



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Protozooses transmises par l'alimentation
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Reims Champagne-Ardenne

Université de Rouen

ANSES

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 :

Protozooses transmises par l'alimentation
sous tutelle des

établissements et organismes :

Université de Reims Champagne-Ardenne

Université de Rouen

ANSES

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Janvier 2011



Unité

Nom de l'unité : « Protozooses transmises par l'alimentation (Cryptosporidiose, Giardiose et Toxoplasmose) : modes de contamination et pathogénie ».

Label demandé : EA

N° si renouvellement : 3800

Nom du directeur : Mme Isabelle VILLENA

Membres du comité d'experts

Président :

M. Bernard CHARLEY, INRA, Jouy-en-Josas

Experts :

M. Edouard BINGEN, Hôpital Robert Debré, Paris

M. Pierre LEBON, Hôpital Cochin -Saint Vincent de Paul, Paris

M. Jean-Claude SIRARD, Institut Pasteur, Lille

M. Yanis TSELENTIS, Université de Crète, Héraklion, Grèce

M. Jean DUPOUY-CAMET, Hopital Cochin, Paris

Mme Dominique WACHSMANN, Faculte Pharmacie, Strasbourg

M. Michel SIMONET, CNU, centre de Biologie, CHU Lille

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 :

M. Richard VISTELLE, président de l'URCA

M. Yannick REMION, vice-président du conseil scientifique URCA

M. Dominique PLOTON, UFR Médecine IFR 53, Responsable du Pole biologie santé

Mme Nicole ORANGE, vice-présidente Recherche de l'Université de Rouen



Rapport

1 • Introduction

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

Le 10 janvier 2011 après-midi: présentation du bilan des EA3800 (Reims) et EA4311 (Rouen) par leurs directeurs respectifs, Mme Villena et M. Favennec, puis du projet d'unité nouvelle par les mêmes responsables, suivie des rencontres séparées (45 min) avec les IATOS et ingénieurs, les doctorants présents, les enseignants-chercheurs, d'une rencontre avec les tutelles et de la délibération.

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

L'EA 3800 (Reims) est labellisée depuis 2004 et son domaine couvre la biodiversité (épidémiologie) et les mécanismes de pathogénicité (biologie moléculaire et cellulaire) des isolats et des souches de toxoplasme. L'EA 4311 (Rouen) est labellisée depuis 2004 et travaille sur la circulation des protozoaires pathogènes *Cryptosporidium* spp et *Giardia* dans l'environnement (épidémiologie) ainsi que sur la pathogénicité de *Cryptosporidium* (immunopathologie, modèles animaux). Le projet fédère les compétences complémentaires des équipes de Reims et de Rouen, ainsi que celles d'un chercheur du Centre de recherche et formation en éco-pathologie dans les Ardennes et de la composante USC (unité sous contrat) ANSES à Maisons-Alfort.

- **Equipe de Direction :**

Les EA3800 et 4311 étaient dirigées respectivement par Mme VILLENA (CHU de Reims) et M. FAVENNEC (CHU de Rouen). L'unité postulante sera dirigée par I. VILLENA et L. FAVENNEC en sera le co-directeur.

- **Effectifs de l'unité : membres présents au 30/06/2010**

	Dans le bilan Reims EA3800	Dans le bilan Rouen EA4311	Dans le projet EA
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	3	2	6
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)	3	0	4
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2	2	7
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	3	1	3
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	3	2	7
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	2	6



2 • Appréciation sur l'unité

- **Avis global :**

La nouvelle équipe proposée est la fusion de 2 équipes connues pour leurs contributions significatives dans la connaissance de la contamination du milieu extérieur par trois protozoaires pathogènes majeurs, pour l'homme et pour l'animal : *Toxoplasma gondii*, *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium* spp. Les études ont porté sur leur détection dans les matrices alimentaires et hydriques. La coordination du CNR toxoplasmoses par Isabelle Villena lui a tout particulièrement permis de réunir sur ce programme des compétences d'épidémiologistes et de biologistes des populations. Un second axe moins approfondi que le premier concerne l'étude de la pathogénicité du toxoplasme, des cryptosporidies (et dans une moindre mesure de *Giardia*) avec plus précisément l'étude des métallo-protéases et des ABC transporteurs, la mise en oeuvre de modèles animaux d'inflammation intestinale, les mécanismes de résistance et l'étude de nouvelles molécules anti-parasitaires dérivées du nitazoxanide.

La partie la plus pertinente et la mieux structurée du projet concerne la sécurité alimentaire (trois protozoaires pathogènes majeurs) avec le développement de nouvelles techniques de détection des parasites et d'appréciation quantitative des risques ainsi que la mise en commun de lieux et dispositifs uniques de prélèvements (CERFE Ardennes, estuaire Seine) .

En revanche des choix seront nécessaires quant aux divers modèles d'étude de la pathogénicité de ces trois parasites.

- **Points forts et opportunités :**

Positionnement unique dans l'étude de problématiques de grande importance en santé publique (médicale et vétérinaire) en particulier sur trois protozoaires pathogènes d'importance en sécurité sanitaire des aliments (y compris l'eau) dans un domaine scientifique relativement peu couvert par ailleurs. L'approche intégrative de l'épidémiologie (modélisation, épidémiologie moléculaire et biologie des populations) et de la biodiversité des 3 protozoaires est originale.

L'équipe a une bonne capacité à organiser des réseaux en parasitologie, témoignant ainsi de sa notoriété : elle pilote un CNR et un CRB sur la toxoplasmose et a piloté l'intégration du CRB aux réseaux européens des biobanques (BBMRI). De même, elle a su fédérer dans le cadre du projet les forces, très complémentaires, des deux équipes de Reims et de Rouen, ainsi que la station d'éco-pathologie (CERFE) des Ardennes (un ingénieur de recherche HDR), et la composante ANSES de l'USC à Maisons-Alfort. Cette contractualisation récente avec l'ANSES illustre cette capacité fédératrice, et la notoriété de l'équipe à qui l'ANSES apporte un soutien significatif (2 IE et une technicienne), son insertion dans le LNR « Parasites transmis par les aliments », et donc une visibilité accrue. L'équipe est aussi impliquée dans le CNR cryptosporidioses et au plan local à la Fédération de Recherche SCALE Normandie. La complémentarité des deux groupes de l'équipe concerne à la fois les pathogènes étudiés et les méthodologies mises en oeuvre, le groupe de Rouen apportant la maîtrise d'études épidémiologiques en milieu hydrique, de modèles animaux uniques (gerbille) pour l'étude de la cryptosporidiose, des relations structure/activité des agents anti parasites, tandis que celui de Reims maîtrise l'étude des transporteurs ABC et des métalloprotéases.

Le projet révèle une réelle capacité de gestion du capital humain entre 4 sites distincts : les Unités de Rouen, Reims, la station CERFE des Ardennes et l'USC ANSES, témoignant que la fusion est déjà effective. Ce regroupement a un effet synergique dans les études d'épidémiologie : plusieurs parasites à partir des mêmes échantillons. Il aboutit à un ensemble de taille raisonnable (9 PU, MCU et PH ; 3 ingénieurs ; 6 techniciens).

L'équipe a une bonne capacité à obtenir des contrats : 3 ANR, 2 PHRC, 1 contrat européen.

L'équipe a une bonne activité de publication dans les meilleurs journaux de la discipline: 30 articles avec au moins un article à IF de 15 et les autres autour de 5 (bien au dessus de la moyenne de la discipline) pour EA Reims (2 PUPH, 1 MCUPH et 2 PH), 10 articles dont un à 4,8 (IF moyen 2,4) pour l'EA de Rouen (3 EC).

La directrice est invitée à faire de nombreuses conférences internationales montrant une bonne reconnaissance et une visibilité dans le domaine.

La thématique s'avère attractive pour les jeunes.



- **Points à améliorer et risques :**

La dispersion géographique semble un risque maîtrisé dans l'état actuel par les équipes qui fusionnent, mais il convient de rester vigilant sur l'animation scientifique interne (conférences, présentations par les doctorants) qui peut être renforcée, y compris par l'invitation de conférenciers extérieurs.

Devant la multiplicité des sujets, il y a un besoin de les hiérarchiser, d'en limiter certains à la réalisation des thèses en cours.

L'absence de chercheurs institutionnels est une faiblesse.

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

Il faut augmenter les interactions méthodologiques entre Reims et Rouen sur les thématiques ayant trait à la pathogénicité pour dynamiser l'environnement scientifique de la future unité et accroître les synergies internes dans l'unité

Il faut enrichir la transdisciplinarité en épidémiologie (géomatique, biologie évolutive).

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

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

	Reims EA3800	Rouen EA4311
A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2	3	3
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5	5	1
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	3/3	3/3
A4 : Nombre d'HDR soutenues	0	1
A5 : Nombre de thèses soutenues	4+2*	1*

- : thèses soutenues depuis le 30/06/2010.



3 • Appréciations détaillées

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

Il y a une originalité des approches en épidémiologie, aboutissant à la description d'un modèle mathématique simulant la dynamique de transmission (directe et indirecte) de *T. gondii*, *Cryptosporidium spp* et *Giardia intestinalis* et l'étude des paramètres influençant la contamination des aquifères. L'appréciation quantitative du risque (AQR) a comme objectif de comprendre les processus qui guident la dynamique de la contamination environnementale en mesurant les niveaux de la contamination des matrices alimentaires, des eaux et du sol, en analysant la variabilité spatiale et l'évolution de la distribution spatiale de ces parasites. L'étude sera complétée par le développement de nouvelles techniques moléculaires permettant l'extraction, la détection et la caractérisation des trois parasites (immunocapture sur des billes magnétiques, bio-puces). L'approche de pathogénie s'inscrit sur un plan fondamental pertinent : l'étude de la régulation des métalloprotéases matricielles. Les travaux de l'équipe I. Villena ont mis en évidence une protéase qui est probablement impliquée dans les phénomènes d'invasion. Cette protéase sera clonée, caractérisée en vue de confirmer son implication dans l'invasion et d'obtenir des inhibiteurs sélectifs. L'équipe de L. FAVENNEC a montré dans son modèle rongeur le rôle de *C. parvum* dans le déclenchement d'une symptomatologie intestinale qui mime le syndrome de l'intestin irritable (SII) ainsi que la variabilité du pouvoir pathogène des isolats de ce parasite. La relation entre le génotype et le pouvoir pathogène du protozoaire sera approfondie avec le même modèle. L'hypothèse que la cryptosporidiose et la giardiose humaine pourraient déclencher un syndrome intestinal SII sera analysée dans le cadre d'un PHRC. L'équipe de Villena, après avoir démontré l'existence d'un mécanisme d'efflux dans les souches de *T. gondii* résistantes à la sulfadiazine, poursuit la caractérisation des mécanismes de résistance par analyse protéomique et génomique : comparaison des protéines et des SNP entre souches sensibles et résistantes. L'équipe Flavennec projette d'étudier le rôle du polymorphisme de Pfor (gène de la pyruvate ferrédoxine oxydoréductase) des souches de *Giardia duodenalis* résistantes aux 5 imidazoles ainsi que la relation structure/activité de nouvelles séries de thiazolidés.

L'équipe de Reims a une trentaine d'articles avec au moins un d'IF supérieur à 15 et les autres autour de 5 (bien supérieur à la moyenne de la discipline) ; 27 communications internationales et 15 nationales. L'équipe de Rouen a 10 articles dont un à IF de 4,8 et 3 entre 4 et 4,5 ; les autres autour de 2 ; 12 communications internationales.

Les 2 équipes ont obtenu 6 contrats (ANR, AFSSET) et des conventions industrielles.

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

Les responsables ont eu 13 invitations pour conférences à l'étranger. L'EA3800 a reçu 2 bonus qualité recherche (URCA) en 2007 et 2009. La labellisation d'une partie de l'EA3800 comme USC ANSES est un signe fort de notoriété.

Les 2 équipes ont encadré 6 doctorants.

Les 2 équipes ont plusieurs sources de financement externe : USC ANSES, 4 PHRC, 2 ANR, 2 AFSSET, 1 CPER, 1 IBISA pour l'EA de Reims, et 1 ANR, 1 SCALE, 1 AFSSET, pour Rouen. Elles ont également des contrats industriels (Roche, CEERAM, Romark Fondation). L'unité future a bien planifié la stratégie financière du nouveau projet : financements récurrents, demande pour l'obtention d'un PHRC, et demandes de bourses dont quatre ont été déjà obtenues.

Les unités participent à plusieurs projets internationaux, nationaux et régionaux, notamment un programme Européen Inco, des programmes bilatéraux avec la Serbie, la Roumanie et le Canada, des collaborations avec des universités britanniques.

Le projet prévoit un développement de molécules à potentiel thérapeutique (inhibiteurs de protéases, nouveaux dérivés de la nitazoxanide) et de tests de diagnostic moléculaires innovants pour l'extraction et la détection des parasites étudiés pour lesquels le directeur a prévu une politique de prise de brevets.

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

Il y a une adhésion de tous les membres de la future unité à la politique des porteurs du projet et cohésion forte de tous les membres autour des différentes thématiques de l'unité, particulièrement à celle intéressant l'épidémiologie.



L'animation scientifique sera réalisée par des vidéo conférences pour pallier l'éclatement géographique, des réunions plénières régulières concernant des sujets scientifiques et les aspects réglementaires des risques (hygiène et sécurité).

Il y a une implication dans l'enseignement et dans la formation à la recherche des étudiants des Universités de Reims et Rouen en Sciences et Santé (médecine, pharmacie, odontologie). Les 2 unités accueillent des étudiants pour des stages de Maîtrise, de Master de recherche et des médecins et pharmaciens internes de biologie médicale pour leur mémoire de DES (diplôme d'études spécialisées).

- **Appréciation sur le projet :**

L'expérience acquise par les unités fusionnantes et le projet proposé ont un impact potentiel en :

1) parasitologie fondamentale par l'étude des mécanismes moléculaires d'invasion des parasites permettant la mise au point de stratégies thérapeutiques pour lutter contre des parasitoses d'intérêt en santé humaine et animale.

2) épidémiologie environnementale par l'appréciation quantitative des risques de transmission des protozoaires étudiés à l'homme, à leurs réservoirs et la contamination des sols et des eaux, pour mieux surveiller et contrôler ces maladies.

3) industrie par l'élaboration de nouvelles techniques diagnostiques.

4) économie des productions alimentaires d'origine animale.

Le projet est réalisable à moyen terme (4 ans)

Les tâches sont bien réparties au sein de l'équipe. La perspective d'une affectation d'un IR par l'Université constituerait une plus value essentielle pour l'Unité.

Les recherches sur le développement d'inhibiteurs de protéases et l'étude du rôle du polymorphisme de Pfor sont des sujets à risque assumé.

- **Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) : pour le bilan : membres présents au 30/06/2010**

	Dans le bilan Reims EA3800	Dans le bilan Rouen EA4311	Dans le projet EA
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	3	2	6
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)	3	0	4
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2	2	7
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	3	1	3
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	3	2	7
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	2	6



- **Conclusion :**

- **Avis :**

Le comité soutient fortement la fusion des équipes de Reims et Rouen en une seule équipe.

Les points forts sont: équipe dont les compétences sont internationalement reconnues, bien placées dans un créneau étroit avec des approches originales. Réseau de collaborations internationales développé. Création et gestion d'un réseau national très bien développé et très actif (CNR toxoplasmose).

Les opportunités sont: recherches à fort impact en parasitologie fondamentale, en épidémiologie environnementale, en santé publique médicale et vétérinaire, avec des perspectives de valorisation industrielle.

On signale les risques suivants: le développement d'inhibiteurs de protéase est un pari très intéressant qui comporte un risque plus élevé. L'étude du rôle du polymorphisme de Pfor nécessite d'associer au projet des compétences en génétique.

Le Comité recommande d'éviter une trop grande dispersion des sujets de recherches et de maintenir la cohésion d'équipes géographiquement lointaines par des réunions scientifiques régulières.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
PROTOZOOSSES TRANSMISES PAR L'ALIMENTATION (CRYPTOSPORIDIOSE, GIARDOSE ET TOXOPLASMOSE) : MODE DE CONTAMINATION ET PATHOGÉNIE	A	A	A	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

Reims, le 21 avril 2011

Le Président de l'Université de Reims
Champagne-Ardenne,

Le Président de l'Université de Rouen

à

Messieurs les Membres du Comité de
l'AERES

Référence à rappeler
Secrétariat de la Présidence
presidence@univ-reims.fr

N/Réf. : 426 /11/PRES/RV/MG

Objet : S2UR120001894 - Protozooses transmises par l'alimentation (cryptosporidiose, Giardose et toxoplasmose) : mode de contamination et pathogénie - 0511296G

Messieurs,

Nous remercions le Comité pour sa visite et pour le rapport d'évaluation transmis et prenons acte de l'évaluation de notre projet d'Equipe commune centrée sur les « Protozooses transmises par l'alimentation ».

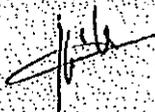
Concernant les points à améliorer, les (co-)porteurs du projet renouvellent leur engagement à poursuivre l'animation scientifique interne initiée entre les différents groupes de recherche notamment en proposant une réunion scientifique annuelle (alternativement à Reims et Rouen) avec invitation d'un parasitologue senior externe pour évaluation des projets de recherche en cours (présentation par les encadrants et les doctorants).

Par ailleurs, ils prendront soin d'assurer les interactions méthodologiques entre les deux sites de Reims et Rouen pour améliorer les performances de l'équipe.

Enfin, les deux porteurs poursuivront l'effort de recentrage des thématiques de recherche centrées sur la pathogénicité des protozoaires d'intérêt, en fonction des résultats obtenus au cours des thèses en cours.

Nous vous prions d'agréer, Messieurs, l'expression de nos sincères salutations.

Isabelle VILLENA
Porteur du Projet



Loïc FAVENNEC
Co-porteur du Projet



Richard VISTARD
Président de l'Université
de Reims



Cafer OZKUL
Président de l'Université
de Rouen

