



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Oestrogènes, Reproduction, Cancer (OeReCA)

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université de Caen

Novembre 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Oestrogènes, Reproduction, Cancer (OeReCA)

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université de Caen

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Novembre 2010



Unité

Nom de l'unité : Oestrogènes, Reproduction, Cancer (OeReCa)

Label demandé : EA, USC INRA

N° si renouvellement : 2608

Nom du directeur : M. Pierre-Jacques BONNAMY

Membres du comité d'experts

Président :

M. René HABERT, Université Paris 7

Experts :

M. Anne GUIOCHON-MANTEL, UFR Médecine Paris 11

M. Georges POINTIS, Université de Nice Sophia Antipolis

Mme Geneviève PLU-BUREAU, membre du CNU

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard DASTUGUE

Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Xavier VIGNON, INRA

M. Jean-Luc LAGARDE, Université de Caen



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite

Le 25 novembre le comité d'experts s'est réuni à huis clos de 9h à 9h30 pour identifier les points à éclaircir et de 14h30 à 16h30 pour rédiger collectivement les données majeures du rapport. De 9h30 à 11h45, il a auditionné le futur Directeur de l'équipe ainsi que les 4 porteurs de grands axes thématiques. Les projets ont été largement discutés. De 12h à 14h le comité a eu des entretiens successifs avec les EC et HU, les IATOS, les doctorants, les représentants des tutelles, le Directeur actuel et le futur Directeur de l'Equipe.

- Historique et localisation géographique de l'unité et description synthétique de son domaine et de ses activités :

L'EA 2608 « Oestrogènes et Reproduction » est une équipe de l'Université de Caen Basse-Normandie (UCBN, université pluridisciplinaire multi-sites regroupant 26000 étudiants). Elle est localisée depuis 2004 dans des locaux rénovés situés sur le campus 1 de l'UCBN. Depuis sa création au début des années 80 dans les locaux du CHU de Caen, elle regroupe des enseignants-chercheurs universitaires et hospitalo-universitaires provenant de divers services hospitaliers de ce même CHU. USC INRA depuis 2001, elle appartient à l'Institut Fédératif 146 ICORE (Interactions Cellules Organismes Environnement) et bénéficie de la mise à disposition sur site de nombreux plateaux techniques (Microscopie, Séquençage, Post-génomique ...). Le développement d'une nouvelle animalerie de site est un atout important.

L'EA s'est développée sur une thématique ciblée autour des oestrogènes, leur production et leur rôle dans la physiologie et la physiopathologie de la Reproduction masculine et féminine. Elle propose un projet qui maintient ce savoir et ce savoir-faire tout en l'ouvrant sur des études de cancérologie en liaison avec le développement régional d'un pôle de cancérologie. Plus précisément, la thématique centrale de signalisation oestrogénique, se dérive en quatre axes : spermatogenèse, folliculogenèse, effet des polluants environnementaux et interaction oestrogènes - matrice extracellulaire dans les dérégulations de l'endométriose ou du cancer. Chaque axe est placé sous la responsabilité d'un EC ou HU titulaire de l'HDR. La plupart des thèmes sont abordés avec un triple questionnement : fondamental, clinique, agronomique.

- Equipe de Direction :

Le Directeur est M. Pierre Jacques BONNAMY.



- Effectifs de l'unité : (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	12	12
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2,5	1,75
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	8	3
N7: Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	9	8

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global

Il s'agit d'une équipe composée d'enseignant-chercheurs et d'Hospitalo-Universitaires, placée sous la direction d'un Directeur de Recherche CNRS de renommée internationale qui fera valoir ses droits à la retraite en 2012. Cette équipe a acquis une très bonne visibilité dans le domaine de la production et du rôle des oestrogènes dans la reproduction mâle et femelle.

Le projet de l'équipe est porté par un PU de l'équipe qui a été reconnu collégalement en tant que futur Directeur. Il s'articule autour d'une poursuite des thématiques antérieures avec une ouverture sur les pathologies oestrogène- sensibles incluant l'endométriose et la cancérologie. L'exposé oral a clarifié la cohérence et la structuration du projet.

L'équipe dispose, du savoir, du savoir-faire et des moyens technologiques de ses ambitions. Elle devra cependant amplifier l'obtention de contrats et elle sera probablement amenée à réduire le nombre de ses sous-projets. La thématique œstrogène-matrice extracellulaire développée directement par le porteur de l'Unité s'oriente vers des analyses mécanistiques en liaison avec la cancérisation qui devraient donner l'accès à des revues plus généralistes. Il faudra cependant être vigilant pour maintenir la cohérence de l'équipe et son identification dans le domaine de la reproduction.

L'équipe souffre d'une très grande faiblesse en poste de permanents en recherche. La pression très forte des activités d'enseignement ou des activités cliniques pèse lourdement sur l'équipe. L'ouverture de postes IATOS dans cette équipe est fortement souhaitable.



- **Points forts et opportunités :**

- Lisibilité dans le domaine oestrogènes-signalisation oestrogénique et Reproduction chez le mâle et la femelle ;
- Maintien d'une cohérence du projet autour de cette thématique avec ouverture vers la physiopathologie animale et humaine (qualité des gamètes, SOPK, endométriose, cancérologie oestrogéno-sensible) ;
- Interaction scientifique et humaine entre les différents Responsables de projets ;
- Locaux récents et très fonctionnels ;
- Association efficace avec les cliniciens permettant d'obtenir plusieurs PHRC ;
- Pyramide des âges des EC et HU relativement jeune ;
- Tous les EC sont publiants ;
- Bonne implication dans la formation doctorale
- Liaison avec l'INRA ;
- Fort soutien de l'Université ;

- **Points à améliorer et risques :**

- Chercher à publier dans des revues plus généralistes ;
- Resserer les objectifs et prioriser les différents projets en fonction des moyens humains et financiers ;
- Eviter le risque de dichotomisation reproduction / cancérisation ;
- Augmenter les réponses aux appels d'offres de financement sur contrat hors PHRC ;
- Augmenter l'utilisation de technologies innovantes.

- **Recommandations au directeur de l'unité :**

- S'appuyer sur un Comité de Direction pour poursuivre la restructuration scientifique ;
- Mieux s'insérer dans les instances loco-régionales ;
- Mieux mutualiser les financements contractuels.

- **Données de production :**

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	13
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	Sans objet
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	100%
A4 : Nombre d'HDR soutenues	1
A5 : Nombre de thèses soutenues	8



3 • Appréciations détaillées :

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

L'Equipe a une forte orientation thématique dans le domaine de la reproduction et de la toxicologie où elle apporte des données fondamentales pertinentes sur la régulation de la gamétogenèse dans les deux sexes et sur le cross-talk des xénobiotiques et de différentes voies de signalisation. Plusieurs études fondamentales se développent en synergie avec une approche agronomique ou clinique. Au delà de l'aspect descriptif, l'équipe s'attache actuellement à définir la fonctionnalité et la mécanistique fine des processus qu'elle a mis en évidence.

La qualité de la production scientifique de l'Equipe est très honorable. L'Unité publie régulièrement dans les très bonnes revues de spécialité. Elle a publié 93 articles dans des revues à comité de lecture depuis 2006 ce qui est, à l'évidence, une production quantitativement importante d'autant plus que l'immense majorité des chercheurs (12/13) sont des enseignants-chercheurs ou des hospitalo-universitaires. Seulement, une quinzaine de ces articles correspondent à des collaborations individuelles sur des thématiques hors programme de l'Unité. Plus de 20% des articles ont été publiés dans des revues de facteur d'impact supérieur à 3. Rappelons que les facteurs d'impact des revues de reproduction sont particulièrement faibles.

L'équipe a une liaison forte avec l'INRA sur des thématiques bien identifiées pour lesquelles elle développe une recherche translationnelle depuis le modèle rongeur vers les animaux domestiques. La formation initiale d'Ingénieur Agronome du Porteur de Projet d'Equipe pour le prochain contrat quadriennal devrait encore amplifier cette relation.

Les recherches cliniques sont animées par plusieurs HU fortement impliqués dans l'activité scientifique de l'équipe.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement :**

La notoriété internationale de deux membres de l'Equipe sont attestées par 17 invitations à des Congrès à l'étranger et une trentaine en France au cours des 4 dernières années. En outre, ils ont co-organisé deux colloques internationaux et quatre Colloques nationaux.

Le statut d'EA rend l'attractivité de l'équipe peu développée auprès des chercheurs étrangers.

L'Equipe a obtenu deux PHRC, un contrat ARC et cinq contrats associatifs ou industriels. Elle participe à un projet européen.

Une liaison forte et pérenne a été mise en place avec le Brésil et la Pologne, avec, pour le Brésil, l'accueil d'une étudiante en thèse en co-tutelle.

Trois bourses de thèse de la région ont été obtenues.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'unité:**

L'Equipe est formée de 4 groupes développant des approches clairement différenciées sur le même thème. Elle trouve en interne les ressources pour que chaque groupe puisse s'exprimer. Les discussions qui ont suivi les exposés scientifiques ont mis en lumière une forte dynamique interne et une bonne cohésion au sein de cette très grosse équipe. En témoigne le niveau de satisfaction élevé des doctorants et sur leurs conditions de travail et la qualité de leur encadrement.

L'équipe a su s'ouvrir sur des problématiques majeures que sont le cancer et la perturbation endocrinienne.

L'implication des nombreux EC et HU de l'équipe dans l'enseignement et les Responsabilités pédagogiques dans les cursus scientifiques et médicaux est un des points forts de l'Equipe.



- **Appréciation sur le projet :**

Le projet scientifique a une grande pertinence pour répondre à plusieurs questions dans les domaines de connaissance fondamentale, de santé publique et d'application zootechnique. La faisabilité est grande du fait du nombre important de membres permanents de l'Equipe, de leur capacité à attirer et à financer des doctorants et de l'accès à des plateaux techniques du Centre. Il sera cependant nécessaire de mieux définir les programmes prioritaires.

Les moyens financiers non récurrents sont actuellement utilisés par les seuls porteurs de contrats et un effort vers une plus grande mutualisation doit être entrepris.

Cette équipe est une des rares équipes françaises capables de faire progresser significativement les connaissances dans le domaine de la reproduction aussi bien au niveau fondamental (régulations intragonadiques) que clinique (endométriose, SOPK) ou agronomique (infertilité). En outre, l'équipe a su s'ouvrir sur des problématiques majeures que sont le cancer et la perturbation endocrinienne environnementale en développant dans chacun des ces deux thématiques des approches très originales.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
OESTROGÈNES, REPRODUCTION, CANCER (OERCA)	A	A	A	A	A

C1 Qualité scientifique et production

C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement

C3 Gouvernance et vie du laboratoire

C4 Stratégie et projet scientifique



Statistiques de notes globales par domaines scientifiques (État au 06/05/2011)

Sciences du Vivant et Environnement

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2_LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
Total	42	5	20	26	36	59	5	17	29	239
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

* les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences du Vivant et Environnement

- SVE1 Biologie, santé
 - SVE1_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
 - SVE1_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
 - SVE1_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
 - SVE1_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
 - SVE1_LS5 Neurosciences
 - SVE1_LS6 Immunologie, Infectiologie
 - SVE1_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- SVE2 Ecologie, environnement
 - SVE2_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
 - SVE2_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
 - SVE2_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

Caen, le 08/04/2011

La Présidente de l'Université de
Caen Basse-Normandie

à

Monsieur le Directeur
Section des Unités de Recherche
AERES

V/Réf. : Evaluation - S2UR120001211 - de l'unité "Oestrogènes, Reproduction, Cancer (OeReCa)"- 0141408E

Monsieur le Directeur,

L'équipe de direction et les membres de l'unité de recherche Oestrogènes, Reproduction, Cancer ont pris connaissance du rapport d'évaluation de l'AERES et remercient les experts des conseils et des remarques constructives prodigués dans ce rapport. Certaines appellent cependant des commentaires et précisions.

Concernant les points forts et les opportunités :

La lisibilité de l'équipe dans les domaines de la signalisation oestrogénique et de la reproduction sera maintenue et les perspectives de développement en physiopathologie humaine et animale mentionnées dans le projet consolideront cette lisibilité. Les liens naturels qu'entretient l'équipe avec l'INRA seront affirmés au travers de projets à finalité zootechnique pour lesquels des demandes de financements supplémentaires sont actuellement déposées. Par ailleurs, l'unité sera renforcée par le recrutement (en 2011 sur un poste laissé vacant par un départ en retraite) d'un nouveau maître de conférences sur un profil signalisation cellulaire, renforçant ainsi les compétences de l'unité dans ce domaine. Nous espérons aussi la pérennisation, au-delà du 31 décembre 2011, du seul poste de technicien recherche dont disposait l'équipe.

Pour les points à améliorer et les risques :

✓ Chercher à publier dans des revues plus généralistes.

Le confinement des sujets sur les seules problématiques de reproduction est en effet un handicap pour publier dans des revues de biologie cellulaire plus généralistes. Davantage de membres de l'unité devront se consacrer à une recherche moins descriptive et plus mécanistique pour remplir cet objectif. Toutefois, les sujets de physiopathologie humaine que nous avons commencés à développer et qui ont entre autres pour objectif de comprendre les mécanismes moléculaires de dérégulation de la signalisation œstrogénique, montrent que nous avons pris conscience de ce point et que nous souhaitons améliorer nos performances dans ce domaine.

- ✓ Resserrer les objectifs et prioriser les différents projets en fonction des moyens humains et financiers.

Un certain nombre de projets plus appliqués ont par nature une durée transitoire et ne seront pas maintenus sur toute la durée du prochain quinquennal. Nous nous efforcerons de maintenir un équilibre entre recherche fondamentale, hélas peu subventionnée, et recherche appliquée (clinique, zootechnique) plus propice à un financement externe. La hiérarchisation des différents projets à mener à terme sera une des missions du futur comité de direction (voir ci-dessous).

- ✓ Eviter le risque de dichotomie reproduction/cancérisation.

L'ajout d'une thématique cancer aux thématiques actuellement développées par l'unité ne doit pas être perçue comme un risque de coupure de l'équipe en deux entités distinctes. Elle doit être considérée comme une source importante de données sur les dérégulations cellulaires dont un certain nombre pourront alimenter directement la recherche sur les cellules gonadiques. Ainsi, une large part des avancées significatives sur la signalisation oestrogénique a été initialement obtenue sur des cellules tumorales.

- ✓ Augmenter les réponses aux appels d'offres de financement sur contrat hors PHRC.

Ce point a d'ores et déjà été considéré par l'unité comme en témoignent les demandes suivantes actuellement déposées :

- Crédits incitatifs phase 2011-INRA : "soutien de projets bottom-up sur appel d'offres" **Implication des polymorphismes du récepteur de la FSH et du récepteur alpha de l'estradiol dans la réponse à la stimulation ovarienne chez la vache.**(20 000 €). Dépôt d'une enveloppe SOLEAU sur ce projet en vue d'un brevet
- ANR JCJC (Jeunes Chercheurs Jeunes Chercheuses) déposée en janvier 2011 : **ESTROSPERM : rôle des estrogènes dans la spermiogenèse et la qualité du gamète chez le mâle** (180 000 €)
- Projet COST (Comité d'orientation scientifique et Technique) : **Qualisperm** (10 500€) en collaboration avec la Jumenterie du Pin, Institut Français du Cheval et de l'Equitation) déposé en décembre 2010.
- PNRPE (programme national de recherche « perturbateurs endocriniens ») : **Direct assessment of the toxicity of low doses of bisphenol A alone or in mixture on human male germ cells** (responsable : P. Fénichel, projet collaboratif de 150 000€ sur 3 unités de recherche)
- Institut National du Cancer : **Dissection moléculaire des voies de signalisation régulées par le produit du gène suppresseur de tumeurs RASSF1A : Analyse phénotypique de l'interactome par une approche ciblée.** (responsable : G. Zalzman, projet collaboratif de 650 000 € sur 4 ans et 6 Unités de recherche)

Ces demandes de financement sont en outre complétées par 5 demandes de financement de thèse (1 MRT, 1 100% région Basse-Normandie, 3 co-financées région)

Concernant les **recommandations au directeur de l'Unité** :

- ✓ S'appuyer sur un comité de direction pour poursuivre la restructuration scientifique.

Les décisions concernant les orientations thématiques de l'unité ont jusqu'à présent été prises de manière collégiale en raison de la taille réduite de l'équipe. Cependant, dès la fin du présent quadriennal, un comité de direction, représentatif des différentes sensibilités

présentes au sein de l'UR sera constitué afin de définir les politiques scientifiques, de financement ainsi que de mutualisation des crédits.

✓ Mieux s'insérer dans les instances loco-régionales.

Ce point est effectivement une faiblesse importante de l'équipe, bien qu'un des membres de l'unité soit présent dans le Conseil d'administration de l'UCBN. Une plus grande insertion dans les instances locales universitaires ne sera possible que lors des nouvelles élections pour les conseils centraux (2012). Le futur directeur de l'unité est d'ores et déjà membre du conseil d'administration de l'Institut de Biologie Fondamentale et Appliquée.

✓ Mieux mutualiser les financements contractuels.

Ce point essentiel pour le soutien aux recherches émergentes ou moins « pourvoyeuses » de financement dans l'équipe est actuellement en cours de discussion et sera finalisé au début du prochain quinquennal.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de notre considération distinguée.

La Présidente de l'Université
de Caen Basse-Normandie,



Josette TRAVERT