



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :  
Biologie du Développement et Reproduction  
BDR

Sous tutelle des  
établissements et organismes :

Institut National de la Recherche Agronomique - INRA

École Nationale Vétérinaire d'Alfort



Janvier 2014



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 2006<sup>1</sup>,*

- M. Didier HOUSSIN, président
- M. Pierre GLAUDES, directeur de la section  
des unités de recherche

*Au nom du comité d'experts,*

- M<sup>me</sup> Sophie ROUSSEaux, présidente du  
comité

---

<sup>1</sup> 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 :	Biologie du Développement et Reproduction
Acronyme de l'unité :	BDR
Label demandé :	UMR
N° actuel :	UMR 1198
Nom du directeur (2013-2014) :	M <sup>me</sup> Corinne COTINOT
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M <sup>me</sup> Corinne COTINOT

## Membres du comité d'experts

Président : M<sup>me</sup> Sophie ROUSSEAU, Institut Albert Bonniot, Grenoble

Experts:

- M. Jean-François BECKERS, Université de Liège, Belgique
- M<sup>me</sup> Joëlle COHEN-TANNOUJJI, Université Paris-Diderot
- M. Joël DREVET, Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand (représentant des CSS INRA)
- M<sup>me</sup> Claire ROUGEULLE, Université Paris-Diderot
- M. Stéphane VIVILLE, IGBMC, Illkirch

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Pierre COUBLE

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

- M. Pierre CAPY (directeur de l'École Doctorale n°426)
- M. Jean DALLONGEVILLE, INRA
- M. Cyril KAO (directeur de l'École Doctorale n°435)
- M. Benoit MALPAUX, INRA
- M. Renaud TISSIER, ENVA

## 1 • Introduction

### Historique et localisation géographique de l'unité

L'unité de Biologie du Développement et Reproduction (UMR 1198) est une unité mixte de recherche INRA-ENVA localisée sur deux sites : le campus INRA du centre de Jouy-en-Josas et le campus de l'École Vétérinaire de Maisons-Alfort (ENVA). Créée en 2004, l'unité BDR est issue du regroupement des laboratoires INRA de *Biologie du Développement et Biotechnologies* et de *Physiologie Animale*, et de deux équipes de l'ENVA. Au cours de la période évaluée (2008-2013), l'unité s'est profondément réorganisée au plan :

Organisationnel : changement de directeur d'unité, renouvellement des chefs d'équipe, intégration d'un nouveau groupe venant de l'INSERM.

Thématique : les développements biotechnologiques de la reproduction chez les mammifères d'élevage sont en retrait par rapport au passé, et l'orientation actuelle plus marquée vers l'analyse et la compréhension de l'impact de l'environnement (et de ses variations et perturbations) sur le développement et sur le phénotype des individus.

### Équipe de direction

Directrice : M<sup>me</sup> Corinne COTINOT (DR)

2 directrices adjointes : M<sup>me</sup> Véronique DURANTHON (DR) et M<sup>me</sup> Geneviève JOLIVET (CR)

### Nomenclature AERES :

SVE1-LS3

### Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	8	4
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	26	21
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	46	46
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
<b>TOTAL N1 à N6</b>	<b>80</b>	<b>71</b>

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	17	
Thèses soutenues	20	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	11	
Nombre d'HDR soutenues	4	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	17	15

## 2 • Appréciation sur l'unité

### Avis global sur l'unité

L'impression générale est que l'unité est structurée de manière cohérente et fonctionnelle autour d'une thématique scientifique forte, en adéquation avec les objectifs des tutelles, d'ordre cognitifs et appliqués.

La diversité et la complémentarité des modèles animaux, la solidité des compétences technologiques, autant celles déjà acquises dans l'unité que celles nouvellement développées, ainsi que l'excellente fonctionnalité transversale des plateformes constituent un socle solide et donnent à l'unité sa force et son originalité.

On peut aussi saluer la grande cohésion de l'ensemble du personnel, toutes catégories confondues, et un soutien sans réserve à la direction scientifique et humaine de l'unité.

L'unité a su notamment intégrer la dimension "génomique" dans ses projets et ce dans les différents modèles animaux exploités. En conséquence, l'expertise bioinformatique, bien que déjà présente au sein des différentes équipes, mériterait d'être largement renforcée. L'effort de formation au sein des équipes pourrait être complété par la mise en place d'une plateforme dédiée de bioinformatique/bioanalyse apportant de nouvelles compétences et, à terme, une meilleure valorisation des méta-données générées.

Un gros effort de recentrage des équipes autour de thématiques scientifiques fortes a été accompli récemment et semble porter déjà ses fruits (augmentation du nombre et de la qualité de la production scientifique) mais cet effort mériterait d'être poursuivi plus avant.

### Points forts et possibilités liées au contexte :

- restructuration récente, importante et réussie, de l'unité sur les plans thématique et organisationnel ;
- thématique d'ensemble originale, cohérente et clairement affichée ;
- approches multi-organismes : diversité et originalité des modèles et espèces étudiés, notamment les ruminants, le lapin, la souris et une ouverture récente sur l'homme ;
- intégration des paramètres épigénétiques dans les thématiques de recherche de toutes les équipes de l'unité ;
- synergie des projets scientifiques entre les équipes ;
- très bonne maîtrise d'outils de pointe permettant des approches innovantes dans le domaine de la reproduction animale ;
- excellente fonctionnalité des ateliers et plateformes technologiques ;

- développements technologiques à fort potentiel (technologies de la reproduction, imagerie, transgénèse, etc) ;
- volonté et fort potentiel d'application des résultats des travaux de l'unité dans les domaines de l'agro-alimentaire et de la santé publique ;
- liens forts avec l'industrie agro-alimentaire, l'UNCEIA (Union Nationale des Coopératives d'Élevage et d'Insémination Artificielle) ;
- dynamisme de l'animation scientifique de l'unité ;
- très bonne cohésion de l'ensemble des membres de l'unité, toutes catégories confondues ;
- soutien fort à la direction, tant au plan scientifique qu'organisationnel.

#### Points faibles et risques liés au contexte :

- transfert de technologie et valorisation encore faible en regard du fort potentiel des outils et développements technologiques de l'unité ;
- l'énorme potentiel des données générées par analyses « genome-wide » dans le cadre des projets des équipes n'est pas encore complètement exploité ;
- nombre relativement faible d'étudiants en thèse et de post-doctorants, notamment étrangers ;
- difficulté à mener à bien les projets dans des délais compatibles avec les durées de contrats de financement ou de thèse du fait de la nature des modèles animaux utilisés ;
- effort de restructuration à poursuivre, notamment pour l'équipe de recherche 4, pour mieux centrer ses thématiques.

#### Recommandations :

- nécessité de renforcer les compétences en analyses bioinformatique afin de pouvoir exploiter correctement la masse des données accumulées ;
- veiller à maintenir l'approche multi-organisme ;
- renforcer la qualité des publications scientifiques ;
- hiérarchiser et recentrer les thématiques scientifiques de l'équipe de recherche 4 pour approfondir les questions abordées ;
- accueillir plus d'étudiants doctorants et post-doctorants dans l'unité ;
- regroupement très souhaitable des équipes de l'unité dans un seul bâtiment du Campus de Jouy-en-Josas.

### 3 • Appréciations détaillées

#### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les recherches de l'unité sont originales et abordées sous un angle particulièrement intéressant et cohérent par rapport aux questions principales qui sont de comprendre les interactions entre le conceptus et son environnement, leurs répercussions sur le phénotype adulte, les mécanismes mis en jeu et leurs possibles dérèglements. La complémentarité thématique des équipes est bien valorisée.

L'unité vient de se réorganiser en 4 équipes de recherche. On peut constater que cet effort, bien que récent, se manifeste déjà par un accroissement du nombre et de la qualité des publications.

La thématique scientifique de l'unité concerne l'étude des mécanismes développementaux qui contribuent au phénotype adulte, leur régulation par l'environnement (in vitro et in vivo) et l'étude des effets à long terme de cette programmation précoce sur la croissance, la santé et la capacité reproductive des individus. Pour apporter des réponses à ce questionnement, quatre axes de recherche ont été formalisés au sein de l'unité qui comprennent :

1. dynamique structurale et fonctionnelle du génome embryonnaire au cours des premiers stades et établissement de la pluripotence ;
2. établissement de la gestation et caractérisation/régulation des interactions materno-fœtales ;
3. gonadogenèse et gamétogenèse foetale, mécanismes moléculaires et cellulaires et impact des facteurs environnementaux sur ces processus ;
4. adaptation de l'embryon et du fœtus à son environnement, notamment via les régulations de son épigénome, et rôle du placenta dans cette adaptation), chacun de ces axes étant porté par une équipe.

L'effort de regroupement et de simplification souligne la cohérence de la logique scientifique, et fournit un contexte favorable aux interactions et collaborations inter-équipes.

La mutualisation des ressources, notamment technologiques, est l'un des points forts de l'unité. Elle a des implications positives dans la conduite des projets de recherche des équipes. Les plateformes technologiques d'imagerie et de transgénèse sont particulièrement fonctionnelles et efficaces et sont gérées sur une base collaborative.

Ainsi, l'unité démontre une activité scientifique dynamique qui vise à impliquer l'ensemble des personnels. Cet effort visiblement porte ses fruits et il est à poursuivre.

Les nouvelles approches technologiques développées au sein de l'unité sont originales et à fort potentiel. Elles devraient aider à susciter de nouveaux projets collaboratifs nationaux mais aussi internationaux.

Au plan quantitatif, le nombre de publications a globalement augmenté avec notamment, entre 2008 et 2012, un nombre d'articles primaires par chercheur et par an qui a presque doublé. Le nombre de conférences a aussi pratiquement doublé. Toutes les équipes ont des publications communes avec des chercheurs d'une autre équipe (nombre de publications inter-équipes de 10-12 %/an). Environ 1/3 des articles résultent de collaborations avec des laboratoires étrangers. Il faut aussi noter que 7 articles (dont 3 revues) sont cités plus de 50 fois, 26 plus de 20 fois et 57 plus de 10 fois.

Ainsi, le nombre et le niveau des publications sont clairement en croissance, et l'effort doit être poursuivi afin que leur qualité puisse atteindre le niveau que l'on pourrait attendre d'une unité capable de performances technologiques et abordant de thématiques et de modèles originaux.

Un brevet a été déposé en France et à l'international en 2009. Ceci paraît peu, surtout si on tient compte du potentiel important des technologies développées par les chercheurs et les ingénieurs de cette unité.

### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les membres de l'unité ont été invités comme orateurs dans 206 réunions scientifiques nationales et internationales, dont ICAR, Embryogenomics, IETS, PPTOX, IFPA, Symposium on the Biology of Vertebrate Sex Determination, EMBO, etc. Plusieurs membres de l'unité ont reçu des prix ou distinctions (Médaille d'argent de l'Académie de l'Agriculture, Professeur émérite de l'Université Versailles-Saint-Quentin, Académie de Médecine...).

L'expertise des membres de l'unité est sollicitée régulièrement au niveau national et international pour participer à des comités ou jurys de thèse, d'HDR ou de diplôme EPHE et des comités de sélection ou des commissions de recrutement (ITA, chercheurs, enseignant-chercheurs). Plusieurs membres de l'unité exercent des missions d'experts au sein des conseils scientifiques du centre, du département PHASE, de la commission de formation permanente, des conseils scientifiques des utilisateurs des plateformes. Un chercheur a été membre du Comité d'Éthique du Centre puis chargé de mission « Recherche et Expérimentation Animale » auprès de la Présidente du Centre INRA de Jouy-en-Josas. Plusieurs chercheurs de l'unité ont été membres des Commissions de Spécialistes de Physiologie Animale de 2008 à 2013. Les chercheurs de l'unité sont aussi investis dans diverses expertises. Plusieurs sont également impliqués dans des comités éditoriaux comme éditeurs associés ou invités (PloS ONE, Sexual Development, Frontiers in Biology, Indian Journal of Lipids, Journal of Obesity, Reproduction).

Les chercheurs de l'unité ont participé à l'organisation de plusieurs événements scientifiques tels que les symposia intitulés Sex determination and gonadal development in vertebrates (Paris, 2008), Embryogenomics (Paris 2008), Epigenetics and Child health, Nobel conference (Goteborg, Suède, 2009), COST Gemini (Soustons, 2010) ou International Embryo Transfer Society (IETS), qui aura lieu à Versailles en 2015. Des personnels de l'unité sont également membres du Board of Governors de l'IETS, des Conseils d'Administration de l'Association Française de Zootechnie de l'Association pour l'Etude de la Reproduction Animale et de la Société Française pour l'Etude de la Fertilité.

Un investissement important de l'unité est à noter dans la création et l'animation de la Société francophone de la DOHaD, une association Loi 1901 affiliée à la DOHaD internationale ([www.sf-dohad.fr](http://www.sf-dohad.fr)) qui regroupe 140 adhérents, et l'association a conclu un partenariat industriel avec Bledina.

Enfin les membres de l'unité contribuent aux animations scientifiques au sein de l'organisme de tutelle principalement celles organisées par le département PHASE.

D'une manière générale les membres de l'unité sont très actifs dans les congrès et les réseaux de leur domaine de recherche, ainsi que dans les actions impliquant leur organisme de tutelle, l'INRA.

Il reste néanmoins que le nombre d'étudiants post-doctorants et de jeunes chercheurs contractuels, notamment étrangers, est globalement faible dans l'unité.

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

D'une manière générale l'unité et ses personnels interagissent beaucoup avec les professionnels des biotechnologies de la reproduction, et de l'agro-alimentaire. Leur investissement dans ce domaine est très diversifié. L'unité et ses personnels sont particulièrement impliqués dans la vulgarisation des acquis de la science auprès des professionnels (médecins, agriculteurs, vétérinaires) ou du grand public.

L'UNCEIA est un partenaire économique et professionnel historique de l'unité depuis plusieurs dizaines d'années. L'UNCEIA est une organisation professionnelle d'élevage représentant les filières de l'insémination bovine, caprine, ovine et porcine. Cette collaboration a contribué au développement des techniques de transfert nucléaire chez les ruminants.

Plusieurs partenariats ont aussi été déployés avec des professionnels dans des domaines tels que l'épigénétique (Diagenode, Belgique), l'Assistance Médicale à la Procréation (Laboratoires Genevrier, France), ou l'imagerie in vivo (Foundation PremUp).

L'unité a également mené deux contrats avec des entreprises privées concernant l'impact de régimes alimentaires riches en anti-oxydants ou vitamines sur le développement pré- et post-natal (STEIRNON, IPRAD) et la mise au point d'une méthode de « gene delivery » dans l'utérus de mammifère (ARCHIMMED).

Dans le domaine des biotechnologies de la reproduction (transgénèse, clonage), des collaborations ont été établies avec différentes entreprises ou laboratoires académiques pour la création de lapins transgéniques tels que Obetherapy, (Evry France), Stanford Research Institute (USA), Centre de Cardiologie (Freiburg University), Vaincre la Mucoviscidose (France) ou l'unité INSERM UMR 866 (Dijon).

Dans le cadre du partenariat SF-DOHaD avec Bledina, l'unité contribue à la mise en place de groupes de travail en vue de recommandations nutritionnelles, et participe au Symposium Bledina lors du Congrès de Médecine Périnatale, au Grand Forum de la nutrition infantile et au Symposium Méditerranéen avec les pays du Maghreb.

Au niveau national, les membres de l'unité ont été sollicités pour participer à des émissions télévisées et ont répondu à plusieurs interviews de la presse écrite et de la radio sur les biotechnologies animales. Ils participent régulièrement aux journées de la Fête de la Science, à des forums des métiers dans des collèges, et quelques conférences grand public. Au niveau régional, de nombreux personnels de l'unité ont participé aux Portes Ouvertes INRA Jouy 2010, et à deux conférences de la Société de Biologie.

Dans le cadre de la promotion de l'étude de la DoHaD, l'unité a participé à plusieurs conférences. Les membres de l'unité sont aussi impliqués dans des conférences de vulgarisation auprès des professionnels de la santé (Société Française pour l'Etude de la Fertilité, Groupe d'Etude pour le Don d'Ovocytes, etc...) ou des professionnels agronomes (Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants). En outre, l'unité reçoit régulièrement des élèves de collège en stage « découverte », des lycéens pour des TPE ainsi que des personnes en reconversion professionnelle.

L'unité a publié plus d'une trentaine de publications dans des revues de vulgarisation, en lien avec la fertilité des bovins dans les revues spécialisées (BTIA, Le Point Vétérinaire, Le Nouveau Praticien Vétérinaire) à destination des éleveurs et des vétérinaires, et dans des revues généralistes ou médicales telles que Médecine Sciences, Biologie Aujourd'hui, Le Pédiatre.

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

L'unité vient de se réorganiser en 4 équipes de recherche avec l'objectif d'optimiser l'activité scientifique. On peut constater que cet effort, bien que récent, est un succès, ce qui a déjà impacté favorablement le nombre et la qualité des publications.

L'effort de regroupement et de simplification de l'organigramme avec l'individualisation de 4 équipes augmente la cohérence de la logique scientifique, ce qui est très favorable aux interactions et collaborations inter-équipes.

Les services mutualisés comprennent l'équipe Administration, Finances, Communication ainsi que 3 ateliers communs : l'atelier production d'embryons de ruminants, l'atelier transgénèse et la plateforme d'imagerie. L'unité dispose aussi d'un IR (à mi-temps) spécialiste en statistiques et bioinformatique.

D'autres activités sont gérées au sein de la collectivité telles que l'assurance qualité et la constitution d'une base de données des protocoles, un livret d'accueil et la réunion annuelle pour les nouveaux arrivants, l'hygiène et sécurité, le recyclage des déchets...

La mutualisation des ressources, notamment technologiques, est l'un des points forts de l'unité. Les deux plateformes technologiques d'imagerie et de transgénèse sont particulièrement bien dotées au plan des équipements et sont encadrées par des personnels chevronnés dont la compétence est souvent très longue à acquérir (micro-manipulation/injection des gamètes par exemple). Le fonctionnement mutualisé de ces plateformes est garante de leur efficacité.

Ainsi, l'unité démontre une activité scientifique dynamique qui vise à impliquer l'ensemble du personnel. Cet effort collectif visiblement porte ses fruits et il est à poursuivre.

Le site web de l'unité est dans l'ensemble clair et bien illustré et il est à jour. Les programmes de recherche affichés sont clairs et cohérents et décrivent bien leurs acteurs et les équipes impliquées.

L'unité dispose d'un budget, hors salaires des titulaires, de l'ordre de 1,76 millions d'euros par an. Environ un tiers des ressources vient de la subvention de base de l'INRA, et les deux tiers viennent de ressources contractuelles. On notera qu'un tiers des ressources contractuelles vient de la Commission Européenne, et environ 44 % des

financements de l'ANR. Par ailleurs, la répartition du budget est débattue de manière collective et clairement expliquée.

Des trois entretiens avec les personnels, il ressort de manière très frappante une très grande cohésion entre les membres de chacune de ces trois catégories professionnelles et une adhésion collective forte aux orientations scientifiques et aux décisions organisationnelles.

Les ITA (44 personnes) forment une communauté très soudée et bien organisée, investie dans les activités collectives, non seulement technologiques (plateformes et projets transversaux) mais aussi administratives. Les ITA approuvent la gouvernance de l'unité qu'ils estiment collégiale et se sentent soutenus dans leurs projets personnels (formation, évolution de carrière...). Les ITA ont aussi exprimé leur enthousiasme concernant la mise en place depuis un an de cours donnés par les chercheurs et enseignants-chercheurs de l'unité à leur intention, qu'ils suivent avec assiduité.

Les doctorants et post-doctorants ont dit leur satisfaction de leur encadrement scientifique et technique. La pluralité des écoles doctorales dont ils proviennent (6 ED), ne semble pas poser de problème. Les étudiants estiment aussi que l'encadrement qu'ils reçoivent pour la rédaction des mémoires et rapports de stage est très bon. Ils présentent chaque semaine, en anglais devant plusieurs autres membres de l'unité (entrée libre pour tous les membres de l'unité), un article, ou leurs travaux, en langue anglaise. Chaque étudiant est amené à présenter 2 ou 3 fois dans l'année.

Les chercheurs expriment également leur satisfaction notamment quant à leur place dans les équipes et dans l'unité, dans la gestion des projets scientifiques, pour lesquels ils ont une bonne autonomie tout en restant dans le cadre des orientations scientifiques des équipes. Ils soulignent aussi que, du fait des modèles animaux utilisés, il est plus difficile d'obtenir des résultats scientifiques dans les temps généralement impartis dans le cadre des programmes financés, ce qui ajoute une difficulté pour trouver des financements et publier à des niveaux élevés.

L'unité forme donc une communauté cohérente et soudée où les différentes catégories professionnelles sont bien intégrées et interagissent de manière positive et constructive.

### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Les membres des différentes équipes sont impliqués dans diverses actions de formation. Certains membres de l'unité donnent des cours à l'ENV de Maison-Alfort, ou des cours/TD/TP aux étudiants de Masters et Licence Pro, ou des cours de formation continue pour médecins et sage-femmes. D'autres organisent des enseignements : UE dans le cadre du Master « Reproduction et Développement » sur Paris 7, écoles chercheurs ou ateliers de formation professionnelle au niveau national et international (INSERM, INRA, CNRS, COST et RTN), mise en place du cursus M2 «Biologie Systémique et Synthétique» (Université d'Evry).

Les étudiants en thèse proviennent de plusieurs Écoles Doctorales différentes : GGC (ED n°426, Paris 11), ABIES (EC n°435, Paris Est), BIO-SigNE (ED n°419, Paris 11), GAO (ED n°423, Evry), GALILEE (ED n°146, Paris 13), Physiologie et physiopathologie (ED n°394, UPMC).

Le nombre d'étudiants en thèse est relativement faible étant donnée la taille de l'unité, ce qui, d'après la direction de l'unité, pourrait découler, en partie, de l'absence de rattachement de l'unité à une université. De l'entretien du comité avec les directeurs des Écoles Doctorales de GGC et ABIES, il apparaît que la gestion commune prochaine des contrats doctoraux de plusieurs établissements par Paris Saclay pourrait atténuer cet effet. L'entretien a aussi confirmé, pour les deux écoles doctorales principales de l'unité, le suivi régulier des doctorants au cours de leur thèse et les compléments de formation dont ils bénéficient. Le devenir des docteurs fait l'objet d'enquêtes systématiques au cours des trois années après la thèse. On notera que compte tenu de la durée moyenne des thèses - de 3,4 et 3,5 ans respectivement pour GGC et ABIES - la recherche de complément de financement pour achever la formation doctorale s'impose et semble fructueuse.

Au final, l'investissement de l'unité et de ses personnels dans la formation est conséquent et reflète, pour un laboratoire avec une communauté réduite d'enseignants-chercheurs, une disposition intéressante à former, faire savoir et diffuser la science.

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet de l'unité est orienté autour de la compréhension des mécanismes par lesquels des stimuli environnementaux sont traduits en différences phénotypiques au travers des changements de l'épigénome puis de l'expression génique. L'un des objectifs majeurs est d'élucider comment, au cours du développement, les divers stimuli environnementaux impactent les processus de différenciation cellulaire et de croissance puis se maintiennent jusqu'à l'âge adulte, voire se transmettent aux générations suivantes. Les domaines d'application et d'impact visés sont la reproduction animale et humaine.

Le projet se focalisera particulièrement sur deux fenêtres temporelles particulièrement sensibles aux stimuli environnementaux, celle du développement préimplantatoire et celle de la reprogrammation des cellules germinales primordiales, et sera organisé autour de 4 axes :

- I) les mécanismes impliqués dans la reprogrammation des génomes gamétiques mâles et femelles et des cellules pluripotentes embryonnaires et l'effet de l'environnement et du métabolisme sur cette programmation ;
- II) la programmation périconceptionnelle et ses conséquences à long terme ;
- III) l'établissement de la gestation et les interactions embryo-maternelles ;
- IV) la différenciation gonadique et la construction des gamètes.

L'unité s'appuiera sur (I) une organisation en 4 équipes dont les compétences sont complémentaires et permettent de couvrir toute la période de développement (II) les 3 plateformes transversales ayant développé une expertise technologique unique de pointe (III) la multiplicité des espèces étudiées permettant des analyses comparatives (IV) un partenariat dynamique avec les professionnels de l'élevage (UNCEIA) et les laboratoires hospitalo-universitaires ou INSERM (V) un programme de gouvernance bien défini dont l'objectif est d'optimiser les conditions de réalisation du projet.

Ainsi le projet scientifique de l'unité s'appuie sur les projets des quatre équipes et sur les activités collaboratives inter-équipes et transversales (plateformes). Dans l'ensemble, on retiendra :

- une bonne cohérence des différents projets d'équipes autour d'un objectif clair définissant l'orientation thématique de l'unité ;
- une thématique originale avec un potentiel d'applications important ;
- le développement d'outils pertinents et très originaux ;
- une bonne synergie des équipes au niveau thématique conceptuel et technologique (mutualisation, etc) ;
- une volonté de poursuivre les projets en partenariat et d'augmenter l'effort collaboratif.

L'unité a démontré sa capacité à s'adapter et à réorienter sa stratégie de manière exemplaire. Cet effort constructif est à poursuivre. En effet, les outils et approches originales développés dans l'unité mériteraient d'être exploités dans leur plein potentiel pour approfondir encore l'activité scientifique cognitive. A cette fin, il est important que l'Equipe 4 soit encouragée à faire rapidement le choix de concentrer ses efforts sur une thématique forte.

Si on considère l'expérience des chercheurs dans les modèles utilisés et les développements technologiques de pointe, le potentiel est important et on ne peut pas douter de la faisabilité des projets proposés. Cependant il est important de bien respecter la synergie proposée entre les projets pour ne pas risquer de trop disperser l'activité scientifique, ce qui pourrait nuire à l'aboutissement de la recherche.

La recommandation principale concernant le projet est donc de maintenir une activité bien ciblée sur les thématiques fortes, de s'appuyer sur les forces de l'unité, notamment sur les technologies développées et l'approche multi-espèce, et d'approfondir au mieux les questions scientifiques posées pour améliorer encore la production scientifique.

## 4 • Analyse équipe par équipe

**Équipe 1 :** Dynamique nucléaire et pluripotence au cours du développement embryonnaire chez les mammifères

**Nom du responsable :** M<sup>me</sup> Nathalie BEAUJEAN

### Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	1	
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	6	5
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	17	16
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
<b>TOTAL N1 à N6</b>	<b>24</b>	<b>21</b>

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	3	
Thèses soutenues	8	
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	2	3

## • Appréciations détaillées

### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe 1 s'intéresse à l'étude du développement précoce. Son approche s'organise autour de 3 thèmes principaux de recherche, chacun dirigé par un chercheur statutaire : la reprogrammation, la pluripotence et l'environnement periconceptuel.

Ces axes intègrent notamment des questions liées à la reprogrammation et à l'impact des régulations épigénétiques dans ces processus. Ces domaines de recherche extrêmement compétitifs sont abordés ici de manière originale, notamment par une approche multi-organismes. Les résultats obtenus ont des retombées non seulement dans le domaine de l'agro-alimentaire, mais également dans le champ fondamental de la reproduction et du développement des mammifères, en identifiant les similarités / différences qui peuvent exister entre espèces.

L'équipe a obtenu plusieurs résultats descriptifs importants sur l'activation du génome zygotique, la dynamique spatiale et chromatinienne de l'hétérochromatine péri-centrique, la dynamique de la méthylation, dans les différentes espèces, et au cours du développement normal ou lors du transfert nucléaire, les profils transcriptionnels ou chromatinien des différents états pluripotents. Dans le cadre d'une collaboration, l'équipe a également montré des différences importantes et inattendues au niveau du processus d'inactivation du chromosome X entre différentes espèces de mammifères. Enfin, l'équipe a produit des résultats originaux sur les contraintes mécaniques et leurs conséquences sur les cassures de l'ADN lors du clonage, et sur l'impact de la nutrition de la mère sur l'expression du génome gamétique et embryonnaire.

Outre les avancées conceptuelles, l'équipe s'est beaucoup impliquée dans le développement d'outils essentiels destinés aux analyses spécifiques de l'unité concernant notamment la transcriptomique (microarrays de cDNA chez le lapin et le bovin) et l'analyse d'image.

La production scientifique est très bonne à excellente. L'équipe a publié une centaine d'articles originaux, dont une partie importante dans des bonnes à très bonnes revues de spécialité (Mol Reprod Dev, Reprod, Theriogen). On peut noter parmi les publications majeures de l'équipe un PNAS en 2009, un Stem Cell en 2010, un Nature et un PNAS en 2011 et un Current Biology en 2013.

### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Il s'agit de la plus grosse équipe de l'unité avec une majorité de statutaires (7 Chercheurs/enseignants chercheurs, 17 ITA) et une minorité de chercheurs contractuels / stagiaires (1 post-doc et 7 doctorants). Plusieurs membres de l'équipe sont également responsables de plateformes et d'ateliers sur lesquels reposent les activités maitresses de l'unité (micromanipulation, transgénèse, imagerie), ce qui confère donc à l'équipe un rayonnement local important, qu'attestent de nombreuses publications collaboratives multi-équipes.

Au niveau national et international, l'équipe a une bonne visibilité générale. Elle est impliquée dans des contrats européens et des projets financés sur investissement d'avenir (Labex, Equipex). L'ER1 a également mis en place d'excellents réseaux de collaborations nationales et internationales valorisés par des publications et de la création d'un Laboratoire International Associé (LIA) avec la Chine. Les membres de l'équipe participent à de nombreux congrès, fréquemment (1/3) en tant que conférencier invité, organisation de workshop et d'atelier de formation.

On peut relever le recrutement limité de chercheurs contractuels en général, et étrangers en particulier, au niveau doctoral et postdoctoral. Le rayonnement national et international de l'équipe pourrait être renforcé par une présence accrue dans des instances d'évaluation (projets et activité éditoriale).

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

L'équipe 1 a plus vocation à générer des données fondamentales. Néanmoins, elle s'est impliquée dans des actions d'information et de vulgarisation à destination du grand public et des filières professionnelles.

L'équipe a également développé des partenariats avec des professionnels dans différents domaines (épigénétique, AMP, biotechnologie de l'embryon équin et bovin).

### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Le seul enseignant-chercheur qui figurait à l'organigramme a maintenant quitté l'équipe. L'implication pédagogique au niveau académique se poursuit par des participations ponctuelles des chercheurs à des enseignements spécialisés, et par la coordination d'une UE à Paris 7. L'implication majeure de l'ER1 dans la formation par la recherche se fait par l'encadrement de stagiaires (collégiens, lycéens), d'étudiants en M1 et M2 et par la direction de thèses de doctorants.

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'équipe présente un programme de recherche ambitieux mais réaliste compte-tenu des compétences des membres de l'équipe actuelle et de l'intégration d'ITA d'une équipe qui a cessé son activité, ainsi que des outils précédemment développés et en constante optimisation. Les perspectives combinent la poursuite des études en cours avec des outils technologiques plus puissants et le démarrage de nouveaux axes de recherche. La nouvelle organisation de l'équipe va notamment permettre d'aborder des questions innovantes et uniques à l'équipe sur le lien entre l'environnement maternel (paramètres métaboliques) et la reprogrammation épigénétique et transcriptionnelle lors du développement précoce. L'ER1 propose également d'approfondir l'étude des stades précoces du développement dans d'autres espèces (lapin, bovin), ce qui constitue un atout majeur de ce programme de recherche. Un point important du programme de recherche qu'il faut encourager concerne l'intégration d'approches fonctionnelles.

Etant donné la taille de l'équipe, une attention particulière devra être portée sur les risques de dispersion.

### Conclusion

#### ▪ Points forts et possibilités liées au contexte :

- approches multi organismes ;
- développement d'outils spécifiques ;
- excellentes collaborations ;
- originalité de certaines questions.

#### ▪ Points faibles et risques liés au contexte :

- approches principalement descriptives ;
- problèmes liés aux modèles animaux (coût, possibilité de financements, contrainte de temps) ;
- faible nombre de stagiaires contractuels, en particulier post-doctorants ;
- programme trop ambitieux, risque de dispersion ?

#### ▪ Recommandations :

- accroître le recrutement de chercheurs contractuels notamment étrangers ;
- favoriser les interactions entre le thème 3 et les thèmes 1 et 2 : comment l'environnement maternel et les paramètres métaboliques affectent la reprogrammation de l'hétérochromatine centromérique et plus généralement l'épigénome de l'embryon précoce ;
- encourager les approches fonctionnelles.

**Équipe 2 :** Environnement Maternel et Développement Péri-implantatoire

**Nom du responsable :** M. Gilles CHARPIGNY et M. Olivier SANDRA

### Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	2	2
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	3	3
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	6	6
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
<b>TOTAL N1 à N6</b>	<b>11</b>	<b>11</b>

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	5	
Thèses soutenues	3	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	2	
Nombre d'HDR soutenues		
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	3

## • Appréciations détaillées

### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'activité de recherche de l'équipe est centrée sur une étape clé de la gestation, critique pour la fertilité des mammifères, la phase péri-implantatoire. L'équipe a une expertise reconnue dans l'étude des mécanismes moléculaires du dialogue embryo-maternel chez les ruminants. Au cours des dernières années, elle a contribué de façon significative à l'avancée des connaissances dans ce domaine.

Elle a ainsi mis en évidence, notamment par des approches transcriptomiques, une plasticité de l'expression génique endométriale selon l'origine de l'embryon (fécondation in vivo/in vitro, transfert de noyau somatique),

mettant en lumière la capacité de l'endomètre à agir comme un biosenseur précoce de la capacité de développement de l'embryon. Cette même approche transcriptomique a permis de révéler un découplage entre le développement des tissus extra-embryonnaires et embryonnaires dans le cas de concepti produits par transfert de noyau somatique. L'équipe a également mis en évidence une adaptation de la réponse anti-oxydante à l'interface endomètre-tissus extra-embryonnaires. Enfin, elle a identifié un nouvel acteur dans le dialogue embryo-maternel, l'acide lysophosphatidique, un médiateur lipidique impliqué à la fois dans l'adaptation maternelle et embryonnaire.

L'équipe a établi de nombreuses collaborations au sein de l'unité de même qu'en France et à l'international. Ce réseau de collaborations renforce l'équipe et lui permet d'obtenir des financements conséquents sur appel d'offres, français ou européens.

Les résultats sont publiés dans de bonnes à très bonnes revues de spécialité (Endocrinology, Placenta, Biology of Reproduction...) ainsi que dans des revues plus généralistes (PLoS ONE, Int J Biochem Cell Biol...) dont certaines à haut facteur d'impact (2 publications dans PNAS). D'un point de vue quantitatif, le nombre d'articles dans des revues à comités de lecture est de 58, dont 32 depuis la création de l'équipe en 2011, ainsi que 15 revues/synthèses. C'est une très bonne production pour une équipe constituée de 2 enseignants-chercheurs et 3 chercheurs. Les résultats ont aussi été présentés dans 11 conférences invitées et dans 36 communications orales dans des colloques internationaux.

### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les articles publiés témoignent d'une collaboration importante avec d'autres groupes de recherche nationaux et internationaux. Ceci est souligné également par la forte implication de l'équipe dans des réseaux internationaux puisqu'elle participe à 7 réseaux internationaux dont 6 européens.

L'équipe est invitée régulièrement à donner des conférences dans des congrès internationaux.

L'équipe est fréquemment sollicitée pour une activité d'expertise de publications scientifiques. Elle a participé à la rédaction de 6 chapitres d'ouvrages (incluant la coordination de 2 de ces ouvrages).

L'équipe est très active dans sa capacité à obtenir des financements (1.6 M euros), à la fois au niveau national (pilottage de 2 contrats ANR) et international (projets européens).

Un des deux responsables est en charge de la mission « Recherche et Expérimentations animales » auprès du président du centre INRA du Jouy-en-Josas.

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

L'équipe a un lien historique avec le secteur professionnel via sa collaboration avec l'UNCEIA (Union Nationale des Coopératives agricoles d'Elevage et d'Insémination Animale), avec laquelle elle développe notamment un diagnostic précoce de gestation.

Elle a obtenu 2 contrats avec des entreprises privées (étude de l'impact de régimes alimentaires sur la gestation) et méthode de « gene delivery » dans l'utérus).

Compte tenu de son expertise dans la fertilité des bovins, l'équipe a publié plusieurs articles de vulgarisation à destination des éleveurs et vétérinaires.

Un des responsables a été membre du comité d'éthique du centre.

### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe est activement impliquée dans la formation universitaire, par les enseignements dispensés à l'École Vétérinaire de Maisons-Alfort par les enseignants-chercheurs de l'équipe et aussi par son implication dans la mise en place d'un cursus de M2 (Université d'Évry). De plus, l'équipe participe à l'enseignement des deux M2 de reproduction nationaux.

Durant la période 2008-13, l'équipe a formé 15 étudiants de Master et 9 doctorants (dont 3 en cours) et a assuré l'encadrement de 10 thèses vétérinaires.

Une étudiante en thèse encadrée par un des responsables de l'équipe a reçu la médaille d'argent de l'Académie de l'Agriculture pour la portée de ses travaux de thèse.

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'équipe poursuivra l'étude du dialogue entre le conceptus et l'endomètre dans la période pré et péri-implantatoire, à la fois dans les conditions physiologiques et en cas de fertilité altérée. De nouveaux questionnements sont envisagés : recherche de séquences géniques cibles des facteurs de transcription identifiées (ChIP sur tissus) et de régulations de nature épigénétique (ARN non codants, méthylations des promoteurs), analyse in vivo de la fonction de gènes d'intérêt. Ces axes sont pertinents et d'actualité. Ils s'inscrivent dans la poursuite logique de la recherche de l'équipe. Leur faisabilité devrait être garantie par le réseau de collaborations mises en place au sein de l'unité, du centre de Jouy-en-Josas et à l'international. L'étude comparée des mécanismes du dialogue embryo-maternel chez les mammifères euthériens est un projet judicieux compte tenu de la variabilité interspécifique des aspects anatomo-fonctionnels et de régulation du début de la gestation.

Le deuxième axe du projet est l'amélioration de l'efficacité reproductive. Une des approches envisagées est la recherche de nouvelles méthodes de diagnostic précoce de gestation et le développement du phénotypage prédictif. L'autre approche évaluera l'impact de la restriction alimentaire et le bénéfice d'alimentation à propriétés anti-oxydantes. Ces aspects d'une recherche plus finalisée s'inscrivent parfaitement dans les objectifs agronomiques définis par l'INRA.

### Conclusion

#### ▪ Points forts et possibilités liées au contexte :

- équipe internationalement reconnue ;
- approches conceptuelles et méthodologiques d'actualité ;
- participation active à des réseaux nationaux et internationaux ;
- très bonne capacité d'obtention de financements.

#### ▪ Points faibles et risques liés au contexte :

- beaucoup des perspectives reposent sur des approches génératrices de masses de données (approches à haut débit : épigénétique, ChIP, ARN non codants) ou difficiles technologiquement (analyse in vivo de gènes).

#### ▪ Recommandations :

- maintenir un lien collaboratif fort avec les mathématiciens et les bioinformaticiens pour limiter la dispersion dans le traitement des données à haut débit ou la modélisation ;
- veiller à valoriser les résultats de ce type d'approches ;
- tirer parti de l'implication de l'équipe dans des réseaux internationaux pour attirer des post doctorants de haut niveau ;
- encourager les chercheurs de l'équipe à obtenir leur HDR pour maintenir une activité conséquente de formation par la recherche.

**Équipe 3 :** Différenciation Gonadique et ses Perturbations

Nom du responsable : M. Eric PAILHOUX

## Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés		
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	6	6
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	4	4
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
<b>TOTAL N1 à N6</b>	<b>10</b>	<b>10</b>

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	2	
Thèses soutenues	3	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	5	
Nombre d'HDR soutenues		
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	3

- **Appréciations détaillées**

## Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe développe deux thèmes de recherche concernant la génétique de la différenciation gonadique chez les mammifères et l'impact de l'environnement sur cette même différenciation. La force première de cette équipe vient du choix des modèles étudiés. En effet, l'équipe est l'une des rares dans le monde à aborder le sujet sur d'autres modèles que murin, en particulier les ovins et les lapins, sans pour autant, quand de besoin, ignorer le modèle murin. Les thèmes sont abordés avec une large variété de stratégies scientifiques et technologiques. Les différents modèles animaux sont étudiés par des stratégies allant de l'invalidation de gène in vivo à des méthodes

d'histologie, d'endocrinologie associées à des approches de protéomique et de transcriptomique. L'équipe est particulièrement orientée vers des études fonctionnelles, basées sur l'invalidation de gènes non seulement chez la souris mais aussi chez les ruminants. Elle a ainsi pu démontrer le rôle fondamental de FOXL2 dans le déterminisme sexuel chez la chèvre, modèle plus proche de l'homme que la souris. L'étude des effets de l'environnement et de ses polluants sur la différenciation des gonades a montré que cette influence est dépendante du sexe du fœtus et que la sensibilité aux polluants varie en fonction des périodes de la gestation pendant lesquelles la mère est exposée à ces polluants.

L'activité de publication est bonne, voire très bonne avec 41 articles dans des revues à comité de lecture. L'équipe publie dans de bonnes et très bonnes revues de spécialité (Mol Hum Reprod, BMC Dev Biol, Hum Mol Genet, Development) mais aussi dans des revues généralistes (NAR, Nature (en collaboration) ; PLoS ONE). L'expertise acquise sur les modèles étudiés offre une bonne ouverture et reconnaissance internationales. Il est à noter que trois membres de l'équipe ont été rattachés à 100 % à l'atelier transgène au cours de ce contrat.

### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe présente un très bon rayonnement international et national qui se traduit par un nombre important de collaborations fructueuses, sources de publications et d'invitations à des congrès. Elle est sollicitée régulièrement pour des expertises de dossiers. Elle est membre de plusieurs réseaux nationaux. De ce fait, elle n'a pas (trop) de difficultés à répondre à des appels d'offre nationaux et européens et à obtenir des financements pour ses projets. Les montants obtenus ainsi que les responsabilités de l'équipe dans ces projets collaboratifs ont été décrits lors de la présentation. L'équipe est ainsi bien dotée financièrement, ce qui lui permet de fonctionner en toute sérénité. Considérant sa petite taille, elle forme un grand nombre d'étudiants, de niveaux variés (Licence/BTS/Master et doctorats). Les membres de l'équipe participent à des enseignements de plusieurs Master 1 et 2. De plus, ils sont régulièrement sollicités pour participer à des jurys de thèses ou d'HDR.

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

L'équipe, sous diverses formes, participe à la diffusion des connaissances auprès du grand public. Ceci se fait via des interviews auprès de journalistes de la presse grand public et spécialisé ; de participations à des forums d'information grand public ou de collégiens et la rédaction d'articles de vulgarisation. Du fait de son expertise, elle a développé des collaborations avec des entreprises privées pour l'étude des mutations sans corne chez les bovins (UNCEIA) ou le développement de lapins transgéniques (Évry-France (Obetherapy)).

### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe est bien impliquée dans la formation par la recherche et ceci sous les différentes composantes possibles, enseignement au niveau Master 1 et 2 de différentes universités (U Paris 7, U de Tours, AgroParisTech, ESITPA de Rouen), accueil de stagiaires de différentes formations (M1, M2) et de thésards en nombre important au vu de la taille de l'équipe. Le nombre de post-doctorants accueillis est plus limité et devrait être renforcé. Les membres seniors de l'équipe participent à un grand nombre de jurys de thèse (26) et d'HDR (6) et de comités de thèse (12).

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet de l'équipe s'inscrit dans la continuité de leurs travaux avec cependant des évolutions qui apparaissent intéressantes. Pour la partie développement gonadique et cellules germinales, l'équipe envisage une étude comparative approfondie des cellules somatiques et germinales à différents stades du développement embryonnaire. Ceci sera réalisé chez le lapin, modèle plus proche de l'humain que la souris, à l'aide d'outils que l'équipe va développer. Le choix stratégique est justifié et les outils envisagés adaptés, faisant appel aux dernières technologies disponibles pour la manipulation du génome chez les mammifères. L'étude des effets de l'environnement sur le développement gonadique sera poursuivie, en particulier chez le lapin et les ovins. Cet aspect du projet de l'équipe est à encourager, en particulier pour les retombées possibles pour le domaine de l'élevage et pour la santé humaine. Cependant, l'étude bénéficierait d'un approfondissement en incluant mieux l'aspect dose/effet, en particulier pour essayer de comprendre pourquoi, contrairement à l'attente, un effet est observé aux doses retrouvées dans l'environnement.

## Conclusion

- **Points forts et possibilités liées au contexte :**

- expertise reconnue sur des modèles originaux de déterminisme et de différenciation du sexe ;
- capacité de générer, en collaboration avec les plates-formes de l'unité, des outils et des modèles animaux pertinents permettant une caractérisation fonctionnelle approfondie des gènes identifiés.

- **Points faibles et risques liés au contexte :**

- manipuler des gènes in vivo chez les ruminants reste technologiquement compliqué et chronophage mais ces modèles sont essentiels pour la compréhension de la différenciation gonadique en situation physiologique et en conditions environnementales polluées.

- **Recommandations :**

- les projets se structurent autour de thèmes forts bien identifiés. Compte tenu de la taille de l'équipe, il est important de se concentrer sur ces thèmes.

- maintenir la diversité des modèles étudiés et notamment le modèle caprin.

**Équipe 4 :** Origines Développementales, Environnementales et Epigénétiques du Phénotype chez l'Homme et l'Animal

**Nom du responsable :** M<sup>me</sup> Pascale CHAVATTE-PALMER

**Effectifs**

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	3	3
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	8	8
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	8	9
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
<b>TOTAL N1 à N6</b>	<b>19</b>	<b>20</b>

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	5	
Thèses soutenues	4	
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	3+2	5

## • Appréciations détaillées

### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe occupe une position unique au sein de l'unité BDR, à l'interface des priorités des départements AlimH et PHASE.

Les thématiques de recherche de l'équipe 4 s'articulent autour la période pré (et péri) conceptionnelle et de la période foetale, en étudiant les conséquences de perturbations induites par l'environnement sur le développement

intra utérin, sur la vie post-natale et éventuellement sur les générations futures. L'équipe aborde ces questions ambitieuses et pertinentes par une grande diversité de modèles et d'approches, tant du point de vue des espèces étudiées (lapin, souris, bovins, ovins, caprins et homme) que des approches méthodologiques (imagerie in vivo, physiologie, endocrinologie, histologie, biochimie, transcriptomique et épigénétique) et des questions posées (impact de l'alimentation maternelle, rôle de placenta comme régulateur et correcteur à l'interface fœto-maternelle, dimorphisme sexuel, programmation épigénétique, transfert nucléaire). Cette multiplicité thématique et méthodologique représente une force mais surtout un risque important de dispersion, qui conduit à l'obtention de résultats multiples et variés mais dans l'ensemble peu approfondis.

L'équipe 4 est également associée à plusieurs projets d'autres équipes de l'unité visant à identifier les conséquences à moyen et à long terme des manipulations in vitro et du clonage.

Grâce à ses compétences, l'équipe renforce clairement le « panel » des compétences méthodologiques de l'unité, en particulier avec l'apport de l'imagerie 2D/3D de la gestation.

La production scientifique du groupe est quantitativement importante (104 publications originales sur la période rapportée dont 19 revues) avec une tendance à l'augmentation (8-10 publications en 2008 et 2009, une vingtaine par an de 2010 à 2012, 28 en 2013). Cette production reflète l'activité de collaboration importante de l'équipe avec non seulement les autres équipes de l'unité mais également avec des groupes hors de l'unité. D'un point de vue qualitatif, la très grande majorité de ces publications sont dans des journaux de spécialité ou plus généralistes de facteur d'impact inférieur à 5. Seuls six articles sont publiés dans des revues à facteur d'impact supérieur à 5 (Development, Hum Mol Genet, Am J Clin Nutr, Leukemia, PNAS, Current Biol) et un supérieur à 10 et qui concerne un article de revue signée par un seul membre de l'équipe (Endocr Rev).

Ainsi, une attention particulière devra être donnée à la qualité des publications, en particulier via l'approfondissement de questions biologiques abordées de manière plus sélective.

### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

De recomposition récente au sein de l'unité, l'équipe 4 a vu son périmètre humain être considérablement modifié ces dernières années. Ainsi, la taille de l'équipe a fortement augmenté sur la période évaluée, attestant de son attractivité au niveau national : initialement composée de 3 chercheurs, 6 personnels techniques et un doctorant, l'équipe regroupe maintenant 11 chercheurs statutaires, 8 personnels techniques. Elle a également recruté 9 doctorants et 3 post-doctorants, mais ce chiffre est relativement faible compte tenu de la taille de l'équipe et du nombre de personnels statutaires.

L'équipe 4 est dans l'ensemble très largement impliquée dans plusieurs réseaux et sociétés. Les membres seniors de l'équipe ont été moteur pour l'émergence de la branche francophone de la Société savante DOHaD (Developmental Origin of Health and Disease) et sont actuellement très investis dans son animation. L'équipe participe également au comité de pilotage de la fondation PremUp, et au bureau de la Société Française d'Etude de Fertilité. Au niveau européen, des membres de l'équipe sont impliqués dans les comités exécutifs des COST Gemini et Epiconcepts et sont également responsables de workpackages dans ces COST. Au niveau international, des membres de l'équipe ont été élus au bureau de l'International Embryo Transfer Society et participent aussi au comité HASAC (Health and Safety Advisory Committee). L'équipe est également impliquée dans le comité éditorial de PLoS ONE.

Les membres de l'équipe participent régulièrement à des congrès nationaux et internationaux (27 communications orales dont 11 invitations et 29 posters) et ont également été impliqués dans l'organisation de 3 colloques internationaux. Enfin, ils participent à des jurys, notamment de thèse (16) et d'HDR (5), à des instances d'expertise scientifique (ANR, ITMO Cancer) et à des commissions d'évaluation.

Au plan académique, l'équipe est correctement impliquée. Vu le nombre de statutaires, elle pourrait cependant accueillir un nombre plus conséquent de doctorants et de post-doctorants.

Si les implications et les collaborations sont nombreuses, elles le sont parfois au détriment d'une véritable cohérence sur une question biologique bien précise.

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

L'équipe 4 est activement impliquée dans des actions de vulgarisation scientifique à destination du grand public comme des professionnels de santé. Du fait de son implication dans des questions relatives à l'obésité, la nutrition, la grossesse ou la gestation, aux effets de l'environnement au sens large ou au sens restreint (croissance de l'ovocyte, développement embryonnaire et placenta), elle se retrouve en prise directe avec bon nombre de préoccupations du monde actuel. L'équipe participe activement à de nombreuses manifestations de vulgarisation scientifique, avec 30 publications dans des revues de vulgarisation et une participation à des reportages audio-visuels. L'équipe est également largement impliquée dans des actions et des débats de société, par des auditions publiques, des présentations ou des portes ouvertes.

L'équipe a également mis en place des relations avec le monde économique, en particulier par la création d'un partenariat avec l'industrie.

### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe s'implique dans la formation par l'encadrement de stagiaires, au niveau M2 (23 stagiaires encadrés) et doctoral. Quatre doctorants ont soutenu leur thèse, et 4 ont été recrutés.

Par ailleurs l'équipe est impliquée dans l'enseignement, notamment via les enseignants-chercheurs de l'École Vétérinaire d'Alfort et par le biais de cours dans la formation continue pour des médecins et sage-femmes. Des membres de l'équipe ont également créé une semaine de cours à l'École Vétérinaire de Sao Paulo.

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'équipe prend en compte l'influence de l'environnement sur la construction du phénotype au cours du développement. Il s'agit d'un champ scientifique délicat car la génomique peine encore à prendre en compte l'impact de l'environnement sur les performances, et chez les animaux d'élevage, il n'existe que peu de travaux. Or, il est important de déterminer comment cette « mémoire environnementale » pourrait être transmise par les cellules germinales et pourrait modifier la trajectoire développementale de l'embryon au cours des stades précoces, fœtaux et post-nataux.

L'équipe possède traditionnellement l'expertise lui permettant d'aborder ce type d'étude. Néanmoins, le document et la présentation frappent par la diversité des thématiques et des approches méthodologiques proposées, qui, au lieu de se recentrer, présentent au contraire une diversité encore plus importante que sur la période évaluée, en intégrant notamment différents types de perturbations (régime alimentaire, stress, pollution atmosphérique) et l'étude non seulement du placenta, mais également du foie, du cœur et des cellules circulantes. Une clarification et un recentrage du projet scientifique sont nécessaires en focalisant sur le cœur de métier de l'équipe, à savoir le placenta et les variations épigénétiques en réponse à l'environnement.

Il serait judicieux que l'équipe se concentre sur le placenta et les relations environnement-placenta-fœtus-jeune, sur un nombre restreint de modèles. Ceci constitue déjà un challenge respectable. C'est sur ces aspects que le groupe naissant a acquis sa notoriété ces dernières années. L'approfondissement des mécanismes et des dérégulations qui ont été soulevés devrait être une priorité de façon à sortir des aspects purement descriptifs.

Les explorations hépatiques, pulmonaires, cardiaques, et cellulaires (cellules de la lignée blanche) qui sont proposées dans les perspectives et ce, sur différents modèles, sont des objectifs intéressants mais qui ajoutés à l'étendue de ce qui doit être entrepris déjà ne font que diluer la force de frappe de l'équipe. De même, lors de la présentation orale, l'équipe a annoncé vouloir s'intéresser aux gamètes mâles et femelles, ce qui l'éloigne une fois de plus de l'axe « placenta-environnement-fœtus » et des modifications épigénétiques associées.

### Conclusion

#### ▪ Points forts et possibilités liées au contexte :

- maîtrise de l'imagerie médicale ;
- transversalité des approches ;

- étude de l'effet de la nutrition sur la reproduction et le développement du placenta et du fœtus.

▪ **Points faibles et risques liés au contexte :**

- grande dispersion des efforts et « dilution » de la question biologique principale ;

- manque d'approfondissement des questions biologiques ;

- manque de chercheurs contractuels.

▪ **Recommandations :**

- se recentrer sur la thématique centrale du placenta ;

- privilégier la qualité des publications.

## 5 • Déroulement de la visite

### Dates de la visite

Début : Lundi 20 janvier 2014 à 10h15

Fin : Mardi 21 janvier 2014 à 16h15

### Lieu de la visite

Institution : Campus de Jouy-en-Josas

Adresse : INRA Bâtiment 230  
Domaine de Vilvert - 78352 Jouy-en-Josas

Locaux spécifiques visités : Plateforme de microscopie et d'imagerie  
Plateforme de micromanipulation et microinjection

### Déroulement ou programme de visite

#### Lundi 20 Janvier 2014

10H15	Accueil du comité d'experts
10H30-11H00	Réunion du comité d'experts à huis clos <i>Participants : membres du comité d'experts et délégué scientifique (DS) AERES</i>
11H00-11H15	Présentation de l'évaluation par l'AERES et des membres du comité d'experts (M. Pierre COUBLE)
11H15-12H00	Présentation de l'unité par M <sup>me</sup> Corinne COTINOT <i>Participants : membres du comité d'experts, DS, représentants des tutelles et tous les membres de l'unité</i>
12H00-12H30	Réunion avec les représentants des tutelles (la discussion se poursuivre durant le déjeuner) <i>Participants : membres du comité d'experts, DS et représentants des tutelles</i>
12H30-13H30	Déjeuner
13H30-14H30	Présentation scientifique de l'équipe de M <sup>me</sup> Nathalie BEAUJEAN <i>Participants : membres du comité d'experts, DS, représentants des tutelles, directeur de l'unité et membres de l'équipe</i>
14H30-15H30	Présentation scientifique de l'équipe de M. Gilles CHARPIGNY et de M. Olivier SANDRA <i>Participants : membres du comité d'experts, DS, représentants des tutelles, directeur de l'unité et membres de l'équipe</i>
15H30-15H45	Pause
15H45-16H45	Présentation scientifique de l'équipe de M. Eric PAILHOUX <i>Participants : membres du comité d'experts, DS, représentants des tutelles, directeur de l'unité et membres de l'équipe</i>

16H45-17H45                      Présentation scientifique de l'équipe de M<sup>me</sup> Pascale CHAVATTE-PALMER  
*Participants : membres du comité d'experts, DS, représentants des tutelles, directeur de l'unité et membres de l'équipe*

17H45-18H00                      Présentation scientifique de l'équipe partante de M. Jean-Pierre OZIL  
*Participants : membres du comité d'experts, DS, représentants des tutelles, directeur de l'unité et membres de l'équipe*

18H00-18H45                      Visite du laboratoire

**Mardi 21 Janvier 2014**

08H45-09H00                      Réunion du comité d'experts à huis clos  
*Participants : membres du comité d'experts et DS*

09H00-09H30                      Réunion du comité avec les personnels techniques et administratifs  
*Participants : membres du comité d'experts, DS et tous les personnels techniques et administratifs (titulaires ou non)*

09H30-10H00                      Réunion du comité avec les doctorants et post-doctorants  
*Participants : membres du comité d'experts, DS et tous les doctorants et post-doctorants*

10H00-10H30                      Réunion du comité avec les chercheurs  
*Participants : membres du comité d'experts, DS et tous les chercheurs, exceptés les chefs d'équipes et le directeur*

10H30-10H45                      Pause

10H45-11H00                      Réunion avec le représentant de l'école doctorale principale de l'unité  
*Participants : membres du comité d'experts, DS et représentant de l'école doctorale*

11H00-12H00                      Discussion du comité d'experts avec le directeur de l'unité

12H00-13H00                      Déjeuner

14H00-16H00                      Délibération du comité d'experts (huis clos)  
*Participants : membres du comité d'experts et DS*

16H15                                  Départ du comité d'experts



## 6 • Observations générales des tutelles

Réponse au rapport de la commission d'évaluation AERES

S2PUR150007946 - Biologie du Développement et Reproduction - 0755361V

L'unité remercie la commission d'évaluation de l'intérêt qu'elle a manifestée pour ses travaux et du travail d'expertise indépendante qu'elle a menée. Elle approuve le rapport du comité d'évaluation dans sa globalité. Cependant elle souhaite indiquer que les appréciations détaillées sur les quatre équipes ne sont pas homogènes. Par exemple, pour certaines il est fait état de l'implication dans la formation professionnelle et d'autres non alors qu'elles y contribuent tout autant, même chose pour la capacité à obtenir des financements.

Concernant les remarques faites à l'Equipe 1, nous souhaitons apporter les précisions suivantes:

- Le recrutement de chercheurs post-doctoraux dans l'équipe est effectivement limité, notamment pour des raisons de financements. Cependant, il faut noter que cette équipe a accueillis 11 chercheurs contractuels de niveau doctoral, dont 6 étrangers.

- Sachant que les thématiques d'adaptation aux changements de l'environnement (climat/nutrition/culture *in vitro*...) sont aujourd'hui très porteuses, nous sommes pleinement conscients qu'il est nécessaire de "*favoriser les interactions entre le thème 3 et les thèmes 1 et 2*". Le thème 3 est développé dans cette optique puisque nous focalisons nos analyses des perturbations induites par l'environnement sur les stades de reprogrammation du génome embryonnaire et de mise en place de la pluripotence. Il nous semble important de souligner que cette approche ne concernera pas uniquement "*la reprogrammation de l'hétérochromatine centromérique et ... l'épigénome*" mais aussi la reprogrammation de l'expression génique dans sa globalité. Pour autant l'analyse épigénétique des perturbations induites est bien au cœur de nos préoccupations comme en attestent deux articles publiés sur le lapin qui font l'analyse des modifications de méthylation induites par l'altération de l'environnement de l'embryon *in vitro* (Reis e Silva 2011 et 2012) et un projet Agence de Biomédecine en cours sur le même type de question.

Pour l'Equipe 4, nous souhaitons apporter les précisions suivantes :

- L'étude de la programmation foétale ou DOHaD nécessite des analyses longitudinales : avec des fenêtres de perturbations (péri-conception ou gestation) et des fenêtres d'observation (gestation, postnatal). Cela impose d'étudier des organes cibles en post-natal afin de décrire le phénotype induit par les perturbations et de pouvoir relier les effets foeto-placentaires aux effets postnataux. Cibler uniquement le placenta (même si celui-ci reste au centre de l'expertise de

l'équipe) serait réducteur et ne répondrait pas aux questions posées par l'équipe, en accord avec les axes thématiques des Départements PHASE et AlimH.

- L'équipe 4 recherche les mécanismes moléculaires responsables de cette programmation en étudiant comment les marques et la machinerie épigénétiques retiennent la mémoire - spécifique du sexe (parent, descendant) - des impacts environnementaux bénéfiques ou délétères survenus au cours du développement. Ces marqueurs moléculaires pourraient être prédictifs d'une altération du métabolisme de l'individu en postnatal. Les altérations observées dans le placenta sont également associées à des anomalies structurales de développement de certains organes fœtaux (nombre de néphrons, cellules bêta du pancréas) qui compromettent leurs fonctions et les prédisposent à l'apparition de maladies dont certaines montrent un biais selon le sexe. Il est à noter que l'équipe a été pionnière dans la démonstration des perturbations du dimorphisme sexuel associées à l'apparition de ces maladies.

- La grande diversité des techniques et des compétences réunies au sein de l'ER4 n'a pas été soulignée comme un atout. Pourtant le rattachement et le recrutement de chercheurs ont permis justement d'élargir le champ d'investigation. En plus des approches physiologiques et d'imagerie médicale, l'équipe 4 a développé des approches d'épigénétique, au niveau global et séquence spécifique, qui permettent d'appréhender les mécanismes moléculaires impliqués dans les effets de l'environnement et de les intégrer aux données transcriptomiques par des analyses bio statistiques adaptées.

- L'équipe 4 a développé des modèles animaux originaux chez la souris et chez le lapin. Afin de valoriser au mieux ces modèles en collectant différents tissus, elle a mis en place des collaborations avec des équipes ayant les compétences scientifiques et techniques d'analyse (gamètes et gonades, poumon, muscle, cortex préfrontal, hypothalamus; avec ER3, APHP, INSERM).

- Concernant l'espèce bovine, les « nouvelles orientations » des travaux, s'intéressant d'une part à la semence et d'autre part aux cellules circulantes, répondent à des problématiques de conduite d'élevage et d'adaptation aux modifications environnementales au cœur des préoccupations du Département PHASE ; elles ont obtenu le soutien de l'ANR (création du Labcom SeQuaMol) et sont centrales dans le développement d'interactions fortes avec les professionnels de la filière bovine (contrat de recherche et bourse de thèse CIFRE).

- Par ailleurs, cette équipe réalise des travaux dont beaucoup sont reliés à la recherche clinique (animale et humaine) et les facteurs d'impact des journaux qui publient dans ces disciplines sont souvent entre 2 et 4. Il est convenu à l'INRA de se référer à la classification NORIA (**N**otoriété des **R**evues et **I**ndicateurs d'**A**rticles) pour évaluer la notoriété des revues plutôt qu'au seul critère de l'impact facteur. En effet, cette classification des revues tient compte des disciplines, elle a été approuvée et retenue par le JCR le Journal Citation Report® (JCR®) de Thomson Reuters.

- Enfin, l'équipe 4 a été fortement remaniée au cours des dernières années, elle a la particularité d'appartenir à deux départements PHASE et AlimH, ce qui implique des thématiques plus larges s'inscrivant dans les axes prioritaires définis par ces 2 départements (modèles animaux pour l'animal et pour l'homme ; interactions avec le domaine médical et le monde agricole).

Corinne Cotinot, Directeur de l'UMR 1198, Biologie du Développement et Reproduction.



# EnvA

École nationale vétérinaire d'Alfort

Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt

Pr Marc Gogny  
Directeur  
Tel : 33 (0)1 43 96 71 80  
Fax : 33 (0)1 43 96 71 25  
direction@vet-alfort.fr

AERES  
20, rue Vivienne

75002 PARIS

n° MG/CF/67-2014

Maisons-Alfort, le 18 mars 2014

**Objet : S2PUR150007946 - Biologie du Développement et Reproduction - 0755361V**

Madame, Monsieur,

En tant que Directeur de l'EnvA, je souhaite préciser que nous n'avons pas d'élément complémentaire à ceux déjà apportés par l'Inra (tutelle principale), à propos du rapport d'évaluation de l'Unité "Biologie du développement et de la reproduction".

En vous remerciant, je vous prie de croire, Madame, Monsieur, en l'expression de mes salutations très distinguées.

Le Directeur,  
Professeur Marc Gogny

