



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Unité de Recherche Risques Microbiens
sous tutelle des
établissements et organismes :
Université de Caen Basse-Normandie

Janvier 2011



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Unité de Recherche Risques Microbiens
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Caen Basse-Normandie

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Janvier 2011



Unité

Nom de l'unité : Unité de Recherche Risques Microbiens

Label demandé : EA

N° si renouvellement : 956

Nom du directeur : M. Alain RINCE

Membres du comité d'experts

Président :

M. Xavier DE BOLLE, FUNDP, Namur, Belgique

Experts :

M. Pierre-Olivier VIDALAIN, Institut Pasteur, Paris

M. Pierre CORNELIS, VUB, Bruxelles, Belgique

M. Jan MICHIELS, K.U. Leuven, Leuven, Belgique

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Gérard CORTIER

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

Mme Emmanuelle MAGUIN, INRA

M. Pierre DENISE, Université de Caen Basse-Normandie



Rapport

1 • Introduction

- **Date et déroulement de la visite :**

La visite du comité d'expert s'est déroulée le lundi 17 janvier 2011. Le bilan des équipes EA956 et EA2128 a été très clairement présenté par Yanick AUFFRAY et Roland LECLERCQ. Ensuite le projet d'unité a été présenté par son futur directeur, Alain RINCE. Le bilan et le projet de recherche des trois équipes proposées pour cette unité ont ensuite été présenté par Axel HARTKE (équipe stress/virulence), Vincent CATTOIR (équipe antibio résistance) et Astrid VABRET (équipe virologie respiratoire comparée). Le comité d'experts a ensuite rencontré le personnel IATOS, les doctorants et post-doctorants, et les enseignants chercheurs.

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

L'unité évaluée se situe à Caen. Auparavant, elle était constituée de deux équipes, EA956, USC INRA2017 "Laboratoire de Microbiologie de l'environnement", dirigée par Yanick AUFFRAY, et l'équipe EA2128 "Relations Hôte et Microorganismes des Epithéliums", au sein de laquelle deux axes de recherche étaient actifs. Un premier axe traitait des résistances émergentes aux anti-infectieux chez les microorganismes pathogènes des flores digestives et respiratoires, et le second axe portait sur les microorganismes pathogènes des voies respiratoires. Le premier axe était dirigé par Roland LECLERCQ et le second axe était dirigé par F. FREYMUTH et Astrid VABRET.

- **Equipe de Direction :**

L'unité était jusqu'à présent constituée de deux équipes, dirigées par Yanick AUFFRAY et Roland LECLERCQ. L'équipe de direction de l'unité de Recherche Risques Microbiens (URRM) sera constituée d'un directeur, Alain RINCE, et de trois chefs d'équipe, Axel HARTKE, Vincent CATTOIR et Astrid VABRET.



- Effectifs de l'unité (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan de l'EA 956	Dans le bilan de l'EA 2128	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	9	9	18
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0	7	7
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	4,8	2,8	7,6
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	4	10	8
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	6	6	13

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :

L'URRM est le produit d'une restructuration, et associe trois équipes dynamiques, complémentaires et présentant une forte cohésion. Cette unité se distingue par son rayonnement international, qui se manifeste par des collaborations financées (réseaux européens) ou des invitations fréquentes à des congrès internationaux. De plus, deux des équipes sont adossées à des centres nationaux de référence (CNR). Le niveau de publication est très bon dans le domaine où ils sont actifs. L'URRM est associée à l'IFR ICORE, ce qui lui garantit un accès à des technologies de pointe. L'association de l'URRM à deux CNR leur ont permis, et leur permettront, de profiter au mieux de la diversité des souches bactériennes et virales provenant du milieu hospitalier.

L'URRM est à la base de la création d'un master avec une spécialisation en microbiologie, ce qui devrait lui permettre d'attirer des stagiaires et des doctorants. L'URRM est bien supportée par ses tutelles. En résumé, l'URRM donne l'impression d'être une unité dynamique, avec un potentiel de progression appréciable. Ces différents éléments sont explicités et complétés dans le rapport ci-dessous.

- Points forts et opportunités :

Le premier point fort de l'URRM est sa forte implication dans l'enseignement. Cette implication se manifeste par la création d'un nouveau master, qui permettra à cette unité de recruter de nouveaux stagiaires de masters et donc de nouveaux doctorants, et donc de renforcer leur recherche.



Par ailleurs l'URRM dispose d'un accès à la plateforme technologique ICORE et aux plateaux techniques, ce qui lui garantira un accès aux technologies de pointe, souvent onéreuses et très difficile à financer à l'échelle d'une unité de recherche. L'utilisation de la plateforme ICORE est associée à plusieurs aspects de la recherche proposée.

L'URRM est soutenue par ses tutelles, l'INRA d'une part (actuellement l'équipe EA956 est une unité sous contrat) et l'Université de Caen Basse-Normandie d'autre part. L'Université de Caen Basse-Normandie prévoit de maintenir les postes rendus vacants par l'accès à la pension de certains de ses membres.

L'URRM est constituée de deux groupes de bactériologistes et d'un groupe de virologistes, ce qui aurait pu paraître comme une dispersion des forces dans des efforts de recherches très divergents. En réalité, il n'en est rien, et l'URRM a clairement démontré la cohésion entre les axes de recherches en bactériologie et en virologie, et les liens qu'ils développent, ce qui en fait un point fort pour l'URRM. L'entente cordiale entre les équipes de l'URRM est manifeste.

- **Points à améliorer et risques :**

Les équipes de l'actuelle URRM ont souffert d'un manque chronique de doctorants, malgré des sujets de recherche porteurs et intéressants. Il semble au comité d'experts que la base de ce problème réside dans la difficulté pour les doctorants d'obtenir une bourse de thèse, et pourrait donc révéler un problème national plutôt que local. Le manque de doctorants est corrélé à un manque d'étudiants stagiaires de master. Cette double pénurie sera probablement corrigée par la création d'un master en microbiologie.

L'URRM ne dispose pas de chercheur à temps plein, c'est-à-dire sans charge d'enseignement, à l'exception de membres du laboratoire de Franck Duncombe mis à disposition de l'équipe virologie respiratoire comparée (équipe A3). Il en résulte que la recherche est essentiellement réalisée à temps partiel, ce qui pourrait rendre l'URRM peu compétitive au niveau international.

Le budget de fonctionnement des deux équipes de bactériologie (l'équipe antibio-résistance et l'équipe stress/virulence) semble trop limité, compte tenu des recherches planifiées en génomique bactérienne.

L'équipe de virologie respiratoire comparée devrait, selon le comité d'experts, envisager le séquençage génomique de variants de virus qu'ils identifient, afin de mieux profiter de leurs études d'épidémiologie pour en générer des recherches fondamentales qui seront très intéressantes.

Actuellement, les équipes Stress/virulence et Antibio Résistance sont performantes et complémentaires. Elles sont dirigées par des personnalités assez fortes et il est crucial de veiller à ce que ces deux équipes continuent à développer des efforts coopératifs plutôt que de rentrer dans une compétition interne à l'URRM, qui serait dommageable à tou(te)s.

- **Recommandations au directeur de l'unité :**

La recommandation principale au directeur de l'unité est de renforcer l'ancrage de la virologie dans l'URRM. En effet, non seulement le personnel (doctorants, enseignants chercheurs) mais également la tutelle de l'Université de Caen Basse-Normandie semblent y être très attachés. De plus, le directeur devrait prévoir et éviter l'établissement d'une compétition interne entre les deux groupes de bactériologie, dans le futur.

Le comité recommande au directeur de l'URRM de profiter au mieux de la création d'un master en microbiologie pour attirer des étudiants en master puis en thèse, et de tenter d'attirer des fonds qui permettront aux doctorants d'effectuer un travail de recherche dans de bonnes conditions.

Les réunions scientifiques de l'unité pourraient se dérouler en anglais, ce qui d'une part favoriserait l'intégration de membres non-francophones, et d'autre part préparerait les étudiants et les thésards à leur post-doc ou leur travail en entreprise, et valoriserait mieux l'assistance au congrès internationaux.



- **Données de production pour le bilan :**

(cf. http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf)

	EA 956	EA 2128
A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2	9/9	9/9
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5	1/4.8	6/9.8
A3 : Taux de producteurs de l'unité [$A1/(N1+N2)$]	1	1
A4 : Nombre d'HDR soutenues	0	3
A5 : Nombre de thèses soutenues	6	6

3 • **Appréciations détaillées**

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

Les recherches réalisées sont originales, et utiles à la société civile. Deux équipes sont associées à un centre national de référence (CNR), et exploitent bien cette situation pour réaliser des recherches originales, tant en épidémiologie virale, que pour l'étude de la prévalence et des mécanismes moléculaires de résistance aux antibiotiques. Leurs données sont régulièrement publiées dans des revues internationales avec comité de lecture (voir ci-dessous), ce qui en assure la dissémination. Leur recherche peut s'appuyer sur la présence d'une plateforme technologique ICORE, et bénéficie du soutien de leurs tutelles (INRA et Université de Basse-Normandie).

Le comité trouve remarquable qu'une unité dont la recherche est aussi peu financée, avec de telles charges d'enseignement, ait une telle productivité en terme de publications. L'URRM, fusion de deux unités, totalise 162 publications dans des revues internationales avec comité de lecture, dont la moitié est signée en premier et/ou dernier auteur par un membre de l'unité, pour la période 2006-2010.

Au cours de la période 2006-2010, 14 thèses de doctorats ont été défendues dans les deux équipes qui sont amenées à constituer l'URRM. Il y a actuellement 8 thèses de doctorat en cours. La création d'un master avec une spécialité en Microbiologie est de nature à amener plus d'étudiants en thèse dans le futur.

Les relations contractuelles de l'URRM sont de niveau national et international. Ils sont en effet intégrés dans des réseaux européens (Trocar, EraNet, ...). De plus, les équipes de l'URRM sont adossées à deux centres nationaux de référence (CNR), pour les résistances aux antibiotiques d'une part, et les Paramyxoviridae et la rougeole d'autre part.

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

L'équipe EA956 a été invitée 3 fois dans des congrès internationaux. R. LECLERCQ a été 21 fois dans des conférences internationales. L'équipe EA2128 a reçu l'Award 2006 for excellence in Clinical Microbiology (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases). A. VABRET et F. FREYMUTH ont totalisé 17 invitations dans des congrès internationaux.



L'URRM a recruté quatre étudiants étrangers, en provenance d'Algérie, du Pakistan, du Japon et de Roumanie.

L'URRM a participé et participe encore à deux réseaux européens, deux de type "EraNet Pathogenomics", un projet InterReg et un projet TROCAR. Cette unité est donc bien implantée dans des réseaux internationaux. Par ailleurs, le financement de l'URRM s'appuie également sur des contrats de recherche hospitaliers (PHRC). Enfin, le projet présenté pour 2012-2015 développe un axe fort en virologie vétérinaire à travers un rapprochement avec l'UMR1161 de l'Ecole Vétérinaire Maisons-Alfort et le Laboratoire Départemental Franck DUNCOMBE. Les activités de l'unité doivent ainsi s'inscrire dans les activités du pôle de compétitivité local « filière équine ».

L'URRM a participé et participe encore à deux réseaux européens, deux de type "EraNet Pathogenomics", un projet InterReg et un projet TROCAR. Cette unité est donc bien implantée dans des réseaux internationaux.

L'URRM a deux équipes adossées à des CNR, qui jouent un rôle majeur dans le réseau de veille sanitaire en France. De plus, plusieurs membres de l'URRM participent de façon active à la création d'un master spécialisé en Microbiologie.

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

Il est difficile de juger de l'organisation d'une unité qui n'a été que très récemment créée. Néanmoins, il est évident pour le comité que, dans l'état actuel des choses, il y a une entente cordiale entre les différents membres de l'unité, qu'ils soient impliqués dans la direction, enseignants chercheurs, techniciens, étudiants ou post-docs. L'URRM est bien organisée, avec des tâches clairement réparties parmi les techniciens (commandes, préparation de milieux, etc...).

L'URRM organise des réunions scientifiques, en alternance pour l'analyse de publications scientifiques d'une part, et pour l'analyse des données expérimentales générées par les membres de l'unité d'autre part. Les étudiants en thèse ont la possibilité d'assister à des conférences de haut niveau scientifique, y compris à l'étranger.

Plusieurs membres permanents de l'URRM sont impliqués dans l'organisation d'un nouveau master avec une spécialité en Microbiologie. Cette initiative est remarquable, et supportera le rôle de l'unité dans la Région, la formation des étudiants, et alimentera l'unité en doctorants.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet proposé est jugé pertinent car il porte sur des problèmes de santé publique qui sont de tout premier plan. De plus, les travaux proposés sont supportés par l'adossement aux CNR. Le projet proposé est jugé faisable car il repose sur de solides bases, et s'appuie sur l'ensemble des données déjà acquises par les différentes équipes de l'URRM.

En accord avec la tutelle universitaire, l'URRM a accès aux services technologiques de la plateforme ICORE, qui leur permet de développer une recherche qui fait usage des techniques nouvelles d'analyse, par exemple protéomique. Il existe donc une organisation des moyens.

Dans le projet proposé, des lignes de recherche originales sont explorées, comme par exemple le lien entre le stress oxydatif et la résistance aux antibiotiques, la caractérisation de nouvelles défensines, ou de nouveaux mécanismes moléculaires de régulation de la résistance aux antibiotiques.



4 • Analyse équipe par équipe

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :
- Stress et Virulence : Axel HARTKE
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	9	8
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	4,8	4,8
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	4	3
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	6	5

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

La thématique de l'équipe est l'étude du stress et de la virulence dans *Enterococcus faecalis*. Le travail se focalise sur l'étude des régulateurs (systèmes à 2 composants, sncRNA, facteurs sigma, ...), des structures de surface et du stress oxydatif impliqués dans la colonisation, la virulence et les résistances de la bactérie aux antibiotiques.

Plus spécifiquement les différents axes de recherche poursuivis sont :

- Criblage à grande échelle de facteurs potentiellement impliqués dans la transition commensalisme/virulence chez *E. faecalis* (projet ERA-Net PathoGenoMics) ;
- Relation entre stress oxydatif et virulence ;
- Relation entre stress oxydatif et résistance aux antibiotiques :
 - o Le thème 'Relations résistances aux glycopeptides et au stress oxydant dans *E. faecalis* et *E. faecium* est effectué en collaboration avec l'équipe E2 et comporte deux projets : étude d'un clone CC17 adapté à l'hôpital (thèse) et l'étude des mécanismes moléculaires menant à la surproduction d'anion superoxyde (thèse)
- Caractérisation de systèmes de régulation (systèmes à 2 composants, facteur sigma ECF, régulateur de transcription Ers, régulateur global RelA) ;



- "sncRNAomics-high throughput comparative sncRNAome analysis in major Gram-positive human pathogenic bacteria" (2ème projet Era-Net PathoGenoMics);

- développement de techniques d'identification des sources de pollutions fécales (projet INTERREG IVA).

Les axes de recherche sont pertinents et très prometteurs.

Il est clair que cette équipe occupe une forte position internationale : elle a de très bonnes collaborations internationales et participe à différents projets européens. L'équipe prévoit d'élargir les études à *E. faecium* (collaboration avec les écoles doctorales de Caen/Rouen/Le Havre). En ce qui concerne l'étude moléculaire des résistances aux antibiotiques, l'équipe développe une recherche complémentaire de celle réalisée par R. LECLERCQ/V. CATTOIR (E2). La mise au point d'un modèle d'expérimentation animale (l'insecte *Galleria mellonella*) est particulièrement intéressante. Elle permettra d'évaluer la virulence des mutants d'*E. faecalis*. Finalement l'équipe a prévu d'investir en matériel et en expertise pour la bioinformatique, afin de pouvoir exploiter les méthodologies qui se réalisent à l'échelle génomique, et en particulier les analyses génomiques comparatives, ce qui constituera un atout majeur.

Le travail de l'équipe a fait l'objet de 39 publications dans des revues internationales à comités de lecture au cours de la dernière période (2006-2010). Un bon nombre d'articles du groupe (approximativement la moitié des articles sont cosignés par un membre de l'équipe comme premier et/ou dernier auteur) ont été publiés dans des revues de très bon niveau du domaine (*J Bacteriol*, *J Antimicrob Chemother*, *Infect Immun*, *Mol Microbiol*, *PLoS One* ...). Les travaux de l'équipe ont été présentés à l'oral ou par affichage dans des congrès ou conférences (une trentaine de communications). Les chercheurs du laboratoire sont impliqués dans deux chapitres d'ouvrages scientifiques.

Le financement de l'équipe (et les crédits récurrents) repose principalement sur des contrats d'établissement, EPST (INRA comme unité sous contrat, depuis 2000), programmes de la communauté européenne et de collectivités nationales. Le financement obtenu forme une base solide pour les activités futures de l'équipe.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

Des membres de l'équipe ont obtenu des conférences invitées dans des congrès internationaux (3) ainsi que des communications avec actes dans des congrès internationaux (3). Le leader de l'équipe a été coordinateur d'un premier réseau EraNet « Pathogenomics » (période 2008-2010). En plus, l'équipe est impliquée dans 2 projets internationaux (EraNet Pathogenomics et InterREG).

L'équipe accueille chaque année 2 à 3 étudiants du M2 master Biologie santé spécialité biologie cellulaire. En plus, 4 étudiants en doctorat, ainsi que 2 étudiants en post docs, étaient présents au laboratoire E1 en 2010. Ces nombres sont relativement bas.

Comme déjà mentionné plus haut, l'équipe a obtenu plusieurs financements externes, ce qui est jugé très positif. En plus, elle participe activement à l'Institut Fédératif de Recherche (IFR) 146 Interactions Cellules Organismes Environnement (ICORE), ce qui lui permet d'avoir accès des équipements lourds (plateau de protéomique-spectrométrie de masse, plateau de cryobiologie, plateau de spectroscopie infrarouge).

L'équipe a réussi à obtenir plusieurs contrats internationaux. Elle participe à trois programmes européens : deux programmes EraNet Pathogenomics sur l'interaction entérocoque-santé humaine (EraNet Pathogenomics FaecalVir (2007-2010 ; 5 partenaires) dont le leader de l'équipe a été coordinateur, EraNet Pathogenomics sncRNAomics (2009-2012 ; 7 partenaires)) et un programme InterREG IVA Aquamanche (2007-2010 ; 4 partenaires) sur la biodiversité des souches d'*E. faecalis*.

L'équipe a de nombreuses collaborations nationales et internationales avec des groupes appartenant à différents pays, notamment le Portugal, l'Allemagne, la Slovénie, le Royaume-Uni, l'Italie et les USA.

Les études de l'équipe sont centrées sur la pathogénicité d'*Enterococcus faecalis*, un pathogène opportuniste important responsable d'infections nosocomiales. On peut espérer qu'une telle étude fondamentale pourra aboutir à moyen ou à long terme à des applications qui seront utiles pour la prévention ou le traitement d'infections. L'équipe cherche aussi à développer des techniques d'identification des sources de pollutions fécales, dans le cadre de la



gestion des eaux continentales et littorales. Dans ce contexte, l'équipe a des collaborations avec des sociétés de Biotechnologie (Allemagne et Suisse), et avec un partenaire socio-économique (Agence de l'Eau Seine-Normandie).

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

L'équipe E1 est bien organisée avec des réunions hebdomadaires avec tous les membres du laboratoire (et parfois avec les chercheurs du Laboratoire de Microbiologie du CHU, E2). Un très bon encadrement des doctorants est présent (les chercheurs titulaires d'une HDR n'encadrent pas plus d'un doctorant). Une réunion annuelle de l'assemblée générale discute le compte-rendu financier de l'unité. Outre les publications dans des journaux scientifiques, les résultats scientifiques sont communiqués lors de congrès nationaux ou internationaux.

Des réunions seront organisées sur la base d'une fréquence hebdomadaire (avancement des travaux des doctorants, difficultés rencontrées, séminaires de rotation, démarche qualité, pour les aspects techniques et les protocoles). De plus, des séminaires ponctuels lors de visites d'étrangers, des réunions ponctuelles des titulaires « Recherche », une réunion annuelle de l'assemblée générale sont prévus. Les collaborations avec l'équipe E2 (R. Leclercq/V. Cattoir) sur le stress oxydatif dans *E. faecalis*, avec le laboratoire de Microbiologie du Froid (IUT d'Evreux) sur l'étude des lipoprotéines de surface et avec l'Equipe Cœur et Ischémie (Université de Caen) sont utiles afin d'échanger des idées et méthodes, et vont permettre de déposer des projets communs. De plus, la collaboration entre E1 et E2, permettra l'accès aux souches d'entérocoques.

Les membres de l'équipe sont très impliqués dans les activités d'enseignement de la région au sein de l'IUT de Caen (Enseignement de Microbiologie dans le DUT Génie Biologique, responsable de département Génie Biologique) et de l'Institut de Biologie Fondamentale et Appliquée (Enseignement de Microbiologie et Biologie Moléculaire en Licence de Biologie et en Master Biologie Santé ; Responsable du parcours microbiologie de la Licence de biologie et du M1 biologie santé; co-responsable du parcours microbiologie du M2 biologie santé spécialisation biologie cellulaire).

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet est pertinent et original adressant des questions importantes. Le projet est basé sur des résultats solides obtenus dans les différents axes de recherche de l'équipe E1 lors du précédent quadriennal comme présentés dans le bilan général du « laboratoire de microbiologie de l'environnement » ou faisant partie de publications internationales. Le projet scientifique proposé est faisable à moyen terme.

Les subsides du ministère seront répartis entre les 3 équipes au prorata de leur taille, avec certains équipements mi-lourds qui seront mutualisés. L'équipe E1 est intégrée à la structure fédérative de recherche ICORE (Interactions Cellules Organismes Environnement), ce qui permet d'accéder à des équipements lourds (voir plus haut).

Le projet scientifique proposé par l'équipe est original et la prise de risque est mesurée. Le projet permettra de mieux comprendre la base génétique de la virulence de souches cliniques d'entérocoques. Particulièrement originaux sont l'utilisation de modèles d'étude de la virulence (le modèle d'infection de *Galeria melonella*) qui aidera à identifier des nouveaux facteurs de virulence, les études des ARNs non-codants à l'échelle génomique et l'interaction entre le stress oxydatif et la résistance aux antibiotiques bactéricides.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

L'équipe Stress/Virulence s'est recentrée sur l'étude moléculaire de la relation entre le stress et la virulence chez *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*. Cette équipe développe une recherche complémentaire de celle réalisée au CHU par le professeur Roland LECLERCQ, c'est-à-dire l'étude moléculaire des résistances aux antibiotiques. L'équipe a réussi à établir un lien clair et bien documenté entre la résistance au stress oxydatif et la résistance aux antibiotiques bactéricides, en accord avec des travaux récents (Kohanski et al., 2007 Cell 130:797).

En ce qui concerne les publications, l'équipe a produit 39 publications dans les revues internationales à comités de lecture, au cours de la dernière période (2006-2010). Un bon nombre d'articles du groupe (17 publications sur 39 ont un membre de l'équipe comme premier et/ou dernier auteur) ont été publiés dans les revues de très bon niveau du domaine (J Bacteriol, J Antimicrob Chemother, Infect Immun, Mol Microbiol, PloS One ...).



En ce qui concerne le rayonnement, le leader de l'équipe a été coordinateur d'un premier réseau EraNet « Pathogenomics » (période 2008-2010). L'équipe est par ailleurs impliquée dans 2 projets internationaux (EraNet Pathogenomics et InterREG).

En ce qui concerne le projet, l'équipe Stress/Virulence a généré une série de résultats qui constitue une bonne base solide pour la poursuite des activités de recherche, et cela dans chacun des axes proposés, y compris l'étude de régulateurs impliqués dans la virulence. Cette étude nécessite la mise en oeuvre de méthodologies génomiques d'identification des petits ARN régulateurs (sncRNA), pour lesquels l'équipe dispose d'une expertise reconnue. L'équipe poursuit par ailleurs la caractérisation des régulateurs protéiques de la virulence. L'équipe a prévu et se donne les moyens de développer une expertise bioinformatique qui jusqu'à présent est absente, afin de pouvoir exploiter les méthodologies qui se réalisent à l'échelle génomique. L'équipe Stress/Virulence a développé des modèles originaux d'étude de la virulence, particulièrement le modèle d'infection de *Galeria melonella*. Ce modèle est remarquable et bien maîtrisé par l'équipe, et sera utile à la poursuite d'activités de recherche originales.

— Points forts et opportunités :

L'équipe Stress/Virulence a développé des techniques génomiques innovantes, qui seront très utiles au développement de leurs recherches dans le futur, particulièrement en ce qui concerne l'identification de petits ARNs régulateurs. Ce développement montre que l'équipe est capable de réaliser des recherches ambitieuses, correspondant aux standards actuels d'une recherche de bon niveau.

Un autre point fort de l'unité est la mise au point et l'établissement de modèles de virulence alternatifs, originaux et instructifs. Ceci concerne principalement l'utilisation du modèle *Galeria melonella*.

L'équipe Stress/Virulence est aussi caractérisée par un réseau de collaborations internationales étendu et financé. Ceci s'est manifesté par l'obtention de deux projets EraNet Pathogenomics, relayés en France par l'ANR, dont un projet encore actuellement en cours. Cette équipe a également pu obtenir un projet européen InterReg.

L'équipe a généré une grande quantité de données originales et bien étayées, qui supportent et justifient l'ensemble de la recherche proposée dans le projet de recherche. Il est dès lors prévisible que des publications de bon niveau pourront être générées à partir des résultats escomptés.

L'équipe est située dans un environnement favorable du point de vue de la disponibilité d'outils technologiques coûteux. En effet, elle a - comme les autres équipes de l'URRM - accès à la SFR ICORE (actuellement IFR ICORE), qui regroupe des plateaux technologiques (protéomique et autres) qui permettent une recherche de pointe.

— Points à améliorer et risques :

Comme les autres équipes de l'URRM, l'équipe Stress/Virulence est caractérisée par un faible nombre d'étudiants (3 ou 4 suivant la période considérée) en thèse de doctorat. Bien que cela n'empêche pas l'équipe d'être productive, ce manque de doctorants est inquiétant car les thésards constituent souvent un groupe de chercheurs motivés qui peuvent apporter une vision et un dynamisme renouvelé dans une équipe établie. Par ailleurs, ils sont souvent porteurs de recherches fondamentales originales difficiles à justifier dans le cadre de contrats collaboratifs, par exemple financés par des réseaux internationaux. Deux facteurs semblent être à la base de cette absence de doctorants : d'une part l'absence de master spécifique en microbiologie, qui limite l'arrivée d'étudiants intéressés par la bactériologie, et d'autre part une limitation forte sur le nombre de bourses de doctorat disponibles. La première difficulté sera vraisemblablement contournée par la création d'un master en microbiologie, la seconde difficulté ne pourrait venir que d'une réorganisation structurelle du financement des doctorats, ou une diversification encore accrue des sources de financements.

— Recommandations :

Le comité recommande à cette équipe de tenter de recruter des doctorants tout en assurant leur financement, peut-être en s'adressant à des industries qui pourraient être intéressées par les sujets traités dans cette équipe. Le comité encourage l'équipe à poursuivre ses recherches en profitant de ses atouts, à savoir un réseau de collaborations internationales, des acteurs nouveaux dans le contrôle de l'expression des gènes tels que les sncRNAs, et un modèle original d'infection.



Le comité souligne l'importance de continuer à collaborer, au niveau technique et scientifique, avec l'équipe Antibio Résistance, et de veiller à éviter une compétition interne stérile.

- **Intitulé de l'équipe et nom du responsable :**
- **Antibio-Résistance : Vincent CATTOIR**
- **Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :**

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	7	7
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	4	2
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1*	1*
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	5	3
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	4

* : Technicienne mise à disposition de l'IFR ICORE

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

Les axes de recherche présentés par l'équipe E2 sont :

- Résistance aux macrolides et apparentés (MLS) chez les isolats cliniques (humains et animaux). Cet axe de recherche étudie des nouveaux phénotypes de résistance chez des isolats cliniques, et cherche à identifier la base génétique et le mécanisme. Ces projets sont intéressants et peuvent mener à la découverte de nouveaux mécanismes de résistance importants en milieu clinique.

- Projet 1. Résistance LSAP chez *Streptococcus agalactiae*. Le rôle d'un transporteur ABC responsable de la résistance contre différents antibiotiques (Lincosamides, Streptogramines A et Pleuromutilines) est étudié.
- Projet 2. Support génétique et mobilisation de gènes de résistance. Identification et étude d'un nouveau gène de résistance aux lincosamides, porté par une structure ressemblant à un transposon de petite taille.

- *Enterococcus faecium*

- Entérocoques et résistance aux antibiotiques. Les différents projets sont importants car ils visent à découvrir la base génétique et fonctionnelle des résistances d'*E. faecium*, ce qui peut avoir des implications pour la clinique.



- Projet 1. Nouveau type de résistance à la vancomycine. Identification et étude d'une possible nouvelle ligase (VanN) proche des D-Ala-D-Ser ligases, et responsable pour la résistance. Cette étude cadre aussi dans le programme européen TROCAR.
- Projet 2. Résistance aux nouveaux antibiotiques. Etude de la résistance de *E. faecium* contre la tigécycline et des peptides antimicrobiens (défensine DEFA1). Des approches par génomique comparative et une analyse fonctionnelle et transcriptomique sont en cours.
- Résistance au stress oxydatif. Ce projet est effectué en collaboration avec l'équipe E1 (voir aussi ci-dessus).
 - Projet. Rôle du régulateur AsrR chez *E. faecium* dans l'adaptation des clones cliniques CC17 au milieu hospitalier. Des analyses phénotypiques et transcriptomiques seront effectuées pour étudier ce rôle, ainsi que des études dans différents modèles animaux (modèle murin et insecte (*Galleria mellonella*)).

- Rôle des protéines ABC dans la résistance aux MLS. Ce projet propose une étude très intéressante (mais avec risques) d'un système ABC de 3ème groupe (protéine Lsa) qui pourrait interagir directement avec les ribosomes et les protéger.

- Projets collaboratifs de recherche appliquée

- Projet FLASH sur le devenir des antibiotiques, flux de gènes et de bactéries antibiorésistantes en estuaire de Seine, épidémiologie et exposition à l'homme.

L'équipe a publié 57 articles dans des revues internationales avec comité de lecture, dont 34 sont en relation directe avec les thèmes de l'équipe (hors clinique). Parmi ces 34 publications, il y a 19 articles où un membre de l'équipe est en premier ou dernier auteur. Beaucoup d'articles ont un très bon niveau et sont publiés dans des revues importantes dans le domaine tel que Antimicrob Agents Chemother, J Bacteriol, J Clin Microbiol, PLoS One, Emerg Infect Dis et Clin Microb Infect. L'équipe a publié 18 chapitres dans des ouvrages scientifiques. Le leader de l'équipe qui a rejoint l'équipe E2 en septembre 2008, avait obtenu 28 publications dans des revues internationales avec comité de lecture, issues du travail dans sa précédente unité de recherche.

Les crédits proviennent de la dotation annuelle, d'un projet européen TROCAR (2009-2011), et de contrats avec la Région. Le financement de base est plutôt faible et pourrait être renforcé. L'équipe a reçu une labellisation hospitalière en 2006 comme Centre National de Référence Résistance aux Antibiotiques, laboratoire associé entérocoques, dont la pérennisation dans le temps est très probable.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

Un nombre impressionnant de conférences ont été données à l'invitation du Comité d'organisation dans un congrès national (au total 14) ou international (au total 21) par R. LECLERCQ. Un membre de l'équipe a reçu le prix « Award for excellence in Clinical Microbiology » de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases en 2006.

Le recrutement de chercheurs de haute qualité (et certainement des chercheurs étrangers) est pour le moment plutôt faible (5 doctorants d'après l'organigramme de janvier 2011). Une raison pour ceci est la difficulté pour obtenir des bourses de thèse. Voir aussi points à améliorer.

Le financement de l'équipe repose principalement sur les subsides de l'université et de collectivités territoriales. Le groupe participe aussi au programme européen TROCAR (Translational Research To Combat Antimicrobial Resistance; 2009-2011). Les travaux sont également réalisés en partie dans le cadre du Centre National de Référence Résistance aux Antibiotiques.

L'équipe a reçu une labellisation hospitalière en 2006 comme Centre National de Référence Résistance aux Antibiotiques, laboratoire associé entérocoques. Comme indiqué plus haut, elle participe aussi au programme



européen TROCAR (Translational Research To Combat Antimicrobial Resistance; 2009-2011). L'équipe E2 a de nombreuses collaborations avec plusieurs laboratoires parisiens (Institut Pasteur, Université Paris-Diderot, Université Paris XI), et avec des groupes de l'Université de Lyon et à Caen. Elle a pour le moment peu de collaborations internationales (groupes en Suisse (Ph. MOREILLON) ou en Allemagne (W. WITTE/G. WERNER)).

L'équipe est reconnue comme Centre National de Référence Résistance aux Antibiotiques, laboratoire associé entérocoques (depuis 2006), ce qui leur permet d'avoir un rôle sociétal important.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

L'équipe E2 est issue de plusieurs restructurations depuis 2000. L'unité « relations hôte et microorganismes des épithéliums » a été restructurée en 2008 et centrée sur deux thèmes, les virus respiratoires et les résistances aux antibiotiques chez les bactéries à Gram positif. Ces deux axes constituent les équipes E2 et E3 de l'actuelle unité « recherche risques microbiens ». Roland LECLERCQ est responsable de l'équipe E2 en ce moment. Vincent CATTOIR qui fait un post-doc aux USA (Harvard) jusqu'en 2012, prendra la relève à son retour. Le futur responsable apportera des nouvelles idées, méthodes et techniques, utiles à tous les membres du groupe. Il possède les compétences nécessaires pour diriger les travaux de l'équipe E2.

Des réunions seront organisées sur la base d'une fréquence hebdomadaire, et seront accompagnées de réunions mensuelles avec les autres équipes de l'unité. Les collaborations avec l'équipe E1 sur le stress oxydatif dans *E. faecalis* sont très utiles afin d'échanger des idées et méthodes. Un conseil de laboratoire sera créé et un règlement intérieur sera rédigé.

Les membres de l'équipe participent aux enseignements de 3ème cycle (M2 de Biologie cellulaire des Universités de Caen et de Rouen ; M2 de Microbiologie de Paris VII, Cours de Microbiologie Médicale de l'institut Pasteur), et ont des responsabilités d'une UE de M1 santé parcours recherche. L'équipe accueille des stagiaires de M1 médecine et sciences.

- **Appréciation sur le projet :**

Comme indiqué plus haut, le projet proposé est original et pertinent. Il se base sur des résistances aux antibiotiques de souches cliniques. L'équipe a développé un savoir-faire documenté dans l'analyse génétique et fonctionnelle des résistances aux antibiotiques. Le projet scientifique proposé est faisable à moyen terme.

Les subsides du ministère seront répartis entre les 3 équipes au prorata de leur taille, avec certains équipements mi-lourds qui seront mutualisés. L'équipe E2 sera intégrée à la structure fédérative de recherche ICORE (Interactions Cellules Organismes Environnement), ce qui lui permettra d'avoir accès à des équipements lourds (plateau de protéomique-spectrométrie de masse, plateau de cryobiologie, plateau de spectroscopie infrarouge).

- **Conclusion :**

- Avis :

La thématique de l'équipe Antibio Résistance est complémentaire de celle de l'équipe Stress/virulence car elle se concentre sur les mécanismes des résistances aux antibiotiques des bactéries pathogènes à Gram positif et de *Shigella*. Ils ont découvert plusieurs gènes de résistance à différents types d'antibiotiques dont des macrolides et apparentés chez les entérocoques. Ils étudient des mécanismes d'actions et de résistance pour des peptides antimicrobiens chez les isolats cliniques ainsi que la régulation de la réponse au stress oxydatif avec la mise en évidence d'un nouveau régulateur (Asr) chez *E. faecium*.

En ce qui concerne les publications, ils ont publié 57 articles dans des revues internationales avec comité de lecture, dont 34 correspondent à des recherches fondamentales (hors cas cliniques). Parmi ces 34 publications, 19 articles dont un membre de l'équipe est en premier ou dernier auteur dans des revues importantes dans le domaine tel que Antimicrob Agents Chemother, et J Clin Microbiol, Plos One, Emerging Infect Disease, Clin Microb Infect.



Le leader proposé de l'équipe Antibio Résistance, fait actuellement un post-doc aux USA (laboratoire de Steve Lory, Dept. of Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School, Boston), entre autres pour acquérir une compétence dans l'analyse des données génomiques et des ARN régulateurs.

Au niveau du rayonnement national et international, le Centre National de Référence (CNR) des « résistances aux antibiotiques », laboratoire associé entérocoques, est adossé à cette équipe et apporte pour le projet une collection importante d'isolat cliniques. Au niveau de leur rayonnement international, le comité remarque qu'ils sont impliqués dans un *workpackage* d'un projet européen « TROCAR » (2009-2011).

Le projet est ambitieux puisqu'il s'attaque à différents types d'antibiotiques impliquant de nouveaux mécanismes de résistance. Il est réaliste et approprié étant donné que ce laboratoire est associé au CNR, et qu'ils ont prouvé par le passé qu'ils peuvent disséquer les mécanismes moléculaires de la résistance à un antibiotique. Les résultats préliminaires sont très prometteurs et permettent de supporter la recherche proposée. L'association entre le stress oxydatif et les résistances aux antibiotiques est très originale et à encourager, par ailleurs elle soutient les interactions avec le groupe Stress/virulence. A côté du projet de biologie moléculaire, le groupe se propose d'étudier l'épidémiologie de la résistance chez les bactéries à Gram positif. Un lien possible est à noter avec les virologues au travers de l'étude d'une défensine anti-microbiennes détectée chez le cheval, créant un lien avec le pôle de compétitivité de la filière équine.

— Points forts et opportunités :

L'équipe Antibio Résistance, adossée au CNR « résistances aux antibiotiques », réalise une recherche importante au niveau sociétal étant donné l'impact croissant de la résistance aux antibiotiques. De plus, elle développe une recherche originale sur le sujet, étant donné qu'ils s'intéressent aux mécanismes moléculaires encore inconnus, qui permettent cette résistance ou qui la régulent. Leurs travaux antérieurs et actuels leur ont permis d'établir un lien entre le stress oxydatif et la résistance aux antibiotiques.

Le projet proposé utilise les techniques disponibles les plus modernes pour les études qui impliquent de la biologie moléculaire, telle que le séquençage à haut débit et d'autres approches expérimentales à l'échelle génomique. Le stage post-doctoral du futur leader aux USA, dans un centre d'excellence scientifique, sera bénéfique à l'ensemble de l'équipe.

— Points à améliorer et risques :

Le projet de recherche est très diversifié, et un risque de dispersion des forces pourrait exister si des décisions stratégiques éclairées ne sont pas prises aux moments-clés.

Le directeur de l'équipe sera absent au début de la période (le comité estime qu'il sera absent les 8 premiers mois de 2012). La direction de l'équipe par Roland LECLERCQ devrait prendre des mesures qui évitent le risque que Vincent CATTOIR ne soit pas en phase avec le personnel et les projets de recherche, et ne porte donc pas préjudice au démarrage du projet à Caen. L'entente cordiale entre messieurs CATTOIR et LECLERCQ suggère que ce risque est faible et que la communication perdurera durant toute la période du stage post-doctoral.

Comme les autres équipes de l'URRM, l'équipe Antibio Résistance est caractérisée par un faible nombre d'étudiants (3 ou 5 suivant la période considérée) en thèse de doctorat. Bien que cela n'empêche pas l'équipe d'être productive, ce manque de doctorants est inquiétant car les thésards constituent souvent un groupe de chercheurs motivés qui peuvent apporter une vision et un dynamisme renouvelé dans une équipe établie. Par ailleurs, ils sont souvent porteurs de recherches fondamentales originales difficiles à justifier dans le cadre de contrats collaboratifs, par exemple financés par des réseaux internationaux. Deux facteurs semblent être à la base de cette absence de doctorants : d'une part l'absence de master spécifique en microbiologie, qui limite l'arrivée d'étudiants intéressés par la bactériologie, et d'autre part une limitation forte sur le nombre de bourses de doctorat disponible. La première difficulté sera vraisemblablement contournée par la création d'un master en microbiologie, la seconde difficulté ne pourrait venir que d'une réorganisation structurelle du financement des doctorats, ou une diversification encore accrue des sources de financements.

Actuellement, les équipes Stress/virulence et Antibio Résistance sont performantes et complémentaires. Elles sont dirigées par des personnalités assez fortes et il est crucial de veiller à ce que ces deux équipes continuent à



développer des efforts coopératifs plutôt que de rentrer dans une compétition interne à l'URRM, qui serait dommageable à tou(te)s.

— **Recommandations :**

Le comité recommanderait à cette équipe de tenter de recruter des doctorants tout en assurant leur financement, peut-être en s'adressant à des industries qui pourraient être intéressées par les sujets traités dans cette équipe.

Le comité recommande au responsable de l'équipe de prendre les décisions stratégiques, aux moments opportuns, qui lui permettront d'éviter une dispersion des forces, étant donné la diversité des lignes de recherche prévues dans le projet.

L'équipe de direction devra éviter que l'absence de Vincent CATTOIR au début du projet ne se prolonge pas de façon exagérée, et qu'elle ne porte pas préjudice au démarrage du projet de recherche à Caen.

Le comité souligne l'importance de continuer à collaborer, au niveau technique et scientifique, avec l'équipe Stress/virulence, et de veiller à éviter une compétition interne stérile.

- **Intitulé de l'équipe et nom du responsable :**
- **Virologie respiratoire comparée : Astrid VABRET**
- **Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :**

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	2	3
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	3	5
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1,8	1,8
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	5	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	4

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

Le travail de l'équipe dirigée par A. VABRET est tourné vers la mise au point de tests diagnostiques, le suivi épidémiologique des infections virales respiratoires, et l'évolution des virus concernés. À ce titre, cette équipe est l'une des principales structures françaises dédiées à la surveillance épidémiologique des infections virales des voies respiratoires (coronavirus, paramyxoviridae, et bocavirus notamment). C'est un élément majeur du réseau de veille sanitaire en France. La création du Centre National de Référence pour les Paramyxoviridae et la rougeole en 2009 a confirmé ce rôle clé, de même que son implication dans les récentes épidémies de rougeole et de grippe H1N1.



Le travail de l'équipe, a fait l'objet de très nombreuses publications nationales et internationales avec comité de lecture (66 ; Clin Infect Dis, J Clin Virol, J Med Virol, J Virol Methods, PLoS One, PLoS Pathogens, AIDS, J Gen Virol) du meilleur niveau dans le domaine dont plus de la moitié sont co-signées par un membre de l'équipe en premier ou dernier auteur. Les travaux de l'équipe ont également été présentés à l'oral ou par affichage dans une quarantaine de congrès ou conférences. Enfin, les responsables de l'équipe se sont impliqués dans la rédaction de plusieurs chapitres d'ouvrages, dont un de vulgarisation scientifique.

Après discussion avec le président du conseil scientifique de l'université, nous pouvons témoigner du soutien fort apporté par cet organisme de tutelle aux activités de l'équipe. Le Centre National de Référence pour la rougeole et les Paramyxoviridae a été créé en 2009, et sa pérennisation dans le temps ne semble faire aucun doute.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

Les responsables de l'équipe ont été invités dans 17 conférences, dont un tiers étaient internationales. Par ailleurs, les membres de l'équipe sont membres de très nombreux comités nationaux et conseils scientifiques du fait de leurs activités hospitalières.

L'équipe accueille actuellement 3 étudiants en thèse, dont un médecin d'origine roumaine.

Le financement de l'équipe repose principalement sur des contrats de recherche hospitaliers (PHRC), des programmes régionaux en lien avec la médecine vétérinaire, et les subsides de l'université. Les travaux sont également réalisés en partie dans le cadre du Centre National de Référence qui possède son propre financement. À l'avenir, le projet présenté pour 2012-2015 développe un axe fort en virologie vétérinaire à travers un rapprochement avec l'UMR1161 de l'Ecole Vétérinaire Maisons-Alfort et le Laboratoire Départemental Franck DUNCOMBE. La volonté de l'équipe est de s'inscrire dans les activités du pôle de compétitivité filière équine, ce qui devrait augmenter très significativement les moyens financiers de l'équipe.

L'équipe a développé une collaboration avec Lia van Der Hoek (Academic Medical Center, University of Amsterdam) qui s'est traduite par 5 publications. Elle a mis au point, en collaboration avec l'Institut Pasteur de Shanghai, les techniques de PCR utilisées par le réseau international RESPARI dans le Sud Est Asiatique. L'équipe a également collaboré avec l'Institut Pasteur de Dakar sur un projet d'étiologie des infections respiratoires aiguës chez les enfants (2 publications), et développé une autre collaboration avec une équipe du Service de microbiologie du CHU Sahloul en Tunisie (2 publications). Enfin, deux collaborations avec l'UMR1161 de l'Ecole Vétérinaire Maisons-Alfort et le Laboratoire Départemental Franck DUNCOMBE visent à étudier les coronavirus humains, bovins, et équins, et les artevirus équins (3 publications).

Les tests développés par l'équipe font référence dans la détection des virus respiratoires comme en témoignent les nombreuses publications sur ces sujets. L'implication de l'équipe dans le suivi des épidémies de rougeole et de grippe H1N1 témoigne de son rôle majeur dans le réseau français de veille sanitaire. À ce titre, elle joue un rôle sociétal important.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

La responsable de l'équipe (PU-PH) a une longue expérience en virologie médicale et épidémiologie des infections virales respiratoires. Elle a toutes les compétences pour diriger les travaux de l'équipe E3. La participation de chercheurs-praticiens hospitaliers d'une part, et de chercheur du laboratoire Franck DUNCOMBE doit permettre des interactions efficaces avec les milieux hospitaliers et vétérinaires, ce qui est essentiel à la mise en œuvre du projet proposé.

Des réunions seront organisées sur la base d'une fréquence hebdomadaire dans l'équipe E3. Des réunions mensuelles concernant l'ensemble de l'unité seront également organisées. Idées et nouveaux concepts devraient émerger de l'association avec les équipes E1 et E2 spécialisées en microbiologie, mais surtout du rapprochement avec les équipes de virologie vétérinaire du Laboratoire Départemental Franck DUNCOMBE et de l'UMR1161 de l'Ecole Vétérinaire Maisons-Alfort.



Les membres de l'équipe sont très impliqués dans les activités d'enseignement de la région au sein des UFRs de pharmacie, de médecine, et l'Université de Caen Basse-Normandie. Ils ont en charge de nombreux cours et UE en virologie. Par ailleurs, les membres de l'équipe sont très actifs dans les réseaux hospitaliers de veille sanitaire et épidémiologique.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet scientifique adresse des questions pertinentes, et d'intérêt majeur en santé humaine et animale. Le travail réalisé par l'équipe lors du précédent quadriennal démontre clairement son savoir-faire, et sa capacité à mener à bien le projet. Le rapprochement avec le laboratoire Départemental Franck DUNCOMBE et l'UMR1161 de l'Ecole Vétérinaire Maisons-Alfort sont particulièrement pertinents.

Les subsides du ministère seront répartis entre les 3 équipes au prorata de leur taille, avec certains équipements lourds qui seront mutualisés. L'équipe devrait également bénéficier des équipements et du matériel du CNR. Comme membre de l'unité de recherche « Risques Microbiens », l'équipe E3 sera intégrée à la structure fédérative de recherche ICORE (Interactions Cellules Organismes Environnement), ce qui permettra d'accéder à des équipements lourds mutualisés.

Le projet est particulièrement original et pertinent de par sa transversalité entre virologie médicale et vétérinaire. Par ailleurs, il permettra une meilleure compréhension ainsi qu'une surveillance accrue des phénomènes d'émergence virale et de passage de barrière d'espèce entre animaux de compagnie et l'homme. La prise de risque est mesurée mais significative étant donné le peu d'informations disponibles sur ce sujet pour les virus considérés.

- **Conclusion :**

- Avis :

L'équipe E3 travaille sur les virus pathogènes des voies respiratoires en intégrant la santé humaine et une composante vétérinaire importante (cheval, chien et chat) qui sera amenée à se développer dans le cadre du prochain quadriennal.

Elle est reconnue comme Centre National de Référence dans le domaine des Paramyxovirus et à ce titre, est un élément majeur du réseau de veille sanitaire en France. Dans le cadre de cette mission de santé publique, l'équipe a été très active dans le suivi de la pandémie grippale H1N1, et la surveillance de l'épidémie récente de rougeole.

Cette activité stratégique lui assure un rayonnement incontestable au niveau local, national et international, comme en témoigne par exemple la mise au point de tests diagnostiques originaux (PCR multiplex de détection des virus et des bactéries des voies respiratoires) qui sont utilisés par des équipes collaboratrices à l'étranger (réseau RESPARI du Sud-Est Asiatique).

En plus de ce travail de veille sanitaire très prenant (épidémie H1N1 et rougeole), cette équipe réalise une recherche de très bon niveau. Le travail de l'équipe a fait l'objet de très nombreuses publications nationales et internationales avec comité de lecture (66 ; Clin Infect Dis, J Clin Virol, J Med Virol, J Virol Methods, PLoS One, PLoS Pathogens, AIDS, J Gen Virol) dont plus de la moitié sont co-signées par un membre de l'équipe en premier ou dernier auteur. Etant donné la petite taille du groupe et son rôle dans la surveillance sanitaire, les publications sont très nombreuses et de très bon impact dans le domaine.

Outre la poursuite du travail de surveillance des Paramyxoviridae et autres virus respiratoires, le projet interroge de façon originale la problématique du franchissement d'espèce par ces virus, notamment les coronavirus. Par un suivi épidémiologique à la fois au niveau hospitalier et vétérinaire, l'équipe cherchera à détecter le passage de certains de ces virus des animaux domestiques à l'homme et/ou l'apparition de recombinaisons entre virus humains et animaux.

- Points forts et opportunités :

Des liens forts avec les réseaux hospitaliers via le Centre National de Référence permettent un accès privilégié aux prélèvements humains. Les nouvelles collaborations avec le laboratoire Départemental Franck DUNCOMBE et l'UMR1161 de l'Ecole Vétérinaire Maisons-Alfort permettent à l'équipe d'accéder à des échantillons vétérinaires, et à des compétences très complémentaires. Ces collaborations couplées au savoir-faire de l'équipe permettront une



étude comparée des infections virales respiratoires humaines et animales dans différents territoires. L'équipe sera alors en position stratégique pour détecter efficacement d'éventuels passages de barrière d'espèce, et pour émettre une alerte sanitaire en cas de besoin.

— Points à améliorer et risques :

Les membres de l'équipe reconnaissent des lacunes en bioinformatique qui seront comblées prochainement par la formation d'un maître de conférence sur cette discipline. Parallèlement, le développement de certaines technologies comme le séquençage à très haut débit permettra de rester en pointe sur le plan du diagnostique moléculaire (cette technologie va se développer au sein de la SFR ICORE dont l'équipe est membre).

— Recommandations :

Le très bon niveau de publication de l'équipe dans le domaine et son rôle sociétal important en santé humaine et animale témoignent de la grande vitalité de cette équipe. Par ailleurs, le projet de l'équipe est très convaincant du fait son originalité à l'interface entre médecine humaine et vétérinaire, et de son inscription dans les activités économiques de la région (pôle de compétitivité filière équine).

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
UR RISQUES MICROBIENS (U2RM)	A	A	A	A	A
ANTIBIO RÉSISTANCE [RINCE-CATTOIR]	A	A	Non noté	A	A
STRESS ET VIRULENCE [RINCE-HARTKE]	A	A	Non noté	A	A
VIROLOGIE RESPIRATOIRE COMPARÉE [RINCE-VABRET]	A	A	Non noté	A	A

- C1 Qualité scientifique et production
- C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement
- C3 Gouvernance et vie du laboratoire
- C4 Stratégie et projet scientifique



Statistiques de notes globales par domaines scientifiques (État au 06/05/2011)

Sciences du Vivant et Environnement

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2_LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
Total	42	5	20	26	36	59	5	17	29	239
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

* les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences du Vivant et Environnement

- **SVE1 Biologie, santé**
 - SVE1_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
 - SVE1_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
 - SVE1_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
 - SVE1_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
 - SVE1_LS5 Neurosciences
 - SVE1_LS6 Immunologie, Infectiologie
 - SVE1_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- **SVE2 Ecologie, environnement**
 - SVE2_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
 - SVE2_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
 - SVE2_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

Caen, le 14/04/2011

La Présidente de l'Université de Caen
Basse-Normandie

à

Monsieur le Directeur
Section des Unités de Recherche
AERES

V/Réf. : Evaluation - S2UR120001222 - UR RISQUES MICROBIENS (U2RM) - 0141408E

Monsieur le Directeur,

Nous remercions les experts du comité pour leurs observations et recommandations constructives. Certaines appellent cependant des commentaires et précisions.

- Dans le rapport, le comité évoque un risque possible de compétition interne entre les équipes Stress/Virulence et Antibio Résistance. Ce risque nous semble très faible dans la mesure où une bonne entente règne entre les membres des deux équipes et que des collaborations ont été développées entre ces équipes depuis plusieurs années déjà.
- En ce qui concerne le manque de doctorants et de stagiaires de master, nous souscrivons aux remarques formulées dans le rapport par le comité (problème national par rapport au nombre d'allocations trop faible, création d'un master « spécialité microbiologie »).

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de notre considération distinguée.

La Présidente de l'Université
de Caen Basse-Normandie,


Josette TRAVERT