



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :
Caractéristiques Féminines des Dysfonctions des
Interfaces Vasculaires
CaFéDIVas
sous tutelle des
établissements et organismes :
Nouvelle Université de Montpellier





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

Section des Unités de recherche

Pour l'AERES, en vertu du décret du 3 novembre 2006¹,

- M. Didier HOUSSIN, président
- M. Pierre GLAUDES, directeur de la section des unités de recherche

Au nom du comité d'experts,

- M^{me} Pascale GAUSSEM, présidente du comité

¹ Le président de l'AERES « signe [...], les rapports d'évaluation, [...] contresignés pour chaque section par le directeur concerné » (Article 9, alinea 3 du décret n°2006-1334 du 3 novembre 2006, modifié).



Rapport d'évaluation

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.

Nom de l'unité :	Caractéristiques Féminines des Dysfonctions des Interfaces Vasculaires
Acronyme de l'unité :	CaFéDIVas
Label demandé :	EA
N° actuel :	EA2992
Nom du directeur (2013-2014) :	M. Jean-Christophe GRIS
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M ^{me} Antonia PÉREZ-MARTIN

Membres du comité d'experts

Président :	M ^{me} Pascale GAUSSEM, Université Paris Descartes
Experts :	M. Georges LEFTHÉRIOTIS, Université d'Angers (représentant du CNU) M. Marc RIGHINI, Faculté de Médecine de Genève, Suisse
Délégué scientifique représentant de l'AERES :	M. Patrick LACOLLEY
Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :	M. Michel DESARMENIEN (directeur de l'École Doctorale CBS2 n° 168 - Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé) M. Jacques MERCIER, Université Montpellier 1



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

L'équipe, créée initialement en 1994, a été labellisée EA 2992 en 1999 sous la direction de M. Michel DAUZAT. Elle a été renouvelée en 2003 puis en 2007 sous le nom « Dynamique des Incohérences Cardio-Vasculaires », avec une thématique orientée autour de l'étude de la paroi artérielle. En janvier 2011, l'EA 2992 a été renouvelée sous le nom « Dysfonctions des Interfaces Vasculaires » sous la direction de M. Jean-Christophe GRIS. Elle était composée alors de 14 enseignants-chercheurs de diverses spécialités (9 PU-PH, 5 MCU-PH, physiologistes, biologistes, médecins vasculaires, obstétriciens, anesthésistes-réanimateurs, représentant 12 HDR) ainsi que de 7 praticiens hospitaliers dont 1 HDR (l'ensemble des EC et autres chercheurs évalué à 3,95 ETP) et de 4 doctorants.

L'équipe future comprendra 12 HDR. Les membres de cette équipe exercent leurs fonctions cliniques au sein des CHU de Nîmes et de Montpellier. Toutefois, les locaux destinés à la recherche sont situés sur le campus de Nîmes, à proximité du CHU. Ainsi, l'équipe bénéficie d'un plateau technique préclinique biologique et de chirurgie expérimentale animale, d'explorations fonctionnelles et clinique très bien équipé.

La thématique scientifique couvre l'exploration et l'analyse des dysfonctions aiguës et chroniques des interfaces vasculaires artérielles, veineuses, microvasculaires et materno-placentaires. L'équipe a une activité reconnue sur le plan national et international, notamment dans les domaines de la pathologie thrombo-embolique veineuse et des pathologies vasculo-placentaires.

Équipe de direction

M. Jean-Christophe GRIS, PU-PH et directeur du précédent mandat, hématologiste spécialisé en hémostase, est remplacé pour le prochain quinquennat par M^{me} Antonia PÉREZ-MARTIN, MCU-PH et spécialisée en physiologie et explorations vasculaires.

Nomenclature AERES

Domaine principal : SVE1_LS4

Sous-domaine principal : SVE1_LS7

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	12	13
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	5 (2)	6 (2,5)
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	1 (0,5)	
TOTAL N1 à N6	18	19

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	4	
Thèses soutenues	5	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *		
Nombre d'HDR soutenues	3	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	12	12

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

L'impression globale à l'issue de la visite est celle d'une équipe dynamique et créative qui a fait un effort certain pour regrouper des thématiques autour d'un axe tentant de définir les spécificités féminines des altérations des propriétés de l'interface vaisseaux-sang et vaisseaux-tissus. Les publications sont de bon niveau pour la spécialité et les participants ont une reconnaissance nationale et internationale, notamment dans les thématiques de la maladie thrombo-embolique veineuse et la pathologie placentaire, ainsi qu'une implication dans la diffusion sociétale des connaissances. Cette EA sait soulever des fonds conséquents nécessaires à la réalisation de ses projets. Elle souffre en revanche d'un manque de chercheurs statutaires à temps plein qui développeraient sur place une approche physio-pathologique contribuant d'une part à l'attractivité pour les jeunes chercheurs et post-doctorants, et, d'autre part, à organiser une communication scientifique plus régulière entre les différents projets. Ce manque est en partie pallié par des collaborations extrêmement pertinentes engagées par l'équipe.



Points forts et possibilités liées au contexte

- Très bonne production scientifique.
- Forte implication dans la recherche clinique et épidémiologique, innovante et originale.
- Organisation de cohortes et de réseaux, bibliothèque thématique, forte capacité d'auto financements, participation aux registres et promotion d'essais cliniques internationaux.
- Reconnaissance nationale et internationale dans les thèmes de la maladie thrombo-embolique, du lymphoedème, de la grossesse pathologique.
- Plateau technique, d'animalerie et d'explorations fonctionnelles performant et référent (physiologie).
- Collaborations nationales et internationales avec des laboratoires d'excellence.
- Innovation et partenariat industriel développés.
- Caractère fédérateur entre les 2 sites de Montpellier et de Nimes.

Points faibles et risques liés au contexte

- Animation scientifique difficile par manque de convergence sur tous les sujets.
- Fréquence faible des réunions scientifiques pour que les étudiants profitent d'une émulation scientifique.
- Absence de chercheur statutaire pour développer certains aspects physiopathologiques dans le laboratoire.
- En conséquence défaut d'attractivité pour les post-doctorants.
- Risque : recherche sur la pathologie féminine concurrentielle.

Recommandations

- Poursuivre l'effort de cohésion.
- Développer une communication scientifique plus efficace et régulière entre chercheurs, impliquant notamment les masters et doctorants.
- Politique de labellisation à discuter en fonction des possibilités de recrutement.
- Développer une approche plus mécanistique dans l'unité en s'aidant des collaborations entreprises.
- Poursuivre la recherche de nouveaux partenariats plus scientifiques fondamentalistes.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Durant le quadriennal écoulé, l'équipe a généré un nombre conséquent de publications de très bon niveau, dont plusieurs articles dans Blood (IF=9,060) et dans Thrombosis Haemostasis (IF=6,093), ces revues figurant parmi les meilleures de la spécialité, grâce notamment à la constitution de la cohorte nationale NOHA-First. Dans chacun des domaines abordés, les recherches sont originales et pertinentes et apportent des données nouvelles ayant un impact potentiel sur la prise en charge des patients.

Les résultats majeurs retenus par les experts sont ceux relatifs à :

- l'épidémiologie des facteurs de risque des thromboses veineuses distales et superficielles (J Thromb Haemost 2011 et 2012, IF 6.09) ;

- les travaux épidémiologiques issus de la constitution de la cohorte NOHA sur la pathologie placentaire ainsi que l'intérêt du traitement par le facteur VII activé recombinant dans l'hémorragie du post-partum (Blood 2012 IF 10, Thromb Haemost 2011 IF 5.04) ;

- l'analyse des troubles microcirculatoires dans la physiopathologie des états de choc septique et hémorragique et l'efficacité du traitement par remplissage (Anesthesiology 2011 IF 5.4) ainsi que le modèle pré-clinique de choc hémorragique développé sur le site (porc prépubère) ;

- les perturbations des fonctions cardiaques chez l'enfant obèse (Int J Obes 2011, IF 4,7) ainsi que les modèles d'étude physiologique et d'outils diagnostiques développés en collaboration avec des anciens partenaires, devenus EA 4278, ayant conduit aux travaux sur la torsion/détorsion cardiaque (nombreuses publications).

Ces travaux ont conduit à la publication de 553 articles depuis la création de l'EA, et de 219 sur la période de référence 2008-2013, dont 170 dans le champ thématique cardiovasculaire (avec un facteur d'impact moyen de 4.5). Les auteurs ont obtenu sur la période un score SIGAPS médian de 178. Parmi ces publications, 60 sont signées en premier auteur, 30 en deuxième auteur, 38 en troisième auteur, 67 en avant-dernier et 100 en dernier auteur. Enfin, 81 publications sont issues de collaborations plus éloignées de la thématique. Le niveau de ces publications se répartit de la façon suivante : 114 en articles de catégorie A, 148 en catégorie B, le reste en C-E et NC. Cinq thèses d'université ont été soutenues (pour 12 titulaires de l'HDR dans l'équipe).

Les membres de l'équipe ont bénéficié de ressources budgétaires à la hauteur de 2 106 000 € sur la période 2009-12, 87 % provenant de PHRC, AOI, bourses etc. L'équipe a obtenu un financement par l'ANR, en a sollicité 2 cette année, mais n'est pas actuellement impliquée dans des contrats européens.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les membres de l'équipe participent activement aux instances hospitalo-universitaires et de recherche locale, notamment M. Jean-Christophe GRIS, qui préside la DRCI du CHU de Nîmes, raison pour laquelle il n'a pas souhaité renouveler son mandat de directeur d'équipe. Il participe par ailleurs à l'Advisory board de la revue J Thromb Haemost (émanant de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis).

L'équipe a des capacités à obtenir des financements externes et un effort certain a été réalisé dans le dernier quadriennal en termes de projets collaboratifs internationaux (Euro-phospholipid project group, LMWH for placenta-mediated pregnancy complications, essai international CACTUS, etc) et nationaux (réseau Azu-Réa, dépôt ANR pregnancy Angiogenic Factors avec l'UMR-S1076, etc). Par ailleurs, les membres de l'unité jouent un rôle capital au sein de la SFMV, en particulier pour stimuler la recherche sur la thématique vasculaire au niveau national.

Les membres de l'équipe ont organisé des congrès et manifestations et reçoivent un nombre honorable de sollicitations à des manifestations nationales et internationales, principalement dans les domaines de l'hémostase et de la thrombose.

En revanche, la capacité à recruter des chercheurs et post-doctorants de haut niveau, extérieurs à l'université de Montpellier-Nîmes, est faible.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe est reconnue pour son approche originale physiopathologique intégrée visant à développer des outils adaptés pour déterminer les conséquences vasculaires et cardiaques des états dysmétaboliques et des calcifications artérielles. Il existe un réel effort de valorisation. Ainsi, l'équipe a contribué au développement, au test et à la validation avec la société ATYS-médical (France) d'un dispositif de mesure de la pression artérielle au niveau des orteils « Systoe » (contrat ANR), actuellement commercialisé. D'autres développements en lien avec les sciences de l'ingénieur sont en cours avec la mesure de l'œdème des membres inférieurs par caméra 3D ou encore développement d'un logiciel (PulsArt) dédié à l'analyse automatique des données échographiques. L'équipe entretient des partenariats réguliers avec des industriels du réactif (Diagnostica Stago) ou des dispositifs médicaux (Pulsion).

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'unité

L'équipe a travaillé activement à recentrer ses thèmes de recherche sur les dysfonctions des interfaces vasculaires dans un environnement technique favorable. Malgré le fait que le recentrage sur les particularités féminines des recherches soit une volonté commune, le champ des projets reste très large, les projets dispersés et très concurrentiels. L'approche physiopathologique des découvertes découlant des essais cliniques est toutefois abordée par l'intermédiaire de collaborations judicieuses avec des équipes de renom, nationales et internationales. Toutefois, la présence d'un chercheur statutaire participerait à l'amélioration de la communication entre les différents membres du groupe autour du thème central. La fréquence biannuelle des réunions de recherche de toute l'unité apparaît insuffisante au regard de l'optimisation de la politique et de l'animation scientifique, avec un risque de manque de visibilité dans tous les aspects abordés.

En ce qui concerne l'aspect pratique, l'équipement et les plateformes à disposition de l'équipe sont satisfaisants, d'autant que les personnels IATSS sont en transversalité sur ces sites. Toutefois, hormis ce qui concerne la gestion de l'unité et les modèles animaux, et dans l'objectif de développer des recherches physiopathologiques, il sera nécessaire de bénéficier d'un support technique régulier (biochimie, biologie cellulaire, imagerie, etc).

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe est affiliée à l'école doctorale CBS2 n° 168 - Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé. Il est à noter qu'aucun des étudiants en thèse du précédent quadriennal et jusqu'à ce jour n'a bénéficié d'une allocation doctorale. La discussion avec le directeur de l'ED a éclairé le comité d'experts sur le faible nombre d'allocations annuelles disponibles sur le site (20 pour 380 étudiants), ceci pouvant expliquer la difficulté à obtenir des allocations pour cette équipe. Le précédent quadriennal a vu la soutenance de 5 thèses et de 3 HDR. Trois thèses sont en cours, dont deux en première année et une en troisième année en mobilité dans l'unité de M^{me} Françoise DIGNAT-GEORGE (UMR_S1076). Deux des étudiants en thèse ont un projet professionnel de praticien hospitalier et de MCU-PH, respectivement. Le troisième bénéficie d'un programme Erasmus. Les travaux sont très convenablement avancés, témoignant d'un bon encadrement scientifique. En revanche, les étudiants communiquent peu entre eux et ne partagent pas de réunion scientifique régulière susceptible de renforcer l'émulation et la transversalité des thèmes. Par ailleurs, l'équipe ne compte pas à ce jour de chercheur post-doctorant.

Pour ce qui concerne l'encadrement et les activités de formation, l'équipe accueille des étudiants du M1 santé (6 à 12 par an), a mis en place un dispositif de formation et d'apprentissage par simulation sur le gros animal et a créé des sites internet en libre accès dédiés à l'enseignement de la physiologie et de la pathologie cardiovasculaire ainsi qu'à l'ultrasonographie. Il n'est pas mentionné de responsabilité de master.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet tel qu'il a été présenté au comité d'experts a été très soigneusement travaillé. Un effort certain de recentrage des thématiques a été réalisé en focalisant sur les spécificités féminines des dysfonctions cardiovasculaires. Il existe ici une réelle prise de risque car la pathologie féminine est un sujet particulièrement concurrentiel, d'autant que si l'équipe a un fort potentiel de recrutement clinique et d'analyse épidémiologique, elle manque de chercheur à temps plein pouvant mener à bien une recherche plus mécanistique. Une discussion a été amorcée sur la nécessité d'obtenir une labellisation par un EPST qui permettrait à l'équipe de gagner en attractivité pour des chercheurs statutaires et des post-doctorants.



La faisabilité du projet est confortée par l'existence des cohortes déjà constituées et des pistes physiopathologies extrêmement intéressantes ont déjà émergé à l'issue des premières analyses. Il s'agit par exemple du projet sur les déterminants moléculaires du risque d'échec de grossesse, l'analyse en cours des résultats du PHRC ayant permis le recrutement de 800 patients en choc septique, le programme sur l'étude du lymphoedème primaire ou encore la simulation numérique des écoulements intra-ventriculaires.

Conclusion

▪ **Points forts et possibilités liées au contexte :**

Une équipe dynamique et volontaire, qui a fait preuve de sa capacité à produire des résultats de qualité et renommée au niveau national et international.

Des cohortes déjà constituées ou en cours de constitution dont les résultats les plus intéressants sont à venir.

Une forte composante de cliniciens permettant un lien avec la pathologie.

Un plateau d'expérimentation animale accessible sur le site.

Une excellente capacité à financer la recherche.

Des liens avec le tissu social, économique et professionnel.

▪ **Points faibles et risques liés au contexte :**

Le manque de chercheur statutaire et/ou de post-doc.

Un projet dont certains aspects sont concurrentiels (pathologies liées à la femme).

▪ **Recommandations :**

Prévoir une plus grande transversalité des thèmes.

Limiter le nombre de thèmes dans le but d'acquérir un « leadership » dans un ou deux domaines bien ciblés.

Rechercher des pistes pour attirer des chercheurs statutaires.



4 ● Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : mercredi 8 janvier 2014 à 8 heures 30

Fin : mercredi 8 janvier 2014 à 13 heures

Lieu de la visite : Locaux de l'EA2992, premier étage du bâtiment principal,
site Nîmois de l'UFR de Médecine de Montpellier - Nîmes

Institution : UFR de Médecine de Montpellier - Nîmes

Adresse : 186, chemin du Carreau-de-Lanes, 30808 Nîmes (F)

Déroulement ou programme de visite

- 8h30 - 9h : Accueil
- 9h - 10h45 : Présentation du bilan et du projet de l'EA2992 (M^{me} Antonia PÉREZ-MARTIN)
- 10h45 - 11h : Pause
- 11h - 11h30 : Rencontre des représentants des établissements et organismes de tutelle
- 11h30 - 12h15 : Rencontre des personnels ITARF et IATOS
- 11h30 - 12h15 : Rencontre des étudiants en thèse
- 12h15 - 13h : Rencontre des enseignants - chercheurs
- 13h - 13h30 : Délibération du comité d'expertise (huis clos)

Points particuliers à mentionner :

Les personnes suivantes ont aussi assisté à la visite :

M^{me} Barbara MENGUAL ALLAIN (responsable administrative du site nîmois de l'UFR de médecine)

M. Nicolas BEST (directeur général adjoint du CHU de Nîmes, et directeur du pôle Recherche et Développement)

M. Jean-Emmanuel DE LA COUSSAYE (président de la CME du CHU de Nîmes)



5 • Observations générales des tutelles

Monsieur Didier HOUSSIN
Président de l'AERES
Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités
de recherche
Agence d'Evaluation de la Recherche et de
l'Enseignement Supérieur (AERES)
20, rue Vivienne
75002 PARIS

Montpellier, le 25 mai 2014

Référence : JC. GRIS/A. PEREZ MARTIN : S2PUR150008481-CaFÉDIVas- Caractéristiques féminines des dysfonctions des interfaces vasculaires. 03423321N

Messieurs,

Je tiens à remercier le comité de visite AERES pour la qualité de son rapport d'évaluation concernant l'équipe de recherche « *Caractéristiques féminines des dysfonctions des interfaces vasculaires* » dirigée par le Professeur Jean Christophe Gris et dont le projet pour le futur contrat quinquennal est porté par le Docteur Antonia-Pérez Martin.

J'ai bien noté les remarques formulées par le comité de visite et je veillerai à ce que celles-ci soient prises en compte par le directeur de cette structure de recherche.

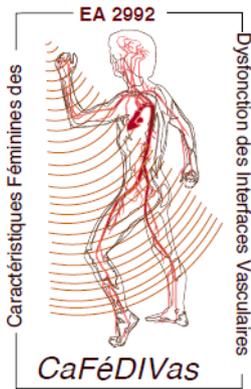
Vous trouverez ci-joint les corrections factuelles et les observations effectuées par le directeur.

En tant que tutelle Universitaire de cette structure de recherche, je n'ai pas de remarques supplémentaires.

Je vous prie d'agréer, Messieurs, l'expression de mes salutations les plus respectueuses.

Philippe AUGÉ
Président
Université Montpellier 1





Nouvelle Université Montpellier - UFR de Médecine de Montpellier-Nîmes
Site de Nîmes

Équipe d'Accueil EA 2992

« Caractéristiques Féminines des
Dysfonctions des Interfaces Vasculaires (CaFéDIVas) »

Nîmes, le 19 mai 2014

Madame, Monsieur,

L'ensemble des membres de l'EA 2992 a pris connaissance du rapport du comité d'experts désigné par l'AERES, et dirigé par le Pr Pascale Gaussem, avec beaucoup d'intérêt et remercie les membres du comité pour leur analyse approfondie et leurs conseils constructifs. L'EA 2992 a été très sensible aux commentaires positifs portant sur son dynamisme, sur son rayonnement et sa reconnaissance nationale et internationale, ainsi que sur la qualité de ses collaborations, de sa production, et de son projet.

Elle reste par ailleurs très attentive aux recommandations formulées ainsi qu'aux points faibles soulignés par le comité qui reflètent bien la réalité de l'équipe, le principal étant l'absence de chercheur statutaire EPST. L'intégration de chercheurs EPST permettrait en effet :

- d'améliorer l'attractivité de l'EA 2992, en particulier vis-à-vis des post-doctorants ;
- de renforcer la cohésion des diverses composantes de l'EA, cette cohésion étant un des objectifs poursuivis au travers de nos efforts de recentrage thématique pour le contrat à venir ;
- de renforcer l'approche mécanistique, bien que, comme le souligne le comité, ce soit le principal objectif des collaborations déjà développées.

Nous prenons donc acte des encouragements du comité à attirer des chercheurs à temps-plein. Nous recevons avec plaisir ses vœux concernant l'avenir de notre structure, et nous espérons le soutien de nos tutelles et des EPST pour y parvenir.

Pour l'EA 2992,
Antonia Pérez-Martin