

## **Thrombose : épidémiologie, physiopathologie et thérapeutiques innovantes**

**Joseph EMMERICH**

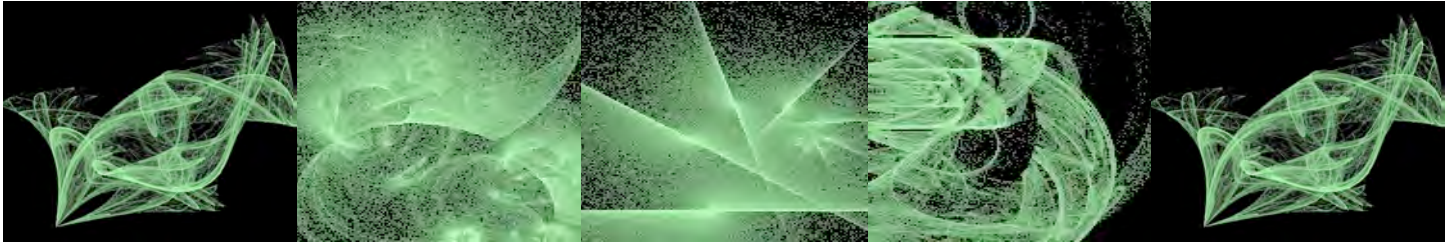
Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans le monde. Sur les 57 millions de décès annuels, les maladies vasculaires en représentent 29 %, les maladies infectieuses 26 % et les cancers 12 %. Malgré d'indiscutables progrès thérapeutiques, l'OMS prédit que la fréquence de ces maladies augmentera encore dans les décennies futures (OMS, 2003). Le coût économique de ces pathologies est considérable ; l'extrapolation des données économiques américaines aux 25 pays de l'Union Européenne permet de prédire un coût annuel direct des maladies cardiovasculaires de 473 milliards € et un coût indirect de 15 392 milliards €. Si l'athérosclérose joue un rôle majeur dans les maladies artérielles, la thrombose est le dénominateur commun responsable des complications graves des maladies cardiovasculaires, qu'il s'agisse de la maladie coronaire, de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, des accidents vasculaires cérébraux ou des thromboses veineuses. Le rôle de l'hypercoagulabilité sanguine dans la survenue d'une thrombose est au moins aussi important que celui de la paroi vasculaire

Notre projet de recherche est ciblé sur la thrombose veineuse et artérielle avec comme objectifs :

- d'étudier et de mieux comprendre l'épidémiologie de la thrombose et ses facteurs de risque veineux et artériels,
- de mieux comprendre la physiopathologie de la thrombose afin d'améliorer la prise en charge de ces pathologies en définissant de nouvelles cibles thérapeutiques,
- de développer des nouvelles thérapeutiques concernant la thrombose veineuse ou artérielle, et ses conséquences ischémiques

Les travaux antérieurs de notre laboratoire nous ont permis de :

- définir les bases moléculaires des déficits en inhibiteurs de la coagulation (déficits en antithrombine, protéine C et protéine S) et de nouveaux facteurs génétiques associés à la thrombose veineuse ou artérielle,
- de développer une approche épidémiologique de la thrombose par la constitution d'études portant sur la thrombose veineuse (étude PATHROS et FARIVE) et sur la thrombose artérielle (étude PALLAS). Nous collaborons également dans ce domaine avec des équipes internationales (Seattle, Burlington [USA], et Leiden [Hollande])



- de mieux comprendre la physiologie et la physiopathologie de plusieurs systèmes complexes impliqués dans l'hémostase et la thrombose :
  - le système thrombomoduline-protéine C-protéine S-EPCR (récepteur de la protéine C)
  - les voies de signalisation plaquettaires induites par différents agonistes
  - les mécanismes moléculaires responsables de la spécificité des sérine protéases
- d'étudier les effets anti-thrombotiques et pro-angiogènes de polysaccharides sulfatés d'origine marine.

Notre unité INSERM U765 est localisée sur le site de la faculté de Pharmacie et à l'HEGP (Université Paris 5, IFR71). Elle est organisée en deux équipes "**Initiation, amplification et contrôle de l'hémostase**" et "**Thrombose veineuse et artérielle : facteurs de risque et thérapeutiques innovantes**". Nous regroupons des savoir-faire complémentaires en structure des protéines, enzymologie, signalisation, biologie moléculaire et cellulaire, ainsi qu'en épidémiologie, thérapeutique et recherche clinique.

Les projets, menés pour la plupart en synergie par les chercheurs des deux équipes, sont déclinés autour des quatre niveaux de régulation de l'hémostase :

1. Moléculaire : l'analyse de la spécificité des protéases et leur modulation par un cofacteur ou un inhibiteur est approfondie. L'application de ces recherches pourrait permettre de développer une thérapie innovante de l'hémophilie (facteur X activable par la thrombine) et des dosages originaux (protéine C activée [PCa], ADAMTS13).

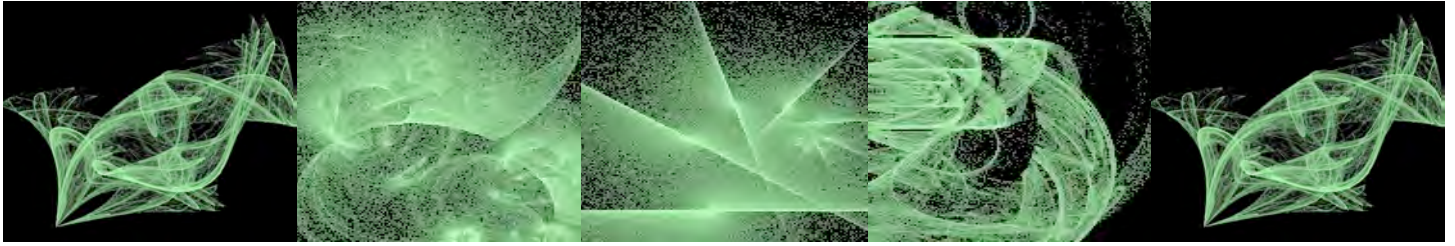
2. Génétique : la recherche de nouveaux polymorphismes de gènes candidats et leurs conséquences fonctionnelles seront analysées dans des études épidémiologiques portant sur la thrombose veineuse et artérielle. Nous étudions aussi la pharmacogénétique des anti-plaquettaires.

3. Cellulaire : l'étude de mécanismes de régulation cellulaires originaux dans les plaquettes par le protéasome, SHP2 ou Gas6/Axl, et dans les cellules endothéliales par PCa/EPCR, pourrait ouvrir des perspectives thérapeutiques dans la thrombose ou le sepsis.

4. Exogène : l'étude de l'influence de polysaccharides sulfatés sur la thrombose et leurs propriétés pro-angiogènes sera poursuivie. La mise au point d'un produit de thérapie cellulaire autologue original, par expansion de progéniteurs endothéliaux circulants, sera réalisée dans un but thérapeutique de l'ischémie critique des membres inférieurs

Ce dernier axe de recherche récemment développé dans notre laboratoire et portant sur le développement d'un produit de thérapie cellulaire dans la pathologie ischémique des membres inférieurs, s'intègre dans un réseau INSERM. Par ailleurs nos activités de recherche sont étroitement intégrées aux activités cliniques du service de Médecine Vasculaire-HTA et d'Hématologie Biologique et le CIC de l'HEGP, ainsi qu'avec le centre de Biothérapie de l'hôpital Necker.

**L'ensemble de ce projet de recherche nous a permis la création de l'unité INSERM U765 en succession de l'unité INSERM U428.**



• PRINCIPALES PUBLICATIONS DE L'UNITE :

2006 (U765)

SIMON T., BEAU YON DE JONAGE-CANONICO M., OGER E., WAHL D., CONARD J., MEYER G., EMMERICH J., BARRELLIER M.T., GUIRAUD A., SCARABIN P-Y., on behalf of the estrogen and thromboembolism risk (esther) study group. Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism. **J Thromb Haemost** 2006, 4:71-76.

PAUTAS E, GOUIN-THIBAUT I, DEBRAY M, GAUSSEM P, SIGURET V. Haemorrhagic Complications of Vitamin K Antagonists in the Elderly: Risk Factors and Management. **Drugs Aging**, 2006, 23:13-25.

PERDU J., GIMENEZ-ROQUEPLO AP., BOUTOUYRIE P., BEUJOUR S., LALOUX B., NAU V., FIQUET-KEMPF B., EMMERICH J., TICHET J., PLOUIN PF., LAURENT S. JEUNEMAITRE X.  $\alpha$ 1-antitrypsin gene polymorphisms are not associated with renal arterial fibromuscular dysplasia. **J Hypertens**, 2006, 24:705-710.

BACHELOT-LOZA C., BADOL P., BROHARD-BOHN B., FRAIZ N., CANO E., RENDU F. Differential regulation of platelet aggregation and aminophospholipid exposure by calpain. **Br J Haematol** 2006, 133:419-426.

SMITH SMG, JUDGE HM, PETERS G, ARMSTRONG M, FONTANA P, GAUSSEM P, DALY ME, STOREY R. Common sequence variations in the P2Y12 and CYP3A5 genes do not explain variability in the inhibitory effects of clopidogrel therapy. **Platelets** 2006, 17: 250-258.

CLAUSER S, BACHELOT-LOZA C, FONTANA P, GAUSSEM P, REMONES V, AIACH M, BORGEL D. Physiological plasma Gas6 levels do not influence platelet aggregation. **Arterioscler Throm Vasc Biol** 2006, 26, 22 (Letter to the Editor).

ZIVELIN A, MOR-COHEN R, KOVALSKY V, KORNROT N, CONARD J, PEYVANDI F, KYRLE PA, BERTINA R, PEYVANDI F, EMMERICH J, SELIGSOHN U. Prothrombin G20210A is an ancestral prothrombotic mutation that occurred in caucasians approximately 24,000 years ago. **Blood** 2006, 107:4666-4668.

CANONICO M, OGER E, CONARD J, MEYER G, LEVESQUE H, TRILLOT N, BARRELLIER MT, WAHL D, EMMERICH J, SCARABIN PY; ESTrogen and THromboEmbolism Risk (ESTHER) study group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. **J Thromb Haemost**. 2006, 4:1259-1265.

ROSENCHER N, VIELPEAU C, EMMERICH J, SAMAMA CM. More on: venous thromboembolism and mortality after hip fracture: the ESCORTE study. **J Thromb Haemost** 2006, 4:1645-1647.

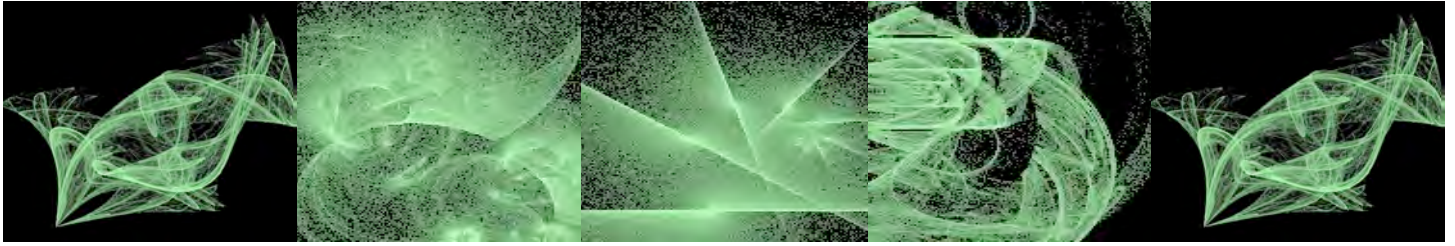
HULOT JS, BURA A, VILLARD E, AZIZI M, REMONES V, GOYENVALLE C, AIACH M, LECHAT P, GAUSSEM P. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. **Blood** 2006, 1: 2244-2247.

SMADIA DM., LAURENDEAU I., AVIGNON C., VIDAUD M., AIACH M., GAUSSEM P. The angiotensin pathway is modulated by PAR-1 activation on human endothelial progenitor cells. **J Thromb Haemost** 2006, 4: 2051-2058

BURA A., BACHELOT-LOZA C., DALI ALI F., AIACH M., GAUSSEM P. Role of the P2Y12 gene polymorphism to variable platelet responsiveness to clopidogrel in healthy subjects. **J Thromb Haemost** 2006, 4: 2096-2097

FONTANA P, GANDRILLE S, REMONES V, DUPONT A, RENY JL, AIACH M, GAUSSEM P. Thromboxane  $A_2$  receptor polymorphisms: a phenotype – genotype association study of 100 healthy volunteers. **Thromb Haemost** 2006, 96: 356-360

EMMERICH J, MEYER G, DECOUSUS H, AGNELLI G. Role of fibrinolysis and interventional therapy for acute venous thromboembolism. **Thromb Haemost**. 2006, 96: 251-257



• 2005 (U428)

• AJZENBERG N, TALAB AT, JONDEAU K, MASSÉ JM, DROUIN A, KOBEITER H, BARUCH D AND CRAMER EM. Platelet Shape Change and Subsequent Glycoprotein Redistribution In Human Stenosed Arteries. **Platelets** 2005,16:13-18.

SALLER F., VILLOUTREIX BO., AMELOT A., KAABACHE T., LE BONNIEC BF., AIACH M., GANDRILLE S., BORGEL D. The gamma-carboxyglutamic acid (Gla) domain of anticoagulant protein S is involved in activated protein C-cofactor activity, independently of phospholipid binding. **Blood** 2005,105:122-130

CHAFA O., FISCHER AM., REGHIS A., TAPON-BRETAUDIÈRE J. Homozygous nonsense mutation (Cys72>Stop) in the human F7 gene: a not life threatening mutation despite the absence of circulating factor VII. **J Thromb Haemost** 2005,3:175-179.

KHAIRY M., LASNE D., AMELOT A., CRESPIAN M., RENDU F., AIACH M., BACHELOT-LOZA C. Polymorphonuclear leukocyte and monocyte activation induced by plasma from patients with heparin-induced thrombocytopenia in whole blood. **Thromb Haemost** 2004,92:1411-1419

EMMERICH J., LE HEUZEY JY., BATH PMW., CONNOLLY SJ. Indication for antithrombotic therapy for atrial fibrillation: reconciling the guidelines with clinical practice. **Eur Heart J** 2005, 7:28-33.

BORENSZTAJN K., CHAFA O., LE BONNIEC B., WAJEMAN H., REGHIS A., FISCHER A.M., TAPON-BRETAUDIÈRE J. Inherited factor VII deficiency : identification of two novel mutations (A191V and T239P) in the catalytic domain. **Thromb Res** 2005, 116:115-120

MATOU S., COLLIEC-JOUAULT S., GALY-FAUROUX I., RATISKOL J., SINQUIN C., GUEZENNEC J., FISCHER A-M., HELLEY D. Effect of an oversulfated exopolysaccharide on angiogenesis induced by FGF-2 or VEGF. **Biochem Pharmacol** 2005, 69:751-759.

GAUSSEM P., RENY J.L., THALAMAS C., CHATELAIN N., KROUMOVA M., JUDE B., BONEU B., FIESSINGER J-N. The specific thromboxane receptor antagonist S18886: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies. **J Thromb Haemost** 2005, 3:1437-1445.

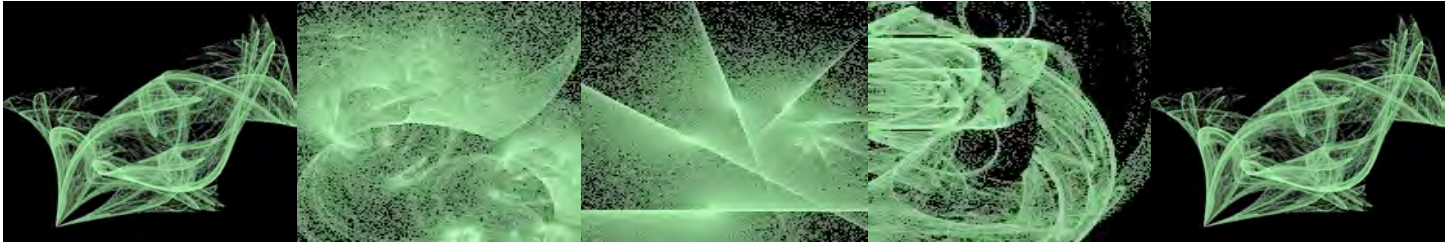
LIU J.M., BIGNON J.S., HAROUN-BOUHEDJA F., BITTOUN P., VASSY J., FERMANDJIA S., WDZIECZAK-BAKALA J., BOISSON-VIDAL C. Inhibitory effect of fucoidan on the adhesion of adenocarcinoma cells to fibronectin. **Anticancer Res** 2005, 25:2129-2134.

EMMERICH J., VOSSEN CY., CALLAS PW., DEMERS C., NAUD S., LONG GL., COUTURE P., ROSENDAAL FR., BOVILL EG. Chronic venous abnormalities in symptomatic and asymptomatic protein C deficiency. **J Thromb Haemost** 2005, 3:1428:1431.

BOCCALON H., BONEU B., EMMERICH J., THALAMAS C., RUIDAVETS JB. Long-haul flights do not activate haemostasis in young healthy men. **J Thromb Haemost** 2005, 3:1539-1541.

FALET H., CHANG G., BROHARD-BOHN B., RENDU F., HARTWIG J.H. Integrin  $\alpha$ IIb  $\beta$ 3 signals lead to cofilin to accelerate platelet actin dynamics. **Am J Physiol Cell Physiol**, 2005, 289:C819-C825.

SMADJA D., BIECHE I., UZAN G., BOMPAIS H., MULLER L., BOISSON-VIDAL C., VIDAUD M., AIACH M., GAUSSEM P. PAR-1 activation on human late endothelial progenitor cells enhances angiogenesis in vitro with upregulation of the SDF-1/CXCR4 system. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, 2005, 25:2321-2327.



SMADJA D., BIECHE I., UZAN G., BOMPAIS H., MULLER L., BOISSON-VIDAL C., VIDAUD M., AIACH M., GAUSSEM P. PAR-1 activation on human late endothelial progenitor cells enhances angiogenesis in vitro with upregulation of the SDF-1/CXCR4 system. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, 2005, 25:2321-2327.

ZEMANI F., BENISVY I., GALY-FAUROUX I., LOKAJCZYK A., COLLIEC-JOUAULT S., UZAN G., FISCHER A.M., BOISSON-VIDAL C. Low-molecular-weight fucoidan enhances the proangiogenic phenotype of endothelial progenitor cells. **Biochem Pharmacol** 2005, 70:1167-1175.

RENY JL., REMONES V., FONTANA P., BIECHE I., DESVARD F., AUBRY ML., GAUSSEM P., AIACH M. The thrombomodulin-1208/-1209delTT gene promoter polymorphism does not affect basal or LPS-dependent monocyte TM mRNA transcription in healthy volunteers. **Thromb Haemost** 2005, 94:686-687.

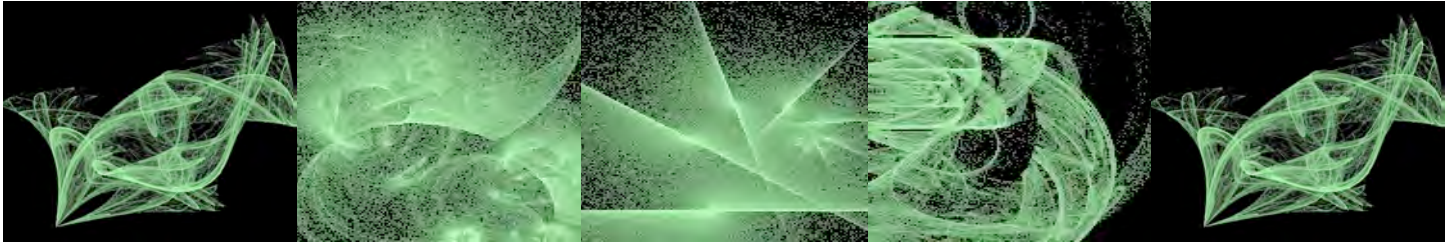
ROSENCHER N., VIELPEAU C., EMMERICH J., FAGNANI F., SAMAMA CM. Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery : the ESCORTE study. **J Thromb Haemost** 2005, 3:2006-2014.

PIKE R.N., BUCKLE A.M., LE BONNIEC B.F., CHURCH F.C. Control of the coagulation system by serpins getting by with a little help from glycosaminoglycans. **FEBS J** 2005, 272:4842-4851.

SMITH S.M.G., JUDGE H.M., PETERS G., ARMSTRONG M., DUPONT A., GAUSSEM P., STOREY R.F. PAR-1 genotype influences platelet aggregation and procoagulant responses in patients with coronary artery disease prior to and during clopidogrel therapy. **Platelets** 2005, 16:340-345.

FAVIER J., GERMAIN S., EMMERICH J., CORVOL P., GASC JM. Critical overexpression of thrombospondin-1 in chronic le ischaemia. **J Pathol** 2005, 207:358-366.

STRACZEK C., OGER E., BEAU YON DE JONAGE-CANONICO M., PLU-BUREAU G., CONARD J., MEYER G., ALHENG-GELAS M., LEVESQUE H., TRILLOT N., BARRELLIER M-T., WAHL D., EMMERICH J., SCARABIN P-Y. for the Estrogen and Thromboembolism risk (ESTHER) study group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. **Circulation** 2005, 112:3495-3500.



#### 2004 (U 428)

SAPOSNIK B., RENY JL., GAUSSEM P., EMMERICH J., AIACH M., GANDRILLE S. A haplotype of the EPCR gene is associated with increased plasma levels of sEPCR and is a candidate risk factor for thrombosis. **Blood** 2004, 104 :1311-1318.

MITEVA M., BRUGGE JM., ROSING J., NICOLAES GAF., VILLOUTREIX BO. Theoretical and experimental study of the D2194G mutation in the C2 domain of coagulation factor V. **Biophysical Journal** 2004, 86 :488-498.

RENY JL., LAURENDEAU I., FONTANA P., BIECHE I., DUPONT A., REMONES V., EMMERICH J., VIDAUD M., AIACH M., GAUSSEM P. The TF-603A/G gene promoter polymorphism and circulating monocyte tissue factor gene expression in healthy volunteers. **Thrombosis Haemostasis** 2004, 91:248-254.

BIANCHINI EP., PIKE RN., LE BONNIEC BF. The elusive role of the potential factor X cation-binding exosite-1 in substrate and inhibitor interactions **J Biol Chem**, 2004, 279:3671-3679.

CHABUT D., FISCHER A-M., HELLEY D, COLLIEC-JOUAULT S. Low molecular weight fucoidan promotes FGF-2-induced vascular tube formation by human endothelial cells with decrease of PAI-1 release and ICAM-1 down-regulation. **Thromb Res** 2004, 113:93-95.

NICOLAES GAF, SØRESEN KW, FRIEDRICH U., TANS G., ROSING J., AUTIN L., DAHLBÄCK B., VILLOUTREIX BO. Altered inactivation pathway of factor Va by activated protein C in the presence of heparin. **Eur J Biochem** 2004, 27 :2727-2736.

RENY JL., GAUSSEM P., REMONES V., EMMERICH J., FONTANA P. Tissue factor expression and P2Y<sub>12</sub> gene polymorphism. **Thromb Haemost** 2004, 2 :1199-1200.

KASK L., VILLOUTREIX BO., STEEN M., DAHLBACK B., BLOM AM. Structural stability and heat-induced conformational change of two complement inhibitors : C4b-binding protein and factor H. **Protein Science** 2004, 13:1356-64.

SØRENSEN KW., NICOLAES GAF, VILLOUTREIX BO, YAMAZAKI T., TANS G., ROSING J., DAHLBACK B. Functional properties of recombinant factor V mutated in a potential calcium-binding site. **Biochemistry** 2004, 43:5803-5810.

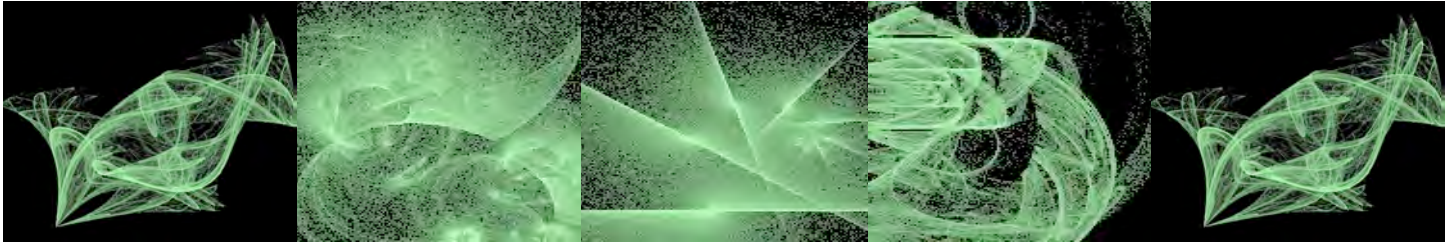
BLOM AM., VILLOUTREIX BO., DAHLBACK B. Functions of human complement inhibitor C4b-binding protein in relation to its structure. **Arch Immunol Ther Exp**, 2004, 52:83-95.

BLOM AM., VILLOUTREIX BO., DAHLBACK B. Complement inhibitor C4b-binding protein – friend or foe of the immune system. **Molecular Immunology** 2004, 40:1333-1346.

OLIVOT J-M., LABREUCHE J., AIACH M., AMARENCO P. for the GENIC Investigators. Soluble thrombomodulin and brain infarction. Case-control and prospective study. **Stroke** 2004, 35:1946-1951.

KEUREN JFW, BARUCH D, LEGENDRE P, DENIS CV, LENTING PJ, GIRMA J-P and LINDHOUTT. Von Willebrand factor C1C2 domain is involved in platelet adhesion to polymerized fibrin at high shear rate. **Blood** 2004, 103: 1741-1746.

ULRICHTS H, JOLAN HARSFALVI J, BENE L, MATKO J, VERMYLEN J, AIZENBERG N, BARUCH D, DECKMYN H and TORNAL I. A monoclonal antibody directed against human von Willebrand factor induces type 2B-like alterations. **J Thromb Haemost** 2004, 2:1622-1628.



RENY JL, ALHENC-GELAS M, FONTANA P, BISSERY A, JULIA PL, FIESSINGER JN, AIACH M, EMMERICH J. The factor II G20210A gene polymorphism, but not factor V Arg506Gln, is associated with peripheral arterial disease: results of a case-control study. **J. Thromb Haemost** 2004, 2: 1334-1340.

•BOUTOUYRIE P, GERMAIN DP, Fiessinger JN, Laloux B, Perdu J, Laurent S. Increased carotid wall stress in vascular Ehlers-Danlos syndrome. **Circulation** 2004, 109: 1530-1535.

BURA A, CAILLEUX N, BIENVENU B, LEGER P, BISSRY A, BOCCALON H, FIESSINGER JN, LEVESQUE H, EMMERICH J. Incidence and prognosis of cancer associated with bilateral venous thrombosis: a prospective study of 103 patients. **J. Thromb Haemost** 2004, 2: 441-444.

ROSSIGNOL P, Ho-Tin-Noé B, Vranckx R, Bouton MC, Meilhac O, Lijnen HR, Guillin MC, Michel JB, Anglès-Cano E. Protease-nexin-1 inhibits plasminogen activation-induced apoptosis of adherent cells. **J Biol Chem** 2004, 279:10346-10356.

HUGUET HC., LASNE D., ROTHSCHILD C., SIALI R., JOZEFONVICZ J. Extracorporeal adsorption of anti-factor VIII alloantibodies on randomly functionalized polystyrene resins. **Thromb Haemost** 2004, 91:259-266.

ROSSIGNOL P, BOUTON MC, BRYCKAERT M, JACOB MP, BEZEAUD A, JANDROT-PERRUS M, GUILLIN MC, MICHEL JB, MEILHAC O. A paradoxical pro-apoptotic effect of thrombin on vascular smooth muscle cells. **Exp. Cell Res** 2004, 279:10346-10356.

ALHENC-GELAS M, PLU-BUREAU G, GUILLONNEAU S, KIRZIN JM, AIACH M, OCHAT N, SCARABIN PY. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. **J Thromb Haemost** 2004, 2:1594-1600.

ELMADBOUH I, ROSSIGNOL P, MEILHAC O, VRANCKX R, C. PICHON, B. POUZET, P. MIDOUX, MICHEL JB. Optimization of in vitro vascular cell transfection with non-viral vectors for in vivo applications. **J Gene Med** 2004, 6:1112-24.

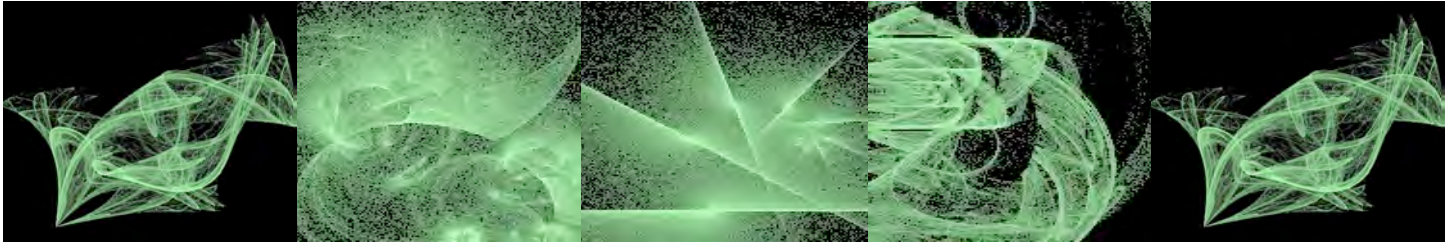
ALHENC-GELAS M., PLU-BUREAU G., GUILLONNEAU S., KIRZIN J.M., AIACH M., OCHAT N., SCARABIN P.Y. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. **J Thromb Haemost** 2004, 2:1594-1600.

BURA A., CAILLEUX N., BIENVENU B., LEGER P., BISSERY A., BOCCALON H., FIESSINGER J.N., LEVESQUE H., EMMERICH J. Incidence and prognosis of cancer associated with bilateral venous thrombosis : a prospective study of 103 patients. **J Thromb Haemost** 2004, 2:441-444.

AUJESKY DA., CORNUZ J., BOSSON JL., BOUNAMEAUX H., EMMERICH J., HULL RD., MACKAY E., PERRIER E., QUAN H. TSUYUKI RT., GHALI W. Uptake of new treatment strategies for deep vein thrombosis: an international audit. **Int J Qual Health Care** 2004, 16:193-200.

LILLO-LE LOUET A., BOUTOUYRIE P., ALHENC-GELAS M., LE BELLER C., GAUTIER I., AIACH M., LASNE D. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. **J Thromb Haemost** 2004, 2:1334-1340.

GRUEL Y., POUPLARD C., LASNE D., MAGDELAINE-BEUZELIN C., CHARROING C., WATIER H. The homozygous FcR11a-158V genotype is a risk factor for heparin-induced thrombocytopenia in patients with antibodies to heparin/platelet factor 4 complexes. **Blood** 2004, 104:2791-2793.



**Thrombose: épidémiologie, physiopathologie et thérapeutiques innovantes**  
**Thrombosis: epidemiology, pathophysiology and innovative therapies**

Direction: Joseph EMMERICH

- Équipe 1 “Initiation, amplification et contrôle de l’hémostase”  
Responsable : Dominique Baruch
  
- Équipe 2 : “Thrombose veineuse et artérielle : facteurs de risque et thérapeutiques innovantes”  
Responsables : Pascale Gaussem, Joseph Emmerich

UNITÉ INSERM 765  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques  
4 Avenue de l’Observatoire  
75279 PARIS Cedex 06  
Téléphone : 01 53 73 97 18  
01 53 73 99 39  
Télécopie : 01 44 07 17 72

e-mail :

**Unité créée en partenariat avec l’Université de Paris V, René Descartes**  
**Membre de l’Institut des sciences du médicament**