



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Développement embryonnaire précoce humain et
pluripotence

EmbryoPluripotency

sous tutelle des

établissements et organismes :

Institut National de la Santé et de la Recherche

Médicale - INSERM

Nouvelle Université de Montpellier



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. Christophe ARNOULT, 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 :	Développement embryonnaire précoce humain et pluripotence
Acronyme de l'unité :	EmbryoPluripotency
Label demandé :	UMR_S
N° actuel :	UMR_S1040
Nom du directeur (2013-2014) :	M. Bernard KLEIN
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M. Samir HAMAMAH

Membres du comité d'experts

Président :	M. Christophe ARNOULT, Université Joseph Fourier, Grenoble
Experts :	M. Manuel AVILES SANCHEZ, Université de Murcia, Espagne
	M. Paul BARRIÈRE, Université de Nantes (représentant du CNU)
	M ^{me} Valérie GRANDJEAN, Université de Nice
	M ^{me} Marie-Laure KOTTLER, Université de Caen (représentante des CSS INSERM)
	M ^{me} Catherine PATRAT, Université Paris Diderot
Délégué scientifique représentant de l'AERES :	
	M. Christian DANI



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

M. Philippe AUGÉ, Université Montpellier

M. Rodolphe BOURRET, CHRU de Montpellier

M. Jacques CAVAILLÉ, INSERM

M. Michel DESARMENIEN (représentant de l'École Doctorale n°168)

M^{me} Valérie DESSIRIER, INSERM

M. Jacques MERCIER, Conseil Scientifique UM1

M^{me} Anne ROCHAT, INSERM



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

L'unité Inserm 1040 est localisée à l'Institut de Recherches en Biothérapie (IRB) qui associe le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Montpellier (CHRU Montpellier), l'INSERM et l'université de Montpellier. L'unité travaille à l'IRB depuis 2008, sur les cellules souches, la prolifération et l'intégrité génique. Cette unité dirigée par M. Bernard KLEIN a engagé un processus de réorganisation suite au départ de M. Bernard KLEIN atteint par la limite d'âge. La réorganisation s'articule autour de la création de 3 nouveaux laboratoires de recherche à partir de l'actuel laboratoire de 70 chercheurs. L'équipe dirigée par M. Samir HAMAMAH de par sa spécificité thématique et à partir d'une recherche de qualité a émis le souhait de se réorganiser en laboratoire monothématique.

Équipe de direction

L'unité sera dirigée par M. Samir HAMAMAH. Etant donné la taille de l'équipe, une équipe de direction n'est pas une nécessité.

Nomenclature AERES : SVE1_LS3

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	3	3
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	1	1
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	1	1
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	4	7
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
TOTAL N1 à N6	9	12

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

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

Les recherches menées au sein de cette équipe s'inscrivent dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge des couples infertiles et visent à caractériser des facteurs pronostiques pré-implantatoires de la qualité de l'embryon et de l'endomètre utérin. L'approche générale est basée sur la transcriptomique de l'exome et des ARN non codants. L'équipe de recherche, insérée dans un environnement technique remarquable, a une relation privilégiée avec le service de reproduction de l'hôpital de Montpellier, ce qui lui permet un accès à des échantillons biologiques uniques. Cette conjonction de compétences techniques et de matériel biologique rare a permis de développer un programme de recherche novateur, amenant une rupture dans l'évaluation de la potentialité de l'embryon à se développer *in utero*. L'originalité de ces travaux est de rechercher des facteurs pronostiques non-invasifs sur les cellules nourricières de l'ovocyte que sont les cellules du cumulus. L'innovation et la rupture conceptuelle sont soulignées à la fois par des publications présentant un fort niveau de citation et le dépôt de 8 brevets, dont certains vont être exploités par une start-up issue du laboratoire et soutenue par INSERM-transfert. En conclusion, le laboratoire, de par sa profonde connaissance du contexte médical et scientifique de l'Assistance Médicale à la Procréation développe une recherche appliquée très originale d'un niveau international.

Points forts et possibilités liées au contexte

Le comité d'experts retient un « leadership » fort de l'équipe.

Le niveau des publications est excellent dans le domaine de la biologie de la reproduction. L'équipe est « leader » dans le domaine de la potentialité de l'embryon et de l'endomètre, avec caractérisation de paramètres en rupture avec la pratique actuelle.

Le comité souligne la priorité réelle donnée aux recherches applicatives. Les interactions sont très fortes entre l'équipe et l'unité de médecine de la reproduction du CHU de Montpellier. Les thématiques de recherche bénéficient ainsi d'accès privilégié à des échantillons biologiques humains uniques.

Le niveau de valorisation des découvertes est exceptionnel.

L'équipe affiche un très bon niveau d'autofinancement par des contrats avec les industriels du secteur.

Points faibles et risques liés au contexte

Le comité d'experts note l'absence de publications dans les journaux généralistes à fort impact.

L'équipe présente un nombre limité de chargés de recherche et aucun directeur de recherche.

La recherche fondamentale menée par l'équipe est développée avec une force de recherche limitée alors qu'elle se situe dans des domaines très compétitifs.



Recommandations

Le comité d'experts recommande au directeur de l'équipe d'être vigilant à ce que le développement d'une société de biotechnologie ne s'effectue pas aux dépens des programmes de recherche. L'implication des ingénieurs, moteurs de la recherche développée dans l'unité, devra y rester faible sauf au risque d'affecter les programmes de recherches en cours.

Une politique de recrutement de cadres de recherche doit être mise en place.

Le comité recommande aussi de soutenir les programmes de recherche fondamentale comme le rôle de la protéine HIRA dans la reprogrammation du génome paternel, de développer les programmes de recherche sur les interactions cellulaires et moléculaires entre l'ovocyte et les cellules du cumulus, qui permettront de comprendre les relations entre transcriptome des cellules du cumulus et la potentialité de l'embryon à s'implanter.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Le nombre de publications pour l'équipe est excellent. Il est de 64 publications provenant directement des programmes de recherche du laboratoire, plus 30 en collaboration. Il faut noter qu'une partie significative des publications est réalisée dans les meilleurs journaux du domaine de la biologie de la reproduction. On retrouve ainsi 11/62 publications publiées dans les 10 % meilleurs journaux (rang 1 Hum. Reprod. Up (2) et rang 2 Hum. Reprod. (9)) et 15/62 publications dans les 25% meilleurs journaux (rang 3 Mol hum reprod (2), et rang 4 Biol Reprod (2)). De manière remarquable, de nombreuses publications sont citées plusieurs dizaines de fois, quelques années après publication, montrant ainsi le rayonnement académique de l'équipe. Le comité d'experts relève cependant qu'il existe un déficit de publications dans les journaux généralistes à fort facteur d'impact. Les seules publications dans ce type de journaux sont le fait de collaboration. Ce point est important tant pour l'obtention de contrats nationaux et européens que pour le recrutement des jeunes après le doctorat en tant que chargé de recherche dans les grands organismes de recherche.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le laboratoire a montré un rayonnement national excellent. Le laboratoire de M. Samir Hamamah contribue significativement aux publications du CHU de Montpellier. Il fait parti des 5 meilleurs publiants sur le CHU (sur 1300 médecins et ~170 PUPH) et participe à sa renommée. De même, il est invité à de très nombreux congrès nationaux ou journées thématiques de la profession. La structure a organisé les journées nationales du CECOS et des journées de bioéthique.

De même, le rayonnement du laboratoire au niveau international est excellent : Le laboratoire a organisé sur 2010 et 2011 trois congrès internationaux sur le site du CHU de Montpellier. L'unité de recherche dirige un projet de recherche multicentrique faisant intervenir des centres d'Assistance Médicale à la Procréation situés sur plusieurs continents, afin d'évaluer les résultats novateurs sur la potentialité de l'embryon.

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

Les interactions avec la structure hospitalière sont remarquables. Ce service hospitalier fait partie des meilleurs services hospitaliers français, ce qui est un atout pour le programme de recherche appliqué développé dans l'équipe. Le CHU soutient fortement la recherche de l'équipe et installera le laboratoire de recherche dans un nouveau bâtiment mitoyen avec l'unité de médecine reproductive, ce qui permettra d'améliorer l'efficacité des recherches.

Un autre point fort du laboratoire est sa capacité à valoriser ses résultats. Huit brevets ont été déposés. Une société de biotechnologie issue du laboratoire et soutenue par INSERM transfert (création de 2 postes d'ingénieurs affectés à cette société) est en train de voir le jour afin de commercialiser les tests transcriptomiques mis en place. Ces nouveaux tests représentent une rupture dans l'évaluation de la potentialité de l'embryon et devraient rencontrer un succès mérité.

Finalement, l'équipe fait preuve d'une très bonne vitalité concernant les contrats, ce qui atteste à la fois d'une interaction forte avec les entreprises impliquées dans le domaine de l'Assistance Médicale à la Procréation et d'un niveau financier excellent.

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

Aucun problème de communication n'a été soulevé.



Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Les membres de l'équipe sont impliqués dans l'enseignement de la biologie de la reproduction à un niveau très élevé et collectivement, plus de 150 heures de cours sont assurées chaque année.

Le nombre d'étudiants présents dans la structure de recherche est important, tant au niveau master qu'au niveau thèse, au vu de l'encadrement. Les étudiants réalisant une thèse au sein de l'unité sont auteurs de plusieurs publications. Plusieurs thésards ont obtenu des postes permanents soit dans l'unité (ingénieur) soit dans des structures extérieures.

Aucun problème n'a été soulevé par le directeur de l'ED concernant les étudiants en thèse dans l'équipe. Tous les étudiants sont financés.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Concernant la direction des projets : La recherche dans ce laboratoire sera essentiellement assurée par des chercheurs qui ont aussi une activité clinique importante. Le comité d'experts a regretté que les PU-PH, qui représentent 50% des chercheurs avec HDR au sein de l'unité, soient absents le jour de la visite. Un autre point noté par le comité est le déficit de chargés de recherche/directeurs de recherche au sein de cette unité. Une personne CR1 CNRS vient de rejoindre l'unité et propose un projet plus fondamental. Ce projet étant nouveau au sein de la structure et différent de celui réalisé jusqu'à présent par cette personne, il est difficile au comité d'évaluer la part future de ce projet dans le programme scientifique global de la future unité. Finalement, on retrouve parmi les éléments moteurs plusieurs ingénieurs de recherche, dont l'implication hiérarchique et directionnelle dans les projets mériterait d'être plus définie.

Concernant les projets scientifiques, l'équipe se propose de développer principalement deux axes :

- Le premier vise à consolider la position de « leadership » de l'équipe sur les facteurs prédictifs de la potentialité tant de l'embryon à se développer que de l'endomètre à accompagner le développement de l'embryon. De nouvelles stratégies cherchant à caractériser des miRNA et de l'ADN circulant comme marqueurs biologiques de la fertilité féminine seront évaluées. Le comité relève l'aspect très novateur mais risqué d'un tel projet.

- Le deuxième consiste à analyser les déterminants de la pluripotence en utilisant plusieurs modèles dont des cellules issues d'embryons humains sans projet parental. Les autorisations concernant ces projets ont été obtenues auprès de l'Agence de Biomédecine. Ce projet aborde des points où la compétition internationale est importante. L'originalité du travail consiste à travailler sur un modèle humain ce qui n'est pas à la portée de tous les laboratoires travaillant dans ce domaine. Il s'appuie aussi sur les compétences développées au laboratoire concernant la culture des cellules du cumulus. C'est évidemment la partie la plus risquée et sur laquelle l'Unité devra mettre des moyens humains. Cette partie pourra amener des publications dans des journaux généralistes à fort facteur d'impact.

Conclusion

Le laboratoire proposé par M. Samir HAMAMAH peut être considéré comme une très bonne unité. L'unité repose sur une expertise rare en matière d'Assistance Médicale à la Procréation, appuyée par des plateformes techniques dédiées tout à fait remarquables du CHU de Montpellier et un service médical à la procréation de très haut niveau et dans les meilleurs en France. Cette unité se situera au plus haut niveau de la compétition internationale sur les facteurs pronostiques non invasifs de la potentialité de l'embryon et de l'endomètre. Les nouveaux projets mis en route devraient permettre à l'unité de garder son « leadership » et son rayonnement sur cette partie du programme de recherche. La meilleure visibilité attendue d'une unité monothématique sera de nature à attirer des étudiants et des chercheurs statutaires. Cependant la taille réduite de l'unité, la projection d'une partie de ses membres (à minima en tant que consultant scientifique) dans la société de biotechnologie risquent de limiter son rayonnement au niveau de la recherche fondamentale.

La faisabilité des projets ne pose pas de problème.



4 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : 3 décembre 2013 à 08h00

Fin : 3 décembre 2013 à 16h00

Lieu de la visite : Institut de Recherche en Biothérapie

Institution : INSERM U1040, Hôpital St-Eloi, CHU Montpellier

Adresse (n° voie ville) : 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier cedex 5

Déroulement ou programme de visite

08h00	Arrivée du comité
08h30	Huis clos - Présentation de l'AERES au comité par le délégué scientifique
09h00	Devant l'unité, présentation du comité de visite
09h15	Présentation de l'unité par le directeur, bilan et projet. 20min+15 min discussion (en séance plénière)

Présentations scientifiques des axes de recherche (en séance plénière)

09h50	Trois axes : 30 minutes par axe
11h20	Pause. Rencontre avec l'unité
11h30	Rencontre avec les représentants des organismes et de l'école doctorale <i>Auditoire : membres du comité, Délégué scientifique</i>

Session 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, Représentant ITA Inserm, Délégué AERES

12h30	Déjeuner avec l'unité (buffet)
13h00	Rencontre à huis-clos avec le directeur de l'unité
13h30	Réunion du comité à huis clos
16h00	Départ du comité



5 • Observations générales des tutelles

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

Montpellier, le 20 février 2014

Référence : S Hamamah : S2PUR150008503-Développement embryonnaire précoce humain et pluripotence

Messieurs,

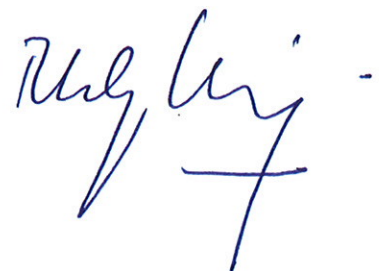
Je tiens à remercier le comité de visite AERES pour la qualité de son rapport d'évaluation concernant l'équipe de recherche « *Développement embryonnaire précoce humain et pluripotence* » dirigée par le Professeur Samir HAMAMAH.

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

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

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

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



Philippe AUGÉ
Président
Université Montpellier 1

A Montpellier, le 06/02/2014

Monsieur, Madame

Sujet : Observations sur le rapport d'évaluation émanant de l'AERES (réf : E2015-EV-0342321N-S2PUR150008503-006104-RT)

'Le comité d'experts note l'absence de publications dans les journaux généralistes à fort impact'.

Nous avons amorcé des études fonctionnelles qui ciblent la compréhension des rôles clés des bio-marqueurs identifiés et publiés par notre équipe. Ces approches développées récemment doivent nous permettre de cibler des publications dans des journaux généralistes à fort impact.

'L'équipe présente un nombre limité de chargés de recherche et aucun directeur de recherche'.

La création d'une unité monothématique améliorera notre visibilité nationale et internationale, ce qui devrait favoriser le recrutement et la promotion de chercheurs statutaires. En outre le personnel contractuel de l'équipe porteur de projets présente les qualifications requises pour concourir sur des postes de chercheurs.

'La recherche fondamentale menée par l'équipe est développée avec une force de recherche limitée alors qu'elle se situe dans des domaines très compétitifs'.

Des moyens humains et financiers seront alloués pour le renforcement et le développement de la recherche fondamentale de nos différents projets. C'est le cas, en particulier des mécanismes moléculaires mis en jeu lors de l'acquisition de la pluripotence (protéines associées à HIRA).

'Le comité d'experts recommande au directeur de l'équipe d'être vigilant à ce que le développement d'une société de biotechnologie ne s'effectue pas aux dépens des programmes de recherche'.

Nous tenons à préciser que la société de biotechnologie est une entité à part entière, indépendante de notre laboratoire de recherche, comprenant son propre personnel : un ingénieur d'étude et un assistant ingénieur, rémunérés par des fonds FEDER.

En aucun cas, le personnel dédié aux programmes de recherche de l'équipe n'est impliqué dans la création et le fonctionnement de cette société de biotechnologies.

Concernant la remarque sur le projet portant sur les déterminants de la pluripotence : *'Ce projet étant nouveau au sein de la structure et différent de celui réalisé jusqu'à présent par cette personne, il est difficile au comité d'évaluer la part future de ce projet dans le programme scientifique global de la future unité'.*

Le projet tel qu'il est défini est nouveau. Mais il repose sur l'expérience du porteur de projet sur les mécanismes analysés et une compétence démontrée de l'équipe dans le domaine des cellules pluripotentes.

‘Le comité relève l’aspect très novateur mais risqué d’un projet sur les acides nucléiques circulants’.

La recherche d’approches innovantes, non-invasives à visées ‘diagnostiques et/ou thérapeutiques’ a toujours été au cœur des ambitions de notre équipe. Le programme de recherche sur les acides nucléiques circulants s’inscrit dans cette optique. Il est mené parallèlement à des projets moins risqués.

Cordialement

Pr. Samir Hamamah

