



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Spermatogenèse et qualité du gamète mâle
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Rouen

Université Lille 2

Décembre 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Spermatogenèse et qualité du gamète mâle
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Rouen

Université Lille 2

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Décembre 2010



Unité

Nom de l'unité : Spermatogenèse et Qualité du Gamète mâle

Label demandé : Equipe d'accueil

N° si renouvellement : 4308

Nom du directeur : Mme Nathalie RIVES

Membres du comité d'experts

Président :

M. Jean PARINAUD, Université Toulouse 3, Toulouse

Experts :

M. Pierre JOUANNET, Université Paris 5, Paris

M. René HABERT, Université Paris 7, Paris

Mme Nelly FRYDMAN, Université Paris-Sud 11, Clamart

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. Cafer ÖZKUL, Université de Rouen

M. Pierre FREGER, Université de Rouen

Mme Nicole ORANGE, Université de Rouen

Monsieur François TEILLARD, CHU - Hôpitaux de Rouen

M. Thierry FREBOURG, représentant de l'IFRMP23



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite s'est déroulée en deux temps : le 9 décembre où seulement P. JOUANNET, R. HABERT et B. DASTUGUE ont pu se rendre sur place, les problèmes de transport dus à la neige ayant empêché N. FRYDMAN et J. PARINAUD de se rendre à Rouen. Lors de la visite sur place, les membres du comité ont pu rencontrer le Directeur de l'équipe ainsi que les porteurs de grands axes thématiques. Les projets ont été largement discutés. Le comité a eu ensuite des entretiens successifs avec les EC et HU, les IATOS, les doctorants, les représentants des tutelles et directeur de l'Equipe. Une deuxième rencontre, le 24 janvier, sur le site de l'AERES, a réuni l'ensemble des experts et a auditionné le directeur de l'équipe puis a rédigé collectivement les données majeures du rapport.

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

L'équipe a été créée en 2008 en réseau entre les universités de Rouen et de Lille. Elle travaille dans le domaine de la reproduction humaine et plus particulièrement dans les aspects masculins tant d'un point de vue clinique que fondamental.

- Equipe de Direction :

Nathalie RIVES, PU-PH de Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction, Université de Rouen : directeur

Valérie MITCHELL, MCU-PH d'Histologie, Université de Lille, directeur adjoint



- Effectifs de l'unité :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	3	3
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaire 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	3	3
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	1
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	3	4
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	5

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

L'équipe d'accueil 4308 présente 3 axes de recherche : 1) cryopréservation testiculaire et spermatogenèse in vitro, 2) qualité du gamète mâle, 3) endométriose et folliculogenèse. Cette équipe dirigée de manière efficace et cohérente depuis 5 ans a su développer des thématiques porteuses. Les objectifs annoncés lors de la création de l'équipe ont été atteints ce qui a permis une production scientifique de bonne qualité soutenue par de nombreux financements. La bonne attractivité de l'équipe est illustrée par le nombre d'étudiants de M2 et de doctorants qui ont été accueillis. Les capacités de l'équipe à se développer sont bien illustrées par les projets actuels en particulier ceux concernant la congélation du tissu germinale et la spermatogenèse in vitro, projet à la fois fondamental mené sur modèle murin mais aussi clinique sur la préservation de la fertilité de jeunes patients atteints de cancer. La cohérence thématique et la complémentarité technologique entre les 2 sites de Rouen et de Lille devraient trouver un développement plus important avec les études sur la qualité des spermatozoïdes. D'autre part la pertinence du projet et probablement son rendement ne pourrait que bénéficier d'un resserrement thématique, les recherches sur les cellules germinales mâles constituant incontestablement le point fort du dossier.

- Points forts et opportunités :

Dynamisme et qualités scientifiques du porteur de projet

Originalité et pertinence des principales thématiques abordées :

- *Cryoconservation du tissu testiculaire prépubère*

Approche pertinente associant une démarche expérimentale sur modèle murin et une recherche clinique.

Thématique et résultats originaux, bon positionnement international, bon niveau de publications, perspectives d'avenir prometteuses.



Les aspects technologiques semblent bien maîtrisés, les approches moléculaires et fonctionnelles pourraient être plus développées.

– *Qualité du gamète mâle*

Sujet abordé par d'assez nombreuses équipes en France et dans d'autres pays.

Originalité de l'équipe : Combinaison d'approches morphométriques et cytogénétiques

Travaux de recherche clinique de bonne qualité.

Bonne production scientifique.

– *Projets de recherche financés par des contrats assez nombreux mais il s'agit le plus souvent de projets de recherche clinique*

Bonnes collaborations locales avec accès à des plateformes technologiques performantes pour la réalisation des projets

L'équipe et son projet s'intègrent bien dans la stratégie de développement des institutions scientifiques universitaires et hospitalières locales et sont soutenus sans ambiguïté par les responsables des organismes de tutelle qui étaient tous présents lors de la visite.

Bonnes collaborations nationales au sein de réseaux de recherche structurés.

• **Points à améliorer et risques :**

La thématique « endométriose et folliculogénèse » malgré sa pertinence et la qualité de ses projets n'est pas en cohérence thématique avec le reste des projets de l'équipe et bénéficierait peut-être plus d'un environnement de recherche clinique pure ou d'épidémiologie.

Le faible nombre de chercheurs et/ou d'enseignants chercheurs statutaires rend l'équipe un peu fragile et un recrutement semble indispensable pour la pérenniser et développer les axes prioritaires.

L'existence de 2 sites (Rouen et Lille) peut rendre la cohésion de l'équipe difficile. L'activité de publication scientifique réunissant les acteurs des 2 sites apparaît relativement faible. Un effort d'implication et d'investissement conjoint de tous les acteurs serait souhaitable.

• **Recommandations:**

Les aspects plus fondamentaux de la spermatogénèse mériteraient d'être beaucoup plus développés et les thématiques recentrées sur les axes les plus originaux.

Le nombre de publications communes aux 2 sites doit être augmenté.

Des collaborations avec des équipes européennes de haut niveau devraient être développées.

• **Données de production :**

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	4
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	1
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	1 ou 100%
A4 : Nombre d'HDR soutenues (cf. Formulaire 2.10 du dossier de l'unité)	0
A5 : Nombre de thèses soutenues (cf. Formulaire 2.9 du dossier de l'unité)	0



3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Cryopréservation du tissu testiculaire : sujet d'une grande pertinence en raison des retombées possibles sur la fertilité des jeunes garçons ayant eu une pathologie cancéreuse, ce qui d'ailleurs s'intègre tout à fait dans le plan cancer 2. Les méthodes mises en place sont utilisées avec rigueur et sont tout à fait adaptées à la problématique avec à la fois un volet chez l'animal et chez l'homme.

Qualité du gamète mâle : cette thématique a un impact beaucoup plus clinique et vise à évaluer et à améliorer des stratégies de prise en charge des infertilités masculines. Elle est plus particulièrement développée entre les 2 sites de Rouen et Lille avec une collaboration étroite entre cliniciens urologues et biologistes de la reproduction. Ces abords complémentaires permettent une vision globale de la problématique ce qui devrait déboucher sur une optimisation des traitements.

Endométriose et folliculogénèse : l'endométriose est une affection fréquente chez les femmes infertiles et la kystectomie ovarienne si elle permet de traiter la maladie a des conséquences importantes sur la qualité de la fonction ovarienne. L'évaluation des différentes techniques chirurgicales concernant leur impact sur la réserve ovarienne est une étape nécessaire dans l'amélioration de la prise en charge de ces patientes.

Publications : Lors des 5 dernières années, l'équipe a publié 22 articles dans les meilleures revues du domaine de la reproduction (Human Reproduction, Fertility and Sterility.....), de nombreuses communications orale ont été faites. Comme cela avait été demandé lors de la précédente évaluation, un effort a été fait pour l'accueil de doctorants : 1 thèse a été soutenue et 3 sont en cours. Par ailleurs 6 thèses de médecine et 8 mémoires de M2 ont été réalisés dans l'équipe.

L'équipe est intégrée dans IFRMP23 de Rouen et a accès aux plateformes techniques de l'IFR114-IMPRT de Lille.

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

Les membres de l'équipe ont été invités 9 fois à faire des conférences à l'étranger.

Des contrats (PHRC, INCA, ligue nationale contre le cancer, industrie pharmaceutique) ont permis d'obtenir des financements à hauteur de 1 million d'Euros.

L'équipe a des collaborations internationales en particulier avec des équipes canadiennes et roumaines.

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

Bonne vitalité et bonne organisation de l'équipe malgré la dispersion géographique qui est un handicap objectif.

Gouvernance dynamique et apparement bien maîtrisée de la porteuse de projet.

Le noyau du potentiel humain sur lequel reposent principalement les capacités de l'équipe à mener une politique scientifique de qualité et à se développer est formé par 3 HU, 1 PHU et 1 AHU. Ce développement serait sûrement facilité par la participation de chercheurs à temps plein aux travaux de l'équipe, mais est-ce envisageable ?

Une trop grande dispersion des thématiques abordées risque de nuire à la cohérence du projet.

Les entretiens avec les étudiants et les doctorants ont montré la qualité de l'encadrement

L'implication de l'équipe dans l'enseignement est très importante avec un grand volume horaire tant dans le cursus des études médicales qu'au niveau des masters 1 et 2 (professionnel et de recherche).



- **Appréciation sur la stratégie et le projet :**

Le projet est décliné sur des actions à moyen et à long termes :

Pour le moyen terme, les études sur la qualité du gamète mâle ainsi que celles sur les techniques de conservation du tissu testiculaire devraient avoir des conséquences cliniques relativement proches. Les études sur la spermatogenèse in vitro vont amener à des développements ultérieurs importants tant dans le modèle murin que dans le modèle humain en particulier sur la fonctionnalité des gamètes obtenus et sur leur qualités génétiques.

Les moyens mis en œuvre, compétence des acteurs, outils utilisés et financements, apparaissent adaptés et aptes à amener la thématique à terme. Toutefois, un renforcement des moyens humains (chercheurs et techniciens) semble nécessaire à court terme.

Le projet « spermatogenèse in vitro » est particulièrement original mais comporte beaucoup plus d'inconnues et de difficultés que celui concernant la qualité du gamète mâle.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
GAMÉTOGÈNESE ET QUALITÉ DU GAMÈTE	B	B	A	A	B

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

Fait à Mont-Saint-Aignan
Le 5 mai 2011

Le Président

à

Monsieur Pierre Glorieux
Directeur de la section des unités
de recherche
Section 2 – AERES
20, Rue Vivienne
75002 Paris

*Réf : Réf : S2UR120001256 – Spermatogenèse et qualité du gamète mâle –SQG
0761904G*

Monsieur le Directeur,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint la réponse formulée par le directeur de l'EA 4308-SQG au rapport d'évaluation du comité d'experts de l'AERES.

Je voudrais remercier le comité pour la qualité de son évaluation. S'appuyant sur la cohérence thématique et complémentarité technologique entre les partenaires des deux sites (Rouen et Lille), cette équipe devrait trouver un développement important au cours du prochain CQD.

Etant consciente de « thématique et résultats originaux, bon positionnement international, bon niveau de publications, perspectives d'avenir prometteuses » de l'équipe, l'Université de Rouen soutiendra cette dernière en terme de moyens, notamment en terme de ressources humaines pour lui permettre d'atteindre ses objectifs.

Je vous prie de recevoir, Monsieur le Directeur, l'assurance de ma considération distinguée.



Cafer ÖZKUL

Observations sur le rapport AERES de l'équipe EA 4308 "Spermatogenèse et Qualité du Gamète mâle"

Le directeur de l'Unité EA 4308 "Spermatogenèse et Qualité du Gamète mâle" porteur du projet "Gamétogenèse et Qualité du gamète" a pris en considération les différents éléments du rapport qu'il approuve dans la presque globalité car ils reprennent les "points faibles" et "les points forts" qui avaient été indiqués par le porteur du projet lui-même dans son bilan et son projet.

Cependant, même si la thématique "endométriase et folliculogenèse" a été signalée comme non complètement intégrée dans le projet de l'équipe et les thématiques déjà développées, son intégration semble nécessaire pour répondre au développement futur de l'unité et la possibilité d'intégrer des enseignants-chercheurs hospitalo-universitaires intéressés et impliqués dans la qualité du gamète féminin. Il semble plus opportun au porteur de projet d'accepter cette thématique et d'évaluer son intégration à l'issue du prochain contrat. Nous établissons actuellement des projets de recherche originaux sur cette thématique avec le docteur Horace Roman - qui vient de réussir son concours de PU-PH - qui devraient valoriser très fortement l'équipe sur cet axe au niveau international.

L'équipe EA 4308 a été créée en 2008, il est certain que les deux premières années de la création de cette équipe ont permis une structuration des relations entre les deux sites de Rouen et de Lille et n'ont pas été suffisantes pour l'aboutissement de publications au moment de la rédaction de nouveaux projet et bilan. Cependant, des travaux communs achevés récemment ou en cours seront à l'origine de publications communes. Les résultats des travaux achevés seront présentés en Juillet 2011 en communication orale à l'ESHRE à Stockholm et publiés ensuite. Deux protocoles hospitaliers de recherche clinique sont, par ailleurs, actuellement en cours entre les deux sites. La complémentarité entre Rouen et Lille est entière sur la qualité du gamète mâle.

Concernant la nécessité de recentrer les thématiques, ce travail a été parfaitement décrit dans le projet, car le nombre de thématiques proposées sont au nombre de trois sachant que "qualité du gamète mâle" et "cryopréservation du tissu testiculaire" seront complémentaires dans le versant humain. Il a également été suggéré de développer les aspects plus fondamentaux de la spermatogenèse et d'introduire des approches plus moléculaires. Cette évolution est

actuellement en cours mais le porteur de projet n'a pas souhaité détailler ces aspects dans son projet, qu'il a jugés encore confidentiels, une publication vient d'être soumise à JCEM. Mais il s'agit des développements futurs de l'équipe, sachant que les aspects fondamentaux intéresseront surtout la spermatogenèse humaine. Il ne faut pas oublier que l'équipe de recherche EA 4308 souhaite maintenir le développement d'une recherche bioclinique de type translationnelle et n'a pas pour objectif d'étudier les mécanismes de régulation de la spermatogenèse murine, le modèle murin étant un support aux études humaines. En effet, l'accès au matériel biologique humain est limité et le modèle murin constitue l'outil préalable de développement de méthodologies applicables ensuite sur le tissu testiculaire immature humain.

L'élément majeur et moteur pour le développement du projet de l'équipe est le renforcement en moyens humains, qui offrira à l'équipe la possibilité de répondre à l'essentiel des demandes des évaluateurs de l'AERES, et entre autre l'ouverture et la collaboration vers des équipes internationales, ce qui n'est pas envisageable pour l'instant pour éviter non pas la dispersion des thématiques mais plutôt la dispersion des moyens humains actuellement disponibles. Ce renforcement en moyen humain devra être réalisée sur les deux sites mais doit être décidée par nos tutelles universitaires respectives.