



HAL
open science

ISP - Infectiologie et santé publique

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. ISP - Infectiologie et santé publique. 2011, Institut national de la recherche agronomique - INRA, Université François-Rabelais de Tours. hceres-02030060

HAL Id: hceres-02030060

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02030060>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

Section des Unités de recherche

"

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Infectiologie et santé publique (ISP)

sous tutelle des

établissements et organismes :

INRA

Université François Rabelais de Tours (UMR)

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 :

Infectiologie et santé publique (ISP)

sous tutelle des

établissements et organismes :

INRA

Université François Rabelais de Tours (UMR)

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Janvier 2011



Unité

Nom de l'unité : Infectiologie et Santé Publique

Label demandé : UMR_A INRA

N° si renouvellement : ex Unité INRA 1282 , UMR-INRA 0483, EA 3854, EA 4244, INSERM U618 équipe N°2.

Nom du directeur : Mme Dominique BUZONI-GATEL

Membres du comité d'experts

Président :

M. Noël TORDO, Institut Pasteur, Lyon

Experts :

Mme Marie France CESBRON, Université de Grenoble 1, Grenoble

M. Herman FAVOREEL, Ghent University, Belgique

Mme Sylviane GIORGI RENAULT, Université Paris Descartes, Paris

M. Christophe GUILHOT, Université Toulouse 3, Toulouse

Mme Chantal LE BOUGUENEC, Institut Pasteur, Paris

Mme Evelyne MANET, ENS, Lyon

Mme Armelle PHALIPON, Institut Pasteur, Paris

Mme Sylviane PIED, Université de Lille 2, Lille

M. Théo BALTZ, Université de Bordeaux 2, Bordeaux, au titre des CSS INRA

M. Loïc FAVENNEC, 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 :

M. Michel ISINGRINI, Université de Tours

M. Alain GUEIFFIER, Université de Tours

Mme Catherine BEAUMONT, INRA

Mme Emmanuelle MAGUIN, INRA

M. Thierry PINEAU, INRA



Rapport

1 • Introduction

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

La visite sur le site de Nouzilly s'est déroulée le 26 janvier 2011 (10h30-19h00) et le 27 janvier (9h00-19h00). Le 28 janvier au matin (9h00 - 12h30) le comité s'est réuni à huis clos. L'évaluation a été effectuée sur la base des documents écrits fournis par l'IASP (Bilan et Projet) et par l'audition/questions des/aux équipes. Après une présentation générale de l'Unité par l'équipe de Direction, en présence de tout le personnel de l'IASP, chaque équipe présentant un projet dans le cadre de l'ISP a été auditionnée en présence de ses membres et de l'équipe de Direction. Ceci a concerné consécutivement les équipes des pôles de Bactériologie (2IM, IMA, PGBA, SPVB, BRMF), Virologie (BIOVA, PIA, VIMOL), de Parasitologie (CIMEN, MPN, PACO, IPVBA) ainsi que l'équipe du pôle transversal de Chimie Médicinale (RICM). Ont aussi été auditionnés en groupes spécifiques, les post-doctorants/étudiants/stagiaires, les ITA, les représentants de tutelles, les chercheurs (en l'absence des responsables d'équipes et de la Direction) et enfin la Direction de l'IASP.

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

L'Unité « Infectiologie Animale et Santé Publique » (IASP) est une TGU créée en 2006. Elle dépend de 2 tutelles de l'INRA, les Départements de « Santé Animale » (SA) et de « Microbiologie et Chaîne Alimentaire » (MICA). Elle comprend environ 150 personnes dont 114 scientifiques (incluant les doctorants et post-doctorants) et 110 personnels permanents (51 chercheurs, 36 techniciens, 23 administratifs). Elle est localisée sur deux sites distincts de l'INRA à Nouzilly dans le cadre du « pôle de Santé Animale de Tours » (PSAT), en interaction forte avec différentes plateformes permettant des études d'infectiologie sur les gros animaux, cibles naturelles des pathogènes, dans des conditions de sécurité normale (PFIE) à haute (INPREST de niveau A3). L'IASP développe des activités de recherche sur les maladies infectieuses dans le concept « one health » qui rapproche et traite en parallèle maladies animales et humaines. A travers l'étude des interactions entre l'hôte et le pathogène, l'IASP cherche à mettre au point des stratégies thérapeutiques pour les prévenir et les contrôler. Elle se focalise sur les maladies virales, bactériennes et parasitaires hautement pathogènes (niveau 2 et 3) ayant un impact économique en élevage et susceptibles d'affecter aussi la santé humaine.

L'IASP a été évaluée par l'AERES en 2008. La recommandation a été d'effectuer une restructuration importante avec une nouvelle évaluation au bout de 2 ans. Aujourd'hui, une nouvelle équipe de Direction s'est mise en place, la Directrice d'Unité est arrivée en 2008, une Directrice adjointe en 2009. Dans le cadre d'un projet de création d'UMR entre INRA - Université F. Rabelais de Tours regroupant l'IASP et des équipes des Facultés de Médecine et de Pharmacie, un second Directeur adjoint (Faculté de Pharmacie) complètera l'équipe de Direction si l'UMR est créée. La création de l'UMR est fortement soutenue par les tutelles de l'INRA et universitaires et s'inscrit dans une politique régionale forte en association avec d'autres acteurs (notamment Oniris).

- **Equipe de Direction :**

L'équipe de direction actuelle est constituée de Mme Dominique BUZONI-GATEL (Directrice) et de Mme Nathalie WINTER (Directrice adjointe).

La future équipe de direction sera constituée de Mme Dominique BUZONI-GATEL (Directrice), de Mme Nathalie WINTER (Directrice adjointe) et de M. Pierre COURSAGET (Directeur adjoint).



- Effectifs de l'unité :

| | Dans le bilan IASP | Dans le projet ISP |
|---|--------------------|--------------------|
| N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité) | 1 | 26 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 37 | 37 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 0 | 4 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 70,6 | 77,8 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 1 | 2 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 13 | 26 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 29 | 41 |

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :

En deux ans (2008), l'équipe de Direction de IASP a effectué un impressionnant travail de restructuration en essayant, autant que possible, d'amener la collaboration des équipes. Priorité a été donnée à l'animation et au débat scientifique en réorganisant les équipes en pôles cohérents permettant de tirer le meilleur d'une unité qui présente un important potentiel (multidisciplinarité, développement d'outils, expertise). Les questions de recherche mécanistiques ont été favorisées par rapport aux approches plus descriptives avec un accent mis sur la génétique et la virulence, la physiopathologie, les mécanismes d'entrée et d'invasion, la réaction immunitaire de l'hôte, etc. Il y a aussi une volonté affichée de travailler sur les modèles animaux pertinents, notamment poulet, porc, ovin, bovin ce qui permettent les plateformes voisines (PFIE, INPREST), sans se refuser la possibilité de défricher sur des modèles expérimentaux murins sur lesquels plus d'outils sont disponibles. Globalement, il y a eu un recentrage sur les spécificités de l'INRA autour de la relation hôtes/pathogènes déclinées en trois pôles par groupes de pathogènes (bactériologie, virologie, parasitologie). En outre un pôle d'activités transversales permet non seulement le partage des plateformes ou des ressources biologiques mais aussi à une équipe de chimistes de l'université de développer de la chimie médicinale en interaction directe avec les experts en infectiologie. Finalement, on perçoit une claire aspiration à tenir compte de la notion de continuum de la santé animale à la santé humaine (« one health ») qui sous-tend le concept de la future UMR ISP.

Cette restructuration ne s'est pas faite sans difficultés et a notamment amené à la fermeture de 4 équipes et à la fusion entre 2 autres. Mais une dynamique est clairement insufflée, une cohérence scientifique et organisationnelle se dégagent, l'animation et les échanges scientifiques sont relancés. Il s'agit d'un chantier à moyen terme qui n'est pas achevé (quelques difficultés persistent, les plateaux techniques et le pôle administratif sont encore à restructurer) mais les indicateurs sont encourageants. Le tout doit résulter en une meilleure lisibilité/attractivité du Centre de Nouzilly et plus globalement en un renforcement de la visibilité d'un pôle régional d'infectiologie regroupant les



équipes INRA et celles de l'université de Tours. Déjà fortement impliqué dans la formation en infectiologie au niveau régional, ce pôle pourrait être plus attractif pour les étudiants/post-docs/chercheurs français ou internationaux en s'appuyant notamment sur les plateformes animales uniques disponibles sur le site (programme NADIR).

- **Points forts et opportunités :**

- C'est le Centre de référence national et européen permettant de décliner l'infectiologie jusqu'aux gros animaux, la plus grande concentration régionale de scientifiques travaillant en infectiologie animale et humaine, un « Centre International de Ressources Microbiologiques » labellisé.
- Il y a un fort soutien des tutelles INRA MICA et SA (« vaisseau amiral du Département SA »), de l'Université de Tours, des instances régionales. On note une bonne intégration dans un projet régional sur le long terme incluant l'INRA, l'Université, l'ENV Nantes (Oniris), le CEA.
- Il y a une forte implication dans les structures régionales de l'enseignement supérieur et de la recherche (IFR -SFR, Cluster, Ecole Doctorale), l'interaction avec les filières, la capacité de transfert via l'accueil de biotechs, la visibilité dans la région.
- Un bon taux de réussite est observé dans les appels à projets nationaux et européens.
- L'unité a recruté récemment de jeunes scientifiques prometteurs.
- L'unité a amélioré l'animation et les échanges scientifiques. Elle a créé un forum entre techniciens qui recueille l'adhésion du personnel.
- Il y a une responsabilisation des responsables d'équipes au sein du Comité de Pôle (CoPol), courroie de transmission bidirectionnelle entre les équipes et la direction.
- On note une volonté de développer la recherche translationnelle grâce à des modèles animaux pertinents.

- **Points à améliorer et risques :**

- Il reste encore quelques disparités entre les équipes, une restructuration à consolider incluant le repositionnement des personnels concernés (programmes fermés, ...) sur de nouvelles thématiques motivantes.
- Il faut poursuivre l'amélioration de la visibilité nationale et internationale : publications, participation aux congrès, attractivité pour des chercheurs, post-docs et étudiants étrangers.
- L'attractivité du centre de Nouzilly doit compenser son « éloignement » par ses atouts spécifiques, notamment au niveau du PSAT et de ses plateformes d'expérimentation animales qui doivent séduire au niveau Européen (NADIR), notamment (mais pas seulement) pour leur « rentabilité scientifique » au regard d'un coût de maintenance élevé.
- Il reste une difficulté inhérente à l'infrastructure même de l'UMR, dispersée sur plusieurs sites, différents bâtiments pour l'INRA et différents laboratoires de l'Université.

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

- Il serait bon d'accompagner le changement pour les personnels concernés par la restructuration.
- Il faut maintenir un bon équilibre entre recherche fondamentale et appliquée, mécanistique et descriptive.
- Il faut développer l'imagerie.
- Il faut se donner les moyens d'une communication/interaction efficace et régulière entre les équipes universitaires et celles du site INRA (séminaires, journée en commun, etc.).
- Il serait bon d'inclure à terme un enseignant chercheur dans l'équipe de direction.



- L'unité doit développer l'attractivité nationale et internationale de l'UMR. L'organisation de formations théoriques et pratiques internationales, utilisant les plateformes locales (cours d'été, pratiques...) pourraient aider à créer cette attractivité (cours EMBO, FEMS, EU...).

- Il faut veiller à ce que les « startup » hébergées ou collaborant représentent un « plus » pour l'UMR, lui permettant de développer ses programmes scientifiques, et non pas « seulement » une source contrats/financements mais éventuellement aussi de conflit d'intérêt...

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

| | IASP- Université 2006-2007 | IASP- Université Depuis 2008 |
|--|---|---|
| A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 | 100% | 100% |
| A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 | 100% | 100% |
| A3 : Taux de producteurs de l'unité [A1/(N1+N2)] | 100% | 100% |
| A4 : Nombre d'HDR soutenues | 1-1 | 7-3 |
| A5 : Nombre de thèses soutenues | 9-6 | 12-8 |

3 • **Appréciations détaillées**

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

L'IASP est une des très rares structures en France ayant les moyens d'étudier les maladies infectieuses animales sur les modèles animaux cibles et non pas seulement sur rongeurs. En outre, le panel des maladies étudiées (virales, bactériennes, parasitaires) est très varié comme le sont les niveaux de l'analyse qui s'étendent de recherche fondamentale à l'application, de la diversité génétique des pathogènes à l'immunologie fondamentale, du dialogue pathogène-hôte aux aspects préventifs ou thérapeutiques.

Il existe une disparité entre le dynamisme et la productivité des équipes (voire analyse « équipe par équipe »). Toutefois, la productivité globale est en amélioration depuis 2008, tant en nombre qu'en IF (environ 80 en 2010, 60% en position de leader, IF moyen 3.85) ce qui montre que la restructuration a porté ses fruits. Le rapport entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée est assez équilibré (64% fondamental) avec quelques disparités selon les pôles (plus fondamental en Virologie, plus équilibré en Parasitologie). En outre, l'IASP est un centre important de formation dans la région tourangelle avec un nombre important de chercheurs avec HDR susceptibles de former des doctorants. 34 masters, 26 Thèses et 12 HDR ont été soutenues entre 2006 et 2010 (voir détail par équipe).

Les équipes de l'IASP disposent de sources de financement variées : académiques régionales (IFR 136, cluster d'infectiologie), nationales (INRA, autres institutions, filières) et internationales (essentiellement Europe) ainsi que quelques collaborations industrielles. Ce dernier secteur pourrait être développé en tenant compte de l'expertise très spécifique de certaines équipes. Globalement, en 2009/10, 65% des financements ont été obtenus par réponse à appel d'offre ou contrat. D'autre part, le programme européen NADIR, piloté par un chercheur de l'IASP et bénéficiant des structures PFIE/INPREST est une source potentielle importante de collaborations européennes et d'attractivité des chercheurs étrangers à Tours.



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

Globalement, l'unité n'a pas reçu de prix « notoires ». L'Unité IASP gagnerait à mieux se faire connaître à l'international. De nouveau, il existe une variabilité selon les équipes (voir bilans spécifiques). La Directrice est reconnue internationalement dans son domaine de recherche mais a employé 100% de son énergie à restructurer l'unité depuis 2008.

La tutelle INRA jouit d'une bonne capacité/réactivité à proposer des postes et des jeunes chercheurs de qualité ont déjà été recrutés ces dernières années. Ils sont encore trop rarement étrangers et le site doit travailler son attractivité. La participation à un réseau Marie Curie devrait aider. Une chaire d'excellence doit être pourvue par l'université. Etant donné le nombre d'HDR de l'unité, le nombre de doctorants et de post-doctorants (notamment étrangers) devrait augmenter. Comme souvent, les membres du comité (qui n'étaient pas de l'INRA) ont été globalement impressionnés par le nombre d'ITA dans les équipes...

Les collaborations sont variables selon les équipes (voir détail), très bonnes au niveau régional, bonnes au niveau national et international. Ces dernières sont surtout européennes. Le programme NADIR qui regroupe les plateformes animales devrait permettre d'encore améliorer ce point.

La valorisation des recherches et les relations socio-économiques sont bonnes mais on pourrait s'attendre à mieux de la part d'une Unité qui dispose d'une telle expertise sur les modèles de gros animaux et les maladies infectieuses qui les touchent. Il est à noter cependant que cet aspect est en amélioration avec l'arrivée prochaine sur le site d'une Startup spécialisée dans la transgénèse porcine (New-Vectys) et grâce à l'attraction, via l'UMR, d'équipes de l'Université de Pharmacie spécialisées dans la chimie médicinale et les vaccins anti-parasitaires.

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

Il est clair que ce secteur a été extrêmement modifié et dynamique depuis 2008. Après un état des lieux des compétences et forces disponibles, l'équipe de direction de IASP s'est d'abord chargée de restructurer l'unité en 3 pôles thématiques de recherche, 1 pôle transversal et 1 pôle administratif. Jusqu'à aujourd'hui, la restructuration a surtout concerné les pôles de recherche alors que les autres pôles sont encore en chantier. Ceci s'est accompagné de la fermeture de certaines équipes, de la fusion entre d'autres et il est clair que les regroupements sont encore en évolution (i.e. le pôle de virologie comprend encore une partie substantielle d'activités de bactériologie). Pour fluidifier les échanges/interactions top-bottom et bottom-up, l'équipe de Direction a mis en place un Comité de Pôle (CoPol), formé de représentants nommés pour 4 ans de chaque pôle, qui l'aide à établir la stratégie scientifique, à prioriser les postes ou bourses (Thésards, post-doc) et à décider des budgets pour l'acquisition des gros équipements. Le CoPol se réunit régulièrement et le compte rendu des débats est posté sur le site.

Appréciation de la gouvernance par les différentes catégories professionnelles :

ITA : Le pôle « administratif » de l'unité est encore en restructuration, les personnels en charge montrent une bonne volonté d'adaptation à la nouvelle organisation tout en soulignant les difficultés (« même masse de travail pour moins de personnels »). Concernant les IT, on note globalement une disparité entre l'INRA et l'Université et une préoccupation sur le rôle dans le nouvelle UMR, le personnel de l'IASP ne souhaitant pas devenir le « plateau technique » de l'Université ! Globalement, la politique de formation semble aux ITA plus en rapport avec des tâches d'intérêt collectif que pour l'amélioration de compétences professionnelles ciblées. Les entretiens d'évaluation d'activité n'ont pas lieu à l'Université. Les possibilités de promotion sont rares et les postes en CDD de plus en plus nombreux ce qui nuit à la maintenance des compétences sur le long terme. Toutefois, participer à la formation, l'encadrement d'un étudiant/post-doc est une « bouffée d'air ». Deux points positifs sont la mise en place du « forum » internet où discuter des problèmes techniques ainsi que les réunions d'échanges. Au niveau du ressenti, la « concertation de la base » et le « facteur humain » ne sont pas suffisamment pris en compte par la Direction.

Etudiants/Post-docs : Ils sont très (trop ?) majoritairement issus du tissu régional (Tours, Poitiers, Orléans) et souhaitent eux-mêmes plus de « sang extérieur », notamment étranger. Les comités de Thèse sont systématiques dans le département MICA, pas toujours mis en place dans le SA. L'encadrement, la participation aux congrès sont inégaux d'une équipe à l'autre mais globalement bons. Les bourses de Thèse sont surtout régionales / INRA / Cifre. Certains Thésards se plaignent de ne pas avoir suffisamment accès au monitorat.



Chercheurs : Ce groupe (en absence des responsables d'équipes) offre clairement les avis les plus divergents entre ceux qui soutiennent et apprécient la dynamique de la restructuration et ceux qui en ont peur ou ont eu à en souffrir (équipes fermées). Cette dichotomie est plus visible parmi les membres de l'IASP (INRA) que parmi ceux de l'université (qui arrivent) mais ces derniers ne souhaitent pas se faire « diriger ». A l'INRA, le côté « trop dirigiste » de l'équipe de Direction est souligné par certains, alors que d'autres apprécient la vision de l'ISP tout en exprimant des incertitudes/craintes sur les moyens d'y arriver ainsi que sur la perte de la spécificité du « A » de IASP... . Clairement, il se dégage un besoin de concertation et de communication accrues entre l'équipe de Direction et les équipes (meilleure communication du CoPol? organisation de plus de conseils d'unité?), avec une nécessité d'accompagnement au changement. Toutefois, le comité n'a pas senti de blocage de fond vis-à-vis de la restructuration, plus des réserves de forme, mais une appréciation de la dynamique insufflée voire, parfois, de la mobilité qui l'accompagne.

L'animation scientifique supra-équipe se décline de manière hebdomadaire à plusieurs niveaux. Deux fois par mois une réunion est organisée au sein de chaque pôle, 2 fois par mois sont organisées des activités inter-pôles, soit sous forme de tables-rondes transversales soit en invitant un orateur extérieur à l'unité. En outre, (1) les techniciens de l'unité ont créé un cycle de tables rondes (avec support internet) au cours desquelles ils discutent et échangent des méthodes ; (2) chaque année, une journée des doctorants, avec communications en anglais, est organisée. La prise de risque est variée selon les équipes mais au niveau de l'Unité on peut noter la volonté d'aborder le concept « one health » en rapprochant les aspects animaux de l'IASP aux aspects humains des équipes de l'université ce qui va créer un double challenge de rapprochement conceptuel et physique.

L'unité est impliquée dans les activités de formation avec l'organisation et/ou la participation à des Masters 1-2 d'infectiologie (>60% du corps enseignant) et la formation par la recherche des étudiants (32 Thèses en 4 ans). En outre, les équipes de l'université qui viennent rejoindre l'IASP pour former l'ISP comprennent de nombreux enseignants-chercheurs (E5, E9, E15...).

- **Appréciation sur le projet :**

Il est clair que la Direction de l'IASP possède une vision de l'ISP : devenir « le » centre d'infectiologie dans la région Centre et « le » leader Européen pour le modèle animal infectieux, grâce en particulier aux plateformes PFIE/INPREST et au programme NADIR. Le rapprochement des médecines humaine (équipes des facultés de Médecine et de Pharmacie) et vétérinaire (programme Oniris) dans un concept « one health » est un autre challenge pour lequel le développement de la transgénèse porcine (startup New-Vectys) pourrait offrir des opportunités. Il est clair aussi que ce positionnement fort de l'ISP est très ancré/soutenu au niveau régional et la directrice et un co-directeur occupent notamment des positions clés dans le Cluster et l'IFR/SFP. Au niveau des thématiques, l'ISP propose de poursuivre son approche fondamentale et appliquée de la relation hôtes/pathogènes pour prévenir et contrôler les seconds, et de promouvoir spécifiquement dans ce contexte l'étude de l'immunité et de l'inflammation, notamment mucosales (intestin et poumons).

Les plateformes d'expérimentation animales de sécurité variable (A2, A3) sont un outil unique que les équipes de l'UMR devraient utiliser pleinement. L'imagerie, notamment en conditions A3, doit se développer pour pleinement tirer avantage des travaux que les infrastructures permettent. Le soutien des tutelles de l'INRA ou de l'Université est solide et fidèle, les moyens humains sont en augmentation tant par la fusion avec l'université que par la politique des départements de l'INRA de créer des postes ciblés supplémentaires. Les contrats obtenus par les équipes sont globalement nombreux et de niveau stable ou en légère augmentation.

La prise de risque globale de l'UMR réside essentiellement dans sa volonté d'embrasser l'approche « one health » en rapprochant des cultures différentes et portées par des équipes situées à distance. Il faudra beaucoup de moyens d'animation et d'échange pour faire que cela ne se contente pas d'être une juxtaposition de compétences, mais génère une vraie synergie. Pour l'aider dans cette gouvernance, le CoPol de la nouvelle UMR va accueillir des leaders d'équipes universitaires et les représentants des départements SA et MICA de l'INRA.



4 • Analyse équipe par équipe

POLE BACTERIOLOGIE

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :
- Equipe E1 : " Immunité et Infections mammaires (2IM)
- Responsable : Pascal RAINARD

L'équipe E1 s'intéresse aux infections mammaires chez les animaux d'élevage qui ont un coût économique et biologique important. L'objectif est de développer des outils prophylactiques basés sur l'immunomodulation et/ou la vaccination. La restructuration initiée de l'unité IASP, en réponse à la dernière évaluation, a conduit à l'arrivée dans l'équipe d'un CR1 INRA (janvier 2010) et d'un technicien (mars 2010) en provenance de l'E18, ayant des expertises en bactériologie et génétique. Cette restructuration permet de poursuivre et d'initier des travaux sur les trois pathogènes bactériens (*Escherichia coli*, *Streptococcus uberis*, *Staphylococcus aureus*) majoritairement impliqués dans le développement des mammites chez les bovins, animaux à forte importance économique en France.

- 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) | 0 | 0 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 2 | 3 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 0 | 1 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 1,6 | 3,4 |
| 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) | 1 | 1 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 1 | 2 |

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Les travaux de l'équipe E1 ont pour objectif de trouver des alternatives aux antibiotiques fréquemment utilisés en prophylaxie et dans le traitement des infections mammaires chez les ruminants d'élevage. L'étude des interactions hôte-pathogène et, en particulier, de la réponse immunitaire à l'infection, est une des priorités de l'unité IASP. L'équipe E1 est la seule en France étudiant les interactions entre les bactéries pathogènes et la glande mammaire du bovin et réalise des expérimentations sur de grands animaux grâce aux installations présentes sur le site de Nouzilly. Le sujet est vaste mais l'équipe a su focaliser les travaux sur des points précis tels la réponse de la glande mammaire à deux des pathogènes étudiés et la réponse immune à l'infection médiée par les cytokines IL-23/IL-17. Des protocoles expérimentaux originaux (culture primaire de cellules, modèles animaux) ainsi que des outils ont été mis au point. Des collaborations ont été développées avec l'équipe E2 (IMA) et le Centre International de Ressources Microbiennes (CIRM) associé à l'équipe E3 (PGBA), pour constituer une collection de souches bactériennes responsables de mammites. L'équipe va être partenaire dans l'axe "Mammites" créé au sein de l'INRA par les départements SA et MICA.



Ses travaux sur les infections à *Streptococcus uberis* et *Staphylococcus aureus* ont abouti à de nombreuses publications et l'obtention de contrats nationaux et internationaux. Un financement de post-doctorant a été attribué par Pfizer pour initier et développer les études sur les infections causées par des souches de *Escherichia coli*.

Sans tenir compte des 8 publications antérieures du CR1 arrivé en janvier 2010 (IF moyen >3), l'équipe E1 a produit 13 publications à comité de lecture, 2 publications dans des revues à comité de lectures non répertoriées dans les bases de données, 1 article dans un ouvrage scientifique. Les journaux ont un facteur d'impact moyen (IF : 1,62 à 4,4; Moyenne : 3,05).

Des conférences (3) sur invitation ont été données dans des congrès nationaux et internationaux. Une thèse a été soutenue dans le dernier quadriennal, l'étudiant est premier auteur d'un article. Une thèse est en cours. Le CR1 qui vient de rejoindre l'équipe a soutenu son HDR en 2009.

L'équipe E1 participe et a participé dans le dernier quadriennal à 5 contrats de recherche dont 1 européen, 1 contrat ANR, 1 contrat région et 2 contrats financés par des organismes privés.

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

Le rayonnement et l'attractivité de l'équipe au niveau international sont faibles. Ceci est en rapport avec le sujet "mammites" qui intéresse presque uniquement la filière bovine. Cette thématique est typiquement dans les centres d'intérêt de l'INRA.

Le responsable de l'équipe a été invité à 2 conférences internationales.

L'équipe E1 a été récemment renforcée par l'arrivée d'un CR1 et d'un post-doctorant français.

L'équipe E1 obtient des contrats régionaux, nationaux internationaux (EU) auprès de bailleurs de fonds publics ou privés (pour une somme > 250 k€).

L'équipe E1 fait partie du "Mastitis consortium" (Pfizer) avec des partenaires en Allemagne, Angleterre, Ecosse et Etats-Unis. Elle collabore aussi depuis longtemps avec une équipe Belge (Ghent). Au niveau national, elle collabore avec des équipes INRA (UMR1225 IHAP Toulouse, INRA Rennes, UR0631).

L'équipe développe des partenariats et des contrats avec des organismes publics, régionaux et privés.

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

L'équipe E1 a récemment grossi grâce à l'arrivée de membres de l'équipe E18, la gouvernance devra être évaluée ultérieurement. Elle bénéficie d'un bon leader scientifique.

Le comité s'inquiète de la pertinence du choix du modèle souris. Il ne faut pas oublier l'animal d'origine (le bovin), d'autant plus que l'expérimentation sur cet animal est possible sur le centre de Nouzilly.

L'implication des membres dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région est faible à part l'encadrement de thésards. Une plus forte implication dans les masters est prévue.

- **Appréciation sur le projet :**

Les mammites chez les bovins représentent un problème majeur dans le secteur de l'élevage. Elles ont un coût élevé pour la productivité comme pour l'environnement à cause de l'usage intense d'antibiotiques en prophylaxie et thérapeutique. Le projet de l'équipe E1 qui a pour but ultime la mise au point de nouveaux moyens de prophylaxie est donc de grand intérêt. L'hypothèse de travail qui est d'arriver à moduler les premières étapes de la réponse inflammatoire pour bloquer l'infection, est basée sur les travaux antérieurs menés avec une grande rigueur scientifique. Le projet est original (protéger des mammites en provoquant une mammite). Les questions sont bien posées. Cependant, le projet pourrait être plus ambitieux et construit de façon à établir (et augmenter) une reconnaissance internationale de l'équipe.



Les compétences, expertise, collaborations sont acquises et mises en place. Les outils sont construits. Les modèles animaux restent cependant à valider, surtout celui de la souris.

L'équipe E1 a été renforcée par l'arrivée de personnels en provenance de l'équipe E18 ayant une expertise complémentaire en bactériologie. Elle a attiré des financements divers (de régionaux à européens) et s'est investie dans un consortium international sur les mammites (collaboration avec Pfizer). Curieusement, la filière bovine ne semble pas une source de soutien très importante mis à part le projet Casdar (Institut de l'élevage) en collaboration avec le CIRN-BP (E3).

Le projet de l'équipe E1 s'inscrit dans la suite logique des travaux initiés avec une augmentation des moyens en personnel. Si les outils sont déjà disponibles, les modèles animaux restent à valider (surtout le modèle souris). Comme toutes les souches n'induisent pas les mêmes processus physiopathologiques chez l'animal, leur choix sera critique et justifie les travaux préliminaires sur l'étude de la variabilité génétique et biologique des souches bactériennes responsables de mammites.

- **Conclusion :**

- Avis :

L'équipe E1 est focalisée sur un sujet précis (mammites) qui constitue un thème naturel pour l'INRA et importante pour la filière bovine. Elle a été renforcée en personnel et présente maintenant un bon potentiel de recherche avec des scientifiques spécialisés dans des domaines d'intérêt complémentaire, immunologie et bactériologie des mammites. Le projet devrait être modifié afin d'être plus ambitieux. Ceci permettra que les travaux soient concrétisés à l'avenir par des publications de haut niveau assurant une reconnaissance internationale à l'équipe.

- Points forts et opportunités :

- L'équipe récemment renforcée est compétente en immunologie et microbiologie des mammites.
- Des collaborations existent déjà avec d'autres équipes de l'unité (E2 pour l'établissement du modèle de mammite chez la souris, E3 pour l'accès aux collections bactériennes), ou avec d'autres équipes françaises (équipe de l'UMR-1125 INRA-ENV Toulouse pour la transcriptomique).
- Les outils et techniques sont en place. Les modèles cellulaires sont choisis et validés.
- Le matériel biologique (collections de souches bactériennes) est disponible.
- Le modèle de mammite expérimentale chez le bovin est en place ainsi que les structures permettant cette expérimentation (PFIE/INPREST).

- Points à améliorer et risques :

- Deux des contrats en cours ne sont pas directement reliés au projet de recherche. Les travaux de l'équipe risquent d'en être dispersés.
- Le modèle souris, essentiel au développement du projet, reste à valider.
- Le coût élevé du modèle de mammite chez le bovin est un problème ainsi que la fermeture de l'élevage de bovins sur le site de Nouzilly (nécessité de rechercher des solutions alternatives).
- L'équipe E1 n'est pas encore assez visible au plan international.
- L'équipe E1 devra rapidement valider le modèle souris sur lequel est fondé une partie du projet. Elle devra aussi améliorer l'impact de ses publications, son potentiel d'encadrement d'étudiants en Thèse et de post-doctorants, notamment étrangers, afin de concrétiser sa reconnaissance internationale.



- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :
- Equipe E2 : " Infections Mycobactériennes Animales » (IMA)
- Responsable : Franck BIET
- 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) | 0 | 0 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 2,5 | 2,5 |
| 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) | 5 | 5 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 1 | 0 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 1 | 2 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 2,5 | 1,5 |

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

L'équipe E2 a entrepris l'étude de *Mycobacterium paratuberculosis*, responsable d'une maladie inflammatoire chronique chez les bovins, la maladie de Johne, et suspecté d'être associé à une maladie similaire chez l'homme, la maladie de Crohn. Au regard de son importance pour la santé animale et humaine, cette bactérie est peu étudiée notamment en raison de sa croissance lente et de l'absence d'outils moléculaires jusqu'à très récemment. L'équipe E2, créée en 2006, s'est initialement intéressée au typage des souches de *M. paratuberculosis* isolées de différentes sources animales (chèvre et mouton) ou humaines et au développement de nouveaux outils moléculaires de sérodiagnostic. Elle a été renforcée récemment par l'arrivée de la co-directrice de l'unité IASP (à 50% de son temps) chercheur d'expérience qui a ouvert un nouveau champ de recherche sur *M. bovis* (complexe de *M. tuberculosis*), responsable d'infections chez des animaux de rente (bovins, caprins) ou sauvages (blaireaux, par exemple).

Dans un domaine de recherche dominé par les études sur *M. tuberculosis*, l'équipe E2 a su trouver des sujets à la fois originaux, pertinents et d'importance pour la santé animale et humaine. Ils sont parfaitement en adéquation avec le projet scientifique de l'unité IASP. Elle a déjà obtenu des résultats significatifs dans le domaine difficile de l'étude de *M. paratuberculosis*.

Les membres de l'équipe E2 ont contribué à 31 publications dans des journaux à comité de lecture et à un brevet d'invention. Bien que 12 publications (en particulier celles parues dans les journaux de plus haut facteur d'impact) proviennent de travaux menés par un membre de l'équipe dans son laboratoire précédent (Institut Pasteur), la productivité reste importante pour une jeune équipe dans un domaine de recherche difficile. Il est à noter que le responsable d'équipe a supervisé une thèse qui a abouti à la publication de 5 articles dont deux avec l'étudiant en premier auteur, ce qui correspond à une excellente production pour un thésard. L'équipe a participé de façon



modeste à des congrès nationaux ou internationaux où les résultats ont été présentés par oral ou par affiche (liste non précisée).

Les membres de l'équipe E2 ont bénéficié de financements contractuels nationaux en tant que coordinateur (ANR MIE, AFSSA/INRA, valorisation INRA transfert, etc.) et participé à des programmes européens FP6 (projet intégré MUVAPRED, action coordonnée STREP). Même si certains de ces contrats ont été obtenus par certains membres avant leur arrivée dans l'équipe E2, ceci montre leur capacité à attirer des financements dans le futur.

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

Une seule invitation à une manifestation internationale est mentionnée par le responsable de l'équipe E2, alors que la DR2 de l'équipe a été invitée à donner un séminaire à l'étranger ainsi qu'à des congrès nationaux. Ce point reflète en partie la faible visibilité internationale de cette jeune équipe mais aussi celle des études sur *M. paratuberculosis* par rapport à *M. tuberculosis* dans le domaine des infections mycobactériennes (sur les 5 dernières années, PubMed répertorie seulement 800 publications pour *paratuberculosis* contre 21 000 pour *tuberculosis*).

L'équipe E2 s'est fortement restructurée et renforcée avec l'arrivée d'une DR2, d'un CR1 (une autre CR1 étant amené à quitter l'équipe), d'un post-doctorant et de 2 étudiants en cours de Thèse. Cependant, sa visibilité nationale et internationale, sa capacité à attirer des collaborateurs de premier rang et à obtenir des contrats de recherche importants demeurent des points faibles. L'arrivée du DR2 qui entretient un excellent réseau de collaborateurs de premier plan et possède une longue expérience des collaborations internationales (en particulier dans le cadre de projets financés par l'Union Européenne) devrait permettre d'améliorer ces points au cours des prochaines années.

L'équipe E2 collabore avec les équipes régionales et nationales travaillant sur les mycobactéries ou la maladie de Crohn notamment à l'Institut Pasteur (Paris, Lille), dans les hôpitaux (Robert Debré, St Antoine) ou à l'ANSES (Maisons-Alfort). Les projets européens auxquels elle participe ouvrent d'autres collaborations européennes. En outre la DR2 de l'équipe E2 possède un important réseau de contacts internationaux dont pourra bénéficier l'équipe E2.

Un brevet sur des peptides et lipopeptides antigéniques de *M. paratuberculosis* a été pris en 2009. En outre un financement INRA-Transfert a été obtenu.

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

Suite à une profonde évolution au cours des 4 dernières années (arrivées-départ de chercheurs seniors et de personnels techniques), l'équipe E2 a atteint une composition et une taille (7.5 ETP en collaborateurs statutaires, 2 étudiants en thèse et 1 Post-Doc) adaptées au maintien d'une bonne dynamique. Il est important qu'elle se stabilise pour permettre le développement de projets sur le moyen-long terme. En outre, le responsable de l'équipe est membre du Comité de Pôle (CoPol) qui aide l'équipe de Direction de l'IASP dans la stratégie scientifique, l'attribution des budgets et l'acquisition d'équipements, et la DR2 de l'équipe est précisément membre de cette Direction (co-directrice, 50% de son temps).

Les trois chercheurs seniors supervisent chacun un thème spécifique de recherche et la répartition des moyens humains est équilibrée et adaptée. Il faut veiller cependant à ne pas trop disperser les thèmes de l'équipe.

L'équipe E2 ne comprend pas d'enseignant chercheur et ne mentionne pas d'autre participation à l'enseignement que l'encadrement de 2 étudiants en Thèse et 1 Master 2. Elle participe aussi à l'organisation d'un « Mycoclub » à Tours.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet de l'équipe E2 est organisé en trois thèmes, chacun sous la direction d'un chercheur statutaire.

1. Analyse génétique des facteurs de virulence :

Un premier axe vise à élucider le rôle des adhésines dans la pathogénie de *M. paratuberculosis* et *M. bovis* via la construction de souches déficientes dans la synthèse de ces composés et l'étude de leur interaction avec les cellules épithéliales. Un deuxième axe concerne l'étude épidémiologique de la population de souches de *M. paratuberculosis*



circulant dans différents hôtes animaux et humains. Cette étude devrait aboutir à l'identification d'isolats de virulence et de spécificité d'hôte différente dont le génome sera séquencé.

2. Interaction des MPA avec les cellules de l'hôte.

Il s'agit d'étudier les interactions de *M. paratuberculosis* et *M. bovis* avec les cellules épithéliales et le dialogue moléculaire des cellules infectées avec les autres composants de la réponse immunitaire. Globalement, ce projet est intéressant mais les questions et les stratégies pour y répondre restent à préciser. Il n'apparaît pas clairement comment « le rôle des facteurs NOD dans la translocation de *M. paratuberculosis* dans le contexte de la maladie de Crohn » sera évalué. Le rôle de NOD2 dans les infections mycobactériennes est l'objet de travaux intenses menés par plusieurs équipes internationales. La capacité de l'équipe E2 à faire face à cette compétition et la singularité des travaux prévus sur ce sujet ne sont pas évidentes.

3. Réponse immunitaire innée contre les MPA

Les questions abordées sont de première importance et constituent clairement une suite des travaux réalisés antérieurement par la DR2 en charge de ce thème. Sa compétence sur le sujet, son réseau de collaborateurs et les opportunités offertes par l'environnement de l'équipe offrent un contexte très favorable pour aboutir à des découvertes majeures.

La distribution des ressources humaines est équilibrée entre les trois thèmes du projet. En outre, les trois seniors en charge des trois thèmes ont des compétences complémentaires en microbiologie, biologie cellulaire et immunologie. Globalement, l'équipe a la capacité d'attirer les ressources nécessaires en répondant à des appels d'offre.

En ce qui concerne l'originalité et la prise de risques le Comité fait les observations suivantes

1. Analyse génétique des facteurs de virulence :

L'étude génomique de la diversité et de la virulence des souches de *M. paratuberculosis* circulant dans différents hôtes animaux et humains est ambitieux et intéressant. Le rôle des adhésines est déjà étudié par d'autres équipes travaillant sur les orthologues de ces protéines chez *M. tuberculosis*. Ceci ne constitue pas nécessairement une faiblesse si le travail se focalise sur la spécificité de *M. paratuberculosis* sans reproduire ce qui déjà connu chez *M. tuberculosis*.

2. Interaction des MPA avec les cellules de l'hôte.

Comme mentionné dans le document, ce thème de recherche est nouveau pour l'équipe E2 et pas encore complètement défini. Il semble souhaitable que la réflexion en amont soit menée de façon approfondie afin d'aborder ces questions importantes d'une manière nouvelle et originale en tenant compte de la compétition existant au plan international.

3. Réponse immunitaire innée contre les MPA

Les questions abordées sont originales et la compétence de la responsable du Thème indéniable. Il faudra simplement veiller à ce que son rôle de co-directrice de l'unité IASP, dans une période de restructuration encore très active, lui laisse suffisamment de temps pour s'y consacrer.

- **Conclusions :**

- **Avis :**

L'équipe 2 est la seule en France travaillant sur *M. paratuberculosis*. Pour avoir été créée en 2006 sur ce sujet nouveau et difficile, la production a été bonne. De plus, elle a recruté et développé des compétences complémentaires, prometteuses pour l'avenir. Plusieurs projets débutés dans la période précédente ont maintenant atteint un bon niveau de maturité mais des choix stratégiques restent à faire sur les aspects cellulaires. Le problème principal réside dans les faibles ressources financières obtenues jusqu'à aujourd'hui par le responsable de l'équipe et la faible visibilité internationale de l'équipe. La DR2 devrait permettre d'apporter de l'aide sur ces deux points.



— Points forts et opportunités :

- Le Comité note comme point fort l'environnement de l'équipe E2 sur le site de Nouzilly, en particulier les animaleries infectieuses petits et gros animaux, les compétences complémentaires des autres équipes (E1 pour IL-17, E13 pour les modèles cellulaires et animaux, NewVectys pour les porcs transgéniques), offrent des opportunités uniques pour étudier l'interaction de *M. paratuberculosis* et *M. bovis* avec leur hôte naturel : spécificité d'hôte, adaptation, franchissement de la barrière d'espèce.
- L'équipe a une expérience reconnue en mycobactériologie sur des modèles complémentaires originaux (*M. paratuberculosis* et *M. bovis*) parfaitement adéquate pour répondre aux questions posées. Cette position unique en France devrait permettre de développer des collaborations et lever des fonds.
- L'équipe bénéficie d'un large panel de compétences complémentaires des chercheurs statutaires.

— Points à améliorer et risques :

- La visibilité internationale est faible limitant la capacité à obtenir des financements. Le responsable doit s'efforcer de tirer pleinement profit de l'environnement unique de l'équipe.
- Il y a un nombre important de sujets ambitieux (1 par sénior), il faut faire attention à la dispersion.
- Il y a des outils à développer pour certains modèles cellulaires et animaux.

Clairement, cette équipe a des atouts pour aborder des questions nouvelles majeures. Les chercheurs principaux doivent veiller à ne pas reproduire les travaux menés chez *M. tuberculosis* et se focaliser sur l'originalité de leurs modèles. Le positionnement unique et les larges compétences de l'équipe doivent être valorisés dans une stratégie ambitieuse de collaboration et de recherche de crédits.



- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :
- Equipe E3 : « Plasticité génomique, Biodiversité, Antibiorésistance-Centre International de Ressources Microbiennes » (PGBA- CIRM)
- Responsable : Axel CLOECKAERT

Cette équipe regroupe deux entités, PGBA et CIRM-Bactéries Pathogènes, cette seconde entité n'étant rattachée que depuis 2010. L'entité PGBA s'intéresse d'une part à l'analyse des mécanismes de la résistance aux antibiotiques chez les souches de *Salmonella*, essentiellement *S. enterica* et *typhimurium*, et d'autre part à l'analyse de la biodiversité des souches de *Brucella* d'origines très diversifiées, dont les mammifères marins. Le CIRM-BP centralise une collection de souches de bactéries pathogènes, accessibles à la communauté scientifique, ayant un intérêt en médecine humaine et vétérinaire et pour la recherche. Certaines sont des bactéries « sensibles » (MOT) dont la détention et les échanges sont rigoureusement contrôlés par l'AFSSAPS. Le CIRM-BP a obtenu la certification ISO9001 en 2008.

- 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) | 1 | 1 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 3 | 3 |
| 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) | 7,7 | 7,7 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 0 | 1 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 1 | 1 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 3 | 3 |

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Entité PGBA : La multirésistance aux antibiotiques est un problème majeur en santé animale et humaine, l'étude sur des souches responsables d'infections alimentaires telles que *Salmonella* est donc parfaitement justifiée. Les résultats obtenus sur la période écoulée portent sur SGI1, un élément intégratif mobilisable qui porte un cluster de gènes de résistance à plusieurs antibiotiques, appelé MDR (multidrug resistance). La diversité de ce locus en fonction des souches qui le portent ainsi que les éléments nécessaires à sa mobilisation et son transfert d'une souche à l'autre ont été plus particulièrement étudiés. Par ailleurs, la participation de SGI1 dans la virulence des souches a été établie : il régule l'expression des gènes portés par les îlots de pathogénicité SPI et SPII et ce, en fonction du pH. En parallèle, un autre système de pompe à efflux impliqué dans la résistance aux drogues a aussi été rapporté comme agissant sur la virulence des souches qui le portent. Concernant *Brucella*, l'émergence de nouvelles espèces dans les animaux marins et autres espèces animales sauvages a conduit l'équipe à rechercher des marqueurs moléculaires pour tracer et classifier les souches. Un génotypage poussé a permis d'identifier 7 sous-groupes parmi deux nouvelles espèces identifiées avec des prévalences variant en fonction de l'hôte animal.



Entité CIRM-BP: au delà de la maintenance de cette collection de souches de bactéries pathogènes caractérisées qui constitue indéniablement un outil précieux à la communauté scientifique locale, nationale et internationale, le résultat majeur a été le dépôt d'un brevet pour de nouvelles molécules antimicrobiennes purifiées à partir d'oeuf, dans le cadre du projet ANR Blanc OVO-mining.

62 articles ont été publiés dans la période 2006-2010 avec un impact facteur moyen de 3,7. Il s'agit d'une très bonne production tant en quantité qu'en qualité incluant des articles propres à l'équipe et d'autres en collaboration avec des équipes françaises et étrangères du domaine. L'équipe a aussi participé à plusieurs congrès nationaux et internationaux (communications et affiches) et a été invitée à 5 congrès internationaux (uniquement le responsable sur la thématique *Salmonella*). 4 thèses et 1 HDR ont été soutenues ce qui montre une très bonne activité.

L'entité PGBA a bénéficié de 2 financements régionaux (SAVIRE et IFR136), d'un national (DGA) et d'un international (INRA-JSPS). L'entité CIRM-BP a bénéficié d'1 projet financé par l'INRA, d'un projet régional (OVAL), de 4 projets nationaux (ANR OVO-mining, Pasteurella, AIP Bioressources, DGA) et d'un projet européen (EmbaRC, coordination INRA-Rennes) dans le cadre d'un consortium européen de centres de ressources microbiologiques. Il est à noter que l'essentiel des financements est obtenu au niveau régional et national.

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

La reconnaissance internationale se focalise sur les invitations du responsable de l'équipe sur la thématique *Salmonella*, avec 5 invitations à des congrès internationaux pour la période de 2007 à 2010. L'équipe a en outre organisé à Tours 2 symposia internationaux sur la résistance aux antibiotiques chez les animaux et dans l'environnement (2007 et 2009).

L'équipe se heurte au problème général de la faible attractivité actuelle du centre de Nouzilly dont les éléments d'amélioration sont à analyser. Les deux CR1 de l'équipe ont cependant effectué des stages en France (Institut Pasteur) ou à l'étranger (Winnipeg).

Les deux entités PGBA et CIRM-BP ont montré leur capacité à obtenir des financements régionaux, nationaux et internationaux. Ce dernier point apparaît toutefois un peu en retrait et devrait pouvoir être amélioré, notamment (mais pas seulement) au niveau européen, en particulier dans le cadre du CIRM.

Au-delà des projets financés mentionnés ci-dessus, sa liste de publications montre que l'équipe collabore avec de nombreux partenaires nationaux et internationaux. Se rajoute à cela la participation à la construction de réseaux européens (COST 845, COST B28, MLVA-NET), essentiellement sur l'activité *Brucella*.

L'entité CIRM-BP a déposé un brevet et maintient des liens avec l'AFSSAPS (MOT). Sa collection de bactéries est disponible pour les équipes de l'unité comme hors de l'unité.

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

Le rapprochement récent des deux entités de l'équipe E3 semble bien fonctionner malgré la diversité thématique. L'ensemble apparaît cohérent, les interactions sont à développer.

Le programme de l'équipe s'inscrit dans la continuité des travaux antérieurs sans prise de risque importante vers de nouvelles thématiques. Cette attitude peut paraître prudente le temps que l'intégration des deux entités soit complètement finalisée. Le lien entre résistance et virulence est cependant original et l'étude de la biodiversité des *Brucella* et de leur potentiel zoonotique est un secteur en évolution.

L'équipe participe à l'enseignement en licence et master et comprend un enseignant-chercheur responsable de la licence professionnelle en biologie analytique et expérimentale. Les collections de l'entité CIMR sont disponibles à la communauté scientifique.



- **Appréciation sur le projet :**

Le projet est bien structuré et pertinent. Il vise à mieux comprendre comment la plasticité du génome bactérien contribue d'une part à la biodiversité, la diffusion de la résistance aux antibiotiques, et donc à la pathogénicité. Dans la continuité des travaux antérieurs, il comprend 3 thèmes: (i) la biodiversité et l'épidémiologie moléculaire de *Brucella* ; (ii) les mécanismes de transfert des gènes de résistance aux antibiotiques, et le lien entre multirésistance et virulence ; (iii) le renforcement de l'activité du CIRM avec le développement des activités de caractérisation des souches (techniques phénotypiques et génomique comparative) et de sa visibilité (participation à des infrastructures nationales et internationales (BIOBANQUES, MIRRI)).

Les thèmes développés dans les deux entités de l'équipe E3 semblent dotés de manière équilibrée en moyens humains et financiers. Plus d'audace dans la recherche de financements internationaux semble possible.

Les sujets proposés sont solides, dans la suite logique des thématiques développées par les groupes constituant l'entité, et manquent peut-être un peu d'originalité et de prise de risques.

- **Conclusion :**

- Avis :

Le bilan de l'équipe E3 est globalement très positif tant en productivité qu'en terme de restructuration, l'arrivée de l'entité CIRM-BP, qui apparaît logique, semblant bien se dérouler. L'expertise de l'équipe est solide et reconnue. Elle possède du potentiel pour le futur avec un projet cohérent qui pourrait cependant être un peu plus ambitieux et permettre plus d'interactions entre les membres de l'équipe.

- Points forts et opportunités :

- Il y a de nombreuses collaborations nationales et internationales (plus de 20 en Afrique, Asie, Amérique) (principalement pour l'activité *Brucella*).

- L'équipe dispose d'une importante collections de souches de 169 espèces de bactéries pathogènes (*Brucella* plus de 4000 souches accumulées sur les 30 dernières années, et de nombreux isolats de *Salmonella* responsables d'épidémies et multirésistants aux antibiotiques).

- Il y a un potentiel d'expérimentation animale pour la brucellose dans des conditions A3 (PFIE).

- La collaboration et la complémentarité avec d'autres équipes de l'IASP (équipe E4 « SPVB » pour l'étude de la relation résistance-virulence) sont intéressantes.

- Points à améliorer et risques :

- Il faut proposer des sujets de recherche qui pourraient fédérer davantage les 3 pôles de l'entité (*Salmonella*, *Brucella*, CIRM).

- Il serait bon d'ouvrir davantage le sujet *Brucella* à une problématique de pathogénicité au delà des études phylogénétiques et ne pas perdre l'expertise « expérimentation animale » sur le sujet.

- Il faut améliorer la visibilité internationale par davantage de participation des membres de l'équipe à des congrès.

L'équipe E3 devra réfléchir à la mise en œuvre de projets favorisant les interactions entre les différents sous-groupes. Elle ne devrait pas hésiter à prendre un peu plus de risques en proposant des orientations plus ambitieuses. Il est souhaitable qu'elle puisse accueillir des stagiaires étrangers et qu'elle développe la reconnaissance internationale de l'ensemble de ses scientifiques.



- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :
- Equipe E4 : « Signalisation, portage et virulence bactérienne » (SPVB)
- Responsable : Philippe VELGE

L'équipe E4, qui travaillait sur *Salmonella et Listeria*, a abandonné la thématique *Listeria* en 2008 et s'est focalisée sur *Salmonella*. Le thème principal est la caractérisation des facteurs bactériens et de l'hôte gouvernant la spécificité d'hôte dans un contexte de virulence et de portage asymptomatique.

- 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) | 0 | 0 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 3 | 3 |
| 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) | 6 | 6 |
| 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) | 3 | 4 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 2 | 2 |

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'étude sur *Listeria* a visé à mieux comprendre le peu de prévalence de ces souches malgré leur présence dans l'environnement et a conduit à la caractérisation de souches de faible niveau de virulence. Ces résultats ont conduit les autorités de tutelle à réévaluer la virulence de ces souches bactériennes dans l'évaluation du risque.

Concernant *Salmonella*, les infections conduisent à une grande diversité de pathologies en fonction des sérotypes et des facteurs de l'hôte. Le projet du groupe vise donc à une meilleure compréhension des mécanismes qui conduisent à la spécificité d'hôte et au devenir de l'infection (maladie versus portage asymptomatique). Ces dernières années, le groupe s'est focalisé sur la caractérisation de nouveaux facteurs de virulence et sur les mécanismes d'entrée de la bactérie dans les cellules épithéliales intestinales. Un nouveau facteur de virulence impliqué dans la colonisation intestinale a été identifié. Un nouveau mécanisme moléculaire impliqué dans l'entrée de la bactérie dans l'entérocyte et permettant son internalisation a également été caractérisé. Il s'agit d'un mécanisme de type « zipper », en opposition au mécanisme de type « trigger » connu jusqu'alors. Les facteurs de virulence capables d'induire l'entrée de *Salmonella* dans la cellule épithéliale selon l'un ou l'autre de ces mécanismes restent à identifier. Par ailleurs, une étude de lignées de poulets résistantes ou sensibles au portage asymptomatique a permis d'identifier un marqueur génétique qui pourrait servir dans le futur à la sélection des animaux résistants.



La production de l'équipe est très bonne avec 43 articles ou revues pour la période de 2006-2010. Il est à noter une nette augmentation du facteur d'impact sur les deux dernières années (de 2,5 à 4,5). En outre les membres de l'équipe ont participé à des congrès nationaux et internationaux (environ 20 communications et 25 posters). Durant la période, 1 HDR, 5 Thèses, 5 Masters et 1 diplôme de l'EPHE ont été soutenus. Trois Thèses sont en cours. Ceci montre une forte implication de l'équipe dans la formation par la recherche.

L'équipe possède une bonne capacité à obtenir des financements, à la fois en tant que coordinatrice (2 régionaux, 2 nationaux dont une ANR Genanimal, 1 européen Eadgene, 1 en partenariat industriel) ou participants (2 régionaux, 2 nationaux de l'ANR, 5 européens).

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

La participation à des congrès internationaux est limitée (5 communications, une invitation) mais la visibilité est bonne à l'échelle locale et nationale (17 communications, 3 invitations). En outre le responsable de l'équipe a été président de séance dans 3 congrès internationaux.

L'équipe est attractive puisque 17 stagiaires ont été accueillis au cours des 4 années écoulées, des étudiants de master, 8 thésards (5 thèses soutenues, 3 en cours) et 2 post-doctorants (1 en cours). En outre, 3 scientifiques étrangers (Islande, Norvège, Russie) ont été reçus pendant des périodes de 1 mois à 1 an.

L'équipe E4 a montré sa capacité à répondre à des appels d'offre régionaux, nationaux et internationaux, en tant que participant comme en tant que coordinateur. Elle a aussi bénéficié de programmes de valorisation en collaboration éventuelle avec des industriels.

L'équipe E4 est bien intégrée dans son environnement avec une dizaine de collaborations sur le site de Nouzilly, notamment avec la plupart des autres équipes de l'IASP, y compris en dehors du pôle de bactériologie (E2, E3, E6, E10, E11, E12, E13). Le nombre de collaborations mentionnées au plan national (environ 25 incluant les ENV, l'Anses, l'INRA, l'Institut Pasteur, etc.) et international (environ 10 essentiellement en Europe) est aussi très important même si l'importance de chacune d'elles n'est pas détaillée. En 2009-10, 6 projets européens ont été déposés dont 2 comme coordinateur.

Des projets de l'équipe sont financés par des fonds de valorisation publics ou privés. L'équipe a participé à quelques ouvrages/actions de vulgarisation.

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

La décision de recentrage sur un seul pathogène (*Salmonella*) avec une bonne répartition des 3 aspects de la recherche (résistance de l'hôte, virulence bactérienne, interactions hôte-pathogène) autour de trois chercheurs seniors (notamment 2 DR2), ont été des choix pertinents synonymes d'une meilleure efficacité. L'équipe apparaît très bien organisée et les différentes activités (hygiène et sécurité, radioactivité, ...) clairement distribuées. Le responsable est membre du CoPol.

S'il s'agit d'une des équipes les plus attractives de l'IASP à en croire le nombre de Thésards, post-doctorants et visiteurs étrangers, la prise de risque des projets de recherche reste limitée. Elle s'inscrit dans la lignée des recherches déjà entreprises même si celles-ci comprennent déjà un lot de travaux originaux (entrée de la bactérie de type « zipper » et non pas de type « trigger »).

Quatre chercheurs sont impliqués dans le cadre d'un master (cours et jury) et l'un d'entre eux y représente l'INRA. L'implication dans la structuration de la recherche est au niveau local uniquement.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet, pertinent et réalisable, a pour objectif d'étudier l'influence du tropisme cellulaire et des mécanismes d'invasion sur la réponse cellulaire, la spécificité de l'hôte et le devenir de l'infection (maladie versus portage asymptomatique). Il comprend deux grandes parties : (i) la caractérisation des mécanismes d'entrée de *Salmonella* dans la cellule épithéliale intestinale, avec les conséquences en terme de réponse cellulaire et les facteurs de



virulence impliqués ; (ii) l'analyse des mécanismes conduisant au tropisme cellulaire et tissulaire à l'aide de souches (*S. enteritidis* et *galinarium*) présentant des caractéristiques de virulence différentes en fonction des modèles expérimentaux utilisés *in vitro* et/ou *in vivo* (souris et poulets).

Des sources de financement et des moyens humains adéquats sont alloués à chaque projet.

L'équipe mentionne des points faibles au projet tels que (1) l'absence d'outils disponibles chez le poulet (protéines recombinantes, anticorps, lignées KO) en dépit des collaborations avec l'E12 (PIA) et le groupe le P. Kaiser (UK) ; (2) le coût des expérimentations chez l'animal. Ces développements pourraient être pris en considération dans le projet lui-même ce qui le rendrait plus original, avec une prise de risque raisonnable, et ceci ouvrirait alors à un autre niveau de perspectives.

- **Conclusion :**

- Avis :

L'importance donnée à l'étude *in vitro* des mécanismes d'entrée (zipper versus trigger) en lien avec le devenir de l'infection, semble un peu disproportionnée par rapport à la contribution que cette étape pourrait avoir sur le portage asymptomatique versus le développement de la maladie. En effet, beaucoup d'autres paramètres entrent nécessairement en compte *in vivo*. De même les outils et l'approche qui permettront la démonstration formelle qu'un type d'entrée particulier conduit à une activation cellulaire particulière, avec pour conséquence un établissement différentiel de l'infection, n'apparaissent pas clairement. La possibilité d'établir un lien entre ces données générées *in vitro* et les données mesurées *in vivo* n'est pas évidente. S'il s'agit d'une étude purement fondamentale des mécanismes d'invasion cellulaire, le sujet est très compétitif et l'équipe n'est peut-être pas dans le meilleur environnement pour un tel sujet.

L'étude des mécanismes liés au portage asymptomatique semble plus originale et pertinente dans le contexte local avec les collaborations établies permettant des études *in vivo* rationnelles (poulet, voire porc).

- Points forts et opportunités :

- L'équipe est bien structurée, bénéficiant d'un tissu de collaborations bien établies et financées (Europe) sur le poulet et Salmonella.
- Il y a un excellent environnement au sein de l'IASP, tant pour les possibilités de collaborations avec les autres équipes que pour l'accès aux plateformes d'expérimentation animale (PFIE).
- La collection de souches bactériennes aux phénotypes différents est un plus.

- Points à améliorer et risques :

- Il faut reconsidérer la génération d'outils permettant une étude chez le poulet. Ce développement pourrait faire partie d'un effort commun de plusieurs équipes de l'IASP intéressées par ce modèle animal, voire au niveau de l'INRA.
- La poursuite de la caractérisation des facteurs génétiques de l'hôte potentiellement impliqués dans le portage asymptomatique ne semble pas faire partie du projet, alors que cette composante est essentielle.

L'équipe devrait revoir la façon dont l'étude approfondie des mécanismes « trigger » versus « zipper » permettra de faire le lien avec la problématique du portage asymptomatique. Elle ne doit pas laisser de côté les aspects génétiques de la réponse de l'hôte. Il faut autant que possible favoriser les études dans les modèles expérimentaux à disposition, qui sont un des points forts de l'environnement local de Nouzilly.



- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :
- Equipe E5 : « Bactéries et risque materno-foetal » (BRMF)
- Responsable : Roland QUENTIN puis Laurent MEREGHETTI (2012)
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) : (cf. tableaux joints en annexe)

| | Dans le bilan | Dans le projet |
|---|---------------|----------------|
| N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité) | 5 | 5 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 0 | 1 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 3 | 3 |
| 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) | 3 | 2 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 3 | 4 |

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

L'équipe E5 est étroitement liée à l'Université de Tours et se situe sur le campus de la Faculté de Médecine. Tous les membres de l'équipe partagent leur temps de travail entre activités hospitalières et/ou d'enseignement et activités de recherche (entre 30 et 60% du temps). Seul un CR1-INRA a rejoint l'équipe E5, en provenance de l'équipe E18 dissoute à la fin 2010. En outre, le responsable de l'équipe E5 changera au début 2012.

L'équipe E5 étudie la bactérie pathogène *Streptococcus agalactiae* qui demeure une cause importante de mortalité et de morbidité chez le nouveau-né. Elle a un rôle important pour le diagnostic clinique au sein du CHU de Tours. Les principaux axes de recherches développés par cette équipe concernent la diversité des souches isolées de différents sites anatomiques, la diversité des bactériophages qu'elles abritent, la caractérisation des éléments mobiles des souches bactériennes (en particulier, leurs sites d'insertion sur le chromosome et leur impact sur la virulence), les modifications transcriptionnelles accompagnant l'adaptation de *S. agalactiae* à différents environnements, et enfin la recherche de nouvelles méthodes de typage. Ces travaux sont bien focalisés, cohérents et mettent bien à profit la richesse d'une interaction proche entre l'environnement hospitalier et la recherche.

En dépit de l'importance des tâches hospitalières et d'enseignement de la plupart des membres de l'équipe, la production scientifique est importante et de bonne qualité. Au cours du précédent quadriennal, elle s'est soldée par 34 articles dans des revues internationales à comité de lecture (IF de 1.4 à 8.2), dont 27 avec des membres de l'équipe en auteurs principaux, 17 revues dans des journaux nationaux, 8 chapitres d'ouvrage et la co-direction d'un ouvrage de bactériologie médicale. En outre les travaux de l'équipe ont été présentés par oral (environ 10, dont 2 en tant qu'orateur invité dans un congrès national) ou affiche (environ 35) dans des congrès nationaux ou internationaux. 2 HDR et 4 Thèses ont été soutenues en 2009-10.



Cet aspect semble peu développé et succinctement mentionné dans le rapport. L'équipe paraît fonctionner en partie sur ses fonds propres, avec quelques aides régionales (IFR, INRA) et mentionne des expertises pour des laboratoires pharmaceutiques.

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

L'équipe E5 ne mentionne pas d'invitation à des congrès internationaux (seulement 2 congrès nationaux). Deux HDR ont été soutenues en 2009-10 par des membres de l'équipe. Deux membres de l'équipe ont aussi effectué des stages hors de la faculté de Médecine de Tours, un en France (CHU Poitiers, 6 mois, sur l'inflammation des cellules épithéliales et les cytokines), l'autre aux USA (Houston, Methodist Hospital Research Institute, 12 mois).

L'équipe E5 semble clairement favoriser l'émergence de talents internes plutôt que le recrutement de chercheurs ou étudiants extérieurs de haut niveau. Un rééquilibrage et une plus grande ouverture vers l'extérieur sont à souhaiter. D'autant plus que l'équipe mène une politique active de formation par la recherche (4 Thèses en 2009-10).

Aucun contrat national ou européen n'a été obtenu par l'équipe E5. De plus, les membres de cette équipe ne semblent pas impliqués dans des réseaux nationaux et internationaux, en dépit d'un stage du futur responsable (à partir de 2012) dans un laboratoire leader du domaine des streptocoques au « Methodist Hospital Research Institute » à Houston. Le projet mentionne que des projets seront déposés au niveau régional (Région Centre) ou à l'ANR (blanc).

Un certain nombre de contacts noués récemment ou des collaborations débutantes, sont notés dans le rapport/projet, avec des équipes expertes nationales ou internationales (Allemagne, Hollande, USA, Suisse). Toutefois, il est clair que l'attractivité, la visibilité internationale, la collaboration avec les autres chercheurs du domaine, et la capacité à obtenir des contrats de recherche sont des points faibles de l'équipe E5. Le futur responsable devra développer une plus grande activité dans ce domaine afin d'améliorer l'impact des travaux menés.

Le Comité note quelques expertises ponctuelles pour des laboratoires pharmaceutiques.

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

Cette équipe est très largement impliquée dans l'enseignement et les activités hospitalières. Un jeune enseignant dynamique doit prendre la direction de l'équipe au cours de la prochaine période. Un chercheur à temps plein, anciennement dans l'équipe E18, a rejoint l'équipe E5 en 2010. Ces changements et l'association avec IASP doivent permettre d'insuffler une nouvelle ambition scientifique. Comme pour d'autres équipes de l'IASP dans la même situation (E13) la distance qui sépare le site de Nouzilly de l'Université de Tours va être la difficulté majeure à résoudre pour bénéficier des points positifs des 2 environnements dans le cadre de la nouvelle UMR INRA - Université de Tours. Il est important que la gouvernance de l'équipe (et de l'Unité) favorise les interactions et les contacts fréquents entre équipes. Une intégration des équipes de la faculté de Médecine au sein du CoPol pourrait être utile.

En ce qui concerne l'équipe E5, la prise de risque consiste plus en ce positionnement entre le Faculté de Médecine - Tours et l'INRA-Nouzilly qu'au niveau des thèmes de recherche eux-mêmes, qui s'inscrivent dans la continuité des acquis. Des séminaires scientifiques communs fréquents ou toute autre structure d'échange, seront nécessaires entre les sites.

L'équipe E5 est très fortement engagée dans l'organisation de nombreux enseignements à Tours : l'école doctorale « santé, sciences, Technologie », l'organisation des masters 1 et 2 « infection cellulaire et moléculaire, infectiologie » ainsi que dans l'enseignement de la Médecine.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet scientifique de l'équipe est une continuation des travaux antérieurs. Le comité ne relève aucune objection sur la pertinence des questions posées et sur la faisabilité du projet. Néanmoins, des questions plus ambitieuses pourraient être abordées. Le seul nouveau projet de l'équipe concerne l'influence du métabolisme sur l'expression des facteurs de virulence qui s'explique par l'arrivée du CR1-INRA dans l'équipe. Les autres sont plus ou moins les mêmes que ceux développés dans la période précédente.



L'existence et la pertinence d'une politique d'affectation des moyens sera à surveiller attentivement et à améliorer très significativement : (1) au niveau des moyens humains qu'il faudra bien équilibrer sur les différents programmes considérant que les activités hospitalières et d'enseignement peuvent handicaper le potentiel de recherche ; (2) au niveau du financement puisque l'équipe E5 ne dispose actuellement que de peu de contrats régionaux et nationaux ni d'aucun financement européen susceptible d'améliorer sa visibilité internationale.

Au delà du nouveau projet introduit suite à l'arrivée du nouveau CR1-INRA (influence du métabolisme) l'équipe E5 doit réfléchir plus en profondeur à la plus-value apportée par l'association avec l'unité IASP. Ainsi la possibilité d'utiliser des modèles animaux donne l'opportunité de développer des projets ambitieux.

- **Conclusions :**

- Avis :

L'équipe E5 développe une recherche productive et aborde des questions importantes pour la santé animale et humaine. Le futur jeune chef d'équipe devra veiller à la bonne intégration de cette équipe universitaire dans la nouvelle UMR, en particulier en favorisant les échanges et les collaborations avec les autres équipes de l'IASP. Le document mentionne des interactions possibles avec les équipes E2 (2IM), E3 (PGBA), E4 (SPVB) ainsi qu'avec le PFIE qu'il conviendra de préciser et développer. Il faudra en outre développer les collaborations à l'étranger pour une meilleure visibilité internationale.

- Points forts et opportunités :

L'association de l'équipe E5 à IASP offre de nouvelles opportunités :

- L'équipe E5 possède une réelle expertise sur *S. agalactiae*.
- Il s'agit de la seule équipe de bactériologie de l'université François Rabelais de Tours. Elle maintiendra un lien fort avec le laboratoire de biologie clinique du CHU, permettra un accès à des échantillons humains et bénéficiera d'échantillons animaux et d'un plateau technique pour l'expérimentation animale à Nouzilly. Le CHU de Tours soutient la création de l'UMR.
- Ce nouvel environnement doit permettre de développer de nouveaux projets, par exemple sur l'adaptation à des niches spécifiques et l'évolution de la virulence.
- L'arrivée d'un CR1-INRA à plein temps va renforcer nettement le potentiel de recherche.

- Points à améliorer et risques :

- Il faut faire attention à l'attractivité, à la visibilité internationale et à la capacité à obtenir des contrats de recherche. Le faible niveau de financement de cette équipe constitue un risque important pour la pérennité des projets et l'ouverture de nouveaux axes de recherches impliquant des modèles cellulaires et animaux. Le responsable de l'équipe doit faire tous les efforts possibles pour améliorer ces points.
- Il faut veiller à la disponibilité des membres hospitalo-universitaires pour la recherche.

L'association de l'équipe E5 avec l'Unité IASP offre de nouvelles opportunités qu'il faut absolument exploiter par la mise en route de nouveaux projets ambitieux. Il serait dommage de se contenter de poursuivre les travaux antérieurs, même si ceux-ci ont été productifs. Une stratégie scientifique ambitieuse, de même qu'une recherche active de crédits, sont nécessaires.



- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :
- Equipe E14 : « Génétique et Physiopathologie des EST animales » (GPEST)
- Responsable : Frédéric LANTIER

Depuis 1995, l'équipe E14 était une des équipes de l'INRA étudiant les Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles (EST), de même que les équipes de Jouy-en-Josas (VIM) et de Toulouse (IHAP, UMR INRA-ENVT). Dans le contexte de la restructuration de l'IASP, et de celle de la recherche sur les EST à l'INRA, l'équipe E14 a été dissoute. Toutefois, la crise de la « vache folle » et les autres crises sanitaires animales potentiellement zoonotiques qui ont suivi (fièvre aphteuse, Influenza aviaire) ont souligné l'importance pour l'Europe de disposer de plateformes confinées de niveau 3 où des expérimentations sur gros animaux seraient possible. En outre, il est nécessaire que ces plateformes communiquent entre elles. Le département de Santé Animale a demandé au responsable de l'Equipe E14 de s'investir dans ce nouveau challenge stratégique pour l'INRA. Il coordonne actuellement le programme Européen NADIR qui regroupe une quinzaine d'infrastructures européennes du même type.

- 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) | 0 | 0 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 2 | 2 |
| 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) | 2,8 | 2,8 |
| 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) | 0 | 0 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 1 | 1 |

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe E14 a étudié la physiopathologie des EST dans leur réservoir animal naturel ou alternatif (scrapie chez le mouton, BSE chez le mouton ou la chèvre) pour comprendre les mécanismes de transmission inter-espèces et estimer le risque zoonotique. Elle a étudié la transmissibilité de la scrapie chez le mouton par différentes routes (orale notamment par le lait, par le sperme, par voie intra-utérine,...). Elle s'est aussi intéressée à la transmissibilité de souches de BSE chez des moutons génétiquement résistants à la Scrapie démontrant que cette résistance n'est pas efficace contre la BSE. D'autres travaux sur les interactions entre les acides nucléiques et la PrP ont été menés durant les années antérieures par des membres de l'équipe qui l'ont progressivement quittée.

Entre 2006 et 2010, l'équipe a produit 23 publications, dont 9 avec un membre de l'équipe en position de leader, dans des journaux de spécialité (1 J. Mol Biol., 2 J. Biol. Chem, 1 Biochemistry, 2 J. Gen. Virol, 2 Archives of Virology, 1 Reproduction, IF moyen = 3,2). Des membres de l'équipe ont présenté leurs résultats dans des congrès nationaux et internationaux (une vingtaine de communications et autant affiches). L'équipe ne mentionne pas avoir accueilli de



stagiaire, d'étudiant en thèse ni de post-doctorant. Elle semble juste avoir participé à l'encadrement d'un Thésard en collaboration (inactivation de la TSE).

La qualité et la pérennité des relations contractuelles sont peu précisées dans le document écrit où il est juste mentionné que l'équipe E14 a bénéficié de contrats européens sur le thème des EST (« Scrapie network », « BSE in sheep », « Goat BSE »). Elle a aussi obtenu un financement du DEFRA (UK) et a participé à une ANR.

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

L'équipe a une seule conférence sur invitation dans un congrès international.

L'équipe E14 a contribué à des programmes européens ou nationaux (ANR) en tant que participant. L'ex directeur coordonne actuellement le programme NADIR, un consortium de plateformes européennes pour expérimentation animale.

Des collaborations nationales (EST) et européennes (NADIR) ont été développées.

Le document ne mentionne pas de valorisation des travaux. En revanche, les résultats sur la transmissibilité des EST entre différentes espèces par différentes routes sont clairement importantes pour aider à la prise de décision en matière de protection contre les zoonoses et peuvent aussi avoir des conséquences socio-économiques importantes.

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

L'équipe a perdu des membres puis a été dissoute. Le directeur a su toutefois utiliser les compétences et outils développés pour participer à la mise en place du programme européen NADIR dont il assure le pilotage au nom de l'INRA.

- **Appréciation sur le projet :**

L'appréciation est sans objet sur l'équipe E14 qui a été dissoute. Toutefois, les membres restants de l'ex-équipe E14 et notamment son directeur ont beaucoup participé à l'émergence et beaucoup interagi avec la PFIE. Ils conservent notamment une forte compétence en expérimentation animale confinée (INPREST, niveau 3). Ils ont participé au développement d'outils importants tels qu'une structure d'histopathologie et une caméra à rayon gamma pour l'observation tomographique in vivo des lésions sur les gros animaux infectés. L'ensemble de ces outils et de cette expertise sera très utile pour le développement de la plateforme dans le cadre du programme européen NADIR que pilote et développe l'ex-responsable de l'équipe E14. Le programme NADIR (4 ans) a débuté en mai 2009 et répond à une demande des secteurs public et privé pour le développement en Europe de plateformes hautement confinées pour la recherche vétérinaire, voire médicale dans le contexte des zoonoses émergentes.



- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :
- Equipe E18 : « Pathogénie Bactérienne » (PAB)
- Responsable : Philippe GILOT

L'équipe E18 s'intéressait aux mécanismes des infections provoquées par les bactéries de l'espèce *Escherichia coli* dites "extra-intestinal pathogenic *E. coli* ou ExpEC" chez les volailles. Elle a été dissoute en janvier 2010 suite à la restructuration de l'unité IASP en réponse aux recommandations faites lors de la dernière évaluation et aux orientations décidées par la direction de l'unité. L'équipe E18 était composée de deux CR1 INRA qui ont été transférés dans les équipes E1 et E12 où leur expertise en bactériologie et génétique sont utilisées pour développer des travaux centrés sur l'étude des interactions hôte-pathogène. Le troisième CR1 de l'équipe E18 qui a voulu pouvoir poursuivre sa thématique sur les relations entre métabolisme bactérien et virulence, a rejoint l'équipe E5 de l'Université de Tours qui participera à la future UMR.

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Cette équipe était la seule en France à développer des travaux visant à mieux comprendre les mécanismes de la virulence de souches de *E. coli* responsables de pathologies chez la volaille (souches APEC). Cette thématique était poursuivie dans la tradition et la continuité de travaux entrepris depuis plus de 20 ans. La diversité des souches APEC ainsi que leur interaction avec les cellules épithéliales ont été étudiées. Dans les dernières années ces études ont permis de comprendre leur adaptation à l'hôte, avec un intérêt particulier pour l'identification des fonctions codées par des séquences présentes dans des îlots de pathogénicité spécifiques des souches APEC. Un autre but a été de comprendre l'impact du métabolisme, plus précisément celui des carbohydrates, sur l'adaptation au stress, à l'environnement intestinal ainsi qu'à l'expression de la virulence bactérienne via les adhésines. Des résultats descriptifs ont été obtenus et publiés.

Entre 2006 et 2010, l'équipe a produit 16 publications, dont 10 avec un membre de l'équipe en première ou dernière position, dans des journaux parmi les plus reconnus dans le domaine de la bactériologie (5 J. Bacteriol., 2 Infect. Immun., 2 J. Clin. Microbiol.) et dans d'autres journaux moins prestigieux (IF moyen : 3,7). Des membres de l'équipe ont présenté leurs résultats dans des congrès nationaux et internationaux (communications et affiches). Trois thèses



ont été soutenues. Chaque étudiant en thèse est premier auteur d'une publication. En outre l'équipe a régulièrement accueilli des M2 (7).

L'équipe E18 a bénéficié de contrats régionaux (bourses de thèse et financement IFR) nationaux (AIP-INRA, ANR) et européens (ERA-Net).

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

L'équipe mentionne une conférence sur invitation dans un congrès international.

L'équipe a accueilli 4 étudiants français en thèse et un post-doctorant français.

L'équipe E18 a montré une capacité moyenne à obtenir des contrats au plan national (ANR) et international (Europe). Il faut cependant noter que les trois étudiants en Thèse ont été soutenus sur des ressources du Ministère de la Recherche et du conseil de la région Centre, avec prolongation par une bourse de la FRM lorsque nécessaire.

Des collaborations nationales et internationales ont été développées. Des collaborations avec d'autres équipes INRA ont été initiées.

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

La restructuration de l'Unité a conduit le conseil de direction à dissoudre l'équipe en janvier 2010. Les trois scientifiques ont été déplacés dans d'autres équipes qui seront partenaires dans la future UMR. Il est important de noter que malgré ces difficultés, tous les étudiants en Thèse ont soit pu terminer et soutenir leur Thèse (avec publications à l'appui) soit peuvent la continuer dans une nouvelle équipe de l'IASP.

Les travaux étaient menés dans la continuité des thèmes traditionnels de l'équipe. L'impact du métabolisme sur l'expression de la virulence bactérienne sera continué par le responsable de l'équipe sur le modèle *S. agalactiae* dans sa nouvelle équipe E5 et constituera une nouveauté avec prise de risque dans ce contexte.

- **Appréciation sur le projet :**

L'appréciation sur le projet est sans objet puisque l'équipe a été dissoute en janvier 2010, la plus grande partie ayant rejoint l'équipe E12 alors que le responsable a rejoint l'équipe E5 et un autre CR1 l'équipe E1.

- **Intitulé de l'équipe et nom du responsable :**
- **Equipe E19 : « Cellule de recherche appliquée, vaccin diagnostic » (CRA-VD)**
- **Responsable : Anne RODOLAKIS**

Le sujet de recherche principal de l'équipe E19 était le diagnostic, la physiopathologie et le développement de vaccins pour deux bactéries intracellulaires *Coxiella* et *Chlamydia*. L'équipe était constituée d'un seul chercheur qui est parti à la retraite en 2010. Il n'y a pas de rapport d'activité sur lequel se fonder pour l'évaluation. Seule figure une liste de 5 publications dans des journaux de bon niveau pour la spécialité où la responsable de l'unité E19 signe 4 fois en position clé (1ère ou dernière auteure).



POLE PARASITOLOGIE

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :
- Equipe E6 : « Contrôle et Immunologie des Maladies Entériques du Nouveau-né » (CIMEN)
- Responsable : Fabrice LAURENT
- 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) | - | - |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 3 | 3 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | - | - |
| -N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 3.5 | 1.9 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | - | - |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 3 | 2 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 2 | 2 |

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

L'équipe E6 travaille sur les mécanismes immunologiques, notamment innés, impliqués dans la réponse à l'infection par *Cryptosporidium parvum*, parasite qui peut infecter de nombreuses espèces de mammifères. Elle travaille particulièrement sur l'immunité muqueuse des bovins dans le but d'améliorer le contrôle de la maladie. Il s'agit d'une des seules équipes française et même européenne à s'intéresser à cette thématique qui pourtant présente un grand intérêt considérant la grande fréquence de cette pathologie chez le veau.

L'équipe E6 a travaillé avec des modèles rongeurs (souris) comme avec de grands animaux (veau et chèvre). La thématique est très pertinente d'un point de vue fondamental aussi bien que pratique, et ces recherches sont très originales, en particulier en ce qui concerne l'immunité muqueuse des grands animaux. Ainsi, l'équipe a décrit, en collaboration avec une équipe norvégienne, les spécificités des cellules NK chez l'agneau nouveau-né.

L'équipe E6 a publié 20 articles depuis 2006 dont 16 avec des membres de l'équipe en premier et /ou en dernier auteur. Il est à noter que durant cette période, l'IF des revues dans lesquelles les articles ont été publiés a sensiblement augmenté. Depuis 2009 on note 3 *Veterinary Research* (Q1 en parasitologie), 2 Plos One et 2 *Journal of Immunology*. De plus, les membres de l'équipe ont régulièrement présenté leur travaux par oral (25) ou par affiche (33) dans des congrès nationaux ou internationaux. Enfin deux doctorats ont été soutenus.

Entre 2008 et 2010, l'équipe a bénéficié de plusieurs financements contractuels régionaux ou nationaux (avec l'INRA, le CIRAD ou l'Institut Pasteur) dont le coordinateur était souvent le responsable de l'équipe. En outre, plusieurs



collaborations en particulier avec des équipes nationales (Institut Pasteur, Paris), et internationales (Ecole nationale vétérinaire de Norvège) ont pu être développées grâce à l'obtention de financements contractuels pour le soutien de mobilité (Partenariat Hubert Curien). Ces collaborations sont pérennes. Enfin l'équipe bénéficie d'un bon support industriel (voir ci-dessous).

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

Le responsable de l'équipe a été invité pour une conférence dans le cadre d'un colloque international de la Société Française d'Immunologie. L'équipe a également communiqué par oral dans quelques manifestations internationales. La participation à des congrès, en particulier dans le domaine de l'immunologie parasitaire nécessite d'être développée.

L'équipe a recruté un chercheur post doctoral français. Par ailleurs, 4 étudiants en thèse ont été encadrés (2 thèses soutenues en 2007 et 2009, 2 thèses en cours).

L'équipe E6 possède la capacité à obtenir des financements externes puisque 3 contrats coordonnés par l'équipe ont été obtenus au niveau régional (Région centre) et au niveau national (programme INRA Cirad et INRA Institut Pasteur). En outre des expertises industrielles représentent une ressource financière complémentaire.

Les collaborations internationales les plus importantes ont été développées et poursuivies avec une équipe norvégienne (ENV) et des équipes britanniques (London Hospital). De même, des collaborations récentes avec 2 équipes écossaises (Roslin Institute; Moredun Research Institute) ont été entreprises. Enfin l'équipe E6 a été impliquée dans l'organisation de 4 Workshops internationaux.

L'équipe E6 possède un contrat avec une start-up (Vitam-Fero) qui a permis l'obtention d'une bourse Cifre. En outre son expérience en parasitologie est régulièrement mise à contribution par des partenaires industriels cherchant à tester des molécules antiparasitaires ou des vaccins. Ceci constitue une ressource financière supplémentaire.

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

L'équipe E6 apparaît bien équilibrée entre des thématiques de recherche très fondamentale et de recherche plus appliquée. Elle a su développer des réseaux académiques tant nationaux qu'internationaux tout en maintenant une ressource d'expertise pour les industriels. L'existence de réunions d'équipe régulières ainsi que de réunions intra-unité devrait favoriser une bonne communication dans l'équipe et vis-à-vis de son environnement. Le responsable de l'équipe est membre du Comité de Pôle.

L'association de l'équipe 6 avec les équipes E8 (PaCo) et E9 (IPV-BA) renforce le pôle Parasitologie et fédère des compétences allant de la biologie du parasite aux interactions avec la cellule hôte. Cette structuration devrait permettre des collaborations internes très fructueuses et faire émerger des sujets plus audacieux et compétitifs, en poursuivant la politique entreprise de collaborations internationales. L'équipe E6 doit pouvoir jouer un rôle important dans le pôle.

Bien que ne disposant d'aucun enseignant-chercheur, l'équipe E6 intervient dans l'organisation et l'enseignement dans 2 masters 2 ainsi que dans la formation des étudiants vétérinaires.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet est construit dans la continuité des principaux résultats présentés dans le bilan. Il s'agit de poursuivre l'étude de la mise en place de l'immunité muco-sale innée chez le nouveau-né et en particulier les mécanismes cellulaires secondaires à l'infection de l'entérocyte par le parasite, notamment le rôle des cellules dendritiques et celui des cellules NK.

Le projet est très bien construit, logique et bien proportionné à la taille de l'équipe et à la durée prévue. L'équipe possède l'expertise nécessaire et a su l'enrichir en développant des collaborations nationales et internationales fructueuses avec des équipes de référence dans leur domaine.



L'équipe E6 a montré sa capacité à obtenir des financements pour ses projets de recherche tant en répondant à des appels d'offre qu'en expertises pour des industriels. Le projet mentionne déjà des demandes de fonds soumises ou à soumettre.

La prise de risque repose principalement sur l'étude de l'immunité chez les animaux de rente, sujet très original mais pour lequel il n'existe que très peu de réactifs en immunologie. Toutefois, l'équipe E6 est une des leaders dans ce domaine avec un environnement compétitif limité, en particulier du fait de la spécificité de l'étude de l'immunologie des grands animaux.

- **Conclusion :**

- Avis :

L'équipe E6 a été l'une des premières à travailler sur les coccidioses et en particulier sur l'immunologie de la cryptosporidiose. Au cours du dernier contrat quadriennal, elle a continué à élever son niveau de publication et à développer de nouvelles collaborations et de nouveaux projets. Dans ce contexte, sa compétitivité devrait continuer à progresser.

- Points forts et opportunités :

- Le Comité observe une expertise reconnue concernant l'immunologie de la cryptosporidiose, en particulier l'immunité mucoale innée chez le nouveau-né.
- L'équipe dispose d'un modèle d'étude immunologique chez les rongeurs et chez les grands animaux dans le cadre de la PFIE.
- L'équipe développe un réseau important et fructueux de collaborations internationales.
- L'équipe se place dans un contexte compétitif raisonnable concernant la thématique abordée.
- Il y a des collaborations industrielles (expertises) pouvant générer une source complémentaire de financement.

- Points à améliorer et risques :

- Chaque modèle animal possède ses inconvénients : la souris (cellules intestinales néonatales limitées) comme le mouton (reproduction saisonnière, outils immunologiques limités).
- Il faut améliorer la communication externe afin de renforcer l'attractivité de l'équipe par l'accueil de chercheurs post doctorants.
- Il est nécessaire d'optimiser les demandes de financements en particulier au niveau international.

Lors des 4 dernières années, l'équipe E6 a su améliorer de façon très significative le niveau de sa recherche en restant focalisée sur un sujet d'importance et original et en développant une expertise reconnue. Elle a renforcé sa reconnaissance internationale dans le domaine. Elle doit continuer à maintenir un excellent niveau de recherche et à augmenter sa visibilité afin d'améliorer son attractivité.



- **Intitulé de l'équipe et nom du responsable :**
- **Equipe RVP : « Résistance et Virulence des Parasites » (RVP)**
- **Responsable : Jacques CABARET**

La commission AERES de 2008 a préconisé que l'équipe « MultiRésistance aux drogues Antiparasitaires » (MRA, dirigée par D. KERBOEUF) soit fusionnée à l'équipe « Résistance et Virulence des Parasites » (RVP, dirigée par J. CABARET), les deux équipes étudiant les nématodes sous des approches différentes. Dans le contexte du départ en retraite de plusieurs seniors de l'équipe RVP, celle-ci va de nouveau être scindée en deux équipes E7 « Multirésistances et pouvoir Pathogène des Nématodes » (MPN, dirigée par C. NEUVEU) et E8 « Pathogenèse des Coccidioses » (PaCo, dirigée par F. BROSSIER). Dans le rapport qui suit, la partie « bilan » portera donc sur l'équipe RVP. Elle sera suivie de deux parties « projets » correspondant aux équipes E7 et E8.

- **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) | 0 | - |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 7 | - |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 0 | - |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 6 | - |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 0 | - |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 2 | - |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 3 | - |

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

L'activité de recherche de l'équipe porte sur l'étude de la résistance spécifique et non spécifique aux anthelminthiques des Nématodes Gastro-Intestinaux (NGI) de la famille des Strongles infectant les ruminants. Un des volets concerne l'identification des facteurs et des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la résistance. L'autre volet original consiste en l'analyse de la propagation des allèles qui confèrent la résistance dans la population des petits ruminants et son impact sur l'établissement et la pathogenèse de l'infection. L'équipe possède un savoir faire rare et une expertise reconnue dans le domaine tant au niveau national qu'international. Les résultats obtenus sont d'excellente qualité. En particulier, l'équipe a mis en évidence le premier marqueur de résistance au lévamisole et identifié de nouveaux inhibiteurs issus de plantes ciblant les pompes à efflux des NGI.

Entre 2006 et 2010, 57 articles parus dans des journaux internationaux à comité de lecture figurent dans le bilan : 13 ont été publiés sur les activités antérieures des membres ayant rejoint l'équipe RVP ; 34 concernent la thématique propre de l'équipe et 23 sont en tant que collaborateurs. Les revues ciblées par l'équipe ont un facteur d'impact variant de 1,5 à 5. Ceci traduit un niveau soutenu de publications dans des bons journaux de la spécialité (parasitologie, biochimie, microbiologie, vétérinaire, neuroendocrinologie, immunopharmacologie...). On note aussi un nombre important d'articles et d'ouvrages à visée vétérinaire. Un brevet est en cours de dépôt. Les participations



à différentes réunions et congrès nationaux et internationaux, en tant qu'orateur (parfois invité) ou par affiche traduisent une activité forte de diffusion scientifique. L'activité de formation est aussi importante notamment à travers l'accueil de stagiaires étrangers (Mexique, Maroc, Algérie). En revanche le nombre de Thèses (2 soutenues, 1 en cours) pour 3 HDR reste plus modeste mais reflète sans doute la restructuration de l'équipe.

L'activité de recherche de crédits et de valorisation sont authentiques comme en témoigne l'existence de 11 contrats (INRA, AFSSA, région) dont 1 européen (STREP) en tant que coordinateur, 4 avec des partenaires industriels et 2 ANR. Ceci atteste de l'intégration et du rayonnement de l'équipe et de sa reconnaissance au niveau régional, national et européen.

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

L'équipe RVP est clairement intégrée et reconnue au niveau européen. Plusieurs membres ont été invités à donner des conférences dans le cadre de colloques nationaux ou internationaux, y compris dans des pays en développement. En outre, deux membres de l'équipe ont été coordinateurs de *WP* d'un programme européen et membres du *Steering Committee*.

La qualité de l'équipe RVP et son ouverture vers l'international en font une des plus attractives de l'IASP pour les étrangers. Pour le moment cependant, cette attractivité se limite à des stages de Thésards (Mexique, Maroc, Algérie) mais on note une absence de post-doctorants et/ou de chercheurs invités. Toutefois ce point devrait être amélioré suite au programme Marie Curie qui débutera en 2011 et qui est co-coordonné par un des chercheurs de l'équipe.

L'équipe RVP a montré sa capacité à obtenir des financements régionaux, nationaux ou européens ainsi qu'à valoriser ses recherches au contact d'industriels. Elle devra maintenir cette activité en dépit de sa restructuration importante suite au départ en retraite de plusieurs chercheurs seniors et de son clivage en deux équipes E7 et E8.

Le tissu de collaborations de l'équipe RVP est très important : au niveau national avec des équipes de l'INRA (ENV Toulouse, Sophia-Antipolis, Theix, Avignon), de l'ANSES (Niort), de l'IRD, de l'Institut Pasteur de Paris, de l'Inserm, etc. ; au niveau international avec de multiples équipes dans les pays du sud (Magrheb, Mexique,...) ou du Nord (UK, Allemagne, Italie, Australie, ...).

L'équipe RVP a maintenu des relations proches avec les filières en produisant des articles ou en donnant des conférences pour des revues ou réunions spécialisées. En outre une demande d'invention a été déposée dans la perspective d'un brevet.

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

Il est clair que l'équipe RVP a dû faire face à une restructuration importante entre 2008 et 2010 puisqu'elle a d'abord été le résultat d'une fusion (RPV + MRA) et qu'elle va de nouveau se séparer dans le futur quadriennal en deux équipes E7 et E8. Cette restructuration s'est faite sous l'impulsion de la Direction de l'Unité IASP dans le contexte de la réorganisation de la recherche en parasitologie à l'INRA, souhaitant faire de Nouzilly un pôle important au plan national. Elle a été accompagnée de recrutements/mobilités et semble avoir été préparée/accompagnée au sein de l'équipe RVP.

La prise de risque s'est focalisée essentiellement sur la redistribution, le rééquilibrage des thématiques et des moyens humains au sein du pôle parasitologie. Les équipes résultantes E7 et E8 auront une part de continuité des activités antérieures et une part d'activités novatrices.



- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :
- Equipe E7 : « Multirésistances et pouvoir Pathogène des Nématodes» (MPN)
- Responsable : Cédric NEVEU
- 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) | - | 0 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | - | 4 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | - | 0 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | - | 5 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | - | 0 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | - | 2 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | - | 2 |

- **Appréciation sur le projet :**

La nouvelle équipe E7 (MPN), sera animée par un jeune chercheur dynamique et prometteur (actuellement CR1-INRA) dont l'expertise devrait permettre de mener à bien le projet avec l'appui des deux chercheurs seniors de l'équipe. L'équipe a été renforcée par l'arrivée d'un CR2 en septembre 2009.

Le projet de recherche proposé se situe dans le prolongement de la thématique historique développée et consiste en: 1) L'étude des interactions entre les facteurs de résistance des nématodes et leur effet sur l'adaptation du parasite à l'hôte (*fitness*) et sur le développement de la résistance de l'hôte à l'infection, 2) l'identification de nouveaux récepteurs au lévamisole et pyrantel dans d'autres nématodes, 3) la recherche de composés de la réponse immune de l'hôte inhibant les pompes à efflux des nématodes. Ces différents projets se sont enrichis d'un volet visant à mieux comprendre les interactions hôte-parasite en prenant comme modèle *Heligmosoides bakeri* - souris.

L'équipe E7 a été renforcée en moyens humains suite aux recrutements. Certains thèmes du projet sont déjà pourvus financièrement et permettront même d'attirer des post-doctorants (Programme Marie Curie 2011-14). Un contrat ANR vient de débiter. Des financements pour des stages, des M2 et des Thèses en co-tutelle avec des pays du Sud (dont le département français de Mayotte) comme avec les pays européens ou les Etats-Unis sont déjà obtenus. La capacité de l'équipe RPV à répondre avec succès aux appels d'offre régionaux, nationaux ou Européens est un gage de continuité.

Le nouveau modèle *Heligmosoides bakeri* - souris devrait permettre de disposer d'outils puissants pour étudier les interactions hôte-parasite. La prise de risque porte principalement sur le développement de stratégies de transfection des parasites qui permettraient à l'équipe d'être leader dans leur domaine.



- **Conclusion :**

- Avis :

L'équipe E7 s'inscrit dans la continuité des travaux entamés dans le cadre de l'équipe RVP. Sur la base de ce socle solide, tant thématiquement qu'au niveau financier, l'équipe E7 peut explorer de nouveaux projets avec prise de risque raisonnable. Cette équipe est une des mieux « connectées » de l'IASP en matière de collaborations nationales et internationales.

- Points forts et opportunités :

- Il y a une démarche originale et pertinente en adéquation avec le projet de recherche et les objectifs de l'ISP : santé animale et développement de stratégies thérapeutiques de lutte contre les infections par les NGI.

- Des approches multidisciplinaires font appel à la biochimie, la modélisation, l'écologie, la biologie moléculaire et cellulaire, l'électrophysiologie, les modèles animaux.

- L'équipe a développé des outils pertinents (parasites transgéniques, expression hétérologue de récepteurs d'intérêt dans le Xénope, modèle in vitro permettant le criblage de drogues...).

- L'équipe dispose d'une collection unique de nématodes (souches des Strongle sensibles et résistants).

- Il y a un important réseau national et international de collaborations, renforcé par un important flux de stagiaires internationaux et de Thésards.

- Points à améliorer et risques :

- Il faut une implication accrue dans l'activité d'enseignement.

- Il serait bon de publier dans des journaux plus généralistes.

- Le Comité note la grande diversité des modèles utilisés.

- Le Comité remarque la faiblesse relative dans le domaine de l'immunologie qui fragilise l'axe de recherche visant à expliquer les mécanismes mis en jeu lors de l'infection par les nématodes.

Le Comité souligne la nécessité d'augmenter le nombre d'HDR en prévision du départ à la retraite d'un des chercheurs de l'équipe. Ceci permettra d'augmenter le potentiel de formation au sein de l'équipe.



- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :
- Equipe E8 : « Pathogénèse des Coccidioses » (PaCo)
- Responsable : Fabien BROSSIER
- 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) | - | 0 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | - | 3 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | - | 0 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | - | 1 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | - | 0 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | - | 1 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | - | 1 |

- **Appréciation sur le projet :**

Le groupe « Pathogénèse des Coccidioses » (PaCo) a émergé dans l'équipe RVP en 2008 suite à la restructuration du pôle parasitologie de l'IASP recommandée par le comité AERES précédent, et en tenant compte d'une demande du Département de Santé Animale de l'INRA de maintenir à Nouzilly une recherche sur les coccidioses aviaires précédemment développée à l'INRA de Jouy en Josas. La coccidiose aviaire est de fait une des causes majeures des maladies infectieuses affectant les élevages industriels de volailles. Elle entraîne une perte économique annuelle importante du fait d'une forte mortalité et morbidité résultant de la fréquente résistance des parasites aux drogues utilisées et d'un vaccin coûteux.

L'activité de recherche durant le court laps de temps (2008-2010) pendant lequel l'équipe s'est mise en place s'est focalisée sur la mise au point de la transfection du parasite *Eimeria* (Ko, Ki, gène rapporteur), outil génétique indispensable à l'étude au niveau parasitologique et immunologique du processus infectieux. La réussite de cette phase du projet a bénéficié du savoir faire acquis par le chef d'équipe lors de son stage post-doctoral.

Le projet proposé a pour but l'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la pathogénèse sévère des coccidioses aviaires. Il se décline en deux volets : 1) étude des facteurs impliqués dans la dissémination d'*Eimeria tenella* et 2) mécanismes moléculaires impliqués dans l'invasion et la manipulation des cellules épithéliales par *E. tenella*. En particulier, des parasites mutants seront générés pour étudier le rôle de certaines protéases dans cette invasion ainsi que dans la différenciation des parasites. L'équipe se propose aussi de développer un modèle de souris infectées par *E. vermiformis* et *E. falciformis* pour étudier la réponse innée à l'infection.

L'équipe E8 s'est mise en place en 2008 avec le recrutement d'un CR1-INRA d'excellent niveau comme l'atteste la qualité des publications obtenues lors de son stage Post doctoral (9 dans des journaux ACL à fort facteur d'impact comme *Plos Pathogen*, *Nature*...). Ce chercheur sera le responsable de l'équipe E8. Il a été rejoint dès 2009 par une



chercheuse CR1 (HDR) et une assistante ingénieure de l'équipe « mère » RVP et l'équipe a enfin été consolidée par le recrutement en 2009 d'une CR2-INRA.

L'équipe E8 a entrepris ses recherches grâce au support financier spécifique du département SA de l'INRA, de l'IFR 136 ainsi qu'en bénéficiant des ressources de l'équipe « mère » RVP et des collaborations avec d'autres équipes du pôle (Equipe E6 - CIMEN).

Le projet est ambitieux, original, pertinent et réaliste compte tenu des collaborations et des moyens humains, conceptuels et techniques du site de Nouzilly.

- **Conclusion :**

- Avis :

L'équipe E8 possède un fort potentiel, elle est principalement formée de jeunes chercheurs dynamiques, elle développe des projets de recherche originaux. Bien que de création récente, elle a déjà mis en place un réseau d'interactions locales (E6 CIMEN ; E10 RICM), nationales (organisation d'un workshop au sein du département SA, collaborations CNRS, Inserm) et internationales (programme d'échange EGIDE avec l'Australie).

- Points forts et opportunités :

- Approches multidisciplinaires.
- Savoir faire rare en matière de transgénèse des protozoaires.
- Collection unique d'*Eimeria* dans le monde.
- Bon réseau de collaborations nationales et internationales, notamment dans la communauté des chercheurs travaillant sur les parasites apicomplexes.
- Adéquation et pertinence du projet de recherche par rapport aux objectifs de l'ISP (UMR) et du département SA (Parasitologie).
- Intérêt de certaines compagnies pharmaceutiques pour le développement de nouveaux anticoccidiens.

- Points à améliorer et risques :

- La nécessité d'augmenter le nombre d'HDR afin d'accueillir plus d'étudiants (actuellement une thèse en cours).
- Projets de recherche débutants, ambitieux et compétitifs.
- Financement pérenne des projets de recherche.
- Attention à ne pas délaissier les modèles animaux « pertinents », point fort de Nouzilly, le modèle souris est éventuellement un « plus » mais sur lequel il ne faut pas s'égarer.

Le comité suggère de privilégier le poulet comme modèle naturel d'infection par *E. Tenella*. Un rapprochement avec l'équipe E12 (PIA) qui a une expertise et des outils rares pour l'étude de l'immunologie aviaire permettrait des approches complémentaires et synergiques dans l'étude de la réponse immunitaire innée au niveau intestinal. Il faut aussi augmenter le nombre d'HDR pour l'encadrement d'étudiants en thèse.



- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :
- Equipe E9 : « UMR 0483 - Immunologie Parasitaire, Vaccinologie et Biothérapies Anti-infectieuses» (IPVBTA)
- Responsable : Isabelle DIMIER-POISSON
- 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) | 5 | 6 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 2 | 2 |
| 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) | 3 | 3,5 |
| 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) | 3 | 4 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 2 | 3 |

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

L'équipe E9 regroupe 5 enseignants-chercheurs, 2 CR1-INRA. Au cours du dernier quadriennal, cette équipe a fonctionné de façon indépendante sous la forme d'une UMR INRA - Université de Tours localisée au sein de la faculté de Pharmacie de Tours. Les objectifs de l'équipe E10 sont résolument tournés vers des approches vaccinales contre des protozoaires pathogènes du phylum des Apicomplexa. Les principaux modèles étudiés, *Toxoplasma gondii* et *Neospora caninum*, sont pertinents d'un point de vue économique sensu stricto mais aussi de part l'existence d'une protection naturelle suite à la primo-infection, ce qui démontre la faisabilité d'une vaccination contre ces parasitoses. L'équipe E9 est une des rares équipes académiques à orienter ses recherches sur la vaccination contre ces deux protozoaires.

Durant les 4 dernières années, cette équipe a essentiellement pratiqué une recherche finalisée en explorant plusieurs pistes vaccinales par des essais «tous azimuts» : (1) la vaccination ADN en exprimant des antigènes du toxoplasme (*sag1*, *gra4* ou *mic3*) en association avec le GM-CSF ; (2) la vaccination de type « extrait antigénique parasitaire » potentialisée par des exosomes ou un agoniste du TLR11 comme la profiline recombinante d'*Eimeria tenella* ; (3) la vaccination avec une souche de toxoplasme «atténuée» par manipulation génétique (KO MIC1-3). Pour étendre son champ de compétences dans les technologies de la vaccination, l'équipe a développé un plateau technique dédié à l'ingénierie des anticorps. Des anticorps recombinants anti-neurotoxine de scorpion ont été développés.

Au plan fondamental, les travaux de l'équipe ont montré l'effet délétère de l'augmentation de la production de l'IL17 au cours de la toxoplasmose aiguë en contribuant au processus d'hyper-inflammation (une publication dans *J Inf Disease* 2010).



L'ensemble de ces travaux a conduit à une production en publications relativement soutenue : 27 articles dans des journaux à comité de lecture de la spécialité (3 IF-5,5) dont 20 avec des membres de l'équipe en position clé ; 2 participations à des ouvrages de vulgarisation scientifique ; une quinzaine de communications et une vingtaine d'affiches présentées durant des conférences nationales et internationales. Néanmoins, la qualité scientifique de l'équipe semble moyenne. Ceci est principalement lié à une approche de type « pêche à la ligne » et opportuniste au détriment d'une stratégie claire et raisonnée.

Les recherches essentiellement finalisées de l'équipe E9 s'appuient et participent au développement d'une startup « VitamFero » créée en 2006 qui contribue à une part importante des financements des essais vaccinaux. Celle-ci a bénéficié de divers contrats « académiques » régionaux (IRF 136, APR), nationaux (INRA, ANR, Ministère de la Recherche) ou Européens (REX Eadgen, Fondation de recherche Allemande).

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

Une seule invitation à une conférence internationale. L'équipe E9 a une faible visibilité internationale.

Durant le quadriennal, 4 étudiants en Thèse ont été formés dont 1 a obtenu un poste de MCU au sein de l'équipe E9. Il n'est cependant pas facile d'évaluer pour le comité si ces étudiants ont été directement formés par l'équipe ou si la formation a été effectuée par d'autres équipes dans le cadre d'une bourse Cifre (ex : un Thésard est « revendiqué » à la fois par l'équipe E9 et par l'équipe E6). Quatre autres étudiants sont en cours de Thèse et l'équipe E9 a recruté 2 post-doctorants (étudiants et post-doc sont français ou étrangers). Cette forte activité de recrutement s'effectue essentiellement grâce à des contrats privés obtenus notamment via la Startup « Vitam-Fero » (associations, Cifre, partenaires). Une HDR a été soutenue par un membre de l'équipe.

La capacité à obtenir des financements externes est substantielle à travers les activités de recherche finalisées de l'équipe E10. Elle combine financements académiques finalisés et financements industriels, notamment dans le contexte de la startup « VitamFero ».

Mis à part la participation un projet européen (REX) et une collaboration avec une fondation de recherche allemande, l'équipe E10 ne mentionne pas d'interaction forte internationale mais cantonne son activité au niveau régional voire national.

La Startup « Vitam-Fero » est née d'une technologie « Toxo KO » basée sur une souche atténuée de *T. gondii*. Elle est protégée par un brevet conjoint pris par l'INRA, le CNRS et l'Université de Tours. Une licence mondiale exclusive a été prise en 2008.

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

La stratégie de l'équipe E9 semble essentiellement tournée vers le développement de la startup « VitamFero » à travers des projets « tous azimuts » et une approche opportuniste qui tire notamment profit des capacités de recherche/réalisation disponibles à IASP (E6-CIMEN) ou à l'Université de Tours (INSERM U966). La responsable de l'équipe E9 est cependant membre du Comité de Pôle (CoPol) de l'IASP.

La prise de risque consiste essentiellement dans la réussite de « VitamFero ».

L'équipe est bien intégrée au plan régional car adossée à une startup. Elle est très engagée dans l'organisation d'un Master 2 professionnalisant « Infectiologie et vaccination » en relation avec des partenaires industriels importants du monde du vaccin. Ce Master est bien intégré dans l'unité IASP qui fournit 1/3 des enseignants.

- **Appréciation sur le projet :**

En dépit d'un changement de direction en fin du précédent quadriennal qui aurait pu être l'occasion de donner de nouvelles orientations, le projet s'inscrit dans la stricte continuité. Il est peu innovant au plan conceptuel et aucun effort de recentrage par des « approches plus raisonnées » basées sur l'état de l'art n'a été fait. Bien au contraire, l'équipe prévoit d'étendre ses recherches à des essais de nouveaux candidats vaccin dont les critères de sélection sont très discutables. La poursuite des approches de vaccination génique, compte tenu des essais antérieurs peu



probants, n'apparaît pas être une voie à privilégier. La stratégie de ciblage d'antigènes aux cellules dendritiques « via des couplages anticorps bispécifiques » est assez originale mais le choix des antigènes parasitaires qui seront testés n'est pas argumenté. L'équipe se propose aussi « d'étendre cette stratégie » en ciblant d'autres cellules (macrophages, lymphocytes), d'autres antigènes, et d'autres parasites apicomplexes etc... Cette démarche de fuite en avant ne donnera pas plus de visibilité au projet. Le développement d'un modèle de toxoplasmose oculaire est intéressant, mais il sera réalisé chez la souris, modèle dont la pertinence reste aussi à démontrer. Enfin, la notion de diversité des souches parasitaires ne semble pas avoir été prise en compte pour la sélection des candidats vaccinaux. L'axe « recherches fondamentales » adresse des questions pertinentes mais est abordé de façon superficielle et pas toujours réaliste.

L'équipe E9 a montré sa capacité à obtenir des financements et à affecter des moyens humains aux projets.

L'approche vaccinale systématique plutôt que raisonnée n'est pas originale et ne réduit pas pour autant la prise de risque.

- **Conclusion :**

- Avis :

L'équipe E9 semble concentrée sur les projets permettant le développement de la Startup « VitamFero » au détriment d'études plus fondamentales qui permettraient notamment de rationaliser les approches vaccinales. En outre, comme d'autres équipes de la future UMR, elle est physiquement séparée de l'Unité IASP avec laquelle elle cherche à fortifier ses interactions. Ce point doit être compensé d'une façon ou d'une autre (réunions communes entre équipes, intrapôles) pour que l'UMR représente réellement un « plus » pour ses partenaires des différents sites de Tours et de Nouzilly. Un point positif est la volonté de l'équipe E9 d'utiliser le M2 professionnalisant « Infectiologie et vaccination » pour mettre à profit/fédérer les capacités d'enseignement de l'IASP.

- Points forts et opportunités :

- Expertise sur *T. gondii*.
- Equipe adossée à une Startup (connexion industrielles, sources de financement).
- Forte implication dans le M2 professionnalisant « *Infectiologie et vaccination* ».
- Possibilité d'interactions fortes avec les équipes de l'IASP.

- Points à améliorer et risques :

- Développer des recherches fondamentales pour rationaliser les approches vaccinales.
- Optimiser les lieux/moments d'interaction avec les équipes de Nouzilly.

Un important travail de recentrage et de rapprochement avec IASP est nécessaire. La recherche d'un vaccin pour les parasites apicomplexes reste une question d'actualité mais les approches envisagées par l'équipe E9 manquent de bases solides au plan fondamental. L'équipe devrait centrer ses recherches sur la compréhension des mécanismes qui sous tendent l'immunité protectrice naturelle à la réinfection dans un modèle pertinent comme les ovins. Ces bases pourraient permettre de dégager des critères à la fois de sélection de candidats vaccins et d'orientation de la réponse immune.



POLE VIROLOGIE

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :
- Equipe E11 : « BIOlogie des Virus Aviaires » (BIOVA)
- Responsable : Caroline DENESVRE
- 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) | 0 | 0 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 4 | 5 |
| 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) | 4,5 | 4,5 |
| 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) | 2 | 2 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 3 | 3 |

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

Deux thématiques différentes sont abordées par l'équipe. La première qui concerne l'étude des mécanismes de dissémination et la morphogenèse du virus de la maladie de Marek (MDV) est en directe filiation avec les travaux menés précédemment dans l'équipe. La deuxième qui concerne l'étude des déterminants de la virulence des virus Influenza aviaires (AIV) est une toute nouvelle thématique dans l'équipe. Les deux thématiques ont en commun l'utilisation du poulet comme modèle et leurs développements sont à même d'avoir un impact important sur le contrôle de ces maladies dans les élevages de poulet. De plus, en ce qui concerne la thématique "virus influenza", son impact potentiel en santé humaine est évident. Parmi les principales contributions de l'équipe on notera i) la mise en évidence d'un rôle essentiel de la protéine virale VP22 dans la dissémination du MDV impliquant une association de la protéine avec les filaments d'actine et la myosin IIA non musculaire (NMIIA) ; ii) la mise en évidence d'une contribution de la longueur de la tige de la protéine neuramidase des virus influenza dans la virulence et l'adaptation de ces virus, du canard au poulet (collaboration avec l'équipe E12, d'autres équipes de l'INRA/ENV Toulouse et Nantes, une unité de l'Institut Pasteur).

Le groupe a publié 11 articles depuis 2006 dont 4 avec des membres de l'équipe en premier et/ou dernier auteur dans des journaux de spécialités de premier plan. Les travaux de l'équipe ont été présentés dans un nombre conséquent de congrès nationaux et internationaux et ont donné lieu à 4 communications orales dans des congrès internationaux. 2 thèses ont été soutenues (en 2006 et 2008) ainsi qu'une HDR en 2008. Compte tenu de la taille de l'équipe jusqu'en 2007 sa production est donc tout à fait conséquente.



Entre 2008 et 2010 l'équipe a bénéficié de plusieurs financements contractuels nationaux (ANR, PTR INRA-Pasteur, EADGENE, INRA transfert, DGAL/FRIA). Un membre de l'équipe était coordinateur du projet financé par la DGAL/FRIA. De plus, l'équipe vient d'obtenir un financement européen (European EMIDA call) pour un projet collaboratif sur MDV dont l'un des membres de l'équipe est coordinateur.

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

La responsable de l'équipe a été promue DR2 en 2008. Elle est aussi membre du Comité Scientifique des « Journées Francophones de Virologie », la réunion annuelle des virologues français et francophones.

L'effectif de l'équipe E11 a drastiquement augmenté au cours des 4 dernières années avec l'arrivée d'un CR1 INRA qui a pris en charge la nouvelle thématique sur AIV, d'un IR2 INRA (mai 2009) d'un TR INRA (déc. 2008) et le retour (jan. 2010) d'un CR2 INRA d'un congé sabbatique de 27 mois en Allemagne. De plus, l'équipe a recruté un post-doctorant sur une bourse FRIA en 2009 (15 mois) et encadré 3 étudiants en thèse (2 thèses soutenues en 2006 et 2008, 1 en cours).

De 2008 à 2010 l'équipe E11 a démontré sa capacité à obtenir des financements externes. Plusieurs en répondant à des appels d'offre nationaux (un de l'ANR) et internationaux (contrats EU). Elle vient d'obtenir un nouveau financement européen (EMIDA) coordonné par un membre de l'équipe. Elle est en attente du résultat d'autres projets qu'elle a proposés ce qui montre son dynamisme.

L'équipe E11 bénéficie de nombreuses collaborations nationales, au sein de l'INRA avec des équipes travaillant en génétique et en biologie cellulaire chez le poulet (Tours, ENV Toulouse), ainsi qu'avec des équipes de l'Anses, de l'ENV Nantes, etc.

La coordination par un membre de l'équipe d'un projet européen sur les mécanismes de dissémination du MDV, témoigne de la reconnaissance internationale de l'équipe sur cette thématique. La thématique AIV manque encore de visibilité internationale, en raison de son démarrage récent et de la compétition internationale. Toutefois, elle s'appuie sur des collaborations nationales fortes avec d'autres unités INRA, l'Institut Pasteur de Paris (génétique inverse) et les projets développés sont originaux (interaction NS1 - RNA). Il existe aussi un potentiel de collaborations au sein de l'unité ISP, avec l'équipe E12 qui vient de recruter un CR2 sur l'interaction du virus avec l'immunité aviaire.

Une licence sur savoir faire est en cours de négociation pour la cession de lignées d'hybridomes sécrétant des anticorps monoclonaux permettant de caractériser le MeHV (herpesvirus de la dinde) en production vaccinale.

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

L'organisation de l'équipe E11 et de ses thématiques apparaît satisfaisante avec un bon équilibre entre aspects très fondamentaux et recherche plus translationnelle. L'équipe est associée à plusieurs réseaux tant nationaux qu'internationaux. L'existence de réunions d'équipe régulières ainsi que de réunions intra-unité devrait favoriser une bonne communication entre les membres de l'équipe et entre l'équipe et son environnement. La responsable de l'équipe est membre du Comité de Pôle (CoPol). Un CR1 de l'équipe représente l'INRA dans plusieurs commissions scientifiques sur l'AIV et est souvent sollicité par les médias.

L'arrivée dans l'équipe d'un nouveau CR1 pour développer la thématique AIV dont l'impact potentiel en santé humaine est indéniable, constitue une opportunité importante pour l'équipe. L'apport de ces nouvelles compétences dans l'étude des interactions protéine/ARN, associé au savoir faire de l'équipe dans les modèles d'infection du poulet, ainsi que la présence dans l'unité ISP d'une équipe de chimistes (pour l'identification d'inhibiteurs) devraient constituer un cocktail fructueux.

L'équipe E11 ne comprend aucun enseignant chercheur mais est impliquée dans la co-organisation de deux modules de masters « cell-pathogens interactions » et « Public health ». L'un des membres de l'équipe est régulièrement contacté par les média locales sur les problèmes liés aux virus influenza.



- **Appréciation sur le projet :**

Les projets proposés s'inscrivent dans la continuité des travaux en cours avec deux volets bien identifiés : l'un sur le virus de la maladie de Marek (MDV), l'autre sur les virus influenza (IAV). En ce qui concerne le MDV, l'équipe va continuer à caractériser au niveau moléculaire les déterminants viraux et cellulaires impliqués dans la dissémination et la propagation du MDV. En parallèle, les résultats de ces travaux seront utilisés pour aider au développement de nouvelles méthodes de préparation de vaccins MDV. En ce qui concerne le volet IAV, l'équipe a pour ambition de caractériser certains déterminants moléculaires associés à la virulence et à l'adaptation à l'hôte des IAV. Elle s'attachera essentiellement à l'étude de la protéine NS1 notamment les déterminants moléculaires de son interaction avec l'ARN dans le but de rechercher des inhibiteurs chimiques de cette interaction. Enfin, en s'appuyant sur l'arrivée dans l'équipe d'un CR2 ayant récemment acquis une expertise dans l'étude des mécanismes d'autophagie, l'équipe va développer des études sur les perturbations cellulaires (apoptose et autophagie) induites suite à l'infection par MDV ou IAV. Les projets proposés sont à même de répondre à des questions importantes concernant les mécanismes d'infection et de propagation de ces deux virus. L'équipe possède l'expertise nécessaire pour mener à bien ces projets.

L'équipe E11 a montré sa capacité à financer ses recherches tant pour les projets MDV que pour les projets IAV.

L'expérience de ses membres, leur complémentarité, les outils développés ainsi que les résultats déjà obtenus garantissent la compétitivité de l'équipe E11. Le développement de nouveaux modèles cellulaires issus de cES de poulet pour la propagation du MDV est tout à fait originale. La partie sur IAV cependant comporte une part de risque importante due au grand nombre d'équipes travaillant déjà sur NS1. Le ciblage des interactions NS1/ARN, originale et moins étudiée semble un bon choix.

- **Conclusion :**

- Avis :

L'équipe E11 avait déjà une longue expertise et une visibilité internationale sur MDV. Son renforcement en chercheurs et techniciens durant les 4 dernières années a été très positive tant en terme de publications qu'en terme de mise en place de nouveaux projets. De ce fait, la compétitivité de l'équipe devrait continuer de progresser.

- Points forts et opportunités :

- Expertise reconnue du groupe sur MDV.
- Capacité à conduire des recherches du niveau moléculaire à l'animal (disposition de boxes P3 pour l'infection des poulets).
- Forte implication dans des réseaux nationaux et internationaux.
- Développement d'un nouveau modèle cellulaire pour la propagation du MDV.
- L'arrivée d'un groupe de pharmacologistes dans l'unité ISP permet d'espérer le développement d'inhibiteurs chimiques de NS1.

- Points à améliorer et risques :

- Reconnaissance nationale puis internationale sur IAV à acquérir.
- Importance de la compétition sur la protéine NS1 des IAV. Nécessité d'optimiser la collaboration et la complémentarité avec l'équipe E12 qui projette aussi d'étudier la protéine NS1.
- La collaboration avec le groupe de pharmacologistes est à mettre en place concrètement.

Au cours de dernières années, l'équipe E11 s'est installée dans une dynamique positive lui permettant d'être attractive au sein de l'Unité IASP (arrivée de chercheurs, ingénieurs, techniciens). Elle doit poursuivre ses projets et continuer à améliorer sa visibilité. Un soin particulier doit cependant être mis à préciser les projets de l'unité ISP sur



la thématique AIV, notamment les interactions et la complémentarité avec l'équipe E12 dans le cadre de l'effort global de l'INRA dans ce domaine.

- **Intitulé de l'équipe et nom du responsable :**
- **Equipe E12 : « Pathologie et Immunologie Aviaire (PIA)**
- **Responsable : Pascale QUÉRÉ**

L'équipe E12 a été rejointe début 2010 par une partie de l'équipe E18 « Pathogénie Bactérienne », incluant un CR1. L'équipe E18 s'intéressait aux mécanismes des infections provoquées par les bactéries de l'espèce *Escherichia coli* dites "extra-intestinal pathogenic *E. coli* ou ExpEC" chez les volailles (voir Bilan de l' E18). Ses nouveaux projets dans le cadre de l'équipe E12 portant sur les facteurs de virulence d'*E. coli* et les interactions hôte-pathogène sont décrits ci-dessous (section projet).

- **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) | 0 | 0 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 3 | 4 |
| 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) | 5,6 | 5,6 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 1 | 0 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 1 | 1 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 3 | 3 |

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

L'équipe E12 étudie l'immunologie aviaire au niveau des muqueuses respiratoires et digestives du poulet (*Gallus gallus*), en réponse à l'infection par le virus Influenza et la bactérie *Salmonella*. Ce positionnement est original thématiquement (l'immunologie du poulet possède des spécificités comme l'absence de RIG-I et d' α -défensine) et rare en France, en relation avec une équipe de Toulouse (Unité IHAP, UMR-1125 INRA-ENVT) qui s'intéresse à l'immunologie du canard. L'équipe dispose de lignées de poulets résistants ou susceptibles aux infections (Salmonelles, virus de la maladie de Marek).

Il a été montré que les poulets résistants à *Salmonella enteridis* contrôlent la bactérie via des peptides antimicrobiens, les β -défensines, produites non seulement par les granulocytes mais aussi par les cellules épithéliales intestinales. Une nouvelle β -défensine a été mise en évidence et les relations structure/activité sont actuellement caractérisées (coll. Equipe CNRS, Orléans).



Concernant le virus Influenza, des travaux ont été engagés en collaboration avec d'autres équipes de l'unité (E11), ou d'ailleurs (INRA/ENVT en virologie et immunologie du canard ; CNRS en transcriptomique ; INRA/ONIRIS en histologie aviaire ; Institut Pasteur en génétique virale et INRA/Jouy-en Josas en génomique aviaire) mais le positionnement de l'équipe apparaît peu clair. Des outils originaux sont pourtant développés : cellules primaires de poulet (épithéliales pulmonaires, macrophages, cellules dendritiques) chimiokines ou défensines aviaires recombinantes. Un résultat où l'équipe E12 figure en collaboration concerne un facteur de virulence et d'adaptation du virus lors du passage du réservoir aviaire sauvage au poulet (délétion du C-terminus de la neuraminidase). Le recrutement récent d'un CR2 doit renforcer le thème « influenza ».

Le nombre de publications dans des revues internationales à comité de lecture est globalement faible (6 dont 4 où l'équipe occupe une position clé, dans des bonnes revues de spécialité, J. Virol, Antimicrob. Agents Chem. Molec. Immunol., Microb. Infect.). Elles concernent essentiellement le thème « *Salmonella* » dont la valorisation est meilleure, le thème « influenza » étant très peu visible. Une Thèse a été soutenue (*Salmonella*). La même remarque peut être faite pour les communications/posters, assez nombreux, mais les présentations orales sont surtout lors de manifestations nationales ou en association dans des rencontres internationales.

Les contrats dont bénéficie l'équipe E12 sont essentiellement nationaux (Régional, INRA/Pasteur, INRA/ANSES, ANR « Genaviflu », « genanimal », DGAL) avec quelques participations à des contrats européens (STREP, REX, EMIDA). L'arrivée de la thématique « *E. coli* » (E18) permet une connexion avec l'industriel « Biovac ».

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

Le comité note une seule invitation pour une conférence orale à un colloque national sur les gripes humaines et animales et une invitation pour un cours à Taiwan.

L'équipe E12 vient de bénéficier du recrutement d'un CR2 formé dans d'excellentes équipes internationales. Elle a accueilli et formé un étudiant français en thèse durant le quadriennal.

Les financements externes sont essentiellement régionaux ou nationaux, en collaboration. L'équipe participe aussi, sans être leader, à des consortium européens (STREP, REX, EMIDA).

Le Comité note une collaboration avec des équipes nationales (INRA-Jouy, INRA/ENVT, INRA/ONIRIS, Institut Pasteur, CNRS-Orléans, Anses-Ploufragan, ...) dans le cadre de projets régionaux ou nationaux. Au plan européen, les partenaires sont allemands (FLI) ou anglais (IAH, Univ. Nottingham).

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

L'équipe E12, créée en 2005 (jeune équipe) suite à une évaluation antérieure de l'Unité IASP a été fortement restructurée au cours de la période, avec le départ d'un CR1 spécialiste des chimiokines et cytokines aviaires, le renforcement récent d'un CR2 recruté sur la thématique Influenza, et l'accueil (début 2010) d'une grande partie l'équipe E18 incluant un CR1 travaillant sur *E. coli* (membre du Comité de Pôle de l'IASP). Suite à ces mouvements multiples l'organisation apparaît floue, la gouvernance et le leadership doivent être clarifiés.

Les arrivées du CR2 et du CR1 devraient dynamiser l'animation scientifique et permettre plus d'ambition avec une prise de risque mesurée, notamment sur le thème « Influenza » qui est à la fois attrayant et compétitif.

Cette implication des membres dans les activités d'enseignement existe mais reste modeste (environ 20h/an pour toute l'équipe). De même la participation aux jurys de Thèse (2). Des stagiaires d'IUT, de Master (1-2) sont accueillis (environ 2/an). Des membres de l'équipe participent à des instances régionales ou nationales scientifiques ou professionnelles (commission scientifique avicole, commission d'évaluation des enseignants-chercheurs du Ministère de l'agriculture).



- **Appréciation sur le projet :**

Le projet consiste à explorer les mécanismes : (1) de pathogenèse et de diffusion des agents infectieux depuis leur voie d'entrée (orale ou respiratoire) jusqu'aux autres tissus via le flux sanguin ; (2) de défense (innée ou adaptative) et d'échappement des pathogènes, à des fins vaccinale, thérapeutique ou de sélection de résistance génétique. Une espèce virale (Influenza) et une espèce bactérienne (*E. coli*) seront étudiées au sein de deux sous équipes. Le modèle *Salmonella* est ainsi abandonné mais reste étudié par d'autres équipes de l'Unité. Les outils disponibles (cellules épithéliales de poulet, capacité expérimentale sur différentes lignées de poulet, disposition de peptides antimicrobiens, collection d'*E. coli* ...) seront mis à profit. De nombreuses collaborations sont proposées pour compléter les compétences avec d'autres équipes de l'Unité ISP (E4, E11, E13), ou d'autres unités nationales (INRA Tours/Jouy-en-Josas/Toulouse, ENV Toulouse/Nantes, ANSES Ploufragan, CNRS Orléans, Institut Pasteur) ou internationales (EU FP7 Emida, ...). Le programme doit encore être mûri et ses objectifs plus focalisés, notamment pour le thème « Influenza » qui demeure très vague alors que le thème « *E. coli* » semble plus clair bien que très large.

Les moyens humains sont importants (4 scientifiques séniors) et doivent permettre : (1) une productivité accrue de l'E12 ; (2) une augmentation des moyens financiers par la recherche de nouveaux contrats.

L'immunologie comparée, notamment dans le domaine aviaire (poule/canard) est particulièrement intéressante pour comprendre l'émergence de la pathogénicité lors du passage réservoir vers l'espèce sensible ainsi que les facteurs de virulence du pathogène et/ou de l'hôte. Ce travail doit être mené en collaboration étroite avec l'équipe de l'UMR-1125 INRA-ENVT (Toulouse) qui s'intéresse à l'immunologie du canard. Il est désormais plus difficile d'être « original » sur le modèle Influenza, même si la possibilité d'expérimenter chez l'animal modèle en condition P2/3 (plateforme PFIE) est unique. En revanche, il est très facile d'y « prendre des risques », notamment sur la protéine NS1, objet d'une forte compétition internationale : le projet de recherche sur Influenza doit être mieux défini.

- **Conclusion :**

- Avis :

L'équipe E12 a été fortement restructurée suite à la précédente évaluation et elle continue de l'être en accueillant une grande partie de l'E18 qui apporte le thème *E. coli*. Cette évolution fréquente du périmètre ne facilite certes pas la recherche d'un équilibre. Tout en considérant ces conditions difficiles, l'équipe semble néanmoins avoir manqué de leadership et de gouvernance lors du dernier quadriennal et la productivité est modérée au regard du nombre de chercheurs séniors. Si la pathologie et l'immunité aviaires sont indéniablement des domaines d'intérêt, l'équipe est peu visible au niveau international et n'est pas suffisamment « leader/moteur » dans ses collaborations nationales. D'autre part, bien que s'inscrivant au sein du pôle de « virologie », le projet de l'équipe est mieux défini sur le modèle bactérien *E. coli*, plus flou sur le projet « influenza ». L'arrivée d'un nouveau CR2 sur le thème « Influenza » doit permettre de rééquilibrer cette tendance.

- Points forts et opportunités :

- L'équipe a de nombreux chercheurs séniors de compétences complémentaires (pathologie aviaire, immunologie, biochimie, biologie moléculaire et cellulaire, bactériologie, virologie) et de nombreuses HDR (3), ce qui devrait permettre l'encadrement de plus d'étudiants.

- L'équipe dispose d'outils pour l'étude de la virulence, de la pathogenèse et de l'immunologie chez le poulet (cellules primaires, lignées de poulets, modèles d'infection, chimiokines, défensines). Elle a à sa disposition d'autres outils par collaboration (génétique inverse, plateforme structurale) et la possibilité d'étudier l'immunologie comparée chez le canard (INRA/ENVT) et les mammifères (porc, équipe E13).

- L'équipe dispose d'une collection de bactéries *E. coli*.

- Points à améliorer et risques :

- Améliorer la gouvernance et le leadership dans les consortiums nationaux et internationaux.

- Définir plus précisément le projet sur Influenza.



- Améliorer la production scientifique.
- Obtenir des contrats permettant d'attirer des post-doctorants/Thésards.

Le projet de l'équipe E12 manque encore de maturité, possiblement en raison des restructurations multiples, et doit encore être précisé. Il est en particulier important de rééquilibrer entre virologie et bactériologie, et notamment de mieux définir le projet « influenza » en tenant compte des forces et originalités disponibles, de la concurrence internationale et de la complémentarité avec les autres équipes de l'ISP (E11) ou plus largement de l'INRA (Tours, Jouy-en-Josas, Toulouse). Une complémentarité/synergie doit être trouvée entre les deux chercheurs seniors récemment arrivés et les deux chercheurs « originaux » de l'équipe. Ceci tant au niveau des compétences spécifiques qu'au niveau des champs de recherche vers lesquels ils pourront converger et mieux échanger.

- **Intitulé de l'équipe et nom du responsable :**
- **Equipe E13 : « Virologie et Immunologie Moléculaires » (VIMOL)**
- **Responsable : François MEURENS**

La nouvelle équipe E13 (notée VIMOL ci-dessous) résulte de la fusion de l'ancienne équipe E13 (notée E13 ci-dessous - Meurens/Salmon) intitulée « Relation hôte pathogène dans le modèle porcin » avec l'équipe 2 de l'unité INSERM U618 (notée E15 ci-dessous - P. COURSAGET) intitulée « Protéases pulmonaires et vectorisation ». L'ancien responsable de l'équipe E13 (H. SALMON jusqu'en février 2010) est désormais Vice-Président du Centre Inra de Tours.

- **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) | 0/4 | 4 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 2/1 | 2 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 0/1 | 1 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 3,3/ 0.3 | 3,6 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 0/1 | 0 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 1/2 | 2 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 3/3 | 5 |

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

L'équipe E13 étudie depuis longtemps l'immunité mucoale et maternelle chez le porc, produisant une recherche de grande qualité qui la rend visible. Durant le quadriennal, elle s'est notamment intéressée au trafic des lymphocytes entre l'intestin, l'appareil respiratoire et la glande mammaire. En cohérence avec le domaine d'intérêt principal de l'Unité IASP, ces activités se sont concentrées sur les interactions hôtes-pathogènes (bactérie *Salmonella* et virus Influenza). Bien que le porc demeure l'animal d'intérêt majeur, le panel des questions de recherche de l'équipe 13 va



s'élargir dans le cadre de l'équipe VIMOL. Beaucoup de ces questions sont pertinentes et innovantes, notamment l'utilisation de porcs transgéniques comme organisme modèle pour la recherche biomédicale humaine.

L'équipe E15 s'intéresse principalement au développement des « virus-like particles » (VLP) comme porteuses/vectrices d'antigènes, de gènes d'intérêt vaccinal ou de siRNA, ou encore de gènes thérapeutiques dirigés notamment contre la mucoviscidose. L'équipe E15 possède aussi une réputation internationale solide dans l'étude de virus provoquant des cancers, notamment les papillomavirus et les polyomavirus, depuis leur épidémiologie jusqu'aux mécanismes moléculaires de la carcinogénèse.

Si l'équipe VIMOL arrive à combiner et à établir une synergie entre le meilleur des compétences présentes dans les équipes E13 et 15, elle aura les qualités intrinsèques pour produire une recherche de niveau et d'impact international.

Le rapprochement des équipes E13 et E15 ne deviendra effectif qu'en 2012. Les productions scientifiques sont donc analysées séparément.

L'équipe E13 a produit des publications nombreuses et de bonne qualité. Leur nombre a augmenté régulièrement au cours des années. Sur les 29 publications (14 en position de leader) durant les 5 dernières années, 50% ont un IF>3. Les publications paraissent fréquemment dans des journaux de niveau Q1 et Q2 des disciplines respectives, incluant *Veterinary Sciences, Virology, Biology, and Immunology*. Les scientifiques de l'équipe E13 participent activement à des congrès nationaux et internationaux. L'équipe E13 a formé 3 Masters 2 et 1 Thésard durant la période. Deux membres de l'équipe ont soutenu une HDR.

L'équipe E15 présente un excellent niveau de publication durant les 5 dernières années avec 30 articles (19 en position de leader), 2/3 ayant un IF>3. La plupart des publications figurent dans des journaux de niveau Q1 de leur discipline, incluant l'oncologie, la microbiologie, la dermatologie, les maladies infectieuses et la médecine. Les scientifiques ont non seulement participé à de nombreux meetings nationaux et internationaux, mais ils en ont aussi co-organisé certains au niveau français ou européen. En outre, plusieurs recherches de l'équipe ont atteint le stade de la valorisation avec des partenaires industriels. 8 Master 2 et 3 Thèses ont été soutenus dans l'équipe E15 durant les 5 dernières années. Un membre de l'équipe a soutenu une HDR.

L'équipe E13 a développé des partenariats industriels illustrés notamment par une Thèse supportée par une bourse Cifre (groupe « Lesaffre »). Une licence pour un test diagnostique par Elisa utilisant un antigène recombinant a d'autre part été prise.

L'équipe E15 s'assoit sur un partenariat industriel solide. En collaboration avec « Aura Biosciences, USA » deux brevets ont été déposés sur l'usage des VLP pour la thérapie. Des scientifiques de l'équipe ont en outre un rôle de conseil pour Aura Biosciences (VLP), GlaxoSmithKline et Sanofi-Pasteur-MSD (vaccination anti-papillomavirus).

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

L'ancien responsable de l'équipe E13 a été invité à donner des conférences internationales et a participé à différents groupes d'experts (EU, AFSSA, AERES, ...). Le nouveau responsable est membre du comité éditorial du journal *Vet Immunol Immunopathol* (IF 1.96, Q1 *Veterinary Sciences*). Il a soutenu une HDR de même qu'un autre membre de l'équipe.

Deux scientifiques de l'équipe E15 et particulièrement son responsable, ont été invités à donner de nombreuses conférences nationales et internationales, siègent comme experts dans plusieurs comités scientifiques ou professionnels, et font partie du comité éditorial de *J Transl Med IF 2.92 Q2 Medicine (research&experimetal), Infect Agents Cancer, HPV Today*. Le responsable de l'équipe E15 est en outre directeur de l'IFR 136 et co-directeur du cluster régional d'infectiologie.

L'équipe E13 assure actuellement la formation de 2 Thésards et d'1 étudiant de Master 2.

L'équipe E15 accueille un post-doctorant et assure la formation de 2 Thésards et d'1 Master 2. Elle est riche en collaborations nationales et internationales ce qui constitue une source potentielle de futurs post-doctorants.



Durant le dernier quadriennal, l'équipe E13 fait état d'un financement externe composé d'une bourse Cifre, d'un projet co-financé par l'INRA et l'Institut Pasteur, d'une participation à un programme Européen (Pharma-Planta) et de ressources liées à des réactifs vendus ou échangés. Ce financement externe paraît limité.

L'équipe E15 fait aussi état de ressources via des partenariats industriels.

En conséquence, si la future équipe VIMOL apparaît avoir la capacité d'attirer des financements externes et propose de solliciter différentes sources (« Vaincre la Mucoviscidose », « Ligue contre le cancer », INCA, ANR, FRM, Région Centre, Europe) il est nécessaire d'établir d'abord un projet de recherche clairement défini. Celui-ci permettra de créer une réelle synergie des compétences des équipes E13 et E15 et de cibler rationnellement les meilleures sources de financement.

L'équipe E13 a établi des collaborations nationales. Des interactions internationales prometteuses peuvent renforcer son ambition de devenir un acteur international d'envergure pour l'utilisation du porc comme modèle pour la recherche biomédicale humaine (modèle vaccinal - VIDO, cultures de cellules *ex vivo* - G. Herrler, porcs transgéniques - Société New Vectys).

L'équipe E15 est un acteur important de son domaine de recherche. En dehors de nombreuses collaborations nationales, elle a établi des collaborations internationales fructueuses avec des équipes en Colombie, Belgique, UK, et Italie.

L'équipe E13 est impliquée dans un brevet sur le diagnostic de la fièvre Q.

L'équipe E15 est très soucieuse de valoriser ses recherches: deux brevets ont été pris sur des aspects importants de ses travaux (VLP HPV et leur capacité à délivrer des gènes).

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

La fusion des équipes E13 et E15 va résulter en une importante masse critique de scientifiques de grande qualité et de compétences complémentaires. Le projet proposé installe le porc comme modèle d'étude, en tant que source de protéines animales pour l'alimentation humaine, comme réservoir de zoonoses, comme un modèle animal pour l'étude des maladies humaines.

Si ce choix est logique pour l'équipe E13, qui étudie le porc depuis de nombreuses années, il est moins évident pour l'équipe E15 qui a utilisé jusqu'à présent des petits animaux de laboratoire (souris et rats) pour des virus humains. Transposer ses travaux sur ce nouveau modèle peut certes ouvrir d'intéressantes opportunités, mais nécessitera une mise en commun de l'expertise présente dans les deux équipes. Etant donné la distance qui les sépare (Tours-Nouzilly versus Université de Tours), il sera essentiel d'organiser une gouvernance propre à maximiser les interactions dans une ambition commune d'atteindre la synergie. Des réunions fréquentes et une communication interne transparente entre les deux branches de l'équipe VIMOL est un préalable indispensable à la réussite du projet.

Les projets de l'équipe VIMOL sont ambitieux, innovants, parfois à haut risque et très divers. Le modèle porc sera utilisé pour des maladies humaines (e.g. amibiases, mucoviscidose, carcinome de Merkel) comme pour les aspects zoonotiques des maladies du porc (influenza, *Salmonella*). La combinaison de deux expertises, l'une en immunologie porcine et maladies infectieuses (équipe E13 et plus généralement unité IASP), l'autre en thérapie génique, mucoviscidose, papillomavirus et polyomavirus (équipe E15), fournissent la compétence nécessaire.

Dans la perspective de la fusion, des demandes de financement ont déjà été soumises (1) à la « Ligue contre le cancer » et à l'ANR concernant la caractérisation du polyomavirus de Merkel, l'établissement d'une lignée cellulaire porcine du carcinome de Merkel, la réponse immunitaire innée de cette lignée et de cellules dendritiques contre les polyomavirus ; (2) à « Vaincre la Mucoviscidose » concernant le modèle porcin CFTR-/- de la mucoviscidose. En outre, des discussions sont engagées pour l'installation sur le site de l'ISP d'une start-up sur la transgénèse porcine focalisée sur l'immunologie porcine (Société New-Vectys).

Les deux équipes sont impliquées dans l'enseignement à différents niveaux. L'équipe E13 de façon moindre participe à 1 Master et d'autres DU de l'Université de Tours. L'équipe E15 est plus active et participe à 2 Masters à l'Université



de Tours, 1 à l'Université Paris XI ainsi qu'à 2 cours de vaccinologie, l'un francophone à l'Université de Bordeaux, l'autre à Hong-Kong. Deux membres de l'équipe E15 sont maîtres de conférence.

En associant les forces de deux équipes scientifiques de Nouzilly et de l'Université of Tours autour du modèle porcin, l'équipe VIMOL souhaite devenir un maillon structurant de la future UMR ISP qui propose de combiner la recherche vétérinaire et la recherche biomédicale humaine dans la région tourangelle.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet cible des questions d'intérêt sur les maladies animales, humaines et les zoonoses à travers le modèle porcin: virus oncogéniques, thérapie génique, mucoviscidose, amibiase, grippe porcine et *Salmonella*. Il est probable que ces multiples projets ne pourront pas être tous menés à bien dans les 5 années à venir. La stratégie adoptée par l'équipe consiste à s'engager à la fois sur des modèles bien établis chez le porc (Influenza, *Salmonella*) et sur d'autres à valider (mucoviscidose, carcinome de Merkel). Elle présente l'intérêt d'échelonner les projets du court au long terme et pourrait résulter *in fine* en un impact et une visibilité internationale.

Ce projet ambitieux réclamera des financements externes substantiels et pérennes. Plusieurs demandes de financement ont été faites auprès de différents bailleurs de fonds. Un soutien de partenaires industriels (start-up de transgénèse chez le porc) ou des prestations payantes pour les expertises/réactifs disponibles seront probablement nécessaires.

Le projet est clairement original, par l'implication de différents types de modèles porcins pour la recherche biomédicale humaine et par son potentiel d'impact significatif sur la compréhension du traitement des maladies (mucoviscidose, cancer viro-induit, Influenza, amibiase). Le fait que quelques modèles sont déjà disponibles ou sont en voie d'établissement (amibiase, mucoviscidose) souligne la faisabilité du projet. Pour les autres, il faudra développer les outils de validation avant d'entrer dans une phase de recherche mécanistique (e.g. transfert des outils développés par l'équipe E15 au modèle porcin).

- **Conclusion :**

- Avis :

Les équipes E13 et E15 sont scientifiquement solides. Leur intérêt pour le modèle porcin semble essentiellement pour étudier des maladies humaines. Si des modèles porcins innovants sont déjà établis (amibiase, influenza, mucoviscidose) d'autres sont à construire. La combinaison des expertises des deux équipes devrait conduire à une recherche innovante dans une niche originale permettant d'atteindre une notoriété internationale. Dans ce but, les deux équipes doivent s'engager activement dans des projets communs et ne pas simplement co-exister à distance. Des rencontres et des discussions fréquentes, des échanges de scientifiques entre les deux sites devront être favorisés afin de faire que la fusion ne s'arrête pas à la somme d'individualités, mais corresponde à une synergie.

- Points forts et opportunités :

- Scientifiques de qualité ayant une production bonne à très bonne.
- Idées originales.
- Forte contribution au concept 'one health' qui est particulièrement à la mode de nos jours.
- Opportunités en matière de transgénèse porcine.
- Equipe clé de l'UMR ISP.

- Points à améliorer et risques :

- Deux équipes situées à distances, ayant des compétences différentes : des interactions dynamiques, des activités communes et une communication transparente est absolument nécessaire pour promouvoir la synergie.



- Difficulté de transférer simplement les VLP et les virus oncogènes au modèle porcin (souches porcines de papillomavirus, polyomavirus, bocavirus, lignées cellulaires porcines de Merkel).
- Nécessité de rechercher les fonds nécessaires à ces projets ambitieux.
- Projets très nombreux, risque de dispersion.
- Visibilité internationale sur le modèle porcin encore limitée.

L'équipe VIMOL est un concept original, prometteur, porteur d'idées nouvelles et disposant à priori des compétences scientifiques requises pour les réaliser. Toutefois la distance physique et thématique des deux équipes fondatrices pourrait constituer un handicap qu'il est indispensable de limiter en favorisant des interactions fréquentes et profondes qui seront seules capables de provoquer de la synergie. La validation des modèles porcins proposés devra constituer une autre étape importante de la faisabilité des projets. Il sera en outre nécessaire d'effectuer une priorisation rationnelle des nombreux projets (parfois risqués) afin d'éviter une dilution et un gaspillage des énergies et de rester focaliser. Ces écueils évités pourraient permettre à l'équipe VIMOL d'acquiescer à terme une identité et une visibilité internationale forte, source de futures collaborations.



POLE « ACTIVITES TRANSVERSALES »

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :
- Equipe E10 : « Recherche et Innovation en Chimie Médicinale » (RICM)
- Responsable : Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER

L'équipe E10 est une des trois équipes du Département de Pharmaco-Chimie des Matériaux et des Biomolécules EA4244, Département qui regroupe des chercheurs de la Faculté de Sciences et Techniques et de la Faculté de Pharmacie de Tours. Elle comprend des chimistes organiciens et médicinaux.

- 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) | 10 | 10 |
| 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) | 2 | 2 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 1,5 | 1 |
| 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 | 5 | 5 |

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

La recherche de l'équipe E10 repose sur deux axes complémentaires que sont la mise au point de méthodologies de synthèse et l'obtention d'hétérocycles aromatiques en vue de leurs évaluations biologiques. En synthèse organique, le groupe possède une compétence reconnue dans le domaine des nouvelles méthodes de couplage métallo-catalysés. Pour le volet chimie médicinale, des résultats préliminaires intéressants ont été obtenus, en particulier, en séries imidazo[1,2-*a*]pyridine et imidazo[1,2-*b*]pyridazine qui sont des hétérocycles à fort potentiel thérapeutique. Ces molécules ont montré des effets biologiques (troubles de l'érection, troubles du rythme circadien, inhibiteurs de MAP-kinases) mais aussi des effets anti-microbiens notamment contre les herpesvirus (Cytomégalovirus, virus varicella-zoster), les flavivirus (virus de l'hépatite C, BVDV) ou *T. gondii*. En outre, l'équipe E10 extrait des plantes africaines des molécules à potentiel anti-infectieux.

La production scientifique de l'Equipe E10 est très bonne avec 60 publications (IF moyen 3,4) et 4 brevets (dont 3 exploités) pour 11 enseignants-chercheurs. La majorité des articles est publiée dans des revues de bon niveau dans le domaine de la chimie organique et/ou de la chimie médicinale. Les membres de l'équipe sont en position de leader dans 2/3 des publications et la production scientifique est renforcée par de nombreuses collaborations dues à la compétence en cristallographie. L'activité de l'équipe est moins intense en terme de participation à des congrès (7 communications, 14 affiches). Cinq thèses ont été engagées au cours du précédent quadriennal (3 soutenues).



L'équipe est fortement soutenue par l'Université. Elle possède de nombreux contrats académiques (CEA, ADEME/CEA, CRSSA...) et industriel (Sanofi-Aventis).

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

Une seule invitation est mentionnée. En revanche, un membre de l'équipe est éditeur régional pour « *Mini-review in Medicinal Chemistry* » ainsi que membre du bureau éditorial de plusieurs journaux internationaux de Chimie Organique ou Médicinale. Il est Doyen de la faculté de Pharmacie de Tours, vice-président de la conférence des doyens et siège au CA et au CS de l'Université F. Rabelais de Tours. Deux colloques ont été organisés par l'équipe.

Au cours du précédent quadriennal, l'équipe E10 a accueilli trois nouveaux maîtres de conférences, cinq thésards dont un étudiant étranger bénéficiant d'une bourse Egide. Un des quatre post-doctorants sont étrangers.

L'équipe E10 a bénéficié de quatre contrats répondant à des appels d'offre nationaux (durée : un à quatre ans) et d'un contrat industriel sur quatre ans.

L'équipe E10 fait état d'un bon réseau de collaborations nationales (INRA, CEA, CRESSA, CNG) et internationales (Allemagne, USA, Belgique, Italie) durant le précédent quadriennal.

La valorisation de la recherche est tout à fait satisfaisante. Les collaborations avec le secteur privé (industrie pharmaceutique) et des partenaires académiques ont conduit à quatre brevets dont deux sont exploités et une licence pour une exploitation en médecine vétérinaire.

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

Le Directeur de l'ex-EA4244 ayant d'importantes activités administratives, la responsabilité de l'équipe E10 sera assurée par un autre enseignant-chercheur. La responsable de l'équipe est membre du Comité de Pôle (CoPol) de l'IASP.

Comme pour toutes les équipes de la future UMR qui ne sont pas sur le site IASP, il conviendra de trouver les conditions pour optimiser les échanges entre la faculté de Pharmacie et Nouzilly. Le fait que la responsable de l'équipe soit membre du Comité de Pôle (CoPol) de l'IASP devrait aider. Plusieurs contacts ont déjà été pris et des projets entrepris en collaboration avec les équipes E11 (inhibiteurs NS1 influenza), E6-E8-E9 (anti-parasitaires) et E4 (anti-salmonella).

Le Comité remarque une activité pédagogique très importante puisque l'équipe est composée exclusivement d'enseignants-chercheurs. La participation aux instances universitaires locales et nationales ainsi que la forte implication dans l'organisation des enseignements (L3, M2) sont aussi à remarquer.

- **Appréciation sur le projet :**

Les thématiques de l'équipe ont été recentrées sur la conception et la synthèse d'agents anti-infectieux, elles sont donc en parfaite adéquation avec celles de l'Unité. Des collaborations sont en cours ou envisagées avec les équipes E4, E6, E8, E9 et E11. Trois dossiers de réponse à des appels d'offre ont déjà été déposés.

Pour la découverte de molécules actives, la principale approche mise en œuvre au cours de ce dernier quadriennal consistait à cribler la chimiothèque du laboratoire. Les premiers tests biologiques ont conduit à des résultats préliminaires intéressants pour plusieurs composés, ce qui valide cette démarche. L'étude du potentiel thérapeutique des noyaux imidazo[1,2-*a*]pyridine et imidazo[1,2-*b*]pyridazine sera donc poursuivie.

En ce qui concerne les nouveaux projets, une deuxième approche visant la conception rationnelle basée sur l'étude de l'interaction cible-ligand à l'échelle moléculaire sera étayée par les collaborations avec les autres équipes de l'Unité. Ces deux stratégies seront poursuivies parallèlement.

L'axe de recherche sur la méthodologie de synthèse dans le domaine des couplages métallo-catalysés conserve tout son intérêt dans le contexte de la conception rationnelle de nouvelles séries. Il permettra d'accéder à des bibliothèques



de nouveaux hétérocycles avec une bonne diversité moléculaire quant à la nature et la position des substituants. La présence d'un cristallographe est une aide précieuse.

L'équipe E10 a montré sa capacité à obtenir des contrats nationaux et industriels. Cependant, elle est constituée exclusivement d'enseignants-chercheurs avec peu d'aide technique. Le recrutement d'un chercheur non enseignant pourrait être envisagé pour renforcer son potentiel. Concernant le projet d'utilisation de molécules extraites de produits naturels, il faut souligner la volonté de l'équipe d'engager des doctorants provenant des pays du Sud d'où proviennent souvent ces produits naturels (un doctorant du Mozambique, un autre du Cameroun).

Le projet est solide et équilibré. Une partie est basée sur des résultats antérieurs marquants du groupe. Les études de pharmacomodulation seront validées grâce aux collaborations avec les biologistes de l'équipe. La recherche de nouvelles cibles permettra l'émergence de sujets innovants mais plus risqués. Il faudra veiller à la recherche de financements adéquats. L'activité de valorisation est à maintenir.

- **Conclusion :**

- Avis :

Grâce à un recentrage de ses projets sur les problématiques anti-infectieuses, l'équipe E10 pourra parfaitement s'impliquer de façon transversale dans l'Unité IASP. Elle lui apportera une activité de chimie médicinale qui n'est pas présente actuellement. Cette double compétence permettra l'étude des mécanismes d'action au niveau moléculaire et la mise en évidence de nouvelles cibles.

- Points forts et opportunités :

- Production scientifique de qualité.
- L'équipe possède une double compétence en méthodologie de synthèse et en chimie médicinale.
- Les projets de recherche sont fédérateurs, bien focalisés sur les interactions avec l'Unité IASP et en adéquation avec ses objectifs scientifiques. De plus, l'intégration de la chimiothèque de l'équipe (environ 300 hétérocycles originaux) dans la chimiothèque nationale permettra d'augmenter la diversité pour la recherche de nouvelles cibles.
- Des collaborations externes (Montpellier) ont été établies pour compléter le volet conception rationnelle (cristallographie ligand-cible ou hit-cible, modélisation moléculaire).
- Forte implication dans l'enseignement et une prise de responsabilité au niveau de la formation.

- Points à améliorer et risques :

- L'équipe doit maintenir le développement de sujets innovants et émergents en parallèle des projets qui ont donné des résultats intéressants.
- Des collaborations sont d'ores et déjà mises en place, les possibilités de synergie avec les autres équipes sont encore à exploiter.
- L'équipe devra veiller à augmenter son rayonnement international.
- Trouver les conditions pour faciliter et fluidifier les contacts entre l'équipe et l'unité IASP.
- Les derniers contrats ont pris fin en 2010, la participation à des appels d'offre de type ANR ou projet européen doit être envisagée.



| Intitulé UR / équipe | C1 | C2 | C3 | C4 | Note globale |
|---|----------|----------|-----------|-----------|--------------|
| INFECTIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE - ISP | A | A | A+ | A+ | A |
| INFECTIONS MYCOBACTÉRIENNES ANIMALES [BUZONI-BIET] | A | A | Non noté | A | A |
| PATHOGÉNÈSE DES COCCIDIOSES [BUZONI-BROSSIER] | A | A | Non noté | A | A |
| PLATICITÉ GÉNOMIQUE, BIODIVERSITÉ, ANTIBIORESISTANCE CIRM [BUZONI-CLOECHAERT] | A | A | Non noté | A | A |
| BIOLOGIE DES VIRUS AVIAIRES [BUZONI-DENESVRE] | A | A | Non noté | A+ | A |
| IMMUNOLOGIE PARASITAIRE, VACCINOLOGIE ET BIOTHÉRAPIES ANTI-INFECTIEUSES [BUZONI-DIMIER-POISSON] | B | B | Non noté | B | B |
| RECHERCHE ET INNOVATION EN CHIMIE MÉDICINALE [BUZONI-GUEIFFIER] | A | A | Non noté | A | A |
| CONTRÔLE ET IMMUNOLOGIE DES MALADIES ENTÉRIQUES DU NOUVEAU-NÉ [BUZONI-LAURENT] | A | A | Non noté | A | A |
| BACTÉRIES ET RISQUES MATERNO-FÉTAL [BUZONI-MEREGHETTI] | A | A | Non noté | A | A |
| VIROLOGIE ET IMMUNOLOGIE MOLECULAIRES [BUZONI-MEURENS] | A | B | Non noté | A | A |
| MULTIRÉSISTANCE ET POUVOIR PATHOGÈNE DES NEMATODES [BUZONI-NEVEU] | A | A+ | Non noté | A | A |
| PATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE AVIAIRE [BUZONI-QUERE] | B | B | Non noté | B | B |
| IMMUNITÉ ET INFECTION MAMMAIRES [BUZONI-RAINARD] | B | B | Non noté | A | B |
| SIGNALISATION PORTAGE ET VIRULENCE BACTÉRIENNE [BUZONI-VELGE] | A | B | 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

Réponse de l'Unité INRA IASP (Infectiologie Animale et Santé Publique) U1282 et future UMR INRA-Université de Tours François Rabelais ISP (Infectiologie et Santé Publique) au rapport d'évaluation de l'AERES

Monsieur le Président,

La direction de l'Unité IASP et future ISP, souhaite tout d'abord remercier la Commission AERES pour l'évaluation positive du travail de restructuration de l'Unité entrepris ces deux dernières années, et pour les encouragements constructifs à poursuivre cette restructuration pour amener l'Unité ISP à exprimer tout son potentiel scientifique.

La direction se réjouit que la Commission ait perçu le potentiel de « *centre national et européen permettant de décliner l'infectiologie jusqu'aux gros animaux* » que présente notre Unité constituée de « *la plus grande concentration régionale de scientifiques travaillant en infectiologie animale et humaine* ». L'intégration de ISP, et de la Plate Forme d'Infectiologie Expérimentale de l'INRA de Tours/Nouzilly (PFIE/Directeur Bertrand Schwartz) dans le Pôle de Santé Animale de Tours, nous offre cette possibilité, unique en France.

A la lecture du rapport, nous souhaitons apporter quelques éclaircissements et précisions:

• **Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité de l'Unité**

La direction a insufflé une ambition de visibilité nationale et internationale par les recrutements de jeunes chercheurs de talent. La création future de l'UMR ISP a permis d'ouvrir une chaire d'excellence en virologie, nous permettant de poursuivre cette politique de recrutements.

Nous avons également incité nos chercheurs à être plus ambitieux en soumettant leurs travaux dans des journaux d'excellence dans leur discipline. Cette politique commence à porter ses fruits par une augmentation de l'impact factor des publications de plusieurs équipes.

Nous avons également mis en place plusieurs actions pour augmenter la visibilité nationale de notre Unité :

- organisation en octobre 2011 du « Mycoclub », journées thématiques sur les Mycobactéries, qui réunira environ 150 spécialistes ;
- organisation en novembre 2011 de deux journées dédiées au partenariat industriel international sur le thème de la transgénése gros animal (50 participants) ;
- Participation à l'organisation en 2012 des journées de la société française de virologie (300 personnes) ;

L'ensemble de ces manifestations est soutenu financièrement par la région Centre à travers le cluster d'infectiologie co-dirigé par les directeurs de ISP.

Enfin, la commission a souligné l'importance du projet européen NADIR, coordonné par l'un de nos chercheurs, qui réunit des infrastructures européennes remarquables permettant l'infection de gros animaux en confinement de niveau 2 ou 3. Notre hiérarchie nous a fortement incités à orchestrer NADIR 2, suite à ce projet européen, dans la continuité de NADIR 1.

• **Stratégie, gouvernance et vie de l'unité**

Comme l'a souligné la Commission, depuis Avril 2008, la direction de l'Unité IASP a conduit un profond travail de restructuration impliquant de nombreux changements que ce soit dans les thématiques scientifiques abordées, la structuration des équipes et l'animation de la science au quotidien, pour les chercheurs comme pour les ingénieurs et techniciens. Le Comité de Pôle (CoPol), comité consultatif formé de chercheurs de IASP et de la future ISP nommés pour quatre ans, sur lequel la direction s'appuie pour le pilotage de l'unité, nous aide à décider, expliquer et mettre en place ces changements. La direction est consciente des « *inquiétudes/craintes* » que ces

changements sont susceptibles d'engendrer et du côté «*dirigiste*» ressenti par certains collègues, notamment lorsque les équipes ont été profondément restructurées.

Consciente de ces difficultés, la direction de ISP a déjà engagé plusieurs actions d'accompagnement:

- des actions de « formation management » des responsables d'équipes et des membres du CoPol, acteurs indispensables de la politique scientifique de l'Unité auprès du personnel seront dispensées par un cabinet spécialisé à partir du deuxième semestre 2011.
- la direction de IASP bénéficie depuis mars 2011 d'un « coaching » qui lui permet de mieux comprendre les enjeux des changements insufflés et d'en favoriser l'acceptation par le personnel

- **Appréciation sur le projet**

La direction se félicite que la Commission ait perçu notre ambition de devenir un acteur majeur de la recherche en infectiologie au niveau national et européen et qu'elle ait apprécié les atouts que nous possédons pour y parvenir.

La Commission a noté notre ambition, conjointe avec celle du Centre de Nouzilly, d'accueillir dans nos murs la Startup NewVectys, spécialisée dans la transgénése porcine qui pourra nous permettre à terme de développer des modèles innovants pour l'étude des interactions hôte-pathogène en santé animale et humaine. Ce projet d'incubation de jeunes biotech sur le site de Nouzilly est appuyé par la Région Centre qui a dégagé les crédits nécessaires à la rénovation dans nos locaux d'espaces de laboratoires qui seront mis à disposition de ces biotech.

La Commission recommande de développer l'imagerie. C'est effectivement l'un des axes de développement de notre projet d'Unité. Nous mettrons en place deux actions pour développer une imagerie de pointe en milieu confiné :

- le travail de l'équipe E14 sera entièrement dédié au développement d'une plate-forme d'imagerie d'étude des processus infectieux, au niveau tissulaire et cellulaire, chez le gros animal. Cette équipe, aujourd'hui composée d'un DR2, un CR1, un IE, un AI et un TR, pourra effectuer des recrutements complémentaires en particulier en anatomo-pathologie afin de rassembler l'ensemble des compétences requises
- en coordination avec les plateformes présentes sur le site de Nouzilly : PFIE et CHIRE plateforme de chirurgie pilotée par notre proche voisin l'Unité de Physiologie et des Comportements et l'université de Tours, nous répondons actuellement à un appel d'offre « infrastructure grand projet d'avenir ». Ce projet se propose de compléter les compétences et équipements déjà présents sur le site de Nouzilly pour qu'il devienne un lieu unique en Europe où l'on puisse en condition de confinement de type A3 pratiquer de l'imagerie interventionnelle des processus infectieux sur le gros animal. La préparation de ce projet qui est porté par le responsable de l'équipe E14 de IASP est d'ores et déjà structurant pour notre Unité puisqu'il nous permet de coordonner les forces locales en imagerie et d'anticiper leur développement pour une visibilité européenne de cette plateforme et donc de notre future UMR ISP.

- **Equipe de Direction**

La direction tient à souligner les étapes qui ont conduit à la gouvernance actuelle de l'unité IASP et de la future UMR ISP : la direction actuelle de IASP (Unité de recherche INRA) est assurée jusqu'en décembre 2011 par Dominique Buzoni-Gatel (DR1, INRA), Directrice d'Unité et son adjointe, Nathalie Winter (DR2, INRA). Cette équipe de direction assume la restructuration de l'Unité IASP et la conduite du changement vers l'UMR. Un deuxième Directeur adjoint, Pierre Coursaget (DR1 INSERM & Faculté de Pharmacie) qui a d'ores et déjà travaillé à la mise en place du projet viendra renforcer l'équipe de direction au moment de la création de l'UMR ISP à partir du 1^{er} janvier 2012. Pierre Coursaget devant partir en retraite au cours de son mandat, il sera remplacé d'ici 2 à 3 ans, comme suggéré par la commission, par un enseignant-chercheur de l'Université de Tours.

Nous pensons que ces différentes actions vont dans le sens des recommandations de la Commission et espérons qu'elles porteront leurs fruits pour accroître la visibilité nationale et

internationale de notre Unité et lui permettre de devenir un acteur majeur dans le concept « One health » de la recherche en infectiologie.

La direction de IASP : Dominique Buzoni-Gatel DU, Nathalie Winter DU adjointe et Pierre Coursaget DU adjoint de la future Unité ISP



Dominique Buzoni-Gatel



Nathalie Winter



Pierre Coursaget

Réponse des équipes

Pôle Bactériologie

Equipe E1 « Immunité et infections mammaires (2IM) »

L'analyse de la Commission est pertinente, cependant nous souhaitons apporter les précisions suivantes :

- Les recherches sur les moyens de lutte contre les infections mammaires des ruminants ne sont pas seulement une préoccupation nationale. Au niveau européen, dans le cadre du 7ème PCRD, un effort de hiérarchisation des enjeux et de priorisation des recherches concernant 51 pathologies infectieuses et parasitaires des animaux de rente sélectionnées pour leur importance est mené par des groupes d'experts. Trois de ces pathologies concernent les mammites des ruminants, incluant les mammites staphylococciques dont le groupe d'experts a été animé par le responsable de l'équipe E1 (rapport accessible sur le site <http://www.discontools.eu/home/index>).
- La Commission s'inquiète de la pertinence du choix du modèle souris et de sa validation. L'équipe E1 a le souci de mener conjointement des recherches avec ce modèle souris et le modèle sur bovins. Les hypothèses de travail ont été conçues à partir d'observations réalisées avec les modèles bovins. Le modèle murin de mammite est indispensable pour valider ou non ces hypothèses et étudier les mécanismes immunitaires mis en jeu au cours de l'infection. L'aller-retour entre les modèles permettra d'améliorer la qualité scientifique et la pertinence des résultats.
- La Commission estime que deux des contrats en cours ne sont pas directement reliés au projet de recherche. Ces deux projets (Casdar et Capricel) sont justifiés par la nécessité de garder le contact avec le terrain, de façon à mettre à jour les collections de souches et à garder une vision réaliste de la pathologie mammaire en France.

Equipe E4 « Signalisation, Portage et Virulence Bactérienne (SPVB) »

L'équipe SPVB (équipe 4) remercie la Commission de ses efforts et de ses commentaires.

La commission note: "*La participation à des congrès internationaux est limitée...mais la visibilité est bonne à l'échelle locale et nationale*" S'il est vrai que seulement 5 communications orales ont été faites dans des congrès internationaux, **la participation a été cependant forte avec 28 posters** présentés lors de 18 congrès (non détaillé dans le bilan).

« Avis » : La commission note: "*l'importance donnée à l'étude in vitro des mécanismes d'entrée ... semble un peu disproportionnée...*" L'étude *in vitro* des mécanismes d'entrée (Zipper versus Trigger)

a été mise en exergue dans le projet car c'est le résultat le plus original de l'équipe et qui change la façon dont on étudiera les mécanismes d'entrée de *Salmonella in vivo* et *in vitro*. A coté de cette approche fondamentale, nous avons présenté à l'oral comme à l'écrit **toute une approche *in vivo* d'étude des mécanismes d'infection chez les volailles (§ 3.1 Cell tropism) complémentaire de l'approche *in vitro* (§ 3.2 Characterization of the different entry routes)**. Ces études *in vivo* font d'ailleurs l'objet de deux projets européens Emida soumis en Mai 2011.

"Points à améliorer et risques" : La commission souhaite que nous "*reconsidérons la génération d'outils permettant une étude chez le poulet*". Nous comprenons cette suggestion de la commission. Devant les compétences réduites en immunologiste de l'équipe (1 ingénieur d'étude), nous renforcerons nos collaborations avec l'équipe E12 qui regroupe plusieurs immunologistes de la poule.

"Points à améliorer et risques" : La commission souhaite "*la poursuite de la caractérisation des facteurs génétiques de l'hôte...*" **La poursuite de cette caractérisation est bien prévue dans le projet** dans la continuité de la collaboration établie depuis plus de 15 ans avec l'équipe de Génétique Animale (C. Beaumont). Ceci est mentionné dans le document écrit (§ 3.3 Prophylactic and therapeutic approaches). **Un projet européen Nadir a été accepté en 2010** sur cette thématique.

Equipe E5 « Bactéries et Risque Materno-Fœtal (BRMF) »

Nous sommes d'accord avec la plupart des remarques de la Commission concernant l'équipe EA 3854 (future E5) « Bactéries et risque materno-fœtal ». Nous souhaitons compléter le rapport préliminaire qui nous a été transmis par quelques commentaires.

Au cours des dernières années notre équipe a opéré un recentrage thématique important de son activité de recherche, qui est désormais exclusivement orientée sur le pathogène *Streptococcus agalactiae*. L'objectif du prochain contrat est de procéder à un rééquilibrage entre les volets descriptif et mécanistique de l'activité de recherche, en particulier en développant le projet sur l'adhérence de *Streptococcus agalactiae* et en initiant le projet sur la régulation conjointe du métabolisme et de la virulence chez cette bactérie.

Comme le précise le rapport des experts, notre intégration à la future UMR est un atout. De fait, nous participons déjà aux diverses réunions scientifiques de IASP, et le futur directeur de l'équipe E5 est membre du CoPol.

A plus long terme, nous souhaitons une réorganisation de l'activité des laboratoires hospitaliers auxquels les membres hospitalo-universitaires de l'équipe sont rattachés. Cette évolution devrait leur permettre une plus grande disponibilité pour la recherche.

Nous sommes également conscients de la nécessité d'ouvrir notre recherche. Nous pensons y parvenir :

- en renforçant l'équipe par le recrutement de deux chercheurs extérieurs : un poste de Maître de Conférences des Universités à l'UFR Sciences est déjà programmé (poste d'ATER demandé pour 2011, poste de MCU pour 2012), et une demande pour un poste de CR1 auprès de l'INRA (à échéance de deux ans) ;
- en développant des collaborations nationales, en particulier par le rapprochement avec Patrick Trieu-Cuot (Biologie de bactéries pathogènes à Gram positif, Institut Pasteur) qui accueille un membre de l'équipe pour une mobilité, et avec Claire Poyart (directrice du Centre National de Référence des Streptocoques) ;
- en développant des collaborations internationales, dont certaines ont déjà donné lieu à publications, en particulier avec J.M. Musser du Methodist Hospital Research Institute de Houston (*Mereghetti et al., PLoS ONE 2008a ; Mereghetti et al., PLoS ONE 2008b ; Mereghetti et al., PLoS ONE 2009 ; Sitkiewicz et al., BMC Microbiol 2011*), Barbara Spellerberg de l'Institute of Medical Microbiology and Hygiene, University of Ulm (*Al Safadi et al., PLoS ONE 2010*), et Markus Kostrzewa de Bruker Daltonics (*Lartigue et al., J Clin Microbiol 2009*).

Notre équipe est convaincue de la nécessité d'améliorer sa capacité à obtenir des contrats de recherche. Nous avons déjà débuté une politique plus dynamique de recherche de sources de

financement. Ainsi, nous venons de déposer un projet auprès de l'ANR avec Josef Deutscher (UMR 2585, Microbiologie et Génétique Moléculaire, INRA Thiverval-Grignon), et nous déposerons prochainement un projet auprès de la Région Centre.

Pôle Parasitologie

Equipe E9 : « Immunologie Parasitaire, Vaccinologie et Biothérapies Anti-infectieuses (IPVBTA) »

A la lecture du rapport préliminaire d'évaluation, l'UMR 0483 IPVBAI, future équipe E9 de l'UMR ISP, relève un certain nombre d'inexactitudes factuelles et souhaite répondre aux différentes appréciations émises qui nécessitent des clarifications et des compléments d'information.

1) Appréciation sur la qualité scientifique et la production

La qualité scientifique de notre équipe ne nous apparaît pas moyenne. Nos résultats antérieurs (IF moyen pour l'année 2010 de 4,1 pour 7 publications et ce pour 4,5 ETP) ainsi que la pertinence de notre projet de recherche ont été reconnus le mois dernier par notre appartenance au LABEX Mablmprove, lauréat de l'appel à projets « Laboratoire d'Excellence ».

De plus, il n'est pas fait mention que l'Unité est constituée en majorité d'enseignants-chercheurs et uniquement de techniciens universitaires. La participation aux instances universitaires (un de nos enseignants-chercheurs est vice-président délégué en charge de la formation continue auprès du Président de l'Université) ainsi que la forte implication des enseignants-chercheurs de l'Unité au volet pédagogique ne sont pas renseignées.

2) Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité et l'intégration de l'équipe

Pour répondre à une interrogation, nos 4 étudiants en thèse ont été formés, non pas par d'autres équipes, mais uniquement par les membres de notre unité et ce en 3 ans. Leur financement reposait sur des allocations ministérielles ou INRA-Région et non sur des contrats Cifre. Egalement, ce ne sont pas 2 post-doctorants mais 4 post-doctorants et 1 chef de projet qui ont été recrutés, prouvant ainsi l'attractivité et la forte activité de recrutement de notre Unité. Un seul de ces post-doctorants a été recruté via la start-up VitamFero. Pour les autres, il s'agit de financement universitaire, de la Région Centre et d'un contrat Egide. Toutes ces informations ont été fournies dans le document « Bilan formulaire ».

En plus d'une participation à un projet européen et d'une collaboration avec une fondation de recherche allemande, notre Unité a collaboré également avec l'équipe de JW Judge (Barros Research Institute, MI, USA) conduisant à une publication dans le journal *Vaccine*.

Enfin, le rapport ne fait pas mention du recrutement en 2009 d'un enseignant chercheur, expert reconnu au niveau international dans le domaine des glycosylphosphatidylinositols de *Toxoplasma gondii*, qui témoigne de notre capacité à attirer des collaborateurs de premier rang. Cet enseignant-chercheur entretient un excellent réseau de collaborateurs, possède une longue expérience des collaborations internationales (projets internationaux Egide, Human Frontier Science Program) et permettra de renforcer notre visibilité internationale.

3) Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet

Nous souhaitons préciser que notre stratégie n'est pas tournée vers le développement de la startup VitamFero. Notre unité a bénéficié de divers contrats académiques régionaux (IFR, APR), nationaux (INRA, ANR, Ministère de la Recherche) ou Européens (REX, FRA); seuls 2 projets sont en partenariat avec VitamFero. Indépendamment de la startup, notre unité travaille sur les nouvelles technologies vaccinales (vaccins sous-unitaires, géniques et vivants recombinants). Elle associe l'étude des bases fondamentales de la vaccination et la possibilité de transférer les connaissances acquises en modèle murin dans d'autres modèles en particulier ovin. De ce fait, cette stratégie n'est ni « opportuniste », ni « tout azimut », ni de type « fuite en avant » mais claire et raisonnée.

De plus, depuis 2006, notre Unité est non seulement engagée dans l'organisation du parcours professionnalisant du Master 2 « ICMV », mais elle en est surtout promotrice et responsable. Pour le prochain contrat de formation, elle devient désormais directrice et organisatrice de l'ensemble de la Spécialité « ICMV » comprenant 3 parcours de Master 2 dont un nouveau parcours justifié par

l'obtention du LABEX MablImprove. Après retour de l'évaluation AERES, la spécialité ICMV a reçu la Note A.

Pôle Activités Transversales

Equipe E14 « Génétique et Physiopathologie des EST animales (GPEST) »

Notre équipe a lu attentivement les observations faites par la Commission sur son bilan. Notre équipe de recherche étant dissoute pour se consacrer à des activités transversales, nous comprenons tout à fait que la commission n'ait pas pu approfondir un bilan que nous avons rédigé de façon très factuelle.

Le texte du « rapport préliminaire » met en valeur la coordination du projet NADIR assumée par le responsable d'équipe et nous l'en remercions. Nous croyons en effet que ce projet Européen est important pour le rayonnement de l'UMR ISP et son insertion Européenne. Trois remarques de la commission ont toutefois suscité de notre part les commentaires suivants :

1. L'appréciation est sans objet sur l'équipe E14 qui a été dissoute. Toutefois, les membres restants de l'ex-équipe E14 et notamment son directeur ont beaucoup participé à l'émergence et beaucoup interagi avec la PFIE.

L'équipe souhaite également souligner son activité importante pour le collectif de IASP :

- Création et fonctionnement de l'atelier d'imagerie *in vivo* et financement par IBiSA d'une nouvelle gamma caméra tomographique associée à un scanner X
- Création et fonctionnement d'un laboratoire commun d'histologie et d'immunohistochimie financé par l'INRA et la région Centre
- Acquisition d'Isolateurs pour l'expérimentation sur Influenza grâce à un financement IBiSA
- Mise en place et direction jusqu'en 2008 par F. Lantier de l'IFR136 « agents transmissibles et infectiologie ».

Notre activité transversale n'est donc pas limitée aux activités de la PFIE mais concerne directement l'ensemble du collectif PSAT (Pôle santé animal de Tours) et l'INRA.

2. « L'équipe a une seule conférence sur invitation dans un congrès international. »

2 bis. « Le document ne mentionne pas de valorisation des travaux. En revanche, les résultats sur la transmissibilité des EST entre différentes espèces par différentes routes sont clairement importantes pour aider à la prise de décision en matière de protection contre les zoonoses et peuvent aussi avoir des conséquences socio-économiques importantes ».

Notre activité de recherche sur la pathogénie de l'ESB chez les petits ruminants s'appuyait sur nos possibilités d'expérimentations en milieu confiné de niveau 3 dont nous étions les seuls à disposer. Cette tâche de longue haleine nous a permis d'obtenir des résultats originaux ayant des retombées importantes au plan de la gestion sanitaire des troupeaux et des mesures de précaution à mettre en place. Ces expérimentations sur l'ESB ont en outre généré des échantillons importants pour les expérimentations des nombreuses équipes européennes auxquelles ils ont été diffusés et l'évaluation par le laboratoire officiel de la CE des tests de diagnostic. Outre les communications aux congrès (dont de nombreuses communications orales sélectionnées) notées par la commission AERES, nos résultats ont aussi fait l'objet de communications dans le cadre des contrats Européens indiqués dans le texte ainsi qu'à la commission Européenne et aux Ministères (notamment britannique).

3. « L'équipe ne mentionne pas avoir accueilli de stagiaire, d'étudiant en thèse ni de post-doctorant. Elle semble juste avoir participé à l'encadrement d'un Thésard en collaboration (inactivation de la TSE). »

Nous tenons à mentionner que deux thèses soutenues en 2009 ont été co-encadrées par S. Bernard (ex membre de E14 ayant fait valoir ses droits à la retraite) et F. Lantier. D'autre part, Céline Barc en CDD dans notre équipe durant 3 ans y a soutenu un M2 pro (Université de Tours) en 2008 puis a été intégrée à l'INRA (succès au concours IE) pour diriger l'imagerie par scintigraphie.

Nous avons volontairement limité les stagiaires de courte durée ces dernières années en raison du risque mortel de transmission de l'ESB à l'homme. La manipulation de cet agent n'a été confiée qu'à des stagiaires de niveau «au moins M2» motivés par la recherche. La décision de notre hiérarchie d'abandonner la recherche sur les prions à Tours et de dissoudre notre équipe ne nous a pas permis le recrutement de stagiaires de ce niveau en 2009 et 2010.