

## Fondation Recherche cardio-vasculaire

*Le jeudi 12 décembre 2002 à 18 heures*

**Remise du premier Prix Danièle Hermann,  
d'un montant de 15 000 euros, de la Fondation  
au professeur Alan Nurden,**

*pour ses recherches en  
cardiologie et l'identification  
d'un récepteur moléculaire  
impliqué dans la thrombose  
artérielle.*



Le professeur Alan Nurden

La Fondation Recherche cardio-vasculaire - Institut de France a été créée en 2001 par M<sup>me</sup> Danièle Hermann dans le but d'aider et de favoriser le développement de la recherche médicale et biologique sous toutes ses formes, dans le domaine cardio-vasculaire et plus particulièrement en ce qui concerne la chirurgie, le traitement des enfants, la recherche sur le vieillissement, le cœur artificiel, la nutrition.

Le premier prix de la Fondation est remis au professeur Alan Nurden, directeur de recherche I au CNRS et directeur de l'UMR 5533, après délibération du jury scientifique composé de M. Hubert Curien, président de l'Académie des sciences, président du jury, M. François Gros, secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences, M. Pierre Corvol, membre de l'Académie des sciences, M<sup>me</sup> Danièle Hermann et Maître Antoine Azam-Darley, avocat au barreau de Paris.

***Pour toute information :***

**Marie-France Vallette Viillard** - Bureau des Fondations

Tél. : 01 44 41 43 35 - Fax : 01 44 41 44 30 - Mél : [fondations@institut-de-france.fr](mailto:fondations@institut-de-france.fr)

**Nathalie Darzac** - Chargée de la communication

Tél. : 01 44 41 43 40 - Fax : 01 44 41 44 50 - Mél : [com1@institut-de-france.fr](mailto:com1@institut-de-france.fr)

# RÉSUMÉ DES TRAVAUX D'ALAN NURDEN

Les plaquettes sanguines, produites par la lignée mégacaryocytaire, assurent l'hémostase grâce à leur accumulation au niveau des sites de lésions vasculaires. Il existe plusieurs maladies héréditaires liées à des anomalies de la fonction des plaquettes et provoquant des syndromes hémorragiques. À l'inverse, une hyperactivité plaquettaire peut être à l'origine de thromboses artérielles avec occlusion partielle ou totale des vaisseaux. Le docteur Alan Nurden a grandement contribué à l'élucidation des voies moléculaires responsables de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire grâce à des études menées dans des maladies génétiques rares. Ses travaux ont conduit à la conception de nouvelles générations thérapeutiques anti-thrombotiques plus efficaces et plus sélectives que celles qui existaient antérieurement. Ces médicaments sont largement utilisés en pharmacologie cardiovasculaire.

Au cours des années 1974-1975, travaillant avec le professeur Jacques Caen sur deux maladies congénitales rares, Alan Nurden a mis en évidence pour la première fois que les glycoprotéines (GP) membranaires étaient des médiateurs de la fonction plaquettaire au cours de l'hémostase. Ce sont les déficits en complexes GPIIb-IIIa dans les plaquettes de patients atteints de la thrombasthénie de Glanzmann et l'absence de complexe GPIb-IX-V dans les plaquettes géantes de patients atteints du syndrome de Bernard-Soulier qui ont permis cette conclusion. Les complexes GPIIb-IIIa se sont avérés ultérieurement appartenir à une grande famille de récepteurs, les intégrines, maintenant reconnues comme des médiatrices universelles de l'interaction cellule-cellule ou cellule-matrice extracellulaire. Ces découvertes représentaient la première description d'une pathologie d'une intégrine.

Les recherches d'Alan Nurden ont permis la conception d'une nouvelle génération efficace et sélective de thérapeutiques anti-thrombotiques, les anti-intégrines. Actuellement, des anticorps anti-GPIIb-IIIa sont utilisés quotidiennement en pathologie coronarienne.

Alan Nurden dirige une UMR du CNRS intitulée « Pathologie Cellulaire de l'Hémostase » au sein de l'Hôpital Cardiologique de Pessac en 1987 (UMR CNRS 5533). Ses axes prioritaires sont la biologie moléculaire et les maladies héréditaires et acquises des plaquettes, la mégacaryocytopoïèse, la préparation d'anticorps humains recombinants spécifiques des intégrines plaquettaires, la biologie cellulaire des récepteurs et le trafic cellulaire des ligands, la thrombose artérielle et l'évaluation de nouveaux médicaments anti-thrombotiques.

Il a découvert récemment (Nature, 2001) une nouvelle pathologie plaquettaire touchant les récepteurs de l'adénosine-diphosphate (ADP). Ce médiateur est un stimulus physiologique, activant puissamment les plaquettes. Il est impliqué dans la thrombose artérielle. Il s'avère que ce récepteur est la cible de deux médicaments anti-thrombotiques, la ticlopidine et le clopidogrel, mondialement utilisés en prévention des accidents thrombotiques.

Les travaux d'Alan Nurden constituent un excellent exemple de l'apport de la génétique à la physiopathologie de désordres certes rares mais très importants pour comprendre le fonctionnement des mécanismes d'agrégation plaquettaire. Ils ont permis de proposer de nouvelles stratégies anti-thrombotiques fondées sur l'action des

intégrines en physiopathologie plaquettaire et, inversement, de comprendre le mécanisme d'action de médicaments anti-thrombotiques qui avaient été découverts à l'issue d'un criblage chimique et pharmacologique.

L'ensemble de ses travaux, la liste remarquable de publications (235 publications, dont 5 Nature, 5 J. Clin. Invest., 26 Blood, ...), justifient amplement qu'Alan Nurden ait reçu le « Distinguish Career Award » décerné par la Société Internationale sur la Thrombose et l'Hémostase en 2001.

Professeur Pierre CORVOL  
Directeur Scientifique INSERM Unité 36  
Professeur au Collège de France

# CURRICULUM VITAE

Nom : **NURDEN Alan Thomas**  
Date de naissance : le 30 mai 1944  
Situation familiale : marié  
Adresse professionnelle : UMR 5533 CNRS  
Hôpital cardiologique  
33604 Pessac  
France  
Téléphone : (33).05. 56.55.68.08  
Fax : (33).05. 56.55.65.31  
Mél. : [Alan.Nurden@cnrshl.u-bordeaux2.fr](mailto:Alan.Nurden@cnrshl.u-bordeaux2.fr)  
Situation actuelle : Directeur de Recherche I, CNRS  
Directeur de l'UMR 5533 CNRS

## **Carrière :**

- 1968 - 1970 : assistant de recherche, Sir William Dunn School of Pathology (Dir. Dr. J French), Université d'Oxford, Angleterre. Boursier de la "British Heart Foundation".
- 1970 - 1975 : assistant de recherche, Nuffield Institute of Comparative Medicine (Dir. Dr. C Hawkey), Zoological Society of London, Angleterre. Boursier de la "British Heart Foundation".
- 1976 - 1987 : chargé de recherche et directeur de recherche II CNRS, Unité 150 INSERM (Professeur J Caen), Hôpital Lariboisière, Paris, France.
- 1988 : fondateur du Groupe " Pathologie Cellulaire de l'Hémostase " au sein de l'Hôpital Cardiologique, Pessac.
- Directeur de recherche I CNRS et directeur de l'URA 1464 CNRS.
- Depuis 1995 : directeur de l'UMR 5533 CNRS (CHU Bordeaux, Université de Bordeaux2).

## **Principales distinctions :**

1977 : Prix " Odette Lemonon " de l'Académie des sciences, France.  
1985 : Grand Prix de la Fondation pour la Recherche Médicale, France  
(avec le Professeur J Caen).  
1987 : Prix "Investigator Recognition Award" reçu à la New York Academy of Sciences dans le cadre du "Third Biannual Awards for Contributions to Haemostasis".  
2001 : Prix "Distinguished Career Award" de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis.

## **Principales responsabilités :**

### **Sur le plan international**

1. International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) :
  - Vice-président du XVIII<sup>e</sup> Congrès de l'ISTH qui a eu lieu en juillet 2001 au Palais des Congrès de Paris avec 7200 participants.
  - Depuis 1992 : membre du Senior Advisory Council de l'ISTH.
  - 1986-1992 : membre élu du Conseil de l'ISTH : "Chairman of the Publications committee".
  - 1982-1987 : membre du "Scientific and Standardisation Committee" de l'ISTH. "Chairman of the Subcommittee on Platelets".
  - European Thrombosis Research Organisation (ETRO): Élu membre du conseil d'ETRO en 1994. Notre laboratoire a été nommé membre d'ETRO en 1989.
  - 1999-2003 : membre du "Scientific Subcommittee on Platelets" de l'American Society of Hematology.
2. Membre des sociétés :
  - American Society of Hematology
  - American Heart Association : membre du "Council on Thrombosis".
  - British Society on Thrombosis and Haemostasis.
3. Publication d'informations scientifiques :
  - "Principal editor" du journal *Platelets* (depuis 1995)
  - "Guest editor" du journal *Thrombosis and Haemostasis*, State of the Art Issue, juillet 2001, publié lors du XVIII<sup>e</sup> Congrès de l'ISTH.
  - Membre du comité de rédaction du journal *British Journal of Haematology* (depuis 2001).
  - Secrétaire du journal *Thrombose* de l'Association Sanofi pour la Recherche (1996-1999).
  - Membre du comité de rédaction du journal *Thrombosis and Haemostasis* (1991-1998).
4. Critiques d'articles soumis à de nombreux journaux :

*Journal of Clinical Investigation, Blood, Nature, European Journal of Biochemistry, British Journal of Haematology, European Journal of Haematology, Biochimica Biophysica Acta, Diabetologia, Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Thrombosis and Haemostasis, Thrombosis Research, Vox Sanguinis, Blood Coagulation and Fibrinolysis, European Journal of Haematology; Haemostasis, Hématologie, Transfusion Medicine, Nouvelle Revue Française d'Hématologie, Journal of Laboratory and Clinical Medicine, Platelets, Mutation Research, Diabetologia, Pediatrics, European Heart Journal, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, American Journal of Cardiology, Journal of Cardiovascular Pharmacology, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, EMBO Journal, Lancet, FEBS Letters, Journal of Cell Biology.*

**Sur le plan national**

1. CNRS :
  - 1988-1992 : membre nommé de la Section 27 du Comité national.
  - 1988-1992 : membre nommé au Bureau de la Section 27.
2. INSERM
  - 1999-2002 : membre élu du comité scientifique spécialisé N° 6.
  - 1999-2002 : membre du comité d'interface (hématologie).
3. Expert du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.
4. Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose de la Société Française d'Hématologie (GEHT):
  - 1988-1994 : membre élu du Bureau, élu en 1988 pour trois ans, mandat renouvelé pour trois ans en 1991.
  - 1998-2001 : membre élu du Bureau.
5. Société Française d'Hématologie :
  - Membre du conseil scientifique, élu en 1993 pour trois ans, renouvelé de 1996 à 1999.
6. Université de Bordeaux II :
  - Membre du conseil scientifique (consultatif).
  - Membre du comité scientifique de l'IFR "Coeur-Poumons-Vaisseaux-Thrombose".
  - Membre du conseil scientifique du GISIR "Groupement d'Intérêt Scientifique sur les Immunoglobulines Recombinantes".
7. Thèses
  - Directeur de six thèses de doctorat de l'Université de Paris VII et directeur ou codirecteur de douze thèses de doctorat de l'Université de Bordeaux II.
  - Directeur ou codirecteur de dix-neuf DEA.
  - Vingt-cinq participations au jury de thèse à l'extérieur ou du passage HDR.
8. Enseignement
  - D.E.A. Pathogénèse et Pharmacologie de la Thrombose, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI (1990-1993, membre du conseil).
  - D.E.A. Immunobiotechnologie, Immunogénétique et Transfusion Sanguine de l'Institut National de Transfusion Sanguine, Paris (1989-1993).
  - D.E.A. Biologie des Cellules Sanguines, Université Paris VII (1989-1990).
  - D.E.A. de Lille I-Lille II Unité : Physiopathologie des Glycoconjugués (1991).
  - D.E.A. Biologie et Pharmacologie de l'Hémostase et des Vaisseaux de l'Université de Paris VII et XI (1993-2002, membre du comité du D.E.A.).
  - D.E.A. Biologie et Santé de l'Université de Bordeaux 2 (1989-2000).
  - De multiples cours en Europe depuis 1986.
  - Visiting professeur, université de Suzhou, Chine (2000).

**Publications :**

Les travaux du professeur Alan Nurden ont donné lieu à 252 publications dont 186 dans les journaux de comité de lecture (5 Nature, 5 J Clin Invest, 26 Blood...) et 66 articles de revue ou chapitres dans des livres.

**Sélection :**

*NURDEN AT, CAEN JP : Specific roles for platelet surface glycoproteins in platelet function. Nature 255 : 720-722, 1975.*

*CARTRON JP, NURDEN AT: Galactosyltransferase and membrane glycoprotein abnormality in human platelets from Tn-syndrome donors. Nature 282: 621-623, 1979.*

*NURDEN AT, DUPUIS D, KUNICKI TJ, CAEN JP: Analysis of the glycoprotein and protein composition of Bernard-Soulier platelets by single and two-dimensional sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. J Clin Invest 67: 1431-1440, 1981.*

*KAZATCHKINE M D, LAMBRE C R, KIEFFER N, MAILLET F, NURDEN A T: Membrane-bound hemagglutinin mediates antibody and complement-dependent lysis of influenza virus-treated human platelets in autologous serum. J Clin Invest 74: 976-984, 1984.*

*GEORGE J N, NURDEN A T, PHILLIPS D R: Molecular defects in interactions of platelets with the vessel wall. New Engl J Med 311: 1084-1098, 1984.*

*NURDEN A T, ROSA J-P, FOURNIER D, LEGRAND C, DIDRY D, PARQUET A, PIDARD D: A variant of Glanzmann's thrombasthenia with abnormal glycoprotein IIb-IIIa complexes in the platelet membrane. J Clin Invest 79: 962-969, 1987.*

*GEORGE J N, CAEN J P, NURDEN A T: Glanzmann's thrombasthenia: The spectrum of clinical disease. Blood 75: 1383-1395, 1990.*

*NURDEN P, SAVI P, HEILMANN E, BIHOUR C, HERBERT J-M, MAFFRAND J-P, NURDEN AT: An inherited bleeding disorder linked to a defective interaction between ADP and its receptor on platelets. J Clin Invest 95: 1612-1622, 1995.*

*NURDEN P, POUJOL C, DURRIEU-JAIS C, WINCKLER J, COMBRIE R, MACCHI L, BIHOUR C, WAGNER C, JORDAN R, NURDEN AT: Labeling of the internal pool of GP IIb-IIIa in platelets of patients receiving c7E3 Fab fragments (abciximab, ReoPro): Flow and endocytic mechanisms contribute to the transport. Blood 93 : 1622-1633, 1999.*

*HOLLOPETER G, JANTZEN H-M, VINCENT D, LI G, ENGLAND L, RAMAKRISHNAN V, YANG R-B, NURDEN P, NURDEN A, JULIUS D, CONLEY PB. Identification of the platelet receptor targeted by antithrombotic drugs. Nature 409: 202-207, 2001.*

### **Participation aux congrès :**

Les travaux du professeur Alan Nurden ont donné lieu à 257 présentations (avec abstracts) dans des congrès nationaux et internationaux (23 pays) parmi lesquelles 135 conférences par invitation.

### **Autres conférences sur invitation à l'étranger :**

University of Texas Health Science Center, San Antonio (USA) (3); State University of New York, Stony Brook (USA); The Blood Center of Southeastern Wisconsin, Milwaukee (USA) (3); Gladstone Foundation Laboratories for Cardiovascular Disease, San Francisco (USA); School of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill (USA); Department of Pathology, Michigan State University (USA); Scripps Research Institute, La Jolla (USA) (4); Temple University, Philadelphia (USA); F. Hoffmann-La Roche, Basel, Suisse ; American National Red Cross, Bethesda, (USA); Genentech, San Francisco (USA); Department of Biochemistry, Toronto University (Canada); McMaster University, Hamilton (Canada); Royal College of Surgeons, London (UK); School of Pathology, University of Oxford (UK); University of Oslo, Oslo (Norvège); Max Planck Institut, Munich (Allemagne); Theodor Kocher Institut, Berne (Suisse) (2), Facultad de Medicina, Hospital Clinico y Provincial, Barcelona (Espagne) (3), Monash University Medical School, Melbourne (Australie); Medical College of Suzhou, Suzhou (Chine), Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma (USA); F. Hoffmann-La Roche, Basle (Suisse); MAYO Clinic, Rochester (USA), Centro de Investigaciones Biologicas, Madrid (Espagne), Wellcome Research Laboratories (UK), COR Therapeutics, San Francisco (USA) (2) Royal College of Surgeons of Dublin (Irlande).