



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Groupe d'Etude des Interactions Hôte-Pathogène
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université d'Angers

Novembre 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Groupe d'Etude des Interactions Hôte-Pathogène
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université d'Angers

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Novembre 2010



Unité

Nom de l'unité : Groupe d'Etude des Interactions Hôte-Pathogène

Label demandé : Equipe d'Accueil UPRES-EA

N° si renouvellement : 3142

Nom du directeur : M. Jean-Philippe BOUCHARA

Membres du comité d'experts

Président :

M. Jean-Luc THOLOZAN, Université de Provence, France

Experts :

M. Michel PENNINCKX, Université Libre de Bruxelles, Belgique

M. Daniel POULAIN, Université de Lille 1, France

M. Philippe JACQUES, Université de Lille 2, France

M. Stéphane BONACORSI, Hôpital Robert Debré, au titre des CSS de l'INSERM

M. Alain BONNIN, au titre du CNU

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. Amina MOUSSA, CHU Angers

M. Jean-Paul SAINT-ANDRE, Université d'Angers

M. Jean-Louis FERRIER, Université d'Angers



Rapport

1 • Introduction

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

La visite a débuté le 26 novembre à 9h, et s'est terminée le même jour à 17h30. Le programme scientifique de cette journée d'évaluation comportait une présentation générale de l'Unité, suivie d'une présentation par équipe du bilan d'activité, et des axes du projet. Une rencontre avec les représentants des instances locales a précédé la visite des locaux. L'après-midi a été consacré aux rencontres avec les doctorants et post-doctorants, puis avec les personnels IATOS, puis avec les enseignants-chercheurs.

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

Le Groupe d'Etude des Interactions Hôte-Pathogène est reconnu comme Equipe d'Accueil (UPRES-EA 3142) depuis 2000. L'Unité comportait deux Equipes de recherches lors du Contrat Quadriennal 2008-2011 intitulées « Infections respiratoires chroniques d'origine fongique » et « Bactéries multi-résistantes ». ayant pour objectif commun l'amélioration des connaissances sur l'épidémiologie de certaines maladies infectieuses et l'écologie des microorganismes en cause, l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques par l'étude de la physiopathologie de ces infections, et l'étude des mécanismes de résistance aux agents anti-infectieux. Ces activités sont regroupées depuis le mois de novembre 2010 dans l'Institut de Biologie en Santé, bâtiment IRIS, satellite Nord. Cette EA de l'UFR de Médecine d'Angers fait partie de l'IFR 132 « Interaction Cellulaires et Applications Thérapeutiques ».

L'Equipe « Infections respiratoires chroniques d'origine fongique » est focalisée sur les infections respiratoires fongiques développées lors de la mucoviscidose, avec l'étude de l'écologie de *Scedosporium apiospermium* (second microorganisme après *Aspergillus fumigatus* dans ces infections), des mécanismes de détoxification des radicaux oxygénés ou de captation du fer extracellulaire, et l'amélioration des méthodes diagnostiques. Les travaux sur les mécanismes d'adhérence et de résistance aux antifongiques initiés dans le précédent Contrat Quadriennal sur *Candida* ont été menés à terme, ainsi que la valorisation de certains anticorps monoclonaux spécifiques comme test de candidose et candidémie.

Les travaux de l'Equipe « Bactéries multi-résistantes » sont centrés sur *Mycobacterium ulcerans*, agent étiologique de l'ulcère de Buruli. Ils ont permis de confirmer le rôle des punaises aquatiques dans l'écologie de ce bacille, l'identification d'un récepteur de la mycolactone, principal facteur de virulence, et la mise au point d'une nouvelle antibiothérapie. Le deuxième axe de recherche est l'évaluation des stratégies de prévention de la diffusion de bactéries multi-résistantes en milieu hospitalier, avec comme cible particulière la transmission croisée et la qualité de l'antibiothérapie.

- **Equipe de Direction :**

Le Directeur du Laboratoire est M. Jean-Philippe BOUCHARA.

Jean-Philippe BOUCHARA est également responsable de l'Equipe « infections respiratoires chroniques d'origine fongique », Laurent MARSOLLIER est responsable de l'Equipe « Bactéries multi-résistantes ». Le Conseil de laboratoire comprend l'animatrice du thème pneumopathies nosocomiales à *Acinetobacter baumannii*, et des personnes représentant la stratégie de valorisation, l'hygiène et sécurité, l'animation scientifique, les IATOS Doctorants et Post-Doctorants.



- **Effectifs de l'unité :**

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	16	11
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)	3	4
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	5	5
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	3	2
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	7	6
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	10	8

Remarque : Depuis le dépôt du dossier, deux nouveaux doctorants ont été recrutés, portant ainsi à 8 l'effectif de l'unité en doctorants au 1er janvier 2012. Par ailleurs, en raison de leurs responsabilités administratives, hospitalières et/ou d'enseignement ou de l'absence de certitude sur leur statut au premier janvier 2012, cinq membres de l'unité actuelle figureront en tant que membres associés et ne sont donc pas comptabilisés dans l'effectif de l'unité au 1er janvier 2012.

2 • **Appréciation sur l'unité**

- **Avis global sur l'unité:**

L'Unité est positionnée au niveau international sur ses thématiques avec un bon niveau global de publications. Elle a un projet original et bien mûri. Le porteur du projet est reconnu en interne et au niveau national et international. L'unité bénéficie depuis novembre 2010 d'un environnement propice à son développement, et devra mettre tous les moyens en oeuvre pour exploiter au mieux la longue démarche (plus de 10 ans) faite pour arriver à ce résultat.

L'Equipe fait un gros effort de communication, en particulier par des conférences invitées, des formations de types masters (direction de 2), réalise un investissement notable dans les structures universitaires et l'organisation de congrès internationaux qui contribuent à son rayonnement international. Il en résulte des collaborations fortes avec les laboratoires de la région, des groupes internationaux (Hollande et Taiwan). Cette activité devrait les amener à participer à des projets européens.

- **Points forts et opportunités :**

* Unité soudée qui, sous la houlette d'un leader fort et reconnu, a réussi un effort important de recentrage des thématiques scientifiques appuyé maintenant sur une unité de lieu qui devrait renforcer les synergies.

* Il y a cohérence des approches sur les trois modèles microbiens originaux. Ils sont les seuls en France à travailler sur ce sujet.



* Le Leadership scientifique est évident, comme démontré par le document très homogène remis pour l'évaluation. Cette bonne visibilité se traduit par l'organisation de congrès internationaux dans le domaine à la fois de la mycologie et de la mucoviscidose.

* L'Unité bénéficie de l'accès à des plateformes mutualisées et localisées dans le CHU.

* L'Equipe d'Accueil publie en général dans les bonnes revues de sa discipline, montre un grand nombre de publications (103 à comités de lecture) dont certaines ont paru dans les meilleurs journaux du domaine (PloS Pathogen, PLoS Medecine, Antimicrob Agents Chemother, J Clin Microbiol...). Elle démontre également une capacité réelle de transfert/valorisation (4 brevets dont 2 avec licences).

* L'Equipe d'Accueil bénéficie d'un soutien fort des instances locales (CHU, Université, Région) qui s'est traduit déjà par le regroupement géographique (affectation de 500m2 de locaux dans un bâtiment neuf) et qui sera accompagné par une politique de financement de postes et de recrutements (financements de thèse, de formation interne, recrutement d'un interne affecté, ouverture d'un poste) planifiée sur 5 ans par ces instances.

• Points à améliorer et risques :

* Charges d'enseignement et administratives fortes qui réduisent l'investissement recherche et ont un impact sur le nombre de thèses.

* Augmenter le nombre des publications dans des revues généralistes à fort impact. Néanmoins certaines publications sont de très bon niveau (PlosMedecine).

* Participation insuffisante dans des projets européens et/ou ANR.

* Des départs en retraite d'ici 4 à 5 ans qui doivent être remplacés par les institutions de tutelle sous peine de faire courir des risques importants pour la pérennisation de l'activité.

* La thématique microbiologique soutenue à Angers n'était pas affichée jusqu'à présent dans la Région Pays de Loire, ce qui a ralenti les regroupements dans ce sens.

• Recommandations:

* Il faut poursuivre la réflexion visant à élargir le périmètre de l'Unité sans nuire à sa cohésion. La labélisation par un grand organisme de recherche doit rester un objectif cible.

* Il faut mieux hiérarchiser les sujets scientifiques.

* Il serait bon d'augmenter le nombre des PES.

* Le regroupement sur le même lieu va nécessiter rapidement l'élaboration de procédures communes.

* Il y a un besoin de continuer l'effort global d'augmentation de l'Impact Factor des publications dans les différentes thématiques développées.



- **Données de production :**

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	16
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	7
A3 : Taux de producteurs de l'unité [A1/(N1+N2)]	1.33
A4 : Nombre d'HDR soutenues	1
A5 : Nombre de thèses soutenues	6

3 • **Appréciations détaillées**

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

Le Laboratoire et les deux Equipes de recherche qui le constituent ont su se créer une place originale, innovante, visible et lisible, tant au niveau national qu'international, dans leurs thématiques phares de recherche.

L'Equipe « Infections respiratoires chroniques d'origine fongique » a optimisé les techniques d'identification permettant une meilleure connaissance de l'écologie de *Scedosporium apiospermum* et de ses mécanismes de virulence grâce au double apport des techniques de microbiologie classique et d'identification et de suivi moléculaire par marqueurs spécifiques. La physiopathologie des candidoses a été affinée par l'emploi de nouveaux marqueurs spécifiques intervenant dans les mécanismes d'adhérence aux tissus de l'hôte ; la mise en œuvre de mutants du métabolisme de la cytosine a permis d'étudier le mécanisme moléculaire d'action de certains facteurs de résistance aux antibiotiques.

L'Equipe « Bactéries Multi-résistantes » s'est focalisée sur le rôle joué par les punaises aquatiques dans le cycle de *Mycobacterium ulcerans* ; la régulation de la synthèse de la mycolactone, toxine produite par le bacille, et son mode d'action moléculaire ont ensuite été décrits. En parallèle, les études de prévention de la diffusion de bactéries multi résistantes (BMR) ont montré que l'impact de la formation préventive à l'hygiène des mains pour les personnels hospitaliers a pu être quantifié lors de la transmission de BMR à Gram positif entre patients porteurs et non porteurs de BMR. Des études de physiopathologie de BMR à Gram négatif ont aussi été réalisées sur *Acinetobacter baumannii* à l'aide de modèles murins pour en préciser les mécanismes d'action.

Une analyse détaillée des résultats est présentée sous cette tête de chapitre pour chacune des deux Equipes dans la partie 4 du rapport : « Analyse équipe par équipe ». La pertinence et l'originalité des connaissances développées touchant à la fois les aspects de l'écologie de ces microorganismes, de la mécanistique moléculaire de la virulence et de la résistance aux antibiotiques, et les applications diagnostiques issues de ces marqueurs moléculaires spécifiques constituent la droite ligne des approches qui seront développées dans le projet scientifique 2012-2015 de cette Equipe d'Accueil.

L'analyse détaillée des qualité et quantité des publications proposées est fournie au paragraphe « Valorisation des recherches ». Un seul des chercheurs de l'Unité est non-publiant mais il a participé à un brevet, ce qui fournit un ratio Publications/Chercheur de 5. La majorité des chercheurs des deux Equipes participe activement aux publications proposées. L'Unité a encadré 6 thèses durant la période d'évaluation : ce nombre est modeste pour une Unité comportant 10 HDR. L'Unité de Recherche présente également un grand nombre de communications en congrès internationaux et nationaux. Les leaders des thématiques de l'Unité coordonnent également la rédaction d'ouvrages complets ou de chapitres d'ouvrages scientifiques : Mycoses et *Candida*, *Acinetobacter*.



Les relations contractuelles (11 partenariats pour l'Equipe « Infections respiratoires chroniques d'origine fongique », 13 pour l'Equipe « Bactéries Multi-Résistantes ») procèdent en général d'opportunités de collaboration, et devraient évoluer vers des collaborations lourdes avec la poursuite du développement de cette EA (cf. projet). Sa bonne insertion régionale et les approches multidisciplinaires de cette unité de recherche seraient renforcées par la réponse aux appels d'offres internes permettant le développement d'approches interdisciplinaires dans d'autres champs mentionnés dans le projet (Physique, Chimie) ; une autre opportunité est la présence en Région d'un Pôle de Compétitivité important centré sur les Végétaux.

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

Deux thèses encadrées par les 2 responsables d'équipes ont reçu un prix de thèse en Médecine Générale du Service de Santé des Armées, et en microbiologie médicale de la Société Française de Microbiologie. Un responsable d'équipe a également reçu le prix EIPDAURE dans la catégorie Jeune Chercheur. Les animateurs des grands thèmes de cette Unité sont également des conférenciers régulièrement invités en congrès internationaux ou nationaux (9 invitations pour les infections respiratoires fongiques au cours de la mucoviscidose, 6 invitations en physiopathologie et diagnostic des candidoses, 3 invitations en thématique des infections nosocomiales). Les leaders des thématiques organisent régulièrement des sessions scientifiques en congrès internationaux (International Society of Human and Animal Mycology, Groupe de travail international Scedosporium, Société Française de Microbiologie), et participent activement à l'organisation de certains de ces congrès.

L'Unité n'a encadré que 6 thèses sur la période d'évaluation : 3 ont poursuivi leur parcours vers des postes hospitaliers, 2 sont partis dans l'industrie, un continue en post-doct. Deux thèses et post-doc devraient commencer en 2012 au Laboratoire.

Il y a une capacité en devenir à développer sur les points forts de l'Equipe d'Accueil. Les bilans montrent un soutien financier fort des institutions, mais une faible diversité des financements externes. L'essentiel des soutiens présentés dans le bilan de l'Unité de recherche provient d'actions des institutions locales : Conseil Régional (bâtiment, financement de thèse, équipement FEDER), Université d'Angers (ouvertures/maintien de postes et CDD pérennes), CHU (postes à temps partiel/plateformes/formation d'un doctorant). Il faut aussi noter les nombreux soutiens industriels de l'Equipe « Infections respiratoires chroniques d'origine fongique ».

Les collaborations internationales sont nombreuses, créées dans les Pays du Nord et les Pays du Sud, mais semblent reposer sur des approches occasionnelles. Les réponses communes aux appels d'offres devront pérenniser ces partenariats.

Entre 2006 et 2010, les membres de l'Unité de Recherche ont produit 81 ACL dans de bonnes et très bonnes revues internationales dont 40 en premier auteur, et 34 en dernier auteur. Les publications les plus significatives de l'Equipe « Infections respiratoires chroniques d'origine fongique » sont rencontrées dans J Clin Microbiol, Antimicrob Agents Chemother, Infect Immun, Tetr Lett. Les publications les plus significatives de l'Equipe « Bactéries multirésistantes » proviennent de l'approche Mycobacterium ulcerans, et se retrouvent dans les revues Plos Med, Plos Negl Trop Dis, Plos Pathog, Cell Microbiol, J Clin Microbiol, J Biol Chem, J Bact, Appl Environ Microbiol...). Ces publications de haut niveau représentent environ 30% de la production totale du Laboratoire. Le très haut niveau scientifique des publications de la thématique Mycobacterium ulcerans et ulcère de Buruli doit être souligné. Les membres de ce Laboratoire de recherche ont également publié 46 ACL hors thématique ou unité. L'Unité de recherche a également déposé 4 brevets dont 2 avec licence.

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

L'Unité de recherche est divisée en deux Equipes thématiques, pilotées scientifiquement par des leaders de projet. Elle prend en charge des tâches transversales (hygiène et sécurité par un Enseignant-Chercheur, ACOMO, 1 Enseignant-Chercheur pour la gestion des commandes, des ordres de mission, gestion de la logistique générale et des finances des Equipes). Une partie des tâches sont externalisées (nettoyage des locaux, entretiens annuels IATOS, valorisation soustraite au SAIC). Cette organisation est retrouvée sur les trois sites géographiques de l'Unité de recherche durant le Contrat Quadriennal (UFR Pharmacie, Institut de Biologie en Santé et CHU Angers). L'importance donnée à la formation interne est peu développée. Les étudiants encadrés sont satisfaits de leurs conditions de fonctionnement matériel et scientifique et du support technique fourni par les IATOS, mais souhaiteraient un accès plus important aux formations proposées par le Collège Doctoral.



La gouvernance et l'animation scientifiques sont différentes selon les thèmes des Equipes de recherche : séminaires occasionnels dans l'Equipe « Infections respiratoires chroniques d'origine fongique », réunions hebdomadaires dans l'Equipe BMR. Il y a une participation des IATOS à la politique de valorisation de l'Unité. Les plus anciens dans les approches thématiques des Equipes sont aussi les moteurs de la dynamique du projet (recherche de financements, originalité et faisabilité des nouvelles approches scientifiques).

Les chercheurs sont impliqués dans le fonctionnement de 2 masters, master Biologie en Santé co-habilité Nantes-Tours-Rennes, co-responsabilité d'un master régional en Pharmacologie, responsabilité d'une licence en Microbiologie/Biotechnologie, très forte implication de certains Chercheurs dans l'enseignement en Master 1 et Master 2, certains sont également fortement impliqués dans des tâches de fonctionnement interne des institutions : responsabilité de l'Unité Prévention et Lutte contre les Infections nosocomiales, Unité Pharmacologie-toxicologie, Unité Bactériologie-Hygiène Hospitalière, Unité Parasitologie-Mycologie, coordination du Pôle Mycologie au CHU d'Angers, Présidence UFR Médecine. Les membres de l'unité sont également impliqués dans l'organisation du cours international sur *Mycobacterium ulcerans* et l'ulcère de Buruli.

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

Le Groupe d'Etude des Interactions Hôte-Pathogène ne formera dans son projet plus qu'une seule Equipe fortement recentrée sur les trois axes scientifiques porteurs : (i)infections respiratoires fongiques et mucoviscidose, (ii)*Mycobacterium ulcerans* et l'ulcère de Buruli, (iii)Pneumopathies nosocomiales à *Acinetobacter baumannii*. ; les leaders actuels de chaque thème dans l'EA évaluée en seront les porteurs dans le projet. Une stratégie de recherche commune sera développée pour chaque axe : écologie et mode de transmission, physiopathologie de ces infections, et diagnostic et traitement ; l'approche transversale technologique commune de développement d'anticorps monoclonaux murins et d'aptamères complètera ce projet.

Il y a une reconnaissance nationale et internationale sur les infections fongiques lors de la mucoviscidose, les relations *M. ulcerans* et ulcère de Buruli, reconnaissance des travaux sur la physiopathologie d'*Acinetobacter baumannii*.

Le Comité note une continuité des axes forts et reconnus du Contrat Quadriennal dans le projet scientifique actuel : niches scientifiques bien délimitées (approche écologique des infections fongiques lors de la mucoviscidose, mécanismes moléculaires d'adhérence et de virulence et de résistance de *S. apiospermum* et de *M. ulcerans*, techniques moléculaires de diagnostic et de caractérisation fine des isolats de *S. apiospermum* et *M. ulcerans*), mise en œuvre commune des anticorps monoclonaux.

La poursuite des collaborations actuelles avec les Pays-Bas (Nijmegen) est remarquée.

On assiste à un développement de l'insertion locale de l'Equipe de recherche dans le tissu scientifique régional (Institut des Matériaux, Faculté de Médecine à l'Université de Nantes, Unité Inserm U892 Angers-Nantes).

Le projet scientifique de l'Unité a été recentré pour pallier les départs en retraite et fonctions administratives occupées par certains membres de l'actuelle Unité : les travaux de la thématique *Candida* seront arrêtés.

Cette Unité de recherche est très fortement adossée au CHU d'Angers.

Il y a une unité de lieu depuis novembre 2010 : 693 m² CHU Angers.

L'Unité maîtrise des outils et modèles d'investigation originaux : innovation par le développement d'aptamères pour l'identification des facteurs de virulence.

Les participants du projet (Praticiens Hospitaliers, Pharmaciens, Scientifique EPST) ont une envie forte de travailler ensemble.

Les activités scientifiques choisies sont pointues et bien positionnées : originales, pertinentes, et fortement innovantes dans les investigations et techniques d'approches déployées. Le projet scientifique est en droite ligne des activités actuelles, ce qui en garantit sa faisabilité.

Il manque à l'EA la labellisation par un grand organisme de recherche comme l'Inserm.



Un des risques importants présentés par le projet est la taille critique de cette unité de recherche qui nécessite impérativement le maintien de postes pour le prochain Contrat Quadriennal dans cette EA (2 postes ouverts en 2012 [MCU-PH, PU-PH], un remplacement de PU pour départ en retraite), dont cinq enseignants-chercheurs seront en position de Chercheurs-Associés dans le projet de l'Unité. Il faudra également anticiper les départs en retraite de 4 Enseignants-Chercheurs au cours du prochain Contrat Quadriennal.

Le Comité remarque des rapprochements avec Nantes possibles pour l'infectiologie, amorcés par des collaborations techniques

L'absence actuelle d'un Master en Microbiologie en Région Angers-Pays de Loire pénalise les recrutements de thésards de l'Unité.

4 • Analyse équipe par équipe

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable : Infections respiratoires chroniques d'origine fongique
- Nom du responsable : Jean-Philippe BOUCHARA
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	10	5
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)	2	2
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	3	3
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	7	5

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

Les recherches de l'Equipe sont essentiellement focalisées sur l'épidémiologie des infections fongiques au cours de la mucoviscidose, l'identification des facteurs de virulence de *Scedosporium apiospermum* et la thérapeutique des infections respiratoires chroniques. Outre cette direction forte, les travaux présentés incluent deux autres volets de recherche menés à terme au cours du Contrat Quadriennal : la physiopathologie et le diagnostic des candidoses, et la thérapeutique des mycoses. L'ensemble des travaux réalisés montre une grande ouverture de l'Equipe vers d'autres Institutions ou Laboratoires nationaux ou étrangers maîtrisant des techniques utiles à l'avancée des travaux réalisés.



Les travaux ont essentiellement porté sur (i) la connaissance de l'écologie de *Scedosporium apiospermum*, (ii) les mécanismes de virulence et (iii) les mécanismes de résistance développés contre les composés azolés. Ils ont conduit à la proposition de 5 ACL. Les sources de carbone (4-OH-benzoate) et d'azote (Na₂SO₄) utilisées ont amélioré la sélectivité du milieu de culture, et la mise au point d'une nouvelle PCR ciblant la calmoduline et la superoxyde dismutase (SOD) ont permis d'identifier les plantes en pot comme réservoir du champignon au domicile des patients. L'amélioration de l'adéquation des techniques de détection moléculaire (PCR-niché et puces à ADN ciblant les ITS 1 et 2) a permis de tester sur de grands échantillons ces techniques de suivi épidémiologique dans le réseau de 7 CHU et en collaboration avec les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose. Ces données épidémiologiques fines ont montré la nécessité d'un suivi complémentaire sérologique pour préciser ces résultats. Les travaux sur les facteurs de virulence de *S. apiospermum* (ii) ont permis de purifier et de séquencer le gène de la SOD dont la séquence est spécifique. L'étude des sidérophores a démontré la grande spécificité du méthyl-coprogène B dans les infections à *S. apiospermum*; ces résultats ouvrent la voie à de nouveaux tests de diagnostic spécifique de ces infections. 6 ACL ont été réalisées sur ce sous-thème (ii). L'arrivée des pharmacologues au Laboratoire a permis de développer les aspects thérapeutiques de ces infections (sous-thème iii) avec l'apport du modèle animal rat Sprague-Dawley et la comparaison des techniques classiques et moléculaires de détection de *S. apiospermum* dans différents compartiments physiologiques lors du suivi pharmacocinétique des antifongiques azolés utilisés lors des scédosporioses (1 ACL).

Les principaux résultats de l'approche de « Physiopathologie et diagnostic des candidoses » ont porté sur l'influence de la glycoprotéine GP140-180 de *Candida albicans* dans les mécanismes d'adhésion aux cellules épithéliales et endothéliales et aux plaquettes sanguines via les tubes germinatifs de mutants sélectionnés produisant des protéines de type Agglutinin like. Ces travaux portant sur les mutations des gènes IFF4 et Ca5596 ont montré des différences dans la structure des parois des tubes germinatifs dans les mutants. Ces travaux ont donné lieu à 3 ACL et une thèse. L'autre volet de cette démarche porte sur la proposition de méthodes de diagnostic rapide des candidoses par séparation immunomagnétique, immunochromatique et mise en œuvre d'un anticorps spécifique des blastopores chez *Candida dubliniensis*, méthodes à partir d'anticorps monoclonaux développés dans l'Equipe, qui s'appuie sur le savoir-faire d'une SME locale très performante dans la production des anticorps monoclonaux dirigés contre les déterminants fongiques. Ces travaux ont donné lieu à 8 ACL. Les connaissances diagnostiques de l'Equipe ont également permis de contribuer à plusieurs études diagnostiques sur d'autres genres de champignons en Nouvelle Calédonie, Iran et Taiwan (7 ACL).

Les points principaux de l'approche thérapeutique des mycoses sont la démonstration par les techniques de la biologie moléculaire de l'implication des gènes de biosynthèse de l'ergostérol dans la modification de la fluidité membranaire à l'origine de la résistance de *Candida glabrata* aux antifongiques polyéniques. La suite des travaux sur la mutation « petite » responsable de la résistance de *Candida* à la 5-fluorocytosine était due à des altérations du métabolisme de la cytosine et une diminution de l'activité des thymidilate synthétase. Enfin, une démarche protéomique de recherche de gènes impliqués dans la résistance aux antifongiques azolés a montré l'implication potentielle de gènes du métabolisme respiratoire, de protéines de choc chaud, et de protéines de type ABC dans les études menées en collaboration avec SONAS UPRES-EA 921 travaillant sur de nouveaux dérivés azolés de synthèse. Ces travaux ont donné lieu à 8 publications ACL.

Dans la thématique concernée, le laboratoire affiche 43 ACL dans des journaux avec un facteur d'impact variant de 1,1 à 4,8. Le nombre d'auteurs de ces articles varie entre 3 et 14. Les membres de l'équipe apparaissent en tant que premier auteur dans 17 articles (IF entre 1,7 et 4,8) et sont majoritaires pour 14 de ces ACL dont *Antimicrobiol Agents Chemother*, *J Clin Microbiol* et *Infect Immun*. Pour cette partie de leur travail, les membres de l'équipe présentent essentiellement leurs travaux dans le cadre de congrès nationaux et internationaux sous forme de communication orale (26). Les animateurs de ces axes ont également présenté 15 conférences invitées, et déposé 4 brevets dont 2 avec licence. Trois thèses de doctorat (dont 2 ont obtenu le prix Médecine Générale Service Santé des Armées) sont liées à cette thématique. Une thèse en co-tutelle est en cours.

Cette Equipe est bien insérée dans le réseau CHU et le réseau national CRC Mucoviscidose. Elle fait état d'un partenariat local suivi avec l'UPRES-EA Substances d'Origine Naturelle et Analogues Structuraux d'Angers, et de relations pour certains travaux avec d'autres Equipes de recherche nationales ou internationales.



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

Il faut souligner l'organisation de sessions puis de congrès internationaux (Société Internationale de Mycologie Humaine et Animale), le pilotage de la section de Mycologie de la Société Française de Microbiologie, et l'animation du groupe de travail « Surveillance clinique et épidémiologie » dans le réseau ISHAM et Fungal Respiratory Infections. Il n'existe pas de relations formelles avec des Pôles de compétitivité.

L'Equipe émerge à deux projets internationaux en partenariat avec la Belgique (Institut Scientifique de Santé Publique, Bruxelles [25 000 euros]) et hors Europe (Fungal Respiratory Infections in Cystic Fibrosis cf. plus haut) coordonné par l'Université d'Angers. Les activités procèdent d'opportunités de travail commun dans les thématiques présentées.

Deux licences de brevets ont été obtenues et la participation ou la coordination d'ouvrages grand-public en mycopathologie. Le rapport montre également de nombreuses actions de valorisation industrielle [73 000 euros] dans le domaine.

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

La stratégie scientifique et le projet de cette Equipe, son originalité et la prise de risques sont analysés globalement pour l'Unité, le projet 2012-2015 proposant la constitution d'une seule Equipe pour l'UPRES-EA 3142 incorporant les deux sous-thèmes proposés dans cette Equipe en trois axes : (i)Ecologie et de mode de transmission des microorganismes, (ii)Physiopathologie de ces infections et (iii)Diagnostic et traitement.

- **Conclusion :**

L'avis global sur l'équipe, les points forts et opportunités, les points à améliorer et les recommandations sont analysés globalement pour l'Unité, le projet 2012-2015 proposant la constitution d'une seule Equipe pour l'UPRES-EA 3142 incorporant les deux sous-thèmes proposés dans cette Equipe en les trois axes : (i)Ecologie et de mode de transmission des microorganismes, (ii)Physiopathologie de ces infections et (iii)Diagnostic et traitement.



- Intitulé de l'équipe : Bactéries multi-résistantes
- Nom du responsable : Laurent MARSOLLIER
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet :

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

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

La première thématique de l'équipe « Bactéries Multi- Résistantes » porte sur *Mycobacterium ulcerans* et l'ulcère de Buruli. Les principaux objectifs poursuivis par les chercheurs sont :

- Mieux appréhender le rôle des punaises aquatiques dans l'écologie et la transmission du bacille : l'analyse de la présence de signature moléculaire de *M. ulcerans* a permis de démontrer la présence d'ADN de cette souche dans des punaises aquatiques phytophages et que le taux de colonisation varie en fonction des périodes de l'année. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans *Med Sci* et d'une publication dans *PLoS Negl Trop Dis*.

- Vérifier l'effet protecteur de la salive de punaise aquatique. Ces travaux ont montré que les patients atteints d'ulcère de Buruli avaient un taux d'immunoglobuline G liant des constituants salivaires de punaises aquatiques très inférieur à celui détecté chez les individus du groupe exposé aux piqûres de ces insectes mais sans lésion cutanée (*PLoS Medecine*).

- Analyser le mode de biosynthèse et le mode d'action de la mycolactone (toxine de *M. ulcerans*) : l'analyse moléculaire du mécanisme de biosynthèse a permis de démontrer que les gènes codant les PKS impliquées dans la synthèse de ce polycétide sont sous la dépendance d'un promoteur fort de type SiA-like et que la synthèse est étroitement liée au métabolisme des lipides (deux publications en collaboration dans *Proteomics* et *PLoS Negl Trop Dis*, *PLoS pathogen*). Par ailleurs des travaux non publiés ont permis de montrer que la cytotoxicité de la toxine était plus élevée lorsqu'elle est associée à des vésicules de la matrice extracellulaire des bacilles. L'étape suivante était d'identifier le récepteur à la mycolactone et les voies impliquées dans l'hypoesthésie. Des travaux sur une souche mutante (déficiente pour la production de mycolactone) ont montré qu'elle sous-exprime la protéine Apa impliquée dans l'adhésion des bacilles aux cellules. Deux publications pour ces travaux (une dans *PLoS Pathogen* et une en collaboration dans *Proteomics*).



La deuxième thématique de l'Equipe « Bactéries multi-résistantes » est ciblée sur l'évaluation des stratégies préventives de l'émergence et de la diffusion des BMR(i), et (ii) sur la physiopathologie de *Acinetobacter baumannii*.

Les travaux ont porté sur l'hygiène des mains dans deux services de réanimation, où les personnels soignant étaient en contact avec des patients porteurs ou non de staphylocoques dorés résistants aux antibiotiques comme la méticilline (SARM). Les résultats ont montré une méconnaissance des personnels sur les pratiques d'hygiène des mains pouvant avoir un rôle de transmission des SARM entre les patients porteurs et non-porteurs. Une formation amont poussée des personnels au port de gants à usage unique a permis d'augmenter le pourcentage de l'observance de l'hygiène des mains dans les services hospitaliers. 9 ACL ont été proposées dans cette thématique.

Les travaux portant sur la physiopathologie des bactéries Gram négatives multi-résistantes (ii) ont été focalisés sur *A. baumannii* et la pneumopathie de la souris. Si les pneumopathies semblaient essentiellement dues à une origine aérienne des bactéries, plusieurs organes pouvaient être colonisés par *A. baumannii*. La proportionnalité entre la virulence des isolats et le dosage des cytokines dans les poumons a également été démontrée.

Dans la thématique *M. ulcerans*, le laboratoire affiche 14 ACL dans des journaux avec un facteur d'impact variant de 3,8 à 12,18 (et un ACL dans Med Sci). Le nombre d'auteurs de ces articles varie entre 4 et 29. Les membres de l'équipe apparaissent en tant que premier auteur dans 7 articles (IF entre 4,17 et 12,18) et sont majoritaires pour un seul article dans PLoS Negl Trop. Dis. Pour cette partie de leur travail, les membres de l'équipe présentent essentiellement leurs travaux dans le cadre du congrès annuel de l'OMS sous forme de communication orale (8). Une thèse de doctorat est liée à cette thématique.

La thématique infections nosocomiales a permis la production de 24 ACL dans des journaux d'impact factor compris entre 0,6 et 4. Le nombre de ces auteurs varie entre 4 et 12. Les membres de l'Equipe apparaissent en premier auteur dans 16 ACL, dont un article où ils sont largement majoritaires dans Clin Microbiol Infect. Une thèse CIFRE a été réalisée dans cette thématique.

Les relations contractuelles développées sont récentes, suite à l'arrivée d'un chercheur brillant dans cette EA. La reconnaissance très récente de l'Equipe par un projet de type CPU-IRD devrait permettre d'asseoir ces collaborations affichées, en fournissant une assise logistique supplémentaire vers les Pays du Sud qui ont été ciblés.

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

Invitation du leader de l'équipe au « RIMD-Pasteur Institute Joint Youth Meeting on Infectious Diseases and Immunology, Osaka, Japon en 2006 (hors contrat). Ils ont également reçu des prix : prix de recherche EPIDAURE en écologie et médecine 2006, prix de thèse de médecine générale 2007.

Pour ces travaux sur *M. ulcerans*, l'unité a bénéficié d'une subvention de la fondation française Raoul Follereau (2007-2010 environ 400000 euros), de la fondation internationale Léon MBA de l'institut de médecine et épidémiologie (2007, 11404 euros), d'un programme transversal de recherche (PTR12) de l'Institut Pasteur et de ses réseaux (2007-2008, 10000 euros), d'un programme STAR Korea du Ministère des Affaires étrangères (2008-2010, 57000 euros).

Il y a une collaboration avec le Bénin, le Centre Pasteur du Cameroun, l'institut national de santé publique de Côte d'Ivoire, Monash University en Australie, le Swiss Tropical Institute, Suisse, l'Institut Pasteur de Seoulo et des collaborations nationales pour les approches sur les maladies nosocomiales.

L'Equipe a développé une combinaison rifampicine/clarithromycine pour le traitement des ulcères de Buruli (étude pilote sur 30 patients).

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet et conclusion:**

La stratégie scientifique et le projet de cette Equipe, son originalité et la prise de risques sont analysés globalement pour l'Unité, le projet 2012-2015 propose la constitution d'une seule Equipe pour l'UPRES-EA 3142 incorporant les deux sous-thèmes proposés dans cette Equipe en trois axes : (i) Ecologie et de mode de transmission des microorganismes, (ii) Physiopathologie de ces infections et (iii) Diagnostic et traitement.



Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
GROUPE D'ÉTUDE DES INTERACTIONS HÔTE PATHOGÈNE	A	A	A	A	A
INFECTIONS RESPIRATOIRES CHRONIQUES D'ORIGINE FONGIQUE [BOUCHARA-BOUCHARA]	A	A	Non noté	A	A
BACTÉRIES MULTI-RÉSISTANTES [BOUCHARA-MARSOLLIER]	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



Monsieur le Président
de l'Agence d'Evaluation de la Recherche
et de l'Enseignement Supérieur

Angers, le 15 avril 2011

Monsieur le Président,

Le Groupe d'Etude des Interactions Hôte-Pathogène (GEIHP, UPRES-EA 3142) remercie les membres du comité de visite pour la façon dont s'est déroulée l'évaluation qui a été appréciée par tous les membres du laboratoire, et pour leurs commentaires et conseils qui seront mis à profit pour l'évolution de l'unité.

Veillez agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes salutations les plus respectueuses.

Dr. Jean-Philippe Bouchara