

RAPPORT D'ÉVALUATION DE L'UNITÉ

Physendo - Physiologie et physiopathologie
endocriniennes

SOUS TUTELLE DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES :

Université Paris - Saclay,

Institut national de la santé et de la recherche
médicale - Inserm

CAMPAGNE D'ÉVALUATION 2024-2025
VAGUE E

Rapport publié le 15/04/2025



Au nom du comité d'experts :

Anouar Youssef, président du comité

Pour le Hcéres :

Coralie Chevalier, présidente

En application des articles R. 114-15 et R. 114-10 du code de la recherche, les rapports d'évaluation établis par les comités d'experts sont signés par les présidents de ces comités et contresignés par le président du Hcéres.

Pour faciliter la lecture du document, les noms employés dans ce rapport pour désigner des fonctions, des métiers ou des responsabilités (expert, chercheur, enseignant-chercheur, professeur, maître de conférences, ingénieur, technicien, directeur, doctorant, etc.) le sont au sens générique et ont une valeur neutre.

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. Les données chiffrées de ce rapport sont les données certifiées exactes extraites des fichiers déposés par la tutelle au nom de l'unité.

MEMBRES DU COMITÉ D'EXPERTS

Président :	M. Youssef Anouar, Institut national de la santé et de la recherche médicale – Inserm, Mont-Saint-Aignan
	Mme Blandine Cherifi, UBx - Université de Bordeaux (représentante du CNU)
Experts :	M. Olivier Lahuna, Inserm, Paris (représentant des CSS Inserm)
	Mme Stéphanie Venteo, Inserm, Montpellier (représentant du personnel d'appui à la recherche)

REPRÉSENTANTE DU HCÉRES

Mme Sophie Ezine

REPRÉSENTANTS DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES TUTELLES DE L'UNITÉ DE RECHERCHE

Mme Chantal Boulanger, Inserm
M. Philippe Areths, Inserm
M. Xavier Mariette, Université Paris - Saclay

CARACTÉRISATION DE L'UNITÉ

- Nom : Physiologie et physiopathologie endocriniennes
- Acronyme : Physendo
- Label et numéro : UMR-S 1185
- Composition de l'équipe de direction : M. Peter Kamenicky directeur

PANELS SCIENTIFIQUES DE L'UNITÉ

SVE Sciences du vivant et environnement
SVE6 Physiologie et physiopathologie humaine, vieillissement

THÉMATIQUES DE L'UNITÉ

L'unité UMR-S 1185 : «Endocrine Physiology and Pathophysiology» (Physendo) est une unité monoéquipe qui comprend trois axes de recherche.

L'axe 1 porté par le Directeur d'Unité Peter Kamenicky est consacré à des recherches de génétique et épigénétique des maladies de la surrénale et de l'hypophyse.

Les thèmes de recherche portent sur :

- l'identification de mutations du gène KDM1A responsables de l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales dépendantes de GIP,
- le rôle de KDM1A dans les adénomes hypophysaires somatotropes issus de patients acromégales,
- les mécanismes d'invasion du sinus caverneux par des adénomes de l'hypophyse et leur possible traitement.

L'axe 2 porté par Isabelle Beau porte sur la physiopathologie des gonades

Les thèmes de recherche portent sur :

- la caractérisation des défauts moléculaires conduisant à l'hypogonadisme hypogonadotrope dans le cas du syndrome de Kallman et de celui congénital.
- la caractérisation des défauts moléculaires conduisant à l'insuffisance ovarienne primitive.

L'axe 3 porté par Say Viengchareun porte sur la physiopathologie des voies de signalisation des corticostéroïdes, du fœtus à l'adulte.

Les thèmes de recherche portent sur :

- Mécanismes d'action du récepteur aux minéralocorticoïdes (MR)
- Régulation post-transcriptionnelle de l'expression du MR par des microARNs
- Régulation de l'expression du MR durant la période périnatale
- Perte de sels chez les prématurés et lors d'une hyperplasie congénitale des surrénales

HISTORIQUE ET LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE DE L'UNITÉ

L'unité UMR-S 1185 (**Physiologie and Pathophysiopathologie endocrinienne**) est située dans le campus **de l'école de médecine de l'université Paris-sud situé à l'hôpital Bicêtre, qui deviendra par la suite** l'école médicale de l'université Paris-Saclay.

Elle provient de l'**unité Inserm U693** (Récepteurs stéroïdiens : physiopathologie endocrinienne et métabolique) **fondée par Marc Lombès en 2005 à l'hôpital Bicêtre** et renouvelée en 2010. En 2015, cette unité devient l'UMR-S 1185 ("Signalisation hormonale, endocrinienne et physiopathologie métabolique). Marc Lombès assure la direction de 2005 à 2020 et **Peter Kamenicky assure sa direction depuis 2020.**

ENVIRONNEMENT DE RECHERCHE DE L'UNITÉ

L'unité UMR-S 1185 fait partie de l'UMS 44 (Unité Mixte de Service 44/Institut Biomédical du Val de Bièvre, iBVB) résultant de la fusion des UMS 32 et 33 en 2020. L'UMS 44 comprend six unités de recherche localisées dans un nouveau bâtiment consacrés à la recherche translationnelle à l'hôpital de Bicêtre (~200 personnes) et quatre unités de recherche à l'hôpital Paul Brousse (~200 personnes). Elle fait aussi partie du consortium Healthi (Paris-Saclay Institute for Health and Innovative Therapeutics) réunissant 58 laboratoires comprenant 144 équipes de recherche travaillant sur la santé humaine. Depuis sa création, l'UMR-S 1185 a développé une forte synergie avec l'hôpital de Bicêtre. De nombreux cliniciens appartenant au Département d'«Endocrinologie et Métabolisme» (dirigé par Jacques Young depuis 2023) sont inscrits au profil de l'unité et effectuent des recherches dans ce cadre. De plus, l'UMR-S 1185 bénéficie de cohortes phénotypées de patients atteints d'adénomes hypophysaires et d'hypogonadisme hypogonadotrope établies par le Département d'«Endocrinologie et Métabolisme». Elle a développé un partenariat de longue durée avec le département de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie (anciennement dirigé par Anne Guiochon-Mantel et depuis 2023 par

Jérôme Bouligand) qui lui permet de développer des projets utilisant les dernières innovations technologiques (séquençage NGS ; spectrométrie de masse LC-MS/MS). L'UMR-S 1185 a aussi développé une forte synergie avec l'hôpital pédiatrique Robert Debré par l'intermédiaire de Laetitia Martinerie (PU-PH) qui assure une partie de ses activités de recherche fondamentale/clinique dans l'unité et a été appelée par Peter Kamenicky à coordonner l'axe 3 de l'unité avec Say Viengchareun pour le prochain mandat. L'UMR-S 1185 a établi une collaboration avec le département de néonatalogie de l'hôpital de Poissy avec la présence de Pascal Boileau sur le profil de l'unité et une autre avec le laboratoire de médecine de la reproduction et de préservation de la fertilité et biologie de la reproduction Cecos de l'hôpital Antoine-Béclère (Charlotte Sonigo). Plusieurs membres de l'unité coordonnent à l'échelon national ou Européen des Centre de Référence des Maladies rares (CRM) : centres de référence des maladies rares de l'hypophyse (HYPO), European center for endocrine diseases (ENDO-ERN), centre de référence pour le développement des organes génitaux du fœtus à l'adulte. En 2024, un membre de l'unité a été nommé responsable du quatrième plan national pour les maladies rares (PNMR4) mis en place par le ministère de la santé et de la recherche.

EFFECTIFS DE L'UNITÉ : en personnes physiques au 31/12/2023

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	7
Maîtres de conférences et assimilés	5
Directeurs de recherche et assimilés	0
Chargés de recherche et assimilés	1
Personnels d'appui à la recherche	8
Sous-total personnels permanents en activité	21
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	0
Personnels d'appui non permanents	0
Post-doctorants	0
Doctorants	4
Sous-total personnels non permanents en activité	4
Total personnels	25

RÉPARTITION DES PERMANENTS DE L'UNITÉ PAR EMPLOYEUR : en personnes physiques au 31/12/2023. Les employeurs non tutelles sont regroupés sous l'intitulé « autres ».

Nom de l'employeur	EC	C	PAR
U PARIS SACLAY	10	0	1
INSERM	0	1	5
AUTRES	2	0	2
Total personnels	12	1	8

AVIS GLOBAL

L'unité Physendo (U1185) est une unité mixte Inserm-Université Paris-Saclay qui a été créée en 2015 et dont la direction a été reprise par P. Kamenicky en 2020. Les principaux thèmes de recherche développés sont centrés sur la compréhension de la physiopathologie de maladies endocrines et la signalisation hormonale. L'Unité est organisée en trois axes : l'axe 1 est consacré à des recherches de génétique et épigénétique des maladies de la surrénale et de l'hypophyse, l'axe 2 porte sur la physiopathologie des gonades et l'axe 3 porte sur la physiopathologie des voies de signalisation des corticostéroïdes, du fœtus à l'adulte. L'unité est bien intégrée dans son environnement local et dispose des moyens techniques importants regroupés au sein de l'UMS44.

La production scientifique globale est excellente avec 235 articles de recherche clinique dont 135 en PDC et 50 articles de recherche fondamentale/translationnelle dont 22 en PDC : Lancet Diabetes Endocrinol, Lancet, Faseb J, Genet Med, JCEM, Hum Mut... Les chercheurs de l'Unité ont notamment identifié un gène (KDM1A) responsable de l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales dépendante de GIP (glucose dependent insulinotropic peptide) ; l'altération de gènes de l'autophagie responsables de la déplétion des follicules ovariens et de l'infertilité, et les effets de miRNA sur l'expression et la sensibilité aux hormones stéroïdes surrénales contrôlant la pression artérielle. Les trois axes devront se renforcer par le recrutement de postdoctorants et chercheurs EPST afin de pouvoir développer une recherche d'amont de qualité.

L'attractivité de l'Unité est très bonne avec une forte implication dans l'animation de la recherche en Endocrinologie au niveau national (CSS3, IT PMN, membre du comité d'organisation du congrès SFE 2027,...) et européen (appartenance à la société européenne d'endocrinologie, ESE ; éditeur associé à Endocrine,...). Les chercheurs de l'Unité ont obtenu en tant que porteurs trois ANR (Inte-Gral, Perimire, Epi-Nephros), deux AMP de l'agence de biomédecine et trois allocations de recherche de la Société française d'Endocrinologie. L'Unité a connu plusieurs départs à la retraite, mais aussi des recrutements (2 MCUPH, 2 PUPH, 1 Ing UnivPS). Toutefois, l'attractivité et la visibilité internationale de l'Unité sont à améliorer par l'obtention de contrats EU/internationaux et l'accueil de jeunes chercheurs et des postdoctorants. Compte tenu du nombre important d'HDR (18), une attention particulière devra être apportée à l'accueil de doctorants dont le nombre (3) est en forte baisse suite à la soutenance de huit thèses au cours de la période d'évaluation.

La valorisation est très bonne : L'Unité a déposé un brevet pour protéger la découverte du rôle de KDM1A dans les maladies endocrines. Les membres de l'Unité ont une forte interaction avec les médias (interviews, tribunes, etc.) et la société (accueil de jeunes, journées de sensibilisation, etc.). Le comité encourage les chercheurs à prendre davantage d'actions pour valoriser la recherche translationnelle effectuée dans l'Unité.

En conclusion : cette Unité de recherche en Endocrinologie poursuit sa restructuration avec d'ores et déjà certains excellents résultats qui doivent être davantage valorisés par des contrats européens et industriels et en attirant de jeunes chercheurs de talent pour pérenniser les acquis.

ÉVALUATION DÉTAILLÉE DE L'UNITÉ

A - PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Recommandations : production scientifique & activités

"L'unité est encouragée à mettre en place différentes stratégies afin d'attirer de jeunes chercheurs permanents". La recherche translationnelle pourra s'accompagner de dépôt de brevets."

L'unité n'a pas réussi à augmenter le nombre de chercheurs permanents malgré les efforts déployés (sites Internet, conférences, prise de contact avec des chercheurs titulaires). La découverte de KDM1A a mené au dépôt d'un brevet international en 2022 sur son utilisation pour le diagnostic de maladies endocriniennes. Le DU cherche à repositionner des inhibiteurs de KDM1A utilisés dans le traitement de cancers du sang vers le traitement de cas de diabète de type 2 où les agonistes du récepteur GLP-1 sont inefficaces, ou en complément des agonistes GLP1 divalents ou trivalents. Un accord de licence a été signé avec Millipore-Merck/Inserm Transfert pour la commercialisation d'une lignée d'adipocytes.

Recommandations : organisation et vie de l'Unité

"La vie de l'unité ainsi que ses interactions avec les nouvelles unités devront faire l'objet d'attentions pendant et après le déménagement dans les nouveaux locaux en 2020. Le changement de directeur pourrait aussi affecter le fonctionnement des trois axes de l'équipe."

Le déménagement a été bien accueilli vu la modernité des locaux. Le changement de DU s'est bien passé, le DU ayant veillé à ce que les échanges entre groupes soient aussi riches qu'avant en poursuivant les séminaires mensuels avec des conférenciers invités et des présentations formelles des projets en cours. Des « journal club » mensuels ont été organisés avec les membres des deux autres unités. L'interaction avec les deux autres unités s'est aussi concrétisée par la mise en place de deux collaborations avec obtention de deux ANR. Pour l'axe 2, le leadership d'Isabelle Beau se concrétise par la coordination des demandes de financements, l'animation des réunions de groupe et la supervision d'étudiants avec les cliniciens.

Recommandations : Stratégie scientifique et projets

"L'ajout de nouveaux projets dans les axes thématiques fait qu'il sera important de s'assurer du bon déroulement des objectifs scientifiques prédéfinis."

Le DU a trouvé les financements et les personnes pour développer ses projets. Il a recruté une ingénieure d'étude (Perrot J, univ. Paris-Saclay). Elle travaillera sur des projets concernant la régulation épigénétique des GIP-R, LH/CG-R, MR/GR. Le projet Génétique & Epigénétique des lésions de l'hypophyse & de la surrénale porté par le DU a été financé par l'ANR de 2018 (ANR-18-CE14-0021) et a donné lieu à une publication (Chasseloup et al, Lancet Diabetes Endocrinol 2021) et à un brevet international. La suite du projet est financée par l'ANR de 2023-2027 (Epi-nephros). Pour ce projet, le DU a recruté une post-doctorante (Chasseloup F) qui travaillera avec une ingénieure de recherche. Les autres projets ont été dans la continuité de l'activité antérieure.

B - DOMAINES D'ÉVALUATION

DOMAINE 1 : PROFIL, RESSOURCES ET ORGANISATION DE L'UNITÉ

Appréciation sur les objectifs scientifiques de l'unité

Les objectifs scientifiques de l'unité sont très bons. L'unité a mis en œuvre un programme de recherche translationnelle ambitieux et a réussi à renforcer ses liens avec la clinique en accueillant quatre nouveaux cliniciens. Les recherches de l'unité couvrent différents domaines de l'endocrinologie, du fœtus à l'adulte. Les projets des trois axes comportent de nombreux thèmes nécessitant des ressources importantes.

Appréciation sur les ressources de l'unité

Les ressources de l'Unité sont excellentes. L'Unité a recruté quatre cliniciens et un ingénieur d'étude, elle a accès aux équipements de pointe d'une UMS et a obtenu douze financements dont quatre ANR.

Appréciation sur le fonctionnement de l'unité

Le fonctionnement de l'unité est excellent et a répondu aux exigences institutionnelles en matière d'organisation administrative, de suivi et d'évolution de carrière du personnel, de conditions du travail, d'hygiène et sécurité et de procédures scientifiques et éthiques.

1/ L'unité s'est assigné des objectifs scientifiques pertinents.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité se concentre sur la physiologie et la physiopathologie endocriniennes et s'organise autour de trois thèmes scientifiques principaux : « Génétique et épigénétique des maladies hypophysaires et surrénaliennes », "Physiopathologie gonadique" et "Physiopathologie des voies de signalisation des corticostéroïdes, du fœtus à l'âge adulte".

Les compétences et expertises des membres de l'unité dans le domaine des maladies des surrénales et de l'hypophyse, des maladies de la différenciation sexuelle, et du contrôle de l'homéostasie de la rétention du sodium chez le nouveau-né, leur permettent de réaliser une recherche fondamentale et clinique tout en développant l'aspect translationnel. Les objectifs scientifiques de l'unité sont ainsi en adéquation avec les priorités de l'Inserm et de l'Université. Le lien avec l'activité clinique renforcée par l'arrivée de quatre chercheurs cliniciens, un PUPH et un MCUPH du service d'endocrinologie pédiatrique (hôpital de Bicêtre), un PUPH du service de néonatalogie (hôpital de Poissy) et un MCUPH du service de procréation médicalement assistée (hôpital Antoine Beclère), est un atout fort et unique en France permettant à l'unité de couvrir tous les domaines de l'endocrinologie à différents stades de développement : du fœtus à l'adulte. L'unité est fortement intégrée dans les réseaux de recherche clinique. En effet, elle collabore avec cinq hôpitaux (Bicêtre, Robert Debré, Poissy, Paul Brousse, Antoine Beclère) ce qui lui permet un accès unique à des cohortes de patients et à des collections biologiques d'échantillons tumoraux et de biopsies liquides (sang, plasma, urine) et à de multiples équipements technologiques mutualisés. La formation des docteurs en médecine à la recherche est un objectif pertinent de l'unité et un atout important.

Points faibles et risques liés au contexte

Cette Unité possède de multiples compétences, mais les chercheurs de chaque axe doivent privilégier les thèmes soutenus par des financements permettant le recrutement de ressources humaines supplémentaires (postdocs, Ingénieurs, etc...) et ainsi augmenter leur impact scientifique pour éviter la dispersion.

2/ L'unité dispose de ressources adaptées à son profil d'activités et à son environnement de recherche et les mobilise.

Points forts et possibilités liées au contexte

De 2018 à 2023, l'unité a reçu 1,4 millions € issus de douze subventions (4 ANR, 2 AMP de l'Agence de Biomédecine, trois Allocations de Recherche en Endocrinologie Société française d'Endocrinologie SFE, 2 Programmes d'investissements d'avenir PIA Phenomin et 1 Fond international Hyperplasie congénitale des surrénales) pour lesquelles des membres de l'unité étaient coordinateurs et 772 k€ de dotations récurrentes de l'Inserm et de l'Université Paris-Saclay. Les ressources financières sont regroupées et mises en commun pour tous les projets de l'unité monoéquipe. L'unité a pour principe qu'un projet scientifique est engagé seulement s'il est financé et que chaque chercheur réalise des demandes de financements. Durant cette période, chaque chercheur a obtenu des financements et le budget annuel a été stable (424 k€ en 2018 et 431 k€ en 2023, avec une baisse en 2020 : 238 k€). Au cours de la période, quatre nouveaux chercheurs cliniciens ont intégré l'unité (2 du service d'endocrinologie pédiatrique, hôpital de Bicêtre ; un du service de néonatalogie, hôpital de Poissy et un du service de procréation médicalement assistée, hôpital Antoine Beclère) ainsi qu'un AI et un Tech. De plus, six membres du laboratoire ont obtenu des promotions (3 PU-PH, 1 CRHC, 1 IRHC et 1 TCN).

L'unité bénéficie d'un accès aux plateformes technologiques de l'US 44 (imagerie, cytométrie, protéomique et animalerie) et à leurs équipements de pointe. Le déménagement de l'unité en juillet 2022 dans un nouveau bâtiment de 7 000 m² entièrement consacrés à la recherche translationnelle sur le campus de Bicêtre ouvre de nouvelles opportunités pour encore renforcer leur recherche.

Points faibles et risques liés au contexte

Seuls deux financements se poursuivent après 2024 : Projet de recherche collaborative EPI-Nephros de l'ANR, 2023-2027 (398 k€ pour l'unité) et AMP, diagnostic prénatal et diagnostic génétique (Agence de Biomédecine), 2023-2026 (38 k€ pour l'unité). Les ressources humaines du laboratoire comptent 31 personnes, mais il est à noter neuf départs, au cours de la période 2018-2023. En fin de période, il reste seulement deux chercheurs à temps plein Inserm (1 CRCH et 1 IRHC).

3/ Les pratiques de l'unité sont conformes aux règles et aux directives définies par ses tutelles en matière de gestion des ressources humaines, de sécurité, d'environnement, de protocoles éthiques et de protection des données ainsi que du patrimoine scientifique.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité a une bonne organisation administrative (une équipe de direction composée d'un DU assisté par deux chercheurs permanents, une responsable administrative et une assistante de prévention). Un conseil de laboratoire se réunit deux à trois fois par an en présence de l'ensemble du personnel et un rapport détaillé est produit après chaque réunion du conseil qui est accessible sur le site web de l'unité. Des réunions de laboratoire sont tenues chaque semaine. L'hygiène et sécurité et la surveillance des risques psychosociaux sont bien organisées et sont assurées par une assistante de prévention (TCE Inserm). L'unité suit de près l'évolution de carrière de ses membres et les encourage à suivre des formations lors des campagnes annuelles d'entretiens pour les ITA ou des rencontres annuelles du DU avec chaque doctorant. Elle respecte au mieux la parité, les femmes représentent 44 % des scientifiques et 85 % des personnels techniques. Avant de commencer les expériences, tous les membres du laboratoire doivent obtenir les autorisations nécessaires (autorisations à l'expérimentation animale, consentements éclairés et documentés pour toutes les recherches impliquant des patients). Chaque nouveau doctorant suit un programme "Introduction à l'éthique de la recherche et à l'intégrité scientifique" proposé par l'école doctorale (ED 568, Biosigne). L'assistant de prévention rappelle à chaque nouvel entrant qu'il est impératif d'utiliser le cahier de laboratoire officiel pour consigner quotidiennement les données expérimentales et les données brutes pour garantir la confidentialité, l'exactitude et l'intégrité des données. La communication dans l'unité s'effectue de manière régulière et rassemble tous les agents et étudiants. Les réunions d'analyse des expériences sont hebdomadaires. Des réunions intraéquipe avec présentations sont organisées régulièrement. L'intégrité scientifique est gérée par les responsables qui analysent les expériences et veillent à leur archivage selon les principes FAIR. L'implantation du cahier de laboratoire électronique est en cours. Les responsables d'axe ont obtenu le diplôme permettant l'expérimentation animale. L'utilisation des animaux suit la règle des 3R (Réduire/Remplacer/Raffiner). L'unité adhère aux principes de l'Open Science et dépose ses manuscrits scientifiques dans la HALL et évite les revues prédatrices.

Points faibles et risques liés au contexte

La préservation et la sécurisation des données sont assurées et accompagnées par le service informatique de l'Université. Cependant les données ne sont pas stockées en deux endroits distincts avec une réactualisation régulière. L'unité fait des efforts pour minimiser l'impact de ses activités sur l'environnement (évaluation au plus juste des quantités de produits, remplacement des produits chimiques toxiques pour des produits plus respectueux de l'environnement, utilisation d'équipements à faible consommation énergétique, arrêt des équipements inutilisés et réduction des besoins en climatisation et en chauffage...). Toutefois, les pratiques adoptées pour le développement durable sont limitées et l'engagement de l'unité dans la préservation de l'environnement est modéré.

DOMAINE 2 : ATTRACTIVITÉ

Appréciation sur l'attractivité de l'unité

L'attractivité de l'Unité Physendo est très bonne pour l'expertise et la qualité de ses chercheurs seniors et la formation en Endocrinologie et en recherche biomédicale. L'Unité est bien intégrée dans les réseaux de recherche en Endocrinologie, notamment au niveau national, ce qui permet l'accès à des cohortes de patients atteints de maladies rares. La proximité avec les équipes hospitalières est bien exploitée, ce qui permet d'attirer davantage de médecins chercheurs dans l'Unité et de mener une recherche translationnelle de qualité. Les étudiants diplômés dans l'Unité sont quasiment tous intégrés à l'hôpital et à l'Université. Toutefois, des chercheurs, postdoctorants et doctorants scientifiques devraient être recrutés pour travailler avec les cliniciens et ainsi accroître l'impact de cette Unité. Les chercheurs de l'Unité lèvent les fonds nécessaires auprès de l'ANR pour la réalisation des projets et cet effort devra être poursuivi au niveau des 3 axes. La direction et les différents chercheurs sont très impliqués dans le fonctionnement de l'Unité et de ses plateformes, ce qui contribue aussi à son attractivité.

- 1/ *L'unité est attractive par son rayonnement scientifique et s'insère dans l'espace européen de la recherche.*
- 2/ *L'unité est attractive par la qualité de sa politique d'accompagnement des personnels.*
- 3/ *L'unité est attractive par la reconnaissance de ses succès à des appels à projets compétitifs.*
- 4/ *L'unité est attractive par la qualité de ses équipements et de ses compétences techniques.*

Points forts et possibilités liées au contexte pour les quatre références ci-dessus

1/ L'Unité est attractive par son rayonnement scientifique et s'insère dans l'espace européen de la recherche. L'Unité Physendo a un long historique dans le domaine de la recherche en Endocrinologie grâce à l'activité de plusieurs de ses membres seniors qui possèdent une forte expertise dans la recherche biomédicale en général. Les membres de l'Unité ont présenté entre seize et 46 communications orales par an (conférences invitées non indiquées) dans des congrès nationaux ou internationaux d'Endocrinologie (International Congress of Endocrinology, Endocrine Society, European Congress of Endocrinology, etc.) et sont fortement présents dans l'animation du congrès français de cette spécialité. Les membres de l'Unité exercent des responsabilités d'animation et de formation dans des sociétés savantes, notamment la Société française et la Société européenne d'Endocrinologie. Cet engagement permet à cette équipe de nouer des liens avec d'autres équipes au niveau national et international (Italie, Germany, Pays-Bas, Espagne, Canada, etc.) pour mener des recherches collaboratives nécessitant l'accès à des patients atteints de maladies rares. Ceci se traduit par des publications de niveau international (Lancet Diabetes Endocrinol, Eur J Endocrinol, J Clin Endocrinologies Metab) et démontre ainsi la bonne intégration de cette Unité dans différents réseaux de recherche en physiopathologie endocrinienne. La visibilité internationale de l'Unité est matérialisée aussi par la participation du Directeur à l'édition du journal Endocrine (2003-) et la participation à l'organisation du congrès européen d'Endocrinologie (2021-2023) et de l'International Congress of Endocrinology (2018). À souligner la participation des chercheurs et des enseignants-chercheurs à de nombreux organes d'évaluation de la recherche (CSS3, CNU, Université Paris-Saclay, APHP, etc.). Cette Unité est reconnue au niveau national pour la formation des M2 notamment de la spécialité médicale en Endocrinologie (27 accueillis lors de la période de référence) dont huit ont soutenu une thèse et quatre sont en thèse actuellement. Six membres de l'Unité ont d'ailleurs reçu des prix ou des distinctions pour leurs contributions, notamment dans le milieu académique tels que les palmes académiques ou des prix de sociétés savantes, témoignant encore de l'implication de ces chercheurs dans le milieu académique et dans l'animation scientifique de la recherche. Plusieurs membres coordonnent des centres de référence sur les maladies endocrines rares, labélisés comme « European Reference Network for Rare Endocrine Disorders (Endo-ERN) ».

2/L'Unité est attractive pour la qualité de sa politique d'accompagnement des personnels

La direction déploie beaucoup d'efforts envers ses personnels pour le déroulement de leur activité et pour leur bien-être en général au sein de l'Unité. Des meetings hebdomadaires sont tenus pour informer les personnels des différents projets, un accueil des nouveaux chercheurs (doctorants principalement) est organisé et des personnels sont régulièrement stabilisés sur des postes universitaires.

Cinq chercheurs et techniciens ont réussi à obtenir des promotions et trois ont passé une HDR. L'Unité a accueilli de nombreux M2 et huit doctorants ont soutenu leur thèse au cours de la période de référence, avec au moins un article en premier auteur. Les docteurs ont quasiment tous obtenu des postes de MCU-PH ou PH.

3/L'Unité est attractive par la reconnaissance de ses succès à des appels à projets compétitifs

Un des points forts de cette Unité est l'obtention de trois ANR portés par des membres de l'Unité. Plusieurs autres subventions d'un montant compris entre 10 et 38 k€ ont été obtenues auprès d'organismes caritatifs.

4/L'Unité est attractive par la qualité de ses équipements et de ses compétences techniques

L'Unité a accès à tous les équipements de l'UMS 44 qui est constituée de quatre plateformes technologiques (Imagerie, cytométrie, animalerie, protéomique). L'Unité participe aux appels d'offres permettant l'acquisition des équipements. L'Unité dispose aussi d'équipements propres de routine très variés (Microscopie 3D et conventionnelle, PCR quantitative, équipement pour analyse CHIP, Odyssey, etc...) lui permettant de réaliser les différentes techniques et expérimentations requises pour ces projets. Les chercheurs de l'Unité développent aussi des modèles animaux notamment pour l'étude des adénomes hypophysaires. Ces plateformes et modèles peuvent participer à accroître l'attractivité de l'Unité pour recruter des postdoctorants et des chercheurs.

Points faibles et risques liés au contexte pour les quatre références ci-dessus

Actuellement, quatre doctorants préparent une thèse dans l'Unité, ce qui est faible au regard du nombre des HDR (11) dans l'unité. De même, il apparaît aussi une absence de postdoctorants français ou étrangers au sein de cette Unité, et par conséquent une absence de vivier pour présenter des candidats aux concours académiques ou des organismes de recherche.

L'obtention de financements pour le prochain contrat est un point essentiel, car seule une ANR sera encore active.

DOMAINE 3 : PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Appréciation sur la production scientifique de l'unité

La production scientifique de l'unité a été jugée excellente.

L'unité publie régulièrement en recherche clinique et translationnelle en endocrinologie dans des revues de spécialité de qualité. Le DU publie dans des journaux de renommée internationale (Lancet Diab Endocrinol, 2021). Les résultats sur KDM1A ouvrent des perspectives thérapeutiques. L'activité translationnelle (brevet ; licence) est prise en compte. Le faible nombre de chercheurs permanents/postdoctorants ainsi que la redéfinition de la stratégie de l'unité font que les projets de recherche fondamentale sont en recul comparé à la période précédente.

1/ La production scientifique de l'unité satisfait à des critères de qualité.

2/ La production scientifique de l'unité est proportionnée à son potentiel de recherche et correctement répartie entre ses personnels.

3/ La production scientifique de l'unité respecte les principes de l'intégrité scientifique, de l'éthique et de la science ouverte. Elle est conforme aux directives applicables dans ce domaine.

Points forts et possibilités liées au contexte pour les trois références ci-dessus

En 2018-2023 ont été publiés 332 articles, dont 43 revues et 239 articles de recherche clinique avec 135 signés en PDC (PDC ; Premier, Dernier, Corresponding). Cinquante articles ont été publiés en recherche fondamentale dont 22 en PDC (13 par agents Inserm et 15 par agents hospitaliers). Les publications sont faites dans des journaux de spécialité côtés (4 FASEB J ; 6 J Clin Endocrinol Metab ; 1 Am J Physiol Endocrinol Metab ; 1 Eur J

Endocrinol ; 1 Human Reprod; 1 Neuropsychoenocrinol ; 1 Cells; Genet Med; Hypertension ; J Bone Min Res) ; et très côtés (Lancet Diabetes Endocrinol, Lancet).

Huit thèses ont été soutenues ((7/8 par des agents hospitaliers). Chaque doctorant a publié entre un et cinq articles en premier auteur. Le personnel technique (Tech, IE, IR) a été inclus dans les signataires.

L'axe 1 porté par le DU porte sur l'étiologie des syndromes de Cushing dépendants de l'hormone GIP. Il a identifié la cause de la dérégulation du gène GIPR dans l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales dépendante de GIP. Une étude multicentrique incluant six pays a identifié des mutations du gène KDM1A et une inactivation du deuxième allèle dans les lésions surrénales (Chasseloup et al, Lancet Diabetes Endocrinol 2021). Ce travail a été salué dans certaines revues (Grossman, Lancet Diabetes Endocrinol 2021 ; Nature Rev Endocrinol, 2021). Un brevet international a été déposé sur l'utilisation de KDM1A dans les maladies endocriniennes/métaboliques. M. Kamenicky est actif dans le domaine de l'endocrinologie clinique : 1) description de patients atteints d'un syndrome de Cushing présentant un dépôt de lipides épi- & pericardique (Wolf P J Clin Endocrinol Metab 2021) ; 2) description d'un patient atteint d'hypopituitarisme congénital qui montre après traitement une croissance cardiaque (Fromes Y, Lancet 2023) ; 3) description de cœurs de patients acromégales avec une augmentation du volume du ventricule gauche (Wolf P, Eur J Endocrinol 2023). Il a coordonné une étude européenne sur les dérèglements de la glande parathyroïde (Bollerslev J Eur J Endocrinol 2022). Cette publication l'a fait désigner comme responsable de la spécialité Calcium et os de l'Eur Soc for Endocrinol (2021-2025). Il est coauteur de revues en endocrinologie de niveau international (Lecoq et al., Endocrinol Metab Clin North Am 202; Bertherat et al. Endocr Rev 2023).

L'axe 2 porté par Mme Beau a recherché des causes de la déplétion des follicules ovariens responsable d'infertilité chez ~1 % des femmes en dessous de 40 ans. Il a caractérisé trois mutations du gène Notch2 (Patino, Beau et al ; Hum Mutat 2018) ; deux des gènes ATG7 et ATG9 impliqués dans l'autophagie (Delcour, Genet Med 2019) ; et trois touchant les gènes BMPR1A & 1B codant des récepteurs des ligands BMPs (Renault et al, J Clin Endocrinol Metab 2020). Ces études ont identifié une dérégulation de la réponse autophagique ou de la signalisation activée par le récepteur BMPR-1 dans des POI.

L'axe 3 mené par M. Viengchareun étudie la signalisation des corticoïdes dans le rein et la perte de sels chez les enfants prématurés. Un modèle de souris traitées avec le furosémide ainsi qu'une lignée lui ont permis de montrer que l'hypertonie rénale augmente l'expression de deux micros ARN qui diminuent l'expression du MR. Un miR coopère avec la protéine Tis11b pour inhiber la traduction du MR (Vu et al ; Cells 2022). Les projets concernant les enfants prématurés sont portés par Mme Martinerie qui étudie les perturbations rénales/cardiovasculaires provoquées par une naissance prématurée, les adultes développant une hypertension. Un modèle de souris prématurée lui a permis de démontrer une dérégulation de gènes cibles des récepteurs aux corticostéroïdes en absence de variations d'expression du MR et du récepteur aux glucocorticoïdes (Dumeige L, Exp Mol Med 2020). L'augmentation de la pression sanguine chez l'adulte se transmet aux générations suivantes par modifications épigénétiques. Sa recherche clinique lui a permis de montrer que le dosage du cortisol matinal chez les enfants permet de détecter un traitement aux glucocorticoïdes sur les surrénales (Laulhé M, Front Pediatr 2022). Elle publie des revues sur les corticostéroïdes (Laulhé M, Int J Mol Sci 2021 ; Viengchareun S, Mol Cell Endocrinol 2021).

Points faibles et risques liés au contexte pour les trois références ci-dessus

Les axes 2 et 3 montrent une activité soutenue dans les projets de recherche translationnelle/clinique qui s'accompagne d'un ralentissement des projets de recherche fondamentale peut-être causé par la pénurie de chercheurs permanents.

DOMAINE 4 : INSCRIPTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DANS LA SOCIÉTÉ

Appréciation sur l'inscription des activités de recherche de l'unité dans la société

L'impact de l'Unité sur la société est très bonne. Les membres de l'unité sont impliqués dans plusieurs activités extérieures avec les médias (Le Monde, BFM TV, Liberation) concernant des questions de santé publique ou des questions autour des maladies rares. L'unité accueille très régulièrement des jeunes pour leur faire découvrir le monde de la science et de la recherche. Les chercheurs de l'Unité participent à des essais cliniques et nouent des relations avec les associations de malades.

1/ L'unité se distingue par la qualité et la quantité de ses interactions avec le monde non-académique.

2/ L'unité développe des produits à destination du monde culturel, économique et social.

3/ L'unité partage ses connaissances avec le grand public et intervient dans des débats de société.

Points forts et possibilités liées au contexte pour les trois références ci-dessus

Les membres de l'Unité ont une forte interaction avec les médias à la fois sur des questions de santé publique (place des femmes dans les carrières hospitalo-universitaires et la recherche, dans la question des transgenres mineurs), mais aussi sur des questions plus spécifiques de maladies endocriniennes voire de maladies rares par l'intermédiaire de tribunes dans des journaux non médicaux (le Monde, Libération, Le Figaro...), des émissions de TV (BFM TV) et également à travers des interventions dans des instances (Sénat, Académie de Médecine, Académie de chirurgie, École Nationale de la Magistrature). Les membres de l'Unité participent à l'enseignement dispensé à des professionnels non médicaux (enseignants de l'Académie de Paris, Scouts et Guides de France). Un membre de l'équipe a participé aux groupes de travail pour l'élaboration de « l'arrêté de bonnes pratiques » concernant la nouvelle loi de Bioéthique d'Aout 2021, publié en Novembre 2022. L'unité s'organise pour accueillir chaque année plusieurs jeunes stagiaires issus de l'enseignement secondaire (3^e et seconde) permettant ainsi l'accès à la science de très jeunes et participe à des journées de sensibilisation à la recherche scientifique (participation à la journée de sensibilisation à la recherche scientifique « La science déploie ses Elles », Journée des droits de la femme. Deux des axes de recherche de l'Unité répondent à des priorités gouvernementales "infertilité" et "prématurité". Un Brevet international WO 2022/248506 A1 publié en décembre 2022 avec la DREV-UP-Saclay) pour protéger la découverte du rôle de KDMA dans les maladies endocrines et étendu à Europe, Canada, US, Chine. Les cliniciens de l'Unité ont porté cinq PHRC dont un est encore en cours. Ils réalisent aussi des essais cliniques industriels, ce qui apporte quelques moyens financiers au laboratoire.

Points faibles et risques liés au contexte pour les trois références ci-dessus

Les cliniciens de l'Unité participent à des essais cliniques notamment avec l'industrie. Néanmoins, les contacts avec les industriels ne se concrétisent pas par des contrats de recherche, l'obtention de bourses Cifre ou la mise en place de start up.

ANALYSE DE LA TRAJECTOIRE DE L'UNITÉ

L'évolution de l'Unité au cours des dernières années a connu des événements organisationnels majeurs pour lesquelles des réponses ont été apportées ou sont encore à trouver. Le changement de direction qui s'est opéré lors du dernier contrat comme le déménagement dans de nouveaux locaux ont été très bien gérés et réussis. L'Unité est confrontée à des départs massifs, principalement pour fin d'activité, et un manque de recrutement de nouveaux chercheurs. Le soutien de l'Université qui a attribué récemment un poste d'IE à cette Unité doit par conséquent être poursuivi. La dynamique de certains projets notamment portés par le DU devrait permettre d'accroître l'attractivité de l'Unité dans les prochaines années et ainsi augmenter les chances de renforcer les ressources humaines.

Pour le prochain contrat, l'Unité poursuivra ses recherches autour des trois axes définis précédemment : axe 1 « Génétique et épigénétique des lésions de l'hypophyse et de la surrénale », axe 2 : « Pathophysiologie gonadique » et axe 3 : « Physiopathologie des signalisations des corticostéroïdes, du fœtus à l'adulte ». Le projet de l'axe 1 porté par P. Kamenicky est une recherche ambitieuse et innovante à la fois fondamentale, translationnelle et clinique. Les questions posées sur la relevance du gène KDM1A pour le développement et la physiopathologie du cortex surrénale sont pertinentes et font actuellement l'objet d'un soutien par l'ANR. Le projet est ambitieux et nécessitera d'attirer d'autres chercheurs à côté du postdoc et de l'Ingénieur prévus pour réaliser cette recherche. Deux autres sujets de recherche sur les adénomes hypophysaires sont aussi en cours dans cet axe, mais leur évolution dépendra des résultats qui seront obtenus à court terme et des moyens humains et financiers (PHRC) qui devront être trouvés pour les mener à bien. Les projets de l'axe 2 visent à élucider les mécanismes moléculaires de la physiopathologie gonadique en explorant d'une part les génomes de patients à la recherche de nouveaux variants génétiques impliqués dans l'oligogénisme de l'hypogonadisme, et d'autre part des facteurs contrôlant le stock et la croissance folliculaire dans les maladies de l'ovaire. Les cohortes de patients disponibles et l'expertise clinique sont des atouts majeurs pour continuer à valoriser les projets de l'axe 2, notamment par des publications de haut rang et l'obtention de contrats plus conséquents. La caractérisation phénotypique et les analyses génétiques et moléculaires proposées pour les différentes cohortes devront augmenter l'impact de cet axe. Enfin, le projet concernant l'hétérogénéité de la réponse aux

glucocorticoïdes chez les patients a pour but de personnaliser les traitements chez les patients afin d'obtenir une efficacité maximale avec des effets secondaires minimaux. Il vise à identifier de nouveaux facteurs génétiques, à analyser des polymorphismes du Récepteur aux glucocorticoïdes en utilisant des modèles animaux développés dans l'Unité et à caractériser les causes moléculaires de l'insuffisance corticotrope suite à un long traitement par les glucocorticoïdes. Ce projet bénéficiera de l'expertise d'unités (U1018, U938) reconnues dans ce domaine.

Ainsi, la restructuration de cette Unité déjà entamée ces dernières années se poursuit actuellement autour de questions médicales pertinentes et dans un environnement hospitalo-universitaire favorable. La pyramide des âges n'est en revanche pas favorable, le recrutement de chercheurs titulaires ou d'EC sera nécessaire pour assurer les objectifs annoncés. Des arbitrages seront nécessaires dans le choix des thèmes à soutenir/conservé d'autant que d'autres départs en retraite sont prévus lors du prochain contrat.

RECOMMANDATIONS À L'UNITÉ

Recommandations concernant le domaine 1 : Profil, ressources et organisation de l'unité

Les projets de l'Unité posent des questions très pertinentes émanant de la pratique médicale des cliniciens accompagnés par les chercheurs statutaires. Chaque axe contient plusieurs thèmes de recherche couvrant différents domaines de l'Endocrinologie avec donc un risque d'éparpillement grandissant. Compte tenu des ressources humaines disponibles pour les différentes expérimentations, un effort de convergence devra être progressivement opéré entre les différents axes. Le recrutement de nouveaux chercheurs reste une préoccupation pour le DU et l'ensemble des chercheurs, de même que l'attraction de postdoctorants et doctorants scientifiques. La recherche de financements importants (ANR, contrats européens, contrats industriels) devra être poursuivie par les chercheurs des trois axes pour se donner les moyens de recrutements nécessaires aux projets ambitieux de l'Unité.

Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité

L'Unité devra établir des liens avec des réseaux internationaux de recherche sur les pathologies d'intérêt et ainsi augmenter la visibilité et la notoriété internationale de ses recherches et de ses chercheurs. L'attractivité de cette Unité devrait se traduire par le recrutement de postdoctorants et de jeunes chercheurs pouvant être présentés à des concours nationaux pour leur recrutement en tant que statutaires qui prendront en charge la recherche fondamentale et translationnelle de l'Unité. Compte tenu des réseaux de recherche biomédicale établis au niveau européen, cette Unité pourrait solliciter des contrats auprès de l'UE et augmenter ainsi ses sources de financements. Les interactions avec le monde économique devraient être renforcées.

Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique

L'unité devrait accroître son implication/communication dans les écoles doctorales afin d'avoir des étudiants en thèse issus de la faculté des sciences en parallèle de ceux issus du milieu hospitalier. L'unité doit chercher à recruter davantage de postdoctorants nationaux et internationaux qui lui permettront de bénéficier de leur expérience scientifique. Les axes 2 et 3 devraient viser à publier dans les journaux de spécialité les plus côtés et/ou à publier dans des journaux généralistes côtés. Les axes 2 et 3 doivent chercher à obtenir des financements plus conséquents afin de développer leurs recherches et recruter des postdoctorants et/ou thésards qui permettront d'apporter une plus-value scientifique et une stabilité dans les travaux. Les projets de recherche des axes 2 et 3 portent majoritairement sur des projets de recherche clinique/translationnelle. Il faudrait faire attention à rétablir un équilibre avec des projets de recherche fondamentale. Les résultats novateurs obtenus sur KDM1A ainsi que les expériences mises en place pourraient bénéficier à ces deux axes.

Recommandations concernant le domaine 4 : Inscription des activités de recherche dans la société

L'unité est encouragée à établir des contrats avec les industriels, à travers des contrats de recherche ou encore des bourses Cifre. Le nombre de brevets devrait être augmenté.

DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

DATE

Début : 5 décembre 2024 à 08h00

Fin : 5 décembre 2024 à 18h00

Entretiens réalisés : en distanciel

PROGRAMME DES ENTRETIENS

8h10 Connexion du panel

8h30 Présentation du comité à l'Unité

9h00 Présentation du bilan et du futur par le directeur (20 min)

15 min discussion

9h40 Présentations des axes de recherche (10 min chacun)

Axe 1 : Génétique et épigénétique des pathologies hypophysaires et surrénaliennes
Peter Kamenický

Axe 2 : Physiopathologie des gonades
Isabelle Beau

Axe 3 : Physiopathologie des voies de signalisation des corticostéroïdes, du fœtus à l'âge adulte
Say Viengchareun/Laetitia Martinerie

20 min discussion

11h00 : Rencontre avec les ITA (30 min)

11h30 : Rencontre avec les étudiants/postdocs (30 min)

12h00 : Rencontre avec les chercheurs (30 min)

12h30- 13h : Huis clos du comité

13h-14h00 : Déjeuner du comité

14h00 : Rencontre avec les tutelles (45 min)

14h45- 15h15 : Questions du comité à la direction

15h30- 17h30 : Travail du comité

POINTS PARTICULIERS À MENTIONNER

NA

OBSERVATIONS GÉNÉRALES DES TUTELLES

L'établissement responsable du dépôt, également responsable de la coordination de la réponse pour l'ensemble des tutelles de l'unité de recherche, n'a pas déposé d'observations de portée générale.

Les rapports d'évaluation du Hcéres
sont consultables en ligne : www.hceres.fr

Évaluation des universités et des écoles
Évaluation des unités de recherche
Évaluation des formations
Évaluation des organismes nationaux de recherche
Évaluation et accréditation internationales



19 rue Poissonnière
75002 Paris, France
+33 1 89 97 44 00

