

# Reproduction

## État des lieux et enjeux

La reproduction sexuée est une des fonctions fondamentales de la vie car elle assure la perpétuation de l'espèce et constitue le "moteur" de l'évolution, par le brassage des allèles et l'émergence d'individus adaptables aux nouvelles conditions de leur environnement.

Il est surprenant de constater le décalage qui existe d'une part entre les préoccupations sociétales et l'impact médiatique que rencontre tout ce qui relève de la reproduction et, d'autre part, l'état des connaissances et le niveau d'organisation de la recherche dans ce secteur. Des progrès importants ont cependant été réalisés dans le domaine de la physiologie de la reproduction au cours des cinquante dernières années, aussi bien au niveau fondamental (e.g. les contrôles neuro-endocrinien et endocrinien du fonctionnement des gonades, de la gestation et de la parturition), qu'au niveau des applications, telles que maîtrise des cycles chez les animaux domestiques, ou la contraception féminine et l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Cependant, ces progrès ne doivent pas masquer les lacunes importantes qu'il reste à combler, tant dans les domaines du diagnostic et du traitement des stérilités et de leur prévention, que dans celui de la maîtrise de la fertilité humaine et animale, des invertébrés aux mammifères.

Il est frappant de constater que, par exemple :

- la cascade des régulations impliquées dans la différenciation sexuelle et la morphogenèse des gonades, et les facteurs susceptibles de les perturber, est peu connue alors que les dysgénésies gonadiques sont des pathologies dramatiques chez l'Homme, et que le contrôle du sexe de populations animales est souvent un enjeu important dans l'optimisation des élevages.

- les mécanismes du contrôle de la folliculogenèse et de la spermatogenèse, en particulier les parts respectives du génome et de l'environnement dans ceux-ci, sont encore très mal connus. Cette méconnaissance explique que l'étiologie de l'infertilité reste très souvent encore obscure et constitue une des raisons des limites du traitement des infertilités féminines et masculines. Cette méconnaissance retentit aussi très lourdement dans les domaines de l'élevage d'espèces d'intérêt économique pour lesquelles la quantité et la qualité des gamètes est mal maîtrisée et où il existe une forte variabilité entre individus quant à leur fertilité et prolificité.

- les caractéristiques spermatiques humaines et celles de plusieurs espèces sauvages se sont dégradées de façon inquiétante dans plusieurs zones géographiques du globe. Dans le même temps, la fréquence des cancers du testicule et de la prostate a augmenté de façon très sensible, sans que l'on connaisse la/les causes de ces phénomènes. La fertilité des bovins laitiers baisse régulièrement dans tous les pays du monde, depuis plus d'une dizaine d'années.

- chez la femme, le taux élevé d'avortements précoces et la survenue à des stades plus avancés de pathologies comme l'hypertension gravidique/prééclampsie (près de 10% des grossesses) sont des problèmes de santé publique encore très mal explorés et maîtrisés. Chez les animaux d'élevage, en particulier chez les espèces prolifiques ou celles à longue durée de gestation, les taux de mortinatalité demeurent élevés, limitant par là la compétitivité des élevages.

- le risque héréditaire de transmission de mutations induites par un environnement génotoxique reste à préciser et à étudier. L'absence constatée d'augmentation des maladies liées à des mutations dans la descendance des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki n'écarte pas l'inquiétude. En effet, seules les conséquences de mutations dominantes auraient pu être détectées et il est encore beaucoup trop tôt, en troisième ou quatrième génération, pour déceler les pathologies résultant des mutations récessives. Le risque héréditaire radioinduit reste donc potentiellement important, si l'on veut préciser le danger, ou l'innocuité, d'une faible augmentation de l'irradiation chronique.

Compte tenu du coût psychologique, social et économique très lourd qui découle des lacunes dans nos connaissances dans le domaine de la reproduction et de l'absolue nécessité de maîtriser les évolutions démographiques, compte tenu également des questions économiques en jeu, il est indispensable qu'un effort de recherche fondamental et intégré important, abordant les problèmes biologiques, épidémiologiques, de santé publique et économiques soit impulsé dans ce domaine, associé à une politique volontariste d'application et de transfert des connaissances et des techniques qui en seront issues.

Les approches expérimentales visant à élucider les mécanismes de base régissant la fonction de reproduction animale et humaine sont obligatoirement de nature pluridisciplinaire et traditionnellement très variées. Les grands programmes de connaissance et de préservation de la biodiversité nécessitent des compétences fortes en biologie comparée de la reproduction, avec l'étude de modèles variés, représentants des différents groupes phylogénétiques d'invertébrés et de vertébrés et incluant bien évidemment des « espèces sauvages ». Pour les animaux d'élevage, on ne peut plus se contenter de reproduction en moyenne suffisante pour l'entretien d'un cheptel. La variabilité des performances de reproduction peut devenir un facteur de plus en plus limitant à l'évolution des méthodes de sélection génétique qui peuvent, grâce aux données de la génomique, reposer davantage sur l'identification du génome remarquable d'un individu, qu'il faudra alors faire se reproduire avec succès. Ce constat conduit à la nécessité de développer des outils de phénotypage de la fonction de reproduction qui devront déboucher sur l'élaboration d'outils de diagnostics qui fait cruellement défaut dans les domaines médicaux et vétérinaires. Cette situation permet un nouvel essor des études comparatives des différentes espèces animales concernées, qu'elles soient d'intérêt pour la santé humaine ou pour l'économie, ou pour la gestion de la biodiversité. Cet effort, s'il est conjoint entre équipes appartenant à divers organismes, permettra également de favoriser l'utilisation de modèles animaux expérimentaux pour l'Homme.

## **Analyse stratégique**

### ***- Les atouts***

- Bonne structuration des programmes et des équipes de recherche au niveau de l'INRA.
- Réseaux thématiques pluridisciplinaires et multi organismes (ie : réseau méiose du CNRS)
- Equipes hospitalo-universitaires dynamiques dont certaines sont de réputation internationale
- Amorce de CRB dans le champs de la reproduction : « GERMETHEQUE » consacré aux gamètes, tissus germinaux et ADN de patients, et qui a vocation à s'étendre pour devenir, s'il est conforté dans sa structuration, un CRB multisite national, en recrutant pour l'essentiel dans les centres de la Fédération des CECOS.

### ***- Les faiblesses***

- Absence de la Reproduction parmi les thématiques identifiées dans l'intitulé des ITMO.
- Trop grande dispersion des équipes compromettant leur lisibilité et leur attractivité.
- Fragilité stratégique et structurelle de la médecine et de la biologie de la reproduction au sein des Centres Hospitaliers Universitaires.
- Absence de continuité dans les orientations stratégiques et dans le soutien des programmes de recherche alors que certains d'entre eux traitent des problématiques à long terme y compris transgénérationnelles.
- Dispositions législatives et réglementaires régulant (inhibant) la recherche sur les cellules embryonnaires et l'embryon humains

## **Orientations et priorités de recherche**

La très grande "parenté" entre les mécanismes de base communs à beaucoup d'espèces ainsi que le développement récent des outils d'analyse liés à la connaissance des génomes et de leur expression (transcriptome, protéome, métabolome, bio-informatique) incitent à identifier plusieurs approches inter-espèces dans le champ de la reproduction. Cette démarche, effectuée sur la base de leur pertinence en terme de transfert, vise à créer des synergies fondamentales et appliquées, en exploitant la capacité des équipes françaises des différents organismes de recherche à développer des projets intégrés en s'appuyant sur la complémentarité des modèles animaux et de l'espèce humaine dans les trois domaines suivant :

### **1 Détermination du sexe, développement gonadique et régulation**

L'identification des gènes impliqués dans la cascade moléculaire responsable du développement gonadique et du contrôle éventuel de leur expression par les facteurs du milieu extérieur fait l'objet d'une compétition internationale intense et représente un objectif de toute première importance. Ce travail devrait porter à la fois sur les gènes dont l'expression s'effectue en amont et en aval du/des gène(s) de détermination sexuelle et sur l'étiologie des pathologies de la détermination et de la différenciation sexuelle chez l'Homme et l'animal. Une meilleure connaissance de l'évolution phylogénétique des déterminants génétiques du sexe peut aussi aider à mieux comprendre le mécanisme de cette détermination, y compris en identifiant des gènes d'expression régulée par des facteurs de l'environnement.

La physiologie des gonades embryonnaires, très différente de celle des gonades adultes, nécessite des études spécifiques. Alors que la gamétogenèse fœtale, ou larvaire, assure un processus aussi crucial que la mise en place des cellules germinales souches, cette fonction reste très mal connue. Des progrès pourront être réalisés par la caractérisation moléculaire des cellules germinales embryonnaires et de leur environnement somatique, et par le développement de méthodes d'étude spécifiques. Cette thématique est d'autant plus importante que des données suggèrent que l'augmentation de l'incidence du cancer testiculaire et la diminution de la production spermatique observée au cours des dernières décennies dans l'espèce humaine pourraient résulter de perturbations de la gamétogenèse fœtale. C'est aussi une étape importante pour le contrôle du sexe et de la fertilité chez les animaux d'élevage. Les caractéristiques de certains modèles invertébrés ou vertébrés sont intéressantes à prendre en compte : hermaphrodisme simultané ou successif, rôle physiologique majeur des stéroïdes sexuels, influence des facteurs de l'environnement. Certains de ces modèles peuvent aussi, par l'obtention d'individus gynogénétiques ou androgénétiques viables et fonctionnels, apporter des possibilités expérimentales originales.

### **2 Gamétogenèse, maturation des gamètes, fécondation et régulation**

L'aptitude des gamètes à se rencontrer pour donner naissance, *in fine*, à un jeune viable apte à mener une vie normale, est bien évidemment un élément fondamental de la fonction de reproduction. L'élaboration des ovocytes et des spermatozoïdes fait appel à un ensemble de régulations intra- et extra-gonadiques dépendant, non seulement du patrimoine génétique, mais également de l'effet des facteurs environnementaux dans lequel l'individu est ou a été situé.

Dans toutes les espèces de vertébrés supérieurs, la modification du rythme de décharge des hormones gonadotropes détermine de façon fondamentale l'activité et l'inactivité sexuelle. L'origine et la régulation de la sécrétion des GnRHs hypophysiotropes ainsi que les réceptivités aux GnRHs au niveau des cellules gonadotropes ne sont pas connues avec précision chez de nombreux taxons de vertébrés alors qu'elles interviennent de façon déterminante à plusieurs stades de la reproduction et donc qu'elles ont des répercussions décisives tant dans le domaine zootechnique, qu'en reproduction humaine. Ainsi, la puberté et les arrêts saisonniers ou *post-partum*, le moment d'ovulation au cours du cycle, le rendement de la spermatogenèse dépendent

étroitement de modifications de cette libération d'hormones gonadotropes. Les systèmes neuronaux centraux responsables du contrôle de l'activité des neurones à GnRH, et assurant l'intégration des signaux environnementaux (photopériode, facteurs sociaux...) ou endogènes impliqués dans la régulation pubertaire ou saisonnière de la reproduction, sont encore très mal connus, chez l'homme comme chez les autres vertébrés. Les altérations de ces contrôles sont pourtant à l'origine de pathologies importantes telles que les pubertés précoces ou retardées, les aménorrhées d'origine centrale dans l'espèce humaine, ou le blocage de la reproduction chez les espèces sauvages en captivité. D'un point de vue physiologique, ces signaux conditionnent la structure des cycles biologiques des espèces (âge à la puberté, cycles saisonniers...). La connaissance des mécanismes moléculaires régulant la synthèse des hormones gonadotropes dans l'hypophyse, la compréhension des relations entre la structure de ces hormones et leurs propriétés biologiques et immunologiques, de même que les mécanismes moléculaires de leur action sur les cellules cibles gonadiques, et ses modulations par d'autres facteurs, demeurent également des objectifs cruciaux, aussi bien du point de vue fondamental, que pour le développement de méthodes (*e.g.* tests de diagnostic) et de produits pour la clinique humaine et vétérinaire (*e.g.* préparations hormonales substitutives pour le traitement de dysfonctionnements gonadiques et/ou la contraception).

Il existe un continuum entre différenciation de la gonade, première gamétogenèse (puberté chez les mammifères), et gamétogenèse adulte. Le nombre de cellules germinales souches et de cellules somatiques spécialisées s'installant durant l'ontogenèse de la gonade est essentiel pour le rendement quantitatif de la gamétogenèse future. La phase prépubertaire est aussi critique avec la multiplication, chez le mâle, des cellules de Sertoli qui vont supporter la gamétogenèse. Il est donc important d'avoir une approche comparative pour mieux appréhender les régulations endocrines et paracrines, incluant les dialogues cellules germinales/cellules somatiques, qui vont fixer les survies, renouvellements et différenciations des cellules germinales. La spécificité de certains modèles animaux, permettant d'observer, dans des conditions naturelles ou expérimentales, des recrutements, multiplications et inversion sexuelle tardive chez l'adulte, doit être exploitée.

Le terme « qualité » des gamètes est compris de manière générale comme l'aptitude à générer un embryon au potentiel de développement normal (viable et bien formé). L'expression correcte de ce potentiel dépend évidemment de son environnement maternel et/ou amniotique, ou encore externe (vertébrés inférieurs). La qualité des gamètes et la quantité produite, représentent donc en soi un domaine fondamental et technologique nécessitant des investissements majeurs. Compte-tenu de la longueur et de la complexité des processus d'élaboration des gamètes, en interaction avec leur environnement somatique, les efforts développés devraient inclure des recherches sur la compréhension des mécanismes initiaux de constitution et de renouvellement des stocks de cellules souches, de la différenciation des cellules germinales, de la méiose et de la maturation finale des cellules germinales et des follicules. Plus particulièrement, les processus d'accumulation/dégradation et d'adénylation/déadénylation des ARN maternels de l'ovocyte, qui vont conditionner le bon déroulement des phases précoces de l'embryogenèse, méritent davantage d'attention, et les fonctionnalités de ces ARN maternels doivent être précisées. Les vertébrés inférieurs constituent des modèles expérimentaux utiles pour ces analyses fonctionnelles par injection dans l'oeuf d'ARNm ou d'inhibiteurs de leurs activités. Du fait de la difficulté actuelle d'appréciation de qualité des gamètes, les premiers stades du développement embryonnaire et/ou le développement fœtal et post-natal précoce seront considérés comme un critère de suivi du "contrôle qualité" des gamètes. Pour ce faire, un effort de caractérisation des phénotypes anormaux doit être fait.

### **3 Développement préimplantatoire, implantation et gestation**

L'activation de l'ovocyte, la régulation des premiers cycles cellulaires, l'activation du génome embryonnaire, la transition materno-embryonnaire du contrôle du métabolisme et des synthèses protéiques et les premières différenciations cellulaires sont autant de phénomènes de la première semaine du développement embryonnaire humain qui sont encore très peu connus et dont la maîtrise in-vitro est encore mal assurée. Il s'agit de l'un des enjeux majeurs de l'amélioration des techniques d'AMP, notamment pour mieux identifier les embryons aptes à s'implanter et à se développer in-utero et pour supprimer le risque de grossesses multiples après fécondation in-vitro.

Les interactions entre les cellules fœtales du placenta et les cellules maternelles de l'utérus sont essentielles aux échanges foeto-maternels et au développement harmonieux du fœtus. Elles présentent des particularités immunitaires et métaboliques. Les dysfonctionnements de ces interactions ont des conséquences tout au long de la gestation et sont à l'origine de physiopathologies périnatales et de complications maternelles post-partum. Chez l'humain un défaut d'invasion des cellules du trophoblaste dans les tissus maternels utérins est la cause de l'une des pathologies gravidiques les plus préoccupantes : le syndrome pré-éclampsique souvent accompagné de retard de croissance intra-utérin. La pré-éclampsie, observée uniquement dans l'espèce humaine, met en lumière la spécificité d'espèce observée également pour d'autres processus de la gestation tels que la placentation ou le déclenchement de la parturition.

Des anomalies de développement placentaire observées lors de perturbations précoces induites expérimentalement (milieux de culture, transfert nucléaire) chez les espèces domestiques, conduisent elles aussi à des perturbations de croissance fœtale (syndrome du gros veau). Ces anomalies de croissance rappellent celles observées dans des pathologies humaines rares liées à des phénomènes de dérégulation de gènes placentaires soumis à empreinte (syndrome de Beckwith-Wiedemann). Des études comparatives sur différentes espèces sont nécessaires à l'appréhension de la conservation ou de la divergence évolutive du développement embryonnaire précoce et des processus de la gestation. Elles devraient déboucher sur une meilleure compréhension des syndromes observés.

Ces trois domaines devraient être abordés prioritairement selon trois axes :

#### **- Le contrôle génétique et épigénétique de la fertilité et des fonctions de reproduction.**

L'isolement, chez l'animal, de QTL de fertilité et l'existence chez l'homme et chez l'animal d'une très forte variation inter-individuelle dans l'aptitude et les performances de reproduction, pouvant aller jusqu'à la stérilité, indiquent l'existence d'un double contrôle génétique et épigénétique de la fertilité. Il est indispensable qu'un effort porte sur l'étiologie génétique des stérilités associées à des pathologies chromosomiques et géniques ainsi que sur l'étude des susceptibilités d'individus ou de populations aux effets délétères des agents de l'environnement. L'identification et le rôle de polymorphismes des gènes déjà connus, la découverte de nouveaux gènes contrôlant les mécanismes de reproduction, par exemple dans le cas de la baisse régulière de fertilité des vaches laitières, sont particulièrement intéressants dans le cadre de programmes pluri-modèles et pluri-objectifs. En particulier, le développement de modèles animaux d'étude de la génétique des stérilités chez des espèces dont on connaît bien la carte génétique et pour lesquels des QTL liés à la fertilité ont été identifiés, serait extrêmement utile. L'identification de mutations conduisant à des inversions de sexe chez l'animal serait également intéressante.

Les processus épigénétiques impliqués dans la reprogrammation des génomes tels que le remodelage de la chromatine, la méthylation de l'ADN et l'empreinte parentale, les modifications des histones et les processus macroépigénétiques (organisation et localisation nucléaires des gènes) ont un rôle important, encore largement sous estimé, dans le contrôle de l'expression génique et le développement des phénotypes. Ces modifications épigénétiques prennent place principalement au cours de deux périodes critiques : élaboration des gamètes et période préimplantatoire. Elles ont un impact physiologique et physiopathologique considérable sur l'implantation, la placentation, le développement de l'embryon et celui de l'unité foetoplacentaire. La pratique des méthodes de reproduction sexuée (AMP) et non sexuée

(transfert de noyaux somatiques dans les ovocytes) a fortement renforcé l'émergence de cette problématique. Bien que les taux de fécondation obtenus *in vitro* soient élevés, le nombre de naissances reste faible avec une incidence plus élevée de pathologies gravidiques. Ces anomalies seraient liées à la qualité des gamètes et/ou à des perturbations du développement embryonnaire en réponse aux modifications du micro-environnement (conditions de culture par exemple) susceptibles d'altérer les reprogrammations épigénétiques. A ce titre, des modèles animaux peuvent être particulièrement appropriés à l'étude de ces dysfonctionnements.

Dans de nombreux domaines, les techniques donnent des résultats qui doivent être optimisés pour améliorer leur efficacité notamment (a) dans les programmes d'amélioration génétique pour permettre une sélection multi caractères des reproducteurs utilisés, garante d'une bonne qualité des produits et de l'amélioration des conditions de production (longévité, résistance aux maladies, fertilité des animaux), (b) dans l'élevage de nouvelles espèces, (c) dans des situations d'urgence (épizooties par exemple) imposant le prélèvement de tissus, germinal ou somatique, en vue de conserver le patrimoine génétique des races ou souches qui vont disparaître, (d) dans les cas d'une recherche de stérilisation des espèces d'élevage, notamment si les lignées sélectionnées sont susceptibles de se croiser avec des espèces sauvages (introgression de gènes défavorables à l'évolution des capacités adaptatives, réduction de la diversité génétique naturelle).

### **- Environnement, reproduction et développement**

L'impact de la dégradation de l'environnement sur la reproduction chez toutes les espèces animales jusqu'à l'homme est une préoccupation majeure, notamment en ce qui concerne l'environnement physique et chimique. L'étude de la sensibilité des espèces animales aux xénobiotiques, perturbateurs de la reproduction, doit permettre de proposer de nouveaux indicateurs d'exposition à ces perturbateurs (espèces prises comme 'sentinelles' du bon état d'un écosystème). Elle doit aussi, en lien indispensable avec les écologistes et les toxicologistes, participer à l'évaluation des risques de perturbation par des polluants du milieu dans lequel vivent les populations naturelles.

Compte tenu des sérieux problèmes de santé publique qui découlent de la grande vulnérabilité des testicules et des ovaires vis-à-vis de nombreux agents de l'environnement physiques (*e.g.* radiations ; chaleur) ou chimiques (*e.g.* agents anticancéreux ; autres médicaments ; résidus de pesticides ou de produits industriels et ménagers...), il est important que se renforcent les recherches fondamentales (gènes impliqués dans la résistance aux drogues, l'activation et la détoxification, caractérisation tissulaire des types de récepteurs des oestrogènes et des androgènes impliqués dans les actions hormonales effets-doses) et appliquées (mise au point de nouveaux tests de toxicité ; étude *in vivo* et *in vitro* sur le déclin du spermogramme) dans les domaines de la toxicologie et de l'épidémiologie de la reproduction et dans celui des relations entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux. Les conséquences d'expositions parentales à des agents chimiques ou physiques peuvent également concerner, dans la génération suivante, d'autres domaines que la fonction de reproduction (développement des systèmes nerveux, respiratoire, ou immunitaire, risque de cancer etc). Bien que ce dernier point ne relève pas directement du champ de la reproduction, une articulation de la recherche dans ces différents domaines devra être recherchée.

La régulation nutritionnelle de la fonction de reproduction est un des principaux mécanismes d'adaptation des animaux à leur milieu et concerne toutes les espèces animales jusqu'à l'Homme. L'impact économique de la régulation nutritionnelle de la reproduction est important. Dans ce domaine, l'identification des facteurs permettant à l'axe gonadotrope de "percevoir" l'état métabolique et/ou nutritionnel de l'individu, ainsi que les interactions entre grandes fonctions (dépense énergétique, lactation) susceptibles de modifier l'état métabolique sont des aspects jusqu'à présent peu explorés mais dont les données expérimentales actuellement

disponibles montrent l'importance cruciale dans le règne animal, Homme inclus. D'autre part le macro-environnement nutritionnel de la période péri-conceptionnelle comme le micro environnement de l'embryon pré-implantatoire in-vitro ou in utero peuvent jouer un rôle décisif pour le développement mais aussi pour la survenue de pathologies de système chez l'adulte. Là encore, l'exploitation de modèles animaux où de grandes périodes de restrictions alimentaires peuvent être appliquées sans conséquences délétères sur la physiologie somatique, peut être valorisée.

### **- Maîtrise de la reproduction et de la procréation.**

Beaucoup de traitements utilisés pour synchroniser, améliorer ou, au contraire, inhiber la reproduction font appel à des hormones (notamment des stéroïdes naturels et/ou de synthèse) dont l'apport n'est pas toujours ni nécessaire ni acceptable, compte tenu de leurs effets dans l'environnement. Tous les travaux visant à trouver des méthodes alternatives ou contribuant à diminuer les apports hormonaux devraient donc constituer une priorité importante.

Tous les problèmes en relation avec la cryoconservation des tissus spécifiques de la fonction de reproduction (congélation des gonades ; des cellules germinales pré-gamétiques, cellules souches germinales ou post-meïotiques comme les spermatides ; des gamètes et des embryons) sont loin d'être résolus. De nombreuses lacunes méritent d'être comblées en particulier pour élargir le champ d'application des méthodes de cryoconservation à des tissus et espèces pour lesquels ces techniques ne sont pas maîtrisées, ce qui peut inclure des cellules et tissus somatiques lorsque le matériel germinal n'est pas accessible. Leur utilisation ultérieure dans l'espèce humaine (greffe, réimplantation, régénération) est également un domaine à explorer. En application zootechnique, le contrôle et la maîtrise de la reproduction dont des enjeux déterminants quels que soient les modèles, de l'huître à la crevette et des poissons aux mammifères. Enfin, faciliter la reproduction des espèces en voie de disparition, qui est un élément clef de la conservation de la biodiversité, nécessite aussi de mieux connaître le cycle reproductif des espèces concernées.

### **Actions à entreprendre**

- Identifier la Reproduction parmi les thématiques de recherche multi organismes. Modifier l'intitulé de l'ITMO « Biologie cellulaire, Développement, Evolution » en « Reproduction, Développement, Evolution ».
- Mettre au point des méthodes d'évaluation de la fertilité *in vivo* et *in vitro* et des outils de phénotypage de la reproduction normale et pathologique. L'utilisation de procédés de génotypage à haut débit rend maintenant prioritaire le phénotypage le plus fin et le plus complet des situations d'infertilité humaine comme des animaux y compris au niveau cellulaire afin d'établir une relation génotype-phénotype sûre et d'identifier les mutations causales.
- Développer des marqueurs de la compétence des gamètes et des embryons in-vitro utilisant des micro-techniques non invasives.
- Valider des modèles animaux qui pourraient intégrer des approches comparatives sur la validité / transposition de marqueurs ou méthodes d'évaluation entre espèces. Favoriser l'utilisation de nouveaux modèles animaux expérimentaux et développer des projets intégrés en s'appuyant sur la complémentarité des modèles animaux et de l'espèce humaine
- Développer des techniques optimisées permettant la conservation patrimoniale de gamètes et d'embryons préimplantatoires pour préserver la biodiversité dans une phase de disparition majeure d'espèces sauvages et dans le but de préserver la diversité allélique des espèces domestiques soumises à de fortes pressions de sélection.
- Lever les inhibitions paralysant toute promotion de recherche sur l'embryon humain pré-implantatoire

- Promouvoir les interactions entre biologie intégrative et fondamentale d'une part et recherche appliquée d'autre part par exemple pour maîtriser la gamétogénèse in-vitro ou pour l'étude des facteurs environnementaux susceptibles de moduler les fonctions de reproduction.
- Favoriser les interfaces avec les autres thématiques (Développement, génétique, endocrinologie, santé publique...) et les réseaux multi organismes.
- Générer des cohortes d'enfants nés suite à une AMP (ICSI, IVF, insémination) ou conçus naturellement et structurer des bases de données et des collections d'échantillons biologiques pour des recherches génomiques, épigénomiques et post génomiques afin d'étudier l'impact des techniques d'AMP, de l'infertilité ou de l'environnement non seulement par une approche épidémiologique descriptive mais aussi en impliquant les chercheurs fondamentaux sur une recherche « hypothesis-driven ». La nature des événements à étudier pouvant se manifester à long terme et sur plusieurs générations, il s'agit d'assurer la pérennité des structures et des outils créés.
- Créer des Centres de Ressource Biologique (CRB) assurant la collection, la conservation et la distribution de gamètes, cellules embryonnaires, produits de fausses couches, placentas, cordons ombilicaux... dans les meilleures conditions techniques et éthiques. Ces CRB pourraient aussi être la source de cellules souches embryonnaires utiles à la recherche dans d'autres domaines.
- Promouvoir l'installation de réseaux ou de pôles de Biologie de la Reproduction dans les facultés de médecine s'appuyant d'une part sur des équipes hospitalières performantes et innovantes et d'autre part sur des équipes de recherche fondamentale et des plateformes technologiques (modèle IFR Alfred Jost)

## Groupe d'experts coordonné par Pierre Jouannet

NOM	AFFILIATION / VILLE
Jean-Luc Bresson	CHU Saint-Jacques, Besançon
Philippe Chemineau	INRA, Nouzilly
Yves Combarrous	INRA, Nouzilly
Dominique Daegelen	Inserm, Paris , <i>directrice adjointe de l'ITMO BCDE</i>
Nathalie Dejucq-Rainsford	Inserm, Rennes
Sylvie Dufour	Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris
René Frydman	Hôpital Antoine Bécclère, Clamart
Florian Guillou	INRA, Nouzilly
René Habert	Université Paris VII
Edith Heard	CNRS, Paris
Patrice Humblot	UNCEIA (Union Nationale des Coopératives Agricoles d'Elevage et d'Insémination Animale), Maisons Alfort
Catherine Jessus	CNRS, Paris

Pierre Jouannet	Université Paris Descartes, Hôpital Cochin, Paris , <i>coordonnateur du groupe de travail</i>
Saadi Khochbin	CNRS, Grenoble
Emmanuel Lemazurier	INERIS, Verneuil en Halatte
Benoît Malpaux	INRA, Nouzilly
Eric Pailhoux	INRA, Jouy en Josas
Sophie Pison-Rousseaux	Inserm, Grenoble
Jean-Paul Renard	INRA, Jouy-en-Josas
Daniel Vaiman	Inserm, Paris