



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur  
l'unité :

Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des  
Infections

sous tutelle des  
établissements et organismes :

Université de Nantes

Avril 2011



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

Section des Unités de recherche

## Rapport de l'AERES sur l'unité :

Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des  
Infections

sous tutelle des  
établissements et organismes :

Université de Nantes

Le Président de l'AERES

**Didier Houssin**

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

**Pierre Glorieux**

Avril 2011



# Unité

Nom de l'unité : Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des Infections

Label demandé : EA

N° si renouvellement : 3826

Nom du directeur : M. Gilles POTEL

## Membres du comité d'experts

Président :

M. Michel ARTHUR, Université Paris 5, Paris

Experts :

M. Pascal CHAVANET, CHU de Dijon, Dijon

Mme Anne COLLIGNON, Faculté de Pharmacie, Paris

M. Bruno FANTIN, Université Paris Diderot, Paris

M. Philippe MOREILLON, Université de Lausanne, Belgique

M. Michel POPOFF, Institut Pasteur, Paris

M. Jean-Louis TEBOUL, Université de Paris Sud, au titre du CNU

## Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Gérard CORTIER

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Jean-Paul GALMICHE, Université de Nantes

M. Thierry BIAIS, CHU de Nantes



# Rapport

## 1 • Introduction

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

La visite a été effectuée le 7 avril 2011 de 8h45 à 17h30 à l'IFR de Médecine. Le projet et le bilan ont été présentés par le porteur de projet (30 min) et par les responsables de trois axes de recherche (40 min chacun, 50% du temps de parole consacré à la discussion). Ces présentations ainsi que les réunions avec les différentes catégories de personnels et les représentants des tutelles ont globalement permis de bien comprendre les objectifs, le mode de fonctionnement et l'intégration de l'équipe dans son environnement. L'ensemble des membres de l'équipe a participé à l'évaluation. Il n'y a pas eu de visite des locaux.

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

L'EA3826 est localisée dans les locaux de l'UFR de Médecine de Nantes. Au moins trois contrats quadriennaux ont déjà été effectués sur une thématique qui porte historiquement sur le développement de modèles animaux pour étudier l'activité des antibiotiques. Un regroupement géographique de trois EA consacrées à l'infectieux (bactériologie, virologie et parasitologie) est prévu sur le site sous forme d'un Institut de Recherche Thérapeutique avant 2013. Ceci entraînera un déménagement de l'EA3826.

- **Equipe de Direction :**

Il s'agit d'un renouvellement et la direction sera assurée par la même personne entourée de responsables clairement identifiés pour les trois axes de recherche. La coordination de deux des trois axes est assurée par un binôme avec un chercheur sénior et un chercheur expérimenté mais plus jeune.

- **Effectifs de l'unité :**

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	7	9
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	6	8
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2.75	2.8
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	1.5
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	3	4
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	8	9



## 2 • Appréciation sur l'unité

- **Avis global :**

L'unité était originellement axée sur le développement de modèles expérimentaux d'infection (endocardite et ostéite notamment), avec une approche thérapeutique et pharmacologique des antibiotiques très marquée et reconnue. Le groupe s'est récemment enrichi de nouvelles compétences sur l'écologie microbienne intestinale et l'immunité innée qui sont particulièrement intéressantes dans le cadre des pathologies prioritaires du CHU de Nantes, i.e. la transplantation et le cancer. L'équipe est généralement bien organisée et productive avec de très bonnes relations de travail entre ses membres. Ils envisagent d'élargir leur implication à la fois dans l'offre d'enseignement et le développement de recherches plus fondamentales. Globalement, le bilan est positif, voir très positif si l'on considère que la plus grande partie des travaux de l'équipe sont effectués par des chercheurs travaillant dans l'unité à temps partiel du fait de leurs activités hospitalo-universitaires ou hospitalières. Le projet et l'environnement sont cohérents et plusieurs axes de recherches en développement sont prometteurs et mériteraient d'être privilégiés.

- **Points forts et opportunités :**

Il existe un nombre très limité de structures de recherche capables d'utiliser et de développer des modèles animaux permettant de simuler la pharmacocinétique humaine des antibiotiques. C'est un élément clé de l'évaluation de l'efficacité de nouveaux agents antibactériens et de l'impact des mécanismes de résistances émergents chez les bactéries pathogènes. L'expertise de l'unité dans ce domaine est reconnue et reste un des points forts de l'équipe. Cette expertise est à l'origine de collaborations industrielles pour l'évaluation de nouvelles molécules. Cette expertise est également à l'origine du développement d'une méthode très innovante d'étude de la diffusion des antibiotiques par microscopie dans l'infrarouge réalisée au synchrotron SOLEIL de Gif-sur-Yvette sur des végétations cardiaques de lapins. L'AFSSAPS a également fait appel à l'équipe pour évaluer des antibiotiques génériques. Finalement, l'expertise de l'équipe dans le domaine des modèles animaux et des agents infectieux est également attractive, tant sur le plan fondamental qu'appliqué, comme en témoigne par exemple la venue dans l'équipe d'un chercheur travaillant sur la déficience immunitaire post-traumatique et les infections qui lui sont liées ou sur l'incorporation d'antibiotiques dans les matériaux de comblement utilisés en chirurgie osseuse.

Les points forts de l'équipe incluent également la complémentarité entre études expérimentales et cliniques ainsi que les compétences des chercheurs hospitalo-universitaires de différentes disciplines ainsi que d'un CR1 INSERM. L'équipe est relativement attractive avec le recrutement de plusieurs chercheurs hospitalo-universitaires ces dernières années qui ont permis d'augmenter légèrement les effectifs de l'équipe.

Les opportunités sont liées à une tradition de recherche bien établie dans les modèles infectieux, la résistance aux antibiotiques, et les nouvelles stratégies thérapeutiques, associées à la proximité directe avec un centre d'excellence en transplantation et en cancérologie. Ces deux types de pathologies sont particulièrement demandeuses de recherche et développement dans les domaines de (i) la résistance aux antibiotiques, (ii) les nouvelles approches thérapeutiques, (iii) le rôle de l'immunité innée et (iv) les perturbations de l'écologie microbienne du patient. Il y a là des opportunités de synergies tout à fait exceptionnelles, pour peu que les complémentarités se greffent harmonieusement. L'équipe a la volonté de s'inscrire dans cette dynamique.

La présentation du chercheur travaillant sur l'immunité innée a été considérée comme très convaincante et très prometteuse par l'ensemble des membres du comité. En effet ce chercheur a récemment rejoint l'équipe en apportant une thématique concernant le déficit immunitaire post-traumatique et les approches thérapeutiques qui pourraient être développées à ce niveau. L'association de ces travaux fondamentaux dans le domaine de l'immunité innée au développement d'un modèle animal constitue une opportunité unique de développer une thématique tout à fait originale.

Un autre projet très prometteur mais à risque et nécessitant des forces spécifiques qui devraient être mobilisées en grande partie à l'extérieur de l'unité grâce à des collaborations concerne l'étude de la flore digestive du nouveau-né et de son rôle dans la maturation du système immunitaire. Dans ce domaine, il semble que l'équipe a une opportunité unique d'apporter ses compétences à un projet plus vaste et ambitieux avec des partenaires qui sont au moins en partie déjà identifiés.



En conclusion, l'association des expertises nouvelles et historiques de l'équipe pourrait permettre de développer une thématique originale portant sur la défense contre l'infection en liant recherche sur l'immunité innée et sur l'antibiothérapie.

- **Points à améliorer et risques :**

Il existe un risque manifeste de dispersion des thématiques. Les objectifs et les moyens mis en œuvre pour les atteindre doivent être définis plus précisément. Les chercheurs de l'équipe doivent développer une analyse plus poussée de la faisabilité de leurs projets et de leurs positions dans la compétition internationale. Il est recommandé aux membres de l'équipe de considérer l'impact des résultats attendus dès la définition des objectifs des projets de recherche.

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

L'approche pluridisciplinaire mise en avant par l'équipe est un avantage si elle s'exerce sur une thématique commune. Un regroupement de compétences autour d'un nombre plus restreint de projets semble souhaitable pour atteindre des objectifs plus ambitieux. Ceci semble possible en maintenant la diversité des thématiques très appliquées, qui fait la richesse de l'équipe, tout en identifiant les projets les plus prometteurs pour lesquels l'équipe pourra réellement développer un nombre limité (2 ou 3) de programmes plus fondamentaux. Les approches qui pourraient être développées dans l'équipe et celles qui pourraient l'être sous forme de collaborations doivent être mieux définies. Lors de la visite, il est clairement apparu que le directeur de l'unité est conscient de ces difficultés et travaille déjà sur la stratégie de développement de l'équipe à moyen terme.

Le dossier écrit était insuffisant en ce qui concerne la description du projet scientifique et des résultats acquis. Il s'agissait en effet plus d'un résumé des points les plus importants que d'une présentation argumentée. La visite a permis de comprendre la cohérence de l'équipe qui était peu visible dans le document écrit.

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

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2	10/10
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5	0
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	100%
A4 : Nombre d'HDR soutenues	5
A5 : Nombre de thèses soutenues	3



### 3 • Appréciations détaillées

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

La recherche développée par l'unité est une recherche essentiellement médicale centrée sur des problématiques de microbiologie clinique et de thérapeutique. L'axe « infection expérimentale » répond à une approche pharmacologique des antibiotiques dans différents modèles animaux. Dans cet axe, le lien et la cohérence avec la thématique sur l'immunité innée constituent un axe de recherche prometteur.

L'étude des conditions d'émergence des bactéries résistantes et leur caractérisation est insuffisamment en lien avec les travaux de thérapeutique expérimentale ou clinique, et apparaît donc comme une thématique distincte. Cet axe de recherche est peu compétitif sur le plan international.

Le développement d'une thématique sur les conséquences de l'antibiothérapie sur les flores commensales est d'intérêt clinique et microbiologique évident. Le développement de cette thématique chez le nouveau-né est original et particulièrement prometteur.

L'activité scientifique passée du chercheur travaillant sur l'immunité innée est remarquable et cette thématique sera développée dans un axe tout à fait original grâce aux compétences de l'unité en bactériologie et modèles animaux. Les modifications physiopathologiques post-traumatiques sont d'un intérêt médical indéniable et la combinaison des expertises dans le domaine de l'antibiothérapie et de l'immunité innée est prometteuse au-delà de ce sujet. Cette thématique est récente, semble d'ores et déjà implantée avec succès dans l'équipe, même si les conséquences sur l'impact des publications de l'unité n'est pas encore important (une publication dans JAMA est à noter en 2011).

La liste des publications témoigne du dynamisme et de la bonne productivité des membres de l'équipe avec, sur le plan quantitatif, un total de 87 publications pour la période 2006-2010. Parmi ces publications, environ 50 correspondent à des publications originales découlant directement des recherches effectuées dans l'unité. Les autres publications sont plus liées aux activités hospitalières de ses membres. Parmi les 50 publications de l'équipe, environ 50% sont publiées dans des journaux avec des facteurs d'impact compris entre 3 et 5 (<3 pour les autres). En ce qui concerne les publications les plus importantes, les membres de l'équipe sont premiers et/ou derniers auteurs de 7 publications dans *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (IF = 4,8) qui est le meilleur journal de la spécialité. On notera également 5 publications dans *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* qui est un peu en retrait. Les autres travaux sont publiés dans des journaux de faible impact comme *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* (IF = 1,7), *European Journal of Clinical Microbiology* (IF = 2,7) et *International Journal of Antimicrobial Agents* (IF 2,8).

Les points faibles sont donc l'absence de publications dans des journaux à facteur d'impact très élevés ainsi que l'absence de publications dans des journaux scientifiques dont la vocation n'est pas strictement médicale. Il est recommandé aux membres de l'unité de considérer d'autres journaux pour publier leurs travaux. Par exemple, des journaux comme *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (IF = 10) ou *Critical Care Medicine* (IF = 6,4) sont des journaux à considérer car ils publient régulièrement des articles de recherche expérimentale dans le domaine de l'infection et de l'immunité dans le sepsis. De surcroît, cela pourrait aider les hospitalo-universitaires de l'unité ou les doctorants dont la spécialité hospitalière est l'anesthésie-réanimation ou la réanimation médicale à faire encore mieux connaître leurs travaux auprès de leurs collègues cliniciens.

Des collaborations intéressantes ont été tissées. Les plus solides et intégrées dans le projet de l'unité sont industrielles pour l'évaluation de nouvelles molécules, avec le Synchrotron Soleil de Gif-sur-Yvette pour les études de diffusion des antibiotiques, avec l'UMR791 pour l'étude de biomatériaux et le modèle d'infection ostéo-articulaire. L'INRA est un partenaire pour l'étude du microbiote.

L'unité semble particulièrement bien intégrée localement et régionalement dans le tissu hospitalo-universitaire, avec un rayonnement indiscutable.

Dans la période considérée, l'unité a obtenu une 1 Bourse SFAR 15 k€, un grand prix SFAR 400 k€, un appel d'offre interne au CHU de Nantes (étude sur le microbiote intestinal). Elle a été invitée pour 2 conférences internationales.

Dans la période considérée, l'unité n'a pas recruté des chercheurs, post-doctorants ou étudiants de haut niveau.



Aucun financement PHRC n'a été obtenu alors que la thématique de l'unité très orientée sur des problématiques cliniques s'y prête particulièrement bien.

L'unité n'a pas de participation à des programmes internationaux ou nationaux. Elle a valorisé par un brevet (2009) ses travaux.

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

L'unité semble avoir trouvé une organisation efficace en dépit d'une implication à temps partiel de la plupart de ses membres du fait de leur appartenance hospitalo-universitaire ou totalement hospitalière (PH).

La visite a permis de constater de très bonnes interactions entre les chercheurs des différents axes qui indiquent que l'ensemble fonctionne effectivement comme une équipe de recherche.

La gouvernance est dynamique avec une très bonne prise en compte du tissu hospitalo-universitaire et des opportunités au niveau de la région. Il y a une très grande réussite dans le développement des carrières.

La pertinence des initiatives visant à l'animation scientifique, à l'émergence et à la prise de risques paraît correctement prise en compte, de manière informelle compte tenu de la taille de l'équipe.

Les membres de l'unité sont impliqués dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région.

- **Appréciation sur le projet :**

#### **Axe 1. Infections expérimentales**

L'équipe a développé plusieurs modèles d'infections expérimentales correspondant à des infections sévères chez l'homme qui permettent de simuler la pharmacocinétique humaine des antibiotiques. Les premiers modèles développés sont ceux de l'endocardite, pneumopathie, péritonite, et d'infection ostéo-articulaire. Cinq chercheurs sont impliqués. Les résultats obtenus ont permis d'améliorer le traitement de ces infections.

L'axe 1 sera développé vers le criblage de nouvelles molécules à propriétés anti-infectieuses en collaboration avec d'autres équipes universitaires et une UMR CNRS. Une collaboration avec le synchrotron SOLEIL est à l'origine du développement d'une méthode très innovante d'étude de la diffusion des antibiotiques par microscopie dans l'infrarouge sur des végétations cardiaques de lapins. A l'initiative de l'unité INSERM 791 un projet régional de la fédération des biomatériaux des pays de Loire (Bioregos) regroupant 3 unités INSERM, 5 unités CNRS mixtes avec plusieurs équipes universitaires est envisagé. L'unité apportera ses compétences dans le domaine de l'ostéomyélite expérimentale. Le projet concernant la survenue de l'immunodépression post-traumatique, initié récemment par un PU-PH nouvellement recruté, sera poursuivi. Ces travaux sont réalisés d'une part dans un modèle murin original de choc hémorragique et d'autre part sur des cellules immunitaires issues de patients. A la suite d'un dépôt de brevet, des développements cliniques en réanimation sont prévus.

#### **Axe 2. Caractérisation des bactéries multirésistantes**

Cet axe concerne les mécanismes de résistance et de virulence de bactéries multirésistantes ainsi que les conditions de leur émergence. La génétique de la résistance de diverses bactéries est étudiée en fonction de l'épidémiologie hospitalière et communautaire en lien avec un réseau régional de laboratoires d'analyses médicales privés. Les espèces étudiées sont principalement *Escherichia coli* et *Staphylococcus* sp. L'équipe aborde aussi l'étude des facteurs de virulence bactériens (*S. aureus* et opéron *ica*, autolysines) en vue du développement de nouvelles thérapeutiques.

Les projets de l'axe 2 sur l'épidémiologie de la résistance seront poursuivis dans le domaine des bactéries multi-résistantes. Les objectifs sont d'expliquer les mécanismes et l'épidémiologie de la diffusion de bacilles à Gram négatif résistants et/ou virulents. L'étude des interactions bactéries-cellules eucaryotes sera approfondie dans le cadre de l'étude des infections ostéo-articulaires à *E. coli* en collaboration avec d'autres équipes impliquées dans les infections osseuses.





### Axe 3. Effet des antibiotiques sur le microbiote intestinal

Cet axe vise à suivre, par une méthode moléculaire automatisée fondée sur l'amplification des ARNr16S et leur séparation par chromatographie (DHPLC), le déséquilibre du microbiote en fonction de différents facteurs environnementaux dont les traitements antibiotiques. Une étude pilote est en cours et un PHRC régional a été déposé. A côté de l'étude du microbiote adulte, une étude de l'implantation du microbiote chez le nouveau-né est en cours en collaboration avec un des Enseignants Chercheurs Pédiatre. Ces travaux mériteraient de ne pas être que descriptifs, peut-être en renforçant les collaborations de l'équipe (avec l'INRA Jouy-en-Josas).

Les projets de l'axe 3 incluent la poursuite de l'étude du microbiote de différents patients par DHPLC. Une cohorte de patients en onco-hématologie est actuellement à l'étude afin de relier modification de microbiote et diarrhée dans le contexte des chimiothérapies. Ce criblage devrait permettre d'identifier des marqueurs associés aux risques de survenue des diarrhées. Des échantillons pourraient être sélectionnés et étudiés par séquençage haut débit dans le cadre du programme METAHIT coordonné par l'INRA de Jouy-en-Josas ou dans l'unité. Enfin, un projet intéressant et reliant cet axe à l'axe des modèles expérimentaux concerne l'impact d'un traitement par les pré- ou pro-biotiques sur les conséquences de l'infection anténatale dans un modèle expérimental de retard de croissance intra-utérin. L'étude portera sur le microbiote intestinal, le système immunitaire et le métabolisme. Ce projet ambitieux sera réalisé en collaboration avec le CIC néonatalogie du CHU et une unité mixte INRA-CHU spécialisée en nutrition périnatale.

#### Analyse globale des projets

En conclusion, l'axe 1 regroupe les activités historiques de l'unité sur l'évaluation de l'activité des antibiotiques dans des modèles animaux, qui doivent être poursuivies, à un nouveau projet portant sur l'immunité innée qui est très original et prometteur. Ce projet semble faisable compte tenu des résultats préliminaires présentés lors de la visite et est certainement de nature à fonder un programme de recherche à moyen ou long terme.

Les projets de recherche développés dans l'axe 2 sont pertinents dans le contexte hospitalo-universitaire. Cependant, le risque de dispersion est manifeste et une meilleure définition des objectifs semble être une condition pour réussir. Un renforcement des interactions avec les autres axes paraît également souhaitable.

L'étude du microbiote, en particulier celui du nouveau-né, semble très prometteuse. Cependant, il est nécessaire d'analyser les risques de ces projets en fonction des forces en présence et des collaborations possibles. La pertinence des approches expérimentales, qui doivent être développées au sein de l'EA3826, doit être évaluée.

La Comité note une grande originalité dans le développement (i) de modèles animaux uniques (infection anté-natale chez le lapin; déficit immunitaire et infection à staphylocoques chez la souris) (ii) de collaborations innovantes avec des physiciens (Synchrotron Soleil), et (iii) d'études du microbiote intestinal (chez les malades d'onco-hématologie chez les nouveau-nés). L'organisation de l'unité et le dynamisme de ses membres semblent permettre une prise de risques appropriée pour réaliser les projets les plus innovants.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
<b>THÉRAPEUTIQUES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES DES INFECTIONS</b>	B	B	A	B	B

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



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

**Sciences du Vivant et Environnement**

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2_LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>5</b>	<b>20</b>	<b>26</b>	<b>36</b>	<b>59</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>29</b>	<b>239</b>
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