandes de financement).
- Chaque semaine, des réunions de laboratoire permettent à tous les membres de l'Unité de présenter ses résultats.
- De manière exceptionnelle, des séminaires avec des invités extérieurs sont organisés.

L'Unité fait des efforts pour respecter la parité de genre et la non-discrimination et dispose d'un correspondant pour l'égalité des genres. Tous les membres du laboratoire sont encouragés à suivre des formations de sensibilisations sur la discrimination et les violences sexuelles (formations organisées par l'Université Paris Saclay). Concernant les risques psychosociaux, l'Unité a mis en place une réflexion pour identifier les actions prioritaires à mettre en œuvre (création de groupe de travail). Les entretiens professionnels annuels sont réalisés pour les personnels techniques, permettant de connaître les besoins de formation. Les évolutions de carrière sont soutenues. L'Unité dispose de deux assistants de prévention (un Inserm et un Université Paris Saclay) qui assurent l'accueil des nouveaux entrants. Annuellement, une réunion dédiée rappelle les règles en matière d'hygiène et sécurité (évacuation incendie, bonnes pratiques de laboratoire...). Des procédures sont mises en place pour pallier au travail isolé. L'Unité a bien pris en compte les différents risques inhérents à ses activités (risque incendie, entretien des équipements, déclaration OGM, prévention lors d'utilisation de produits CMR) et a mis en place suite à la crise Covid des Plans de Continuité d'Activité. Des cahiers de laboratoire électroniques sont à disposition des personnels. La valorisation des résultats est prise en compte en veillant notamment à la confidentialité (MTA, déclaration d'invention). L'Unité dispose d'un site internet et intranet pour le partage de documents. Concernant le développement durable, le laboratoire a rejoint l'initiative «Green lab» (optimisation des achats pour réduire le nombre de livraison, économie d'énergie, recyclage, voyage en train) et s'appuie sur une personne référente pour l'Unité (organisation de réunion, diffusion des notes d'information etc...).

#### Points faibles et risques liés au contexte

L'animation scientifique est un peu limitée (pas de réunion bibliographique, peu de séminaires avec des membres invités nationaux ou internationaux, absence de retraite au cours de la dernière période).

La parité homme/femme n'est pas respectée dans la composition globale de l'unité (23 femmes et 14 hommes), avec un déséquilibre très marqué dans la catégorie de personnel technique (pas de parité dans le conseil de laboratoire). Parmi les personnels techniques, il y a une majorité de contractuels avec des durées de contrat courts, ce qui ne permet pas un maintien des compétences techniques sur le long terme. La sauvegarde des données n'est pas optimale (pas de serveur commun pour certaines données, en particulier les plus volumineuses qui ne peuvent être attachées au cahier de laboratoire électronique). La vétusté des locaux (infiltrations, coupure électrique) constitue un risque dans le déroulé de la recherche réalisée dans l'unité.

## DOMAINE 2 : ATTRACTIVITÉ

### Appréciation sur l'attractivité de l'unité

L'unité a une attractivité excellente par sa réputation (162 invitations dont 11 conférences plénières à des congrès internationaux), ses plateformes d'excellence, par le succès dans les demandes de financements (2 RHU, 1 IHU et 9 ANR dont 4 en PI) ainsi que pour son attractivité du personnel en terme de recrutement de chercheurs (1 chercheur CRCN Inserm sur le dernier mandat et 3 cliniciens) et d'accueil (12 postdoctorants et 13 doctorants dont 5 recrutés à l'étranger).

- 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

1) La reconnaissance nationale et internationale des chercheurs de l'unité, témoin du rayonnement scientifique du laboratoire, est visible au travers :

- des nombreuses invitations dans des conférences de renom et d'envergure internationale, européenne et nationale pour présenter les travaux de l'unité (ISTH, ASH, ECTH, WFH, ...),
- l'encouragement à communiquer dans des congrès avec un nombre élevé de présentations orales sélectionnées en congrès internationaux, européens et nationaux pour les chercheurs (juniors et seniors)
- de l'implication active des chercheurs de l'unité dans l'organisation de réunions et congrès scientifiques internationaux et européens de premier plan dans le domaine d'hémostase et thrombose et l'animation de sociétés académiques et de réseaux de recherche à l'échelle nationale, européenne et internationale
- de diverses responsabilités éditoriales (membre de comités de rédaction,) pour des journaux internationaux à comité de lecture
- de la participation à des instances de pilotage de la recherche au sein de l'Inserm, ANR et Paris Saclay
- des nombreuses collaborations scientifiques internationales et nationales durables et actives avec des équipes académiques reconnues.
- des prix et distinctions comme Arosenius award du WFH ou Van Creveld Medal

2) L'unité développe une politique d'accueil active à l'égard de chercheurs et étudiants français et étrangers et propose un environnement technologique de qualité. Il faut souligner :

- le niveau élevé de qualification de l'encadrement (11 chercheurs sur 21 ont une HDR) permettant à chaque doctorant de soutenir un PhD en trois ou quatre ans et en ayant publié un article, souvent deux ou plus, en tant que premier auteur,
- l'attractivité importante de l'unité vis-à-vis des étudiants en thèse et des postdoctorants (au cours de la période 2018-2023, le laboratoire a accueilli 12 postdoctorants et 13 doctorants dont 5 recrutés à l'étranger) financés grâce aux succès aux appels d'offres.

A l'égard des chercheurs et cliniciens :

- le recrutement d'un nouveau chercheur CRCN Inserm et de trois chercheurs cliniciens qui viennent enrichir l'unité en apportant de nouvelles expertises
- les liens avec la communauté médicale avec les centres de référence Willebrand et hémophilie ainsi que la filière de maladies rares hémorragiques MHEMO, facilitant les échanges avec les cliniciens et l'accueil des médecins au sein de la structure,

3) L'unité participe un programme européen Era-Net Neuron en tant que partenaire. L'unité a répondu avec succès à divers appels à projet nationaux permettant l'obtention de supports financiers très conséquents au

cours du dernier mandat : le financement de deux RHU (Bioartlung, WillAssistHeart pour un montant de 911 k€), neuf projets soutenus par l'ANR (dont 4 en tant que PI) et l'unité est partenaire d'un projet IHU (Prometheus). L'unité a également obtenu des financements à travers des fondations (Fondation pour la Recherche médicale, Fondation de France).

L'expertise de l'unité sur l'hémostase et thrombose a permis de générer, grâce à des succès dans des appels à projets compétitifs, divers contrats de collaboration et quelques prestations de service, plus de cinq millions d'euros de ressources propres depuis 2017.

4) L'Unité a investi dans de nombreux équipements afin d'être totalement autonome pour le développement et la caractérisation des «nanobodies». L'ensemble des équipements est accessible aux collaborateurs extérieurs. Sur le campus, l'Unité peut avoir accès à d'autres équipements communs (Incucyte, cryostat, microscope spinning disk) en particulier au sein de l'UMS44 dont est responsable un chercheur de l'unité.

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

Malgré un large panel d'équipements (en biochimie, en imagerie et pour la caractérisation des plaquettes et des nanoanticorps), l'ouverture vers l'extérieur ne semble pas suffisante (visibilité et communication trop restreinte au sein de l'Université Paris Saclay). Il y a très peu de participation aux programmes européens.

## DOMAINE 3 : PRODUCTION SCIENTIFIQUE

### Appréciation sur la production scientifique de l'unité

L'unité évaluée est jugée remarquable en termes de visibilité internationale par les invitations (11 conférences plénières) et les communications orales dans les congrès de référence en hémostase (ISTH, European Congress on Thrombosis and Haemostasis) et excellente en termes de qualité et de régularité des publications dans les meilleures revues de la spécialité (21 Blood dont 6 en PDC, 3 Circ Res dont 2 en PDC, 6 ATVB dont 1 PDC), deux EMBO Molecular Medicine dont 1 PDC) avec de nombreux éditoriaux. L'unité a aussi publié dans les revues prestigieuses du domaine médical en collaboration (2 Nature Med, 1 NEJM, 2 Nature Comm, 2 J Am Coll Cardiol, 1 Circulation, 1 Science et 1 Proc Nat Acad Sci).

L'engagement de l'ensemble des chercheurs et enseignants-chercheurs permanents dans l'activité de production scientifique est excellent, celui des doctorants, très bon. L'engagement des postdoctorants dans l'activité de production scientifique pourrait être amélioré.

Le laboratoire s'est ainsi positionné comme leader international dans l'utilisation des nanobodies pour la recherche, le diagnostic et le traitement des pathologies hémorragiques et a su adapter ses thématiques face à l'arrivée d'une multitude de nouvelles molécules sur le marché rendant la compétitivité difficilement tenable.

*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

1) La production scientifique de l'unité est compétitive sur le plan international.

Plusieurs publications (n=15) ont fait l'objet de commentaires éditoriaux dans des revues de références en hématologie (7 Blood, 1 Cardiovasc Res, 1 Haematologica, 2 J Thromb Haemost) et même dans des revues plus générales (1 Nat Med et 1 NEJM). Les membres de l'unité étaient en PDC sur six de ces publications commentées. L'équipe a réalisé 301 publications dont 40 % en PDC, 65 % dans des revues de référence en hémostase ; 212 (70 %) articles originaux et 103 (34 %) travaux de recherche fondamentale.

Le laboratoire publie régulièrement dans des journaux à fort retentissement dans le domaine de l'hémostase et la thrombose : deux Circ Res, onze Blood, huit Haematologica, quinze J Thromb Haemost, huit Res Pract Thromb Haemost, cinq Thromb Haemost, un Thromb Res, un ATVB, deux Br J Haematol. Un des travaux publiés dans Blood a été cité dans un éditorial du NEJM (éditorial faisant référence à un article d'une autre équipe publié dans le NEJM 2 mois après...). L'unité a aussi publié dans les revues prestigieuses du domaine médical en collaboration (2 Nature Med, 1 NEJM, 2 Nature Comm, 2 J Am Coll Cardiol, 1 Circulation, 1 Science et 1 Proc Nat Acad Sci).

D'un point de vue scientifique, ces travaux ont considérablement fait avancer les connaissances dans différentes thématiques de l'hémostase :

- Sur la maladie de Willebrand, et l'hémophilie : identification de nouveaux rôles et récepteurs/ligands du facteur Willebrand, mise au point de modèles murins des différents types de maladie de Willebrand, développement ou caractérisation de nouvelles approches thérapeutiques (FX modifié, nanobodies, emicizumab).

- Sur la physiologie et les pathologies plaquettaires : par une approche très clinique à partir de familles/cohortes de patients (caractérisation de nouvelles thrombopathies, anomalies de glycosylation des glycoprotéines plaquettaires) ou plus fondamentale (mécanismes de régulation du calcium intracellulaire...).

2) Tous les chercheurs de l'unité publient régulièrement, les enseignants chercheurs ayant une forte tâche d'enseignement (MCF, n=2) publient un peu moins que les cliniciens (HU et H, n=10).

Les étudiants en thèse et postdoctorants publient en moyenne deux à trois articles lors de leur séjour. Les doctorants ayant soutenu leur thèse pendant le précédent mandat ont en moyenne deux articles en PDC (de

1 à 3). Parmi les doctorants actuellement inscrits, trois sur sept ont déjà au moins un article PDC. Au total, les doctorants figurent sur 38 publications soit 13 % des publications du laboratoire et sont en PDC sur 15/38 (40 %) d'entre elles, ce qui témoigne d'une volonté du laboratoire de mettre en avant le travail des doctorants et de les impliquer dans les travaux de l'unité. Les postdoctorants ont publié en moyenne 3.3 articles par post-doctorat mais avec de grandes disparités (de 0 à 12 publications par personne) sur des durées de post-doctorat plus homogènes d'un à quatre ans. La plus jeune CRCN Inserm recrutée est auteure de 28 publications depuis son recrutement en 2018 dont neuf en co-dernière position (Circ Res, J Thromb Haemost) et trois en première auteure (Blood Adv, Blood).

3) 29 % des publications sont en Open Access, les autres étant déposées dans l'archive ouverte HAL par les auteurs correspondants. Les membres de l'unité sont encouragés à télécharger les publications dans la HAL de l'Inserm.

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

Deux étudiants inscrits en 2021 n'ont pas encore d'article accepté en PDC. Les postdoctorants ont signé 26 articles et en PDC sur seulement 8 (31 %) de ces publications, aucun en dernier auteur. Certains postdoctorants n'ont pas publié d'articles pendant leur période dans l'Unité mais tous ont finalement été crédités comme auteur principal ou co-auteur sur au moins une publication soit pendant la période d'évaluation (2018-2023) soit courant de l'année 2024. Comme évoqué lors de la dernière évaluation, la publication dans des journaux scientifiques plus généraux serait un plus, mais on connaît l'extrême difficulté à publier des sujets de recherche en hémostase dans de telles revues.

## DOMAINE 4 : INSCRIPTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DANS LA SOCIÉTÉ

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

Les activités de recherche de l'unité sont remarquablement inscrites dans la société. L'unité a treize contrats industriels (Pfizer, Hoffman-laroche, Sanofi,...), a déposé quatre brevets (dont un licencié de manière exclusive avec la société Biomarin [USA]), participe au recrutement de patients dans le cadre de cohortes de patients atteints de sepsis ou drépanocytose ; elle s'investit dans la communication grand public, avec les patients et leurs associations, sous différentes formes (brochures, meetings, action à visée humanitaire, recommandations). Il existe également une très bonne implication dans la diffusion scientifique et la vulgarisation ainsi que l'incitation à la science vers le grand public en particulier les plus jeunes (accueil, visites etc)

- 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

1) Les nombreux partenariats avec des acteurs industriels (n=16), ce qui s'est traduit par la sécurisation de nombreux financements compétitifs. L'expertise de l'unité sur l'hémostase et thrombose a permis de générer plus de cinq millions d'euros de ressources propres depuis 2017, grâce à des succès dans des appels à projets compétitifs, divers contrats de collaboration et diverses prestations de service. Il y a eu une création de start-up (Laelaps Therapeutics) dans le cadre du RHU WillAssistHeart (fin prévue en 2024).

L'unité est impliquée dans la constitution de cohortes de patients pour l'étude des protéines de la coagulation notamment dans le contexte de drépanocytose et de sepsis ainsi que dans des essais cliniques (n=8) dans le domaine de l'hémophilie principalement.

2) L'unité est particulièrement dynamique et attractive pour des partenariats industriels sous différentes formes avec une part de contrats de collaborations qui, tout en fournissant des ressources externes significatives, sont favorables à la dynamique scientifique et technologique de l'unité. Il y a eu le dépôt de quatre brevets dans le champ des anticorps et nanobodies ciblant des molécules d'intérêt en hémostasie (protéase-nexin-1, protéin S, VWF, albumine). L'unité a une excellente activité d'innovation et valorisation attestée par un brevet licencié. De façon importante, un brevet est licencié à l'industrie de manière exclusive avec la société Biomarin (USA) sur un nanoanticorps ciblant une molécule d'intérêt en hémostasie.

3) L'unité fait preuve d'actions notables vers la communauté de patients et la diffusion scientifique. Elle est investie dans la communication et l'information à destination de patients et associations sous différentes formes (brochures, meetings, action à visée humanitaire). L'unité produit également des recommandations écrites pour les patients et association de patients (16 sur le quinquennat). Par ailleurs, elle participe à la diffusion de la culture scientifique vers le grand public et a différentes actions incitatives vers les lycéens et étudiants. Enfin la connexion formation et recherche est forte à travers la participation à de multiples enseignements universitaires.

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

Il n'y a pas de points faibles ou risques identifiés sur l'inscription des activités de l'unité dans la société

L'unité n'a pas cherché à obtenir de bourses Cifre malgré le grand nombre de contrats et activités avec les industriels. Par ailleurs, plusieurs contrats doctoraux ont été financés par l'intermédiaire de ces contrats industriels.

## ANALYSE DE LA TRAJECTOIRE DE L'UNITÉ

L'unité, historiquement dédiée à l'étude d'une seule maladie (la maladie de Willebrand) et d'une protéine (le facteur Willebrand) a su, ces dernières 40 années, s'adapter et maintenir un niveau d'excellence et de compétitivité internationale dans le domaine de l'hémostase, notamment en élargissant son domaine d'expertise et en abordant d'autres aspects de l'hémostase, tels que l'hémophilie, les plaquettes, les inhibiteurs de la coagulation, la biologie vasculaire et la glycosylation des protéines.

Sur le plan technique, l'unité a toujours été reconnue pour son expertise dans le développement d'anticorps monoclonaux anti-Willebrand, sa maîtrise des techniques d'hybridome et plus récemment sa plateforme de nanoanticorps.

La prochaine trajectoire continue avec une même direction d'unité avec des projets engagés et financés (1 Era-Net Neuron, 2023-2026 ; 8 ANR au-delà de 2025 ; 4 contrats industriels au-delà de 2025 ; participation à l'IHU Promothéus, 2023-2033). Les orientations futures de l'unité illustrent la volonté de l'unité à évoluer tout en valorisant les acquis. Les 6 thématiques abordées sont regroupées en trois axes :

1/ Les protéines procoagulantes (dont le Willebrand) avec comme objectifs (défis technologiques) :

- l'utilisation des modèles murins humanisés de maladies de Willebrand afin de mieux comprendre la physiopathologie de certains types et tester de nouvelles approches thérapeutiques ;
- l'étude de la structure et la composition des thrombi en présence de nouvelles thérapeutiques, approche innovante par microscopie associée à l'IA ;
- le développement d'une bibliothèque de nanoanticorps pour la recherche, le diagnostic (biologie délocalisée) et la thérapeutique. Forts de l'obtention de la licence d'un nanoanticorps bispécifique pour le développement clinique dans la maladie de Willebrand, l'unité prévoit d'étendre l'utilisation de ce savoir-faire à d'autres maladies rares.

2/ Les protéines anticoagulantes avec un nouveau focus sur l'étude du rôle de la protéine S dans la physiopathologie :

- de la drépanocytose : dans la phagocytose des globules rouges et l'état pro-thrombotique et le développement d'un nanoanticorps potentialisant le rôle anticoagulant de la protéine S. Ce nouvel axe de recherche sera développé en collaboration avec des experts de l'élimination des globules rouges par la rate.
- du sepsis, en utilisant des modèles précliniques (murins et organoïdes) en collaboration avec l'IHU Prometheus.

3/ La physiologie plaquettaire et l'homéostasie calcique, avec :

- la caractérisation clinique et fondamentale des défauts du cytosquelette des plaquettes, notamment les actinopathies.
- la caractérisation de nouvelles cibles thérapeutiques impliquées dans les flux calciques intracellulaires (approche multiorganes) et effet de l'inhibition pharmacologique plus spécifiquement sur l'activation plaquettaire

L'ouverture à de nouvelles thématiques comme la drépanocytose, le sepsis ou l'homéostasie calcique dans différents organes s'intègre tout à fait dans les thématiques de la CSS3 Physiologie et physiopathologie des grands systèmes (et ne se limite pas au développement de modèles murins ou de nanoanticorps). Elle permet (et nécessite) également la mise en place de collaborations variées, enrichissantes à la fois sur le plan humain, technologique, clinique et thérapeutique.

Sur le plan organisationnel, la structuration monoéquipe fournit un environnement propice aux collaborations intraéquipe. La capacité de l'équipe à financer et valoriser sa recherche ne fait aucun doute.

À noter que deux DR (dont la directrice de l'unité) prendront leur retraite en 2030 à la fin du futur mandat et que l'équipe devra donc se préparer à une nouvelle direction. Le recrutement de jeunes chercheurs au cours du prochain mandat sera donc nécessaire.

## RECOMMANDATIONS À L'UNITÉ

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

L'organisation de l'unité bénéficierait d'une plus grande circulation d'informations auprès des personnels et de l'implication des ITA/BiatsS dans les orientations technologiques et les choix d'équipements.

L'unité devrait recruter sur des postes statutaires du personnel technique pour pérenniser les compétences technologiques. Par ailleurs, le recrutement international, bien que présent, pourrait être renforcé pour attirer davantage de talents étrangers, notamment en termes de postdoctorants, et ainsi diversifier les compétences. Par ailleurs, un partage d'expériences autour des problématiques d'encadrement des doctorants par les directeurs de thèse serait possible à travers la maison du doctorat organisé par l'université Paris Saclay (webinaire sur l'heure du déjeuner) afin de répondre à la demande des chercheurs et au besoin des étudiants. Le questionnaire RPS de l'Inserm devrait parvenir à l'unité chaque année et les résultats devraient être analysés dans une démarche d'amélioration continue de la vie du laboratoire.

Un point essentiel paraît d'envisager rapidement une solution pour permettre au laboratoire la sécurité des données sources volumineuses au-delà des cahiers électroniques dont dispose le laboratoire (ex. : le serveur de stockage en réseauNAS)

Malgré des résultats probants, certaines pistes d'amélioration subsistent. D'abord, l'unité pourrait renforcer ses objectifs scientifiques en intégrant des approches encore plus innovantes comme l'intelligence artificielle pour l'analyse des données complexes en biologie. De plus, le recrutement international de chercheurs postdoctoraux et d'ingénieurs permanents pourrait être intensifié dans ce but, mais aussi pour favoriser les échanges interdisciplinaires. Enfin, l'adéquation entre l'organisation interne de l'unité et la déclinaison opérationnelle de la stratégie de recherche pourrait être optimisée, notamment en renforçant les synergies entre les chercheurs et les cliniciens afin d'améliorer la translationalité des découvertes scientifiques vers des applications cliniques concrètes.

### *Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité*

Pour soutenir les projets ambitieux du thème 3, le recrutement d'un chercheur titulaire serait bénéfique.

L'unité est encouragée à renforcer les demandes de financement à l'échelon européen (Horizon Europe, ERC etc.).

### *Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique*

L'unité est encouragée à poursuivre son excellent niveau de publications tout en favorisant la complémentarité de ses expertises pour atteindre des publications dans des revues généralistes à très haute visibilité en PDC.

L'engagement des postdoctorants dans l'activité de production scientifique pourrait être amélioré et pourrait permettre d'augmenter l'attractivité du laboratoire pour de futurs postdoctorants et de permettre plus facilement leur recrutement en tant que chercheur dans le futur.

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

L'unité est encouragée à continuer à développer ses activités de recherche en innovation thérapeutique à fort potentiel de valorisation au même niveau que lors de ce mandat et à contracter des bourses Cifre.

## DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

### DATE

**Début :** 08 novembre 2024 à 08h00

**Fin :** 08 novembre 2024 à 17h00

**Entretiens réalisés : en distanciel**

### PROGRAMME DES ENTRETIENS

08h30	Présentation du comité
08h45-09h30	Highlights of the Unit by the Director (Cécile Denis) (20min presentation+ 20min questions)
09h30-10h30	Research Themes of the unit by project leaders Alexandre Kauskot (CR Inserm) : Physiopathologie plaquettaire : études fondamentales & translationnelles Caterina Casari (CR Inserm) : Vers une approche innovante des maladies hémorragiques : de la recherche aux traitements Delphine Borgel (PU-PH, Université Paris-Saclay) : Modulation des inhibiteurs physiologiques de la coagulation  (30 min présentation : 30 min questions)

Coffee break: 15 mn

10h45- 11h30.	Committee debriefing
11h30-12h00	Meeting with technicians and administrative staff (closed doors)
12h00-12h30	Meeting with PhD and post-doc (closed doors)
12h30-13h00	Meeting with researchers not team leaders (closed doors)
13h00-14H00	LUNCH
14h00 – 14h30	Meeting with the representatives of the local institutions Université Paris Saclay : VP recherche : Mehran Mostafavi Inserm IT and Inserm Delegate: Raymond Bazin et Laurence Parmantier
14h30-15h00	Closed doors meeting of the committee
15h00-15h30	Meeting with the Director
15h30-17h00	Committee meeting (closed doors)

### POINTS PARTICULIERS À MENTIONNER

N/A



**Observations de portée générale à l'évaluation Hcéres**

**DER-PUR260024929**

**HITh – Hémostase, Inflammation, Thrombose**

Madame, Monsieur,

L'Université Paris-Saclay et l'INSERM remercient le comité pour son travail qui met en lumière les atouts et éventuels points d'attention de l'unité HITh « Hémostase, Inflammation, Thrombose ».

Les tutelles n'ont pas de commentaire particulier sur ce rapport très complet.

Veillez agréer Madame, Monsieur, nos sincères salutations.

Anne-Hélène Monsoro-Burq

Vice Présidence Recherche et Valorisation

Vice-Présidente Recherche déléguée Santé et Sciences de la Vie

Université Paris-Saclay

Les rapports d'évaluation du Hcéres  
sont consultables en ligne : [www.hceres.fr](http://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



19 rue Poissonnière  
75002 Paris, France  
+33 1 89 97 44 00

