



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Récepteurs Stéroïdiens, Physiopathologie

Endocrinienne et Métabolique

HORMENDO

Sous tutelle des établissements et
organismes :

Institut National de la Santé Et de la Recherche

Médicale - INSERM

Université Paris-Sud



Décembre 2013



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. François PRALONG, président 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 :	Récepteurs Stéroïdiens, Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique
Acronyme de l'unité :	HORMENDO
Label demandé :	UMR-S
N° actuel :	UMR-S 693
Nom du directeur (2013-2014) :	M. Marc LOMBES
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M. Marc LOMBES

Membres du comité d'experts

Président : M. François PRALONG, Université de Lausanne, Suisse

Experts : M. Serge BOTTARI, Université de Grenoble
(représentant des CSS INSERM)

M. Daniel METZGER, Université de Strasbourg

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Christian DANI

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Jacques BITTOUN, Université Paris-Sud

M^{me} Chantal LASSERRE, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

L'unité U693 a été créée en 2005 et est hébergée depuis sa création au sein de la Faculté de Médecine Paris-Sud sur le campus de l'hôpital Bicêtre.

Équipe de direction

L'unité est dirigée par M. Marc LOMBES.

Nomenclature AERES :

SVE1_LS4

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	10	10
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	7	8
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	1	1
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	1	1
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
TOTAL N1 à N6	19	20

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	8	8
Thèses soutenues	8	4
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	1	2
Nombre d'HDR soutenues		2
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	8	10



2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

Les travaux de cette unité, active en recherche aussi bien clinique et translationnelle que fondamentale, portent sur la signalisation par les récepteurs aux hormones stéroïdiennes, sur la fonction de la prolactine dans le métabolisme et la différenciation adipocytaire, ainsi que sur la physiologie et la physiopathologie des axes hypophysaires somatotrophe et gonadotrophe.

L'activité de recherche clinique et translationnelle représente le point le plus fort de l'activité de l'unité, lui assurant une visibilité et une renommée internationales de tout premier plan. Cette visibilité résonne avec l'excellente expertise du laboratoire de génétique moléculaire du CHU, qui fournit une base technologique solide aux études de cohortes de patients présentant des maladies endocriniennes rares (hypogonadismes hypogonadotropes, acromégalie).

La recherche fondamentale, de très bon niveau et solide, souffre d'une certaine dispersion liée à la multiplication des projets. Elle pourrait ainsi bénéficier d'un recentrage thématique et d'une restructuration visant à améliorer les synergies entre les différents projets, et avec les points forts identifiés en clinique.

Points forts et possibilités liées au contexte

La recherche clinique et translationnelle est d'excellente qualité, dont il est prévisible qu'elle va encore se développer vu l'environnement extrêmement favorable aussi bien en termes de compétences en clinique et en génétique moléculaire qu'en termes d'infrastructures existantes ou futures (construction d'un nouveau bâtiment de recherche à l'horizon 2016).

Le comité d'experts a noté une excellente cohésion humaine au sein de l'équipe, qui explique que la relation fonctionnelle, souvent difficile entre investigateurs cliniques et chercheurs fondamentaux, est exceptionnelle dans cette unité.

Un autre point fort est le renforcement prévisible du pôle d'endocrinologie clinique par l'arrivée récente de l'Endocrinologie pédiatrique sur le site hospitalo-universitaire.

La mutualisation des plateformes techniques est excellente, justifiant entièrement la demande en cours de création d'unité Mixte de Service.

Points faibles et risques liés au contexte

Il y a une dissociation entre certaines thématiques fondamentales constituant un point fort de développement, la recherche clinique et les possibilités de développements translationnels.

Le comité d'experts a noté l'existence d'une certaine inadéquation entre le nombre de projets et les moyens humains et financiers à disposition. Il y a un manque persistant de personnel technique, induisant une répartition des tâches sous-optimale au sein du personnel de recherche.

L'activité de publication des chercheurs est hétérogène au sein de l'équipe.

Recommandations

Au vu de l'excellence des projets en cours et projetés, le comité d'experts recommande :

- de formaliser une stratégie de recherche de nouveaux financements par projet ;
- de poursuivre et développer les activités de recherche translationnelle résonnant autour des cohortes de patients existant au sein du Service d'Endocrinologie adulte ;
- de recentrer les thématiques, en particulier au niveau des projets de recherche fondamentale, afin d'augmenter la visibilité ;



- de renforcer les interactions entre recherche clinique et fondamentale ;
- de mieux définir les projets des chercheurs ayant rejoint l'unité très récemment ;
- d'entamer une réflexion sur l'avenir de l'unité au terme du prochain contrat, compte tenu de l'âge des séniors.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Au cours de la période de financement écoulée, les travaux de l'équipe ont donné lieu à un nombre appréciable de publications : 80 publications avec un membre de l'équipe en premier et/ou en dernier signataire dans des revues spécialisées (Pituitary, Pediatrics Res., Clin Pharmacol.), ainsi que dans les meilleures revues généralistes (New Engl J Med., Lancet Infect Dis., J Clin Endocrinol Metab.). Les différents membres de l'équipe ont également participé à de nombreux travaux en collaboration : environ 80 publications sont rapportées dans divers journaux comme N Engl J Med., Cell Metabolism, Am J Hum Genet., Diabète, Plos Genet.

La recherche translationnelle sur l'axe gonadotrope est très originale, tirant le meilleur parti de la cohorte de patients avec hypogonadisme hypogonadotrope conduite au sein du Service d'Endocrinologie et Maladies de la Reproduction. Cette recherche, qui utilise des approches génétiques modernes disponibles au sein de l'unité, a permis des avancées très importantes pour la compréhension de la physiologie des neurones à GnRH et de l'axe neuroendocrinien de la reproduction chez l'humain. Ces avancées confèrent à l'unité une visibilité et une notoriété exceptionnelles, avec un excellent bilan de publications scientifiques pour cet axe.

Le projet de recherche sur la signalisation par le récepteur aux minéralocorticoïdes constitue également un point fort de l'unité, présentant une grande cohérence interne. Les résultats récents concernant l'expression du récepteur aux minéralocorticoïdes durant la période néonatale ont permis de développer une nouvelle voie de recherche intéressante, avec des développements translationnels possibles en néonatalogie et en endocrinologie pédiatrique.

Les autres projets fondamentaux de l'unité, de très bonne qualité, sont un peu moins bien structurés par rapport au projet global, tout en adoptant des approches souvent très novatrices. Les études concernant la tumorigenèse hypophysaire par exemple proposent d'utiliser différents modèles d'animaux transgéniques pour élucider les voies de signalisation impliquées. Ce projet en particulier est très ambitieux, et résonne particulièrement bien avec les études menées sur la cohorte de patients acromégales du Service Clinique.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'unité a une excellente attractivité internationale au niveau clinique, et une très bonne attractivité nationale pour la recherche fondamentale. Les projets sous-tendus par les cohortes de patients présentant des maladies endocriniennes rares sont portés par des leaders incontestés du domaine au niveau international, qui ont une présence et une visibilité exceptionnelles.

Cette attractivité est bien illustrée par la participation active de plusieurs investigateurs de l'unité à de très nombreux congrès internationaux, ainsi qu'à de très nombreux réseaux scientifiques nationaux et internationaux. L'excellente expertise autour des récepteurs stéroïdiens est également un facteur d'attraction important pour l'unité.

C'est ainsi que deux recrutements de qualité ont pu être finalisés durant la période écoulée, et il est d'ores et déjà prévu que l'équipe soit encore renforcée par l'arrivée d'une troisième personne en 2015. D'autre part, 5 étudiants étrangers ont effectué ou effectuent en ce moment leur travail de recherche (2 travaux de Master et 3 travaux de thèses) au sein de l'unité.

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

Plusieurs membres de l'unité siègent au sein de comités éditoriaux prestigieux des meilleures revues scientifiques internationales du domaine (JCEM, Mol Cell Endo., Endocrinology). Ils participent en outre collectivement à un très grand nombre de conseils scientifiques et de conseils d'école au niveau national. Finalement, plusieurs membres de l'unité ont participé à 5 contrats ANR actifs, ainsi que sept contrats PHRC, qui représentent un bon témoignage de leur activité au sein de réseaux de recherche nationaux.

Plusieurs membres de l'unité, notamment sur le versant clinique, ont également une exposition importante aux médias grand public, participant par là-même à la diffusion des connaissances au sein de la Société civile.

L'unité a également un bon historique de contrats de collaboration avec des laboratoires ou autres partenaires industriels, qui ont permis plusieurs développements en recherche fondamentale. Par exemple, la découverte et la caractérisation d'un nouvel antagoniste du récepteur à la progestérone a abouti au dépôt d'un brevet, et suscité



l'ouverture d'un nouveau champ de recherche dans le cancer du sein. Cette découverte constitue ainsi un aspect très innovant de la recherche développée autour des récepteurs aux hormones stéroïdiennes. Ce développement est actuellement soutenu par un partenariat avec l'industrie.

De manière similaire, certains développements concernant de nouveaux antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes sont actuellement soutenus financièrement par une grande firme pharmaceutique active dans le domaine.

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

La structuration en une unité unique permet des interactions directes entre cliniciens et chercheurs, et favorise les aller/retours entre recherche clinique et fondamentale. La mutualisation des plateaux techniques est particulièrement efficace au sein de l'unité et justifie pleinement la demande de création (en cours) d'une unité mixte de service.

L'organisation de l'unité a pour objectif de faciliter les synergies entre ses membres et les différents projets et le laboratoire peut compter sur la participation très active de tous les praticiens hospitaliers aux activités communes (séminaires, « progress reports » etc...). Pour ce faire, l'unité dispose de locaux actuellement bien adaptés en termes de surface. La possibilité d'un déménagement au sein d'un nouveau bâtiment de recherche, sur le même campus, à l'horizon 2016, représente également un atout pour les développements prévus.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Huit thèses ont été soutenues avec succès au cours de la période écoulée, et huit autres thèses sont actuellement en cours au sein de l'unité. Quatorze d'entre elles l'ont été au sein de l'ED 419 "Signalisation et réseaux intégratifs en biologie", alors que deux d'entre elles l'ont été au sein de l'ED "Physiologie et Physiopathologie", Université Paris 6 "Pierre et Marie Curie" et de l'ED "Physiologie et Physiopathologie" Université Paris-Diderot.

L'entretien à huis clos avec les doctorants a permis au comité d'experts de confirmer l'excellent niveau de l'encadrement fourni, tant durant la thèse qu'après la fin de celle-ci puisque tous les candidats ayant terminé leur thèse ont été accompagnés dans leur recherche de poste de post-doc. Plusieurs personnes ayant accompli leur thèse au sein de l'unité sont actuellement de retour après leur post-doc, témoignant à nouveau de l'excellente attractivité de l'unité et de la capacité des chercheurs à motiver les plus jeunes en début de carrière.

Les membres de l'unité sont très fortement impliqués également au niveau des Master, aussi bien M1 que M2. Il s'agit du Master Biologie Santé (Paris Sud) et du Master Biologie Cellulaire, Physiologie, Physiopathologie (BCPP) (Paris 7 et 5). La participation de l'unité à ces programmes de mastère se fait aussi bien dans l'enseignement proprement dit que dans leur gestion.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet proposé par l'unité pour le prochain quinquennat représente une suite logique et cohérente avec les réalisations récentes de cette équipe. Il est structuré autour de deux thématiques porteuses:

Récepteurs stéroïdiens et co-régulateurs transcriptionnels

Reproduction et régulation hormonale de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique

Ce projet repose sur des expertises bien établies au sein de l'unité, et comporte certains développements particulièrement prometteurs, comme l'étude de l'expression du récepteur aux minéralocorticoïdes chez des nouveau-nés et durant la première année de vie. La poursuite et le développement des projets de recherche clinique centrés sur les cohortes de patients existant au sein du Service d'Endocrinologie et maladies de la reproduction représentent un atout de premier ordre du projet à 5 ans de l'unité. Ces projets sont excellents, et les développements envisagés particulièrement porteurs. Un très bon exemple de la capacité de cette unité à innover est le nouveau développement d'un projet centré sur l'étude des mécanismes moléculaires des pathologies gonadiques.

Dans ce contexte, l'étude des mécanismes de la tumorigenèse hypophysaire à partir de modèles génétiques chez la souris, qui résonne particulièrement bien avec la cohorte de malades avec pathologie hypophysaire, constitue également un développement très original. Il comporte, tout comme le projet concernant l'expression des récepteurs aux minéralocorticoïdes dans les premiers mois de la vie, une prise de risque calculée qui repose sur une expertise certaine.



On regrettera toutefois une certaine inadéquation existant entre le nombre de projets de développement et les moyens humains et financiers disponibles ou prévisibles. On relève malgré tout la volonté de la direction de l'unité de développer une nouvelle stratégie de financement par projet. Les conséquences d'une telle politique de financement sont également bien réalisées par la direction, qui indique pouvoir surseoir ou même renoncer, le cas échéant, à un projet non financé ou mal doté en termes de personnels.

Ce projet à 5 ans est prometteur et a toutes les chances de permettre à cette unité de poursuivre sur la voie du succès qui a été le sien au cours de la période écoulée, notamment en raison de l'excellente articulation existant entre investigateurs cliniques et biologistes généticiens. Cette articulation représente un des atouts majeurs de l'unité.

4 • Déroulement de la visite

Date de la visite :

Début : Mardi 17 décembre 2013 à 08h00

Fin : Mardi 17 décembre 2013 à 16h00

Lieu de la visite :

Institution : Inserm UMR-S 693

Adresse : Faculté de Médecine, 63 rue Gabriel Péri,
94276 Le Kremlin Bicêtre

Déroulement ou programme de visite

08h00	Arrivée du comité d'experts. Huit-clos avec présentation de l'AERES au comité d'experts par le Délégué Scientifique (DS).
08h10	Devant l'unité, présentation du comité d'experts.
08h15	Présentation de l'unité par le directeur, bilan et projet. Discussion (en séance plénière)
08h45	Présentations scientifiques, bilan et projets, avec discussion.
11h15	Pause. Discussion avec l'unité.
11h30	Rencontre avec les représentants des organismes. Auditoire : membres du comité d'experts et Délégué Scientifique AERES. Session de rencontre avec le personnel permanent et non permanent.
12h00	Rencontre avec les ITA titulaires et CDD. Rencontre avec les doctorants et post-doctorants. Rencontre avec les chercheurs et enseignants-chercheurs titulaires. Auditoire : comité d'experts, représentant Inserm, Délégué Scientifique de l'agence.
13h30	Déjeuner avec l'unité (buffet)
14h00	M. Marc LOMBES est auditionné par le comité d'experts à huis-clos.
15h15	Réunion du comité d'experts à huis-clos.
16h15	Départ du comité d'experts.

Points particuliers à mentionner :

Aucun représentant du CNU et de l'École Doctorale n° 419 contactés n'était disponible le jour de la visite.



5 • Observations générales des tutelles

Le Président de l'Université Paris-Sud

à

Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de recherche
AERES
20, rue Vivienne
75002 Paris

Orsay, le 17 mars 2014

N/Réf. : 51/14/JB/LM/AL

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S2PUR150007964

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le 24 février dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche - Signalisation hormonale, Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique - N° S2PUR150007964, et je vous en remercie.

L'université se réjouit de l'appréciation portée par le Comité sur cette unité et prend bonne note de ses suggestions.

Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de Monsieur Marc LOMBES, Directeur de l'unité de recherche.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma sincère considération.


Jacques BITOUN
Président
PRÉSIDENCE
Bâtiment 300
91405 ORSAY cedex



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Inserm, Unité 693

Récepteurs Stéroïdiens, Physiopathologie
Endocrinienne et Métabolique

Directeur : Marc Lombès

Réponses au Rapport d'évaluation établi par l'AERES suite à la visite de l'Unité de Recherche UMR-S 693 du 17 Décembre 2013 (Mars 2014)

Observations générales

Nous tenons à remercier vivement le Comité de visite de l'Aeres qui a veillé à un déroulement très satisfaisant de la journée et s'est avéré très attentif aux exposés et entretiens avec les membres de l'unité. En réponse au rapport très enthousiaste du comité, nous souhaitons cependant apporter quelques réponses et compléments d'informations.

Nous apprécions que le Comité ait relevé des points très positifs comme l'activité de recherche fondamentale, clinique et translationnelle qualifiée d'excellente, notre visibilité internationale, l'exceptionnelle cohésion humaine de l'unité, le renforcement du pôle d'endocrinologie sur le campus de Bicêtre et notre parfaite intégration dans la demande de création d'une unité mixte de service.

Le Comité a très justement noté et apprécié la transversalité et l'excellence des projets développés dans les grands axes de notre stratégie scientifique. Nous sommes bien sûr conscients de la diversité de programmes, mais ceux-ci gardent toute leur cohérence scientifique dans la mesure où ils restent centrés autour de la signalisation hormonale et l'implication en physiopathologie endocrinienne humaine. Nous rappelons que chaque projet en cours ou projeté est soutenu par un financement pour répondre à la formalisation de la stratégie de recherche.

L'inadéquation notée par le Comité entre le nombre de projets et le manque de moyens financiers et humains n'a pas empêché notre production scientifique de rester de très bon niveau. Elle s'est encore renforcée, depuis la visite du comité, par la publication de plusieurs articles de qualité (J Mol Cell Biol, J Am Soc Nephrol, J Neurosci, Endocr Rev,...).

Nous sommes évidemment les premiers à regretter la faiblesse de moyens en termes d'ITA et espérons fortement que nos tutelles seront sensibles aux recommandations de ce rapport. Dans ce contexte, malgré nos demandes répétées à l'Inserm depuis notre création et le manque d'aide technique manifeste (1 seul ingénieur pour 6 Chercheurs Inserm), l'affectation de F. Magnin (TCE) qui souhaite rejoindre l'unité avec l'arrivée de son équipe, est toujours en suspens. Par ailleurs, le soutien de l'université en termes

INSERM U693 - Faculté de Médecine Paris Sud
63 rue Gabriel Péri, 94276 Le Kremlin-Bicêtre Cedex
FRANCE
Tél.: 33 (0)1 49 59 67 09
Fax : 33 (0)1 49 59 67 32
E-mail: marc.lombes@u-psud.fr
<http://www.unites.inserm.fr/site/u693/>

d'IATOS est également tragiquement faible (½ personnel laverie pour 10 enseignants-chercheurs universitaires sans compter les chercheurs statutaires).

Il ne nous semble pas exact d'indiquer, dans les « Points particuliers à mentionner », en toute fin de document, qu' « Aucun représentant du CNU et de l'Ecole Doctorale n°419 contactés n'était disponible le jour de la visite ». La vérité est que deux membres du comité de visite (Anne Barlier, experte et Sophie Christin-Maitre, nommée par Antoine Tabarin, président du CNU d'Endocrinologie) ont été récusés deux jours seulement avant la visite de l'unité alors que la composition de ce comité avait été validée plusieurs mois auparavant. Nous pensons que ni les personnes désignées, ni le Président du CNU n'apprécieraient voir ainsi mise en question leur « sérieux » alors qu'ils avaient pris toutes leurs dispositions pour se rendre à cette visite.

En conclusion, nous remercions le comité pour le rapport très positif du bilan et du projet de notre laboratoire. Comme il a été suggéré, nous entamons dès à présent une réflexion sur l'avenir de notre unité de recherche au terme du prochain quinquennat afin de permettre la poursuite du rayonnement de l'endocrinologie.



Marc LOMBES