



HAL
open science

MICALIS - Microbiologie de l'alimentation au service de la santé

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. MICALIS - Microbiologie de l'alimentation au service de la santé. 2014, AgroParisTech - Institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement, Institut national de la recherche agronomique - INRA. hceres-02033106

HAL Id: hceres-02033106

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02033106>

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

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Microbiologie de l'Alimentation au service de la Santé
MICALIS

sous tutelle des

établissements et organismes :

AgroParisTech – Institut des Sciences et Industries du
Vivant et de l'Environnement

Institut National de la Recherche Agronomique - INRA

Janvier 2014



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

Section des Unités de recherche

Pour l'AERES, en vertu du décret du 3 novembre 2006¹,

- M. Didier HOUSSIN, président
- M. Pierre GLAUDES, directeur de la section des unités de recherche

Au nom du comité d'experts,

- M. Philippe NORMAND, président du comité

¹ Le président de l'AERES « signe [...], les rapports d'évaluation, [...] contresignés pour chaque section par le directeur concerné » (Article 9, alinea 3 du décret n°2006-1334 du 3 novembre 2006, modifié).



Rapport d'évaluation

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous.

Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité.

| | |
|---|--|
| Nom de l'unité : | Microbiologie de l'Alimentation au service de la Santé |
| Acronyme de l'unité : | MICALIS |
| Label demandé : | UMR |
| N° actuel : | 1319 |
| Nom du directeur (2013-2014) : | M. Stéphane AYMERICH |
| Nom du porteur de projet (2015-2019) : | M. Stéphane AYMERICH |

Membres du comité d'experts

Président : M. Philippe NORMAND, CNRS/Université Lyon1

Experts :

M. George BARBIER, Université de Bretagne Occidentale, Brest

M. Sylvain BELLIER, ENVA, Maisons Alfort (représentant du CNECA)

M. Ivo G. BONECA, Institut Pasteur, Paris

M. Jean-Michel CAMADRO, Institut Jacques Monod, Université Paris Diderot

M^{me} Christine GASPIN, INRA Castanet Tolosan

M^{me} Corine GRANGETTE, Institut Pasteur de Lille

M. Bernard JORIS, Université de Liège, Belgique

M^{me} Sophie LAYE, INRA, Bordeaux

M. Ivan MATIC, INSERM Paris (représentant de la CSS INRA)

M. Nemo PEETERS, INRA, Toulouse

M. Pierre PEYRET, Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand

M^{me} Christine ROQUES, Université Paul Sabatier, Toulouse

M. Thierry VERNET, CEA Grenoble



Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Jean-Loup NOTTEGHEM

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Jean DALLONGEVILLE, INRA

M. Cyril KAO (directeur de l'École Doctorale n° 435)

M^{me} Sylvie LORTAL, INRA

M. Daniel TOME, AgroParisTech



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

L'institut Micalis, créé le 1^{er} janvier 2010 est le résultat d'une série de réorganisations commencée en 2004, avec l'objectif déclaré par les départements MICA et AlimH de l'INRA, d'une réduction du nombre d'unités et d'une augmentation de leur portée thématique. Des consultations engagées avec des scientifiques des deux centres de l'INRA en grande région parisienne, celui de Versailles-Grignon et l'autre situé à Jouy-en-Josas, ont entraîné une fusion initiale de huit unités INRA distinctes ayant des tailles différentes allant de 4 à 24 chercheurs/enseignants permanents. Ces huit unités sont situées sur quatre sites, à Jouy-en-Josas, à Thiverval-Grignon, à La Minière et à Massy, réparties dans 9 immeubles. Six autres unités ont également été impliquées dans le projet (deux de l'Institut Pasteur, deux unités de l'INRA MIG et MIAj de la division « Mathématiques et Informatique Appliquée » (MIA) situé à Jouy-en-Josas, l'unité EMDS de la faculté de pharmacie de l'Université Paris-Sud, l'équipe "microbiologie" de l'unité de l'INRA et AgroParisTech GMPA). L'unité Micalis actuelle comprend donc 3 départements, 21 équipes, avec 87 scientifiques permanents (ETP) et 124,5 techniciens (ETP), tous travaillent sur différents aspects de la microbiologie alimentaire au sens large. Ces équipes et ces scientifiques sont dans un processus continu de déplacement pour occuper un nouveau bâtiment en fin de construction sur le campus de Jouy-en-Josas et aussi dans une dynamique continue de création/fermeture d'équipes. Cette opération est une des plus grosses effectuées par l'INRA ces dernières années ; elle a fait l'objet d'un contrat CPER avec la Région Île-de-France pour un montant total supérieur à 16M€, une autre tranche de 3M€ devant être financée par l'INRA pour finaliser le projet.

Équipe de direction

Le directeur actuel de Micalis et futur directeur est M. Stéphane AYMERICH (INRA).

Il est assisté d'un collège de direction dans lequel siègent en plus du Directeur d'Unité (DU), 3 directeurs adjoints, chargés chacun, de la responsabilité d'un des trois pôles thématiques, de la gestion et des ressources humaines.

Nomenclature AERES :

Principal : SVE Sciences du vivant et environnement

Secondaires : SVE1_LS2 Génétique, génomique, bioinformatique

SVE1_LS6 Immunologie, microbiologie, virologie, parasitologie

SVE1_LS5 Neurosciences

SVE2_LS9 Biotechnologies, sciences environnementales, biologie synthétique, agronomie

SVE1_LS1 Biologie moléculaire et structurale, biochimie

SVE1_LS4 Physiologie, physiopathologie, biologie systémique médicale

SVE2_LS3 Biologie cellulaire et biologie du développement végétal

Effectifs de l'unité

| Effectifs de l'unité | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 9 | 8 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 84 | 85 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) (IR, IE, AI TR et AT) | 132 | 135 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants et assimilés = CDD IR ou CR, visiteurs etc.) mais PAS les Doctorants | 39 | 39 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) - donc contractuels « d'appui » technique et admin mais PAS les Doctorants (qui sont dans le tableau ci-après) ni les autres étudiants et stagiaires | 10 | 10 |
| TOTAL N1 à N6 | 274 | 277 |

| Effectifs de l'unité | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 48 | |
| Thèses soutenues (entre 2008 et juin 2013) | 83 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité (entre 2008 et 30 juin 2013) | 64 | |
| Nombre d'HDR soutenues (entre 2008 et juin 2013) | 13 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 55 | 59 |

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

L'unité Micalis est à la pointe de la recherche fondamentale sur la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans les interactions intervenant dans le dialogue entre l'hôte (animaux y compris l'homme) et les micro-organismes intestinaux dans une perspective intégrative de biologie des systèmes. Les projets de Micalis visent :

(I) à développer la biologie cellulaire incluant l'identification des facteurs microbiens impliqués dans les interactions, la compréhension des mécanismes d'action et les réponses déclenchées chez l'hôte ;



(II) à développer la métagénomique pour décrire les écosystèmes microbiens dans les aliments et le tube digestif ainsi que leurs variations, mais aussi pour aller vers l'analyse fonctionnelle de ces écosystèmes en interaction avec l'homme ;

(III) à développer des systèmes de (micro) biologie en vue de contribuer à une connaissance intégrée du fonctionnement de la cellule et à utiliser ces résultats et ces outils pour développer des projets d'ingénierie cellulaire efficaces.

Dans l'ensemble, l'unité Micalis a une forte expertise, internationalement reconnue dans les interactions hôtes-micro-organismes, avec des équipes très actives et productives. Son créneau scientifique sur les modèles choisis et l'approche intégrative est sans équivalent en France. Il y a par ailleurs très peu de structures identiques au niveau international capables de créer de telles synergies.

Le succès de l'opération de regroupement peut s'apprécier, par la productivité scientifique remarquable de l'unité tant en nombre qu'en qualité des articles publiés, par l'écho important des découvertes relayées dans la presse grand-public mais aussi par le nombre important de contrats de recherche nationaux, internationaux dont des contrats avec le secteur privé. Il s'agit donc d'une unité remarquable à plusieurs points de vue, qui a su se positionner parmi les leaders internationaux dans les thèmes abordés.

Points forts et possibilités liées au contexte

- l'unité a une histoire et une expérience qui lui permettent d'aborder les problèmes d'écologie du microbiote intestinal et des aliments avec des stratégies innovantes et des outils particulièrement bien adaptés ;

- elle a une situation géographique et administrative qui permet à ses chercheurs d'interagir de façon efficace. La structuration des 21 équipes regroupées en trois pôles devrait permettre de maintenir la cohésion de l'ensemble ;

- elle a su faire émerger des équipes autour de thèmes nouveaux avec de jeunes chercheurs. Elle a su en particulier faire venir une scientifique de l'Institut Pasteur qui va démarrer une équipe et une thématique nouvelle. L'unité a aussi su prendre des décisions conduisant à l'arrêt de certaines équipes ou plate-forme tout en trouvant de nouvelles solutions dans le cadre de la gestion du personnel ;

- son histoire et ses compétences lui permettent d'avoir une productivité excellente en termes de nombre d'articles mais surtout un accès aux meilleures revues généralistes ou spécialisées. L'analyse réalisée par l'unité elle-même est à cet égard très parlante, puisque celle-ci fait ressortir 784 articles entre 2008 et juin 2013 avec une augmentation du nombre, et surtout de la visibilité des revues (référentiel INRA) et du facteur d'impact ;

- l'unité a aussi un rayonnement très fort qui peut s'apprécier par le nombre croissant de contrats ANR (58 pour la période), de contrats européens (20 pour la période) dont beaucoup impliquaient des industriels, de congrès organisés par les membres de l'unité ou bien les invitations (200 pour la période), ou plus simplement par le fait que 20 chercheurs ont demandé à rejoindre l'unité pendant que 7 seulement la quittaient ;

- elle a des relations privilégiées avec des industriels qui lui apportent des ressources financières conséquentes, des débouchés pour ses diplômés et un ancrage dans des thématiques appliquées ;

- elle a su faire émerger deux jeunes entreprises (start-up), Aba puis Enterome, cette dernière ayant des relations privilégiées avec la plate-forme Metagenopolis (MGP).

MGP, administrativement indépendante de Micalis, est un démonstrateur pré-industriel financé dans le cadre des Investissements d'Avenir (19 M€ de 2012 à 2019). Les porteurs en sont Micalis (INRA), IHU ICAN (Institut de Cardiométabolisme et Nutrition) hébergé par la Pitié Salpêtrière et géré par l'Université Pierre et Marie Curie et l'Université Catholique de Lyon. Dix membres de Micalis (8,5 ETP) sont impliqués dans le fonctionnement de cette entité. En tant qu'unité de service, cette structure propose d'appliquer la métagénomique quantitative et fonctionnelle dans le cadre d'explorations de microbiomes (humain et animaux) en relation avec la santé et le bien être.

L'unité Micalis a su trouver les compétences en bioinformatique nécessaires au développement et au rayonnement de ses projets à travers des collaborations institutionnelles externes, mais aussi grâce à l'expertise de plusieurs de ses équipes tout en renforçant son potentiel avec plusieurs recrutements ces dernières années.



La présence sur le site de Jouy-en-Josas de l'unité MIG et de la plateforme Migale constitue un atout qui est actuellement bien exploité par plusieurs équipes de l'unité.

Points faibles et risques liés au contexte

- l'unité Micalis est énorme avec 21 équipes, et environ 350 personnes dont 225 permanents, 5 plates-formes. Garder la cohésion d'un tel ensemble est un défi qui impose un important travail de la direction et des animateurs. Ce travail repose sur l'animation, la communication, le dialogue, la personnalité des responsables, d'unité, de chaque pôle et de chaque équipe ;

- une structure en TGU amène une émulation favorisant les interactions qui est considérée positive mais qui peut aussi amener un sentiment de perte de repères au sein des différents niveaux de structuration. Un suivi particulièrement attentif de la gestion des ressources humaines est nécessaire ;

- les approches menées à Micalis sont à la pointe de la recherche notamment en termes de techniques utilisées et d'équipement. Les approches évoluent cependant rapidement et il importe d'avoir une veille technologique soutenue pour maintenir ce positionnement d'excellence et intégrer en temps réel les évolutions et ainsi faire face à une obsolescence dans certains cas très rapide ;

- MICALIS a un grand nombre de contrats dont les montants peuvent fortement fluctuer d'une année sur l'autre (4,2 ; 5,9 ; 4,8 M€ sur les trois dernières années) nettement plus que les financements de base (1,3 ; 1,3 ; 1,3M€/an). Cette situation est inhérente à la très forte compétitivité des appels d'offres ainsi qu'aux évolutions des montants et des modes de financement alloués à la recherche. Une vigilance particulière dans la recherche de sources variées de financements devrait permettre d'éviter de trop fortes fluctuations pouvant remettre en cause certaines actions stratégiques ;

- l'enseignement n'était pas, jusqu'à maintenant, au centre des préoccupations des membres de l'unité, ce qui pourrait changer avec la création de l'Université Paris-Saclay, constituant un vivier conséquent d'étudiants pouvant être attirés vers les équipes de recherche de l'unité ;

- la réflexion stratégique sur les investissements nécessaires en bioinformatique, en physiologie et en immunologie ne semble pas aboutie ;

- étant donné la forte compétition internationale dans le domaine du microbiote intestinal humain et de la métagénomique au sens large, le développement de modèles fonctionnels appropriés et originaux apparaît très important ;

- les projets de développement de base de données ne sont pas toujours soutenus par une communauté de biologistes permettant de les porter au meilleur niveau ;

- l'articulation entre les développements en bioinformatique engagés par les équipes (e.g. BAC) et ceux de MGP n'est pas claire ;

- les besoins affichés en bioinformatique des équipes sont importants et diversifiés et supposent la définition d'une politique stratégique d'unité pour coordonner et mutualiser les développements dans ce domaine.

Recommandations

- l'unité doit prêter attention à la cohésion thématique et humaine ;

- les besoins récurrents importants en bioinformatique mis en avant tout au long des présentations suggèrent l'importance de poursuivre voire renforcer les collaborations engagées avec l'unité MIG. La formation des personnels dans ce domaine de la bioinformatique doit également être amplifiée. Il sera tout aussi important de consolider la réflexion sur la mise en place d'une stratégie claire et communiquée établissant un équilibre entre prise en charge des développements et mise en place de collaborations. Cette stratégie pourrait s'articuler dans l'unité dans un cadre mutualisé à définir en considérant :



1. les ambitions des équipes et de l'unité sur les développements informatiques de logiciels et de ressources à engager dans le cadre du projet global d'unité ;

2. les forces et les compétences nécessaires à la satisfaction des ambitions, au regard des possibilités de recrutements, de l'existant dans l'environnement INRA local et national, et des collaborations à établir en externe ;

- la création d'un comité scientifique avec des membres extérieurs est souhaitable pour enrichir la réflexion sur les stratégies scientifiques de Micalis et élargir le champ des réflexions stratégiques ;

- l'unité devrait aussi conduire une réflexion stratégique en matière d'innovation et de transfert de façon à structurer plus fortement son action en matière de collaboration avec les acteurs socio-économiques (entreprises, hôpitaux, associations, etc.), y compris l'accueil de personnel de ces partenaires à Jouy, et de création d'entreprises issues de ses recherches ou liée à ses travaux et technologies. L'identification d'un responsable des questions de valorisation au sein de Micalis devrait être envisagée ;

- l'unité doit veiller à maintenir les forces sur la partie biofilm et biocontamination et de façon générale à accompagner les jeunes équipes et thèmes nouveaux. Il apparaît important de favoriser les interactions des équipes partageant des modèles communs ;

- l'unité pourrait réfléchir à mieux structurer leurs relations avec l'industrie et la valorisation.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'unité Micalis dans son ensemble a une très forte productivité qui peut être appréciée en termes de nombre d'articles, du niveau des revues choisies, du nombre de contrats de recherche, du montant de ces contrats. Avec 784 articles en 5 ans pour 87 chercheurs (ETP) et surtout un IF moyen d'environ 5 avec 6 publications dans Nature, 3 dans Science et 17 dans PNAS, l'unité est clairement parmi les toutes meilleures de France.

L'unité a effectué des ruptures aussi bien techniques que théoriques comme le lien entre le microbiote intestinal et la santé humaine, l'impact d'aliments sur différentes physiopathologies, la démonstration d'une compétence naturelle pour améliorer les souches lactiques, la démonstration de l'inefficacité de l'utilisation de la synthèse des acides gras comme cible dans la recherche de nouveaux antibiotiques, l'utilisation de souches de bacilles synthétisant des autolysines pour éliminer les biofilms, la démonstration du rôle de la protéine MreB chez *Bacillus* distinct de celui de l'actine, la description de la réponse adaptative de *Bacillus* aux changements de régime nutritif.

Il y a déjà eu 2354 citations des publications ayant « Micalis » dans leur adresse, avec une forte progression temporelle (309 en 2011, 1319 en 2013), celles-ci portant sur les publications-phares (91 sur *Processive movement of MreB*, Science 2011 ; 77 sur *Condition-dependent transcriptome*, Science 2012 ; 77 sur *Genomic analysis of Sclerotinia* Plos Genetics 2011 ; 64 sur *Microbial dysbiosis in colorectal cancer*, Plos One 2012).

L'unité dans son ensemble, de même que ses équipes ont une ouverture internationale importante qui peut être appréciée par le nombre et l'importance des collaborations et des contrats par exemple européens (1300 k€/an soit environ un quart des ressources contractuelles), l'organisation (9) ou de nombreuses invitations (200) à des congrès internationaux, des co-publications avec des collègues non-français ou bien la venue de nombreux stagiaires post-doctoraux étrangers (40 % de la centaine accueillie chaque année).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'unité Micalis dans son ensemble a un très fort rayonnement appréciable par le nombre de post-doctorants et de doctorants, ou encore de contrats de recherche. Les chercheurs de l'unité ont par exemple obtenu 25 contrats européens, dont 9 comme coordinateurs et 4 dont le montant total a dépassé les 10 millions d'€. Ils ont aussi organisé de nombreux congrès internationaux.

Le nombre de scientifiques qui ont souhaité rejoindre l'unité depuis sa constitution est de 20 en même temps que 7 la quittaient.

Trois jeunes chercheurs de l'unité Micalis ont reçu des distinctions scientifiques prestigieuses au cours de la période 2008-2013: le prix «INRA Laurier Jeune chercheur» (un récipiendaire par année) en 2010, le prix «EMBO - Young Investigator» en 2011, et le prix «Young gastroenterologist Rising star» par l'UEG (United European Gastroenterology, 10 par année) en 2013.

Notons que l'INRA apparaît en première position sur Web of Science dans le cadre de recherches associant « Gut » et « Metagenomic »

Les membres de l'unité Micalis dirigent la collection STAA (science and food technology) du groupe Lavoisier. Les membres de l'unité sont par ailleurs membres de nombreux comités éditoriaux dont certains sont ceux des revues les plus prestigieuses des domaines couverts : *Mol Microbiol*, *PLoS ONE*, *BMC Microbiol*, *BMC Res Notes*, *J Mol Microbiol Biotechnol*, *J Psychiatry*, *Mind and Brain*, *The Scientific World Journal*, *IRBM*, *Biofutur*, *IAA*, *The Journal of Psychiatry*.

Les membres de l'unité ont effectué de nombreuses missions et/ou expertises pour différents organismes comme l'ANSES, l'ANR, l'AERES, le HCB (Haut Conseil des Biotechnologies) responsable de la revue des projets impliquant les organismes génétiquement modifiés.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'unité Micalis entretient des relations suivies avec le monde industriel avec sur la période d'évaluation 51 contrats industriels dans les domaines agro-alimentaire, pharmaceutique, chimie et le secteur de l'énergie. Il y a eu aussi 20 brevets déposés sur la durée de la contractualisation ainsi que deux licences d'utilisation et des droits versés de 300k€ pour l'INRA et 55k€ pour l'unité.

Vingt-six communiqués de presse ont été diffusés, la plupart à l'occasion de publications dans les revues phares (Nature, PNAS), mais aussi à l'occasion de colloques à haute visibilité (Metahit) ou de la pose de la première pierre de Micalis en septembre 2011.

La création d'un incubateur (ABA) a conduit à une start up (Enterome, 7,5 M€ levés à ce jour), qui est le partenaire principal du démonstrateur préindustriel MétaGénoPolis qui a obtenu 19 M€ d'apports ANR/investissement d'Avenir sur 8 ans conditionnés au apports du même montant par les partenaires privés sur la même période.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'unité

L'unité Micalis comprend 21 équipes et dispose actuellement de 5 plates-formes, chacune dirigée par un scientifique. La direction de Micalis repose sur un conseil de direction qui fonctionne au consensus (6 membres, 17 réunions/an), d'un conseil des responsables d'équipes (8 réunions/an), d'un conseil d'unité (10 nommés, 12 élus, 4-5 réunions/an), ainsi que d'assemblées générales de l'unité (deux fois par an). Pour le prochain contrat, le directeur proposé, la structure et l'organisation ont été approuvés par l'ensemble des membres du conseil du collège des responsables d'équipes et par le conseil d'unité.

Les trois départements (Pôle Risque, Pôle Ecosystèmes, Pôle Systèmes) qui regroupent respectivement 9 équipes (Risque : B2HM, Parois, PhyGeBac, Vif, GME, MicrobAdapt, ComBac, phages, CPE), 8 équipes (Ecosystèmes : ExSel, Flec, AMERICA, FlNE, AMIPEM, ProbiHote, lfe, Bac) et 4 équipes (Systèmes : RG2B, STB, BimLip, IFPC) constituent chacun une instance de direction. Chacun de ces pôles est dirigé par un chef d'équipe et chacun comprend des équipes de Jouy et d'un autre site, ils servent donc aussi à créer du lien et à assurer la cohérence de l'ensemble, surtout pendant la phase de transition vers le regroupement des personnels à Jouy qui est prévu courant 2014.

L'unité Micalis étant une structure nouvelle née de la fusion de plusieurs petites unités, elle est encore en cours de mise en place de ses structures de gestion, mais l'ensemble semble déjà bien fonctionner.

Des journées Doc'Micalis permettent aux étudiants en thèse de Micalis de présenter leurs travaux.

L'unité gère 5 plates-formes (une animalerie axénique Anaxem, une collection de cultures de levures CIRN, un démonstrateur d'analyses métagénomiques quantitatives et fonctionnelles, Metagenopolis, une plateforme de microscopie Mima2 et une plateforme de protéomique Pappso) sachant qu'une plateforme a fermé au cours de la période de contractualisation (Atalis, fabrication de matrice fromagères).

La communication devrait à terme permettre d'explicitier précisément les rôles et fonctions de chaque organe de l'unité tout en renforçant les interactions intra- et inter-pôles.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'unité est rattachée à 4 Écoles Doctorales (ED) qui lui permettent d'avoir des étudiants spécialisés dans trois domaines scientifiques, dont 75 %, soit 18 doctorants sur 48 appartiennent à l'ED n° 435 (ABIES Agriculture, Alimentation, Biologie, Environnement, Santé, dir. Cyril KAO d'AgroParisTech) et les autres provenant des ED n° 426 (Gènes, Génomes, Cellules, dir. Pierre CAPY, Univ Paris Sud), ED n° 394 (Innovations thérapeutiques dir. Marc PALLARDY, Université Paris-Sud) et ED n° 394 (Physiologie et Physiopathologie, dir. Isabelle CREMER, UPMC).

Une majorité des chercheurs de Micalis, soit 55 ont leur HDR. Il y a eu par ailleurs 13 HDR soutenues au cours de la période du contrat précédent.

L'unité accueille en moyenne 15 étudiants de M2 par année ; elle a aussi accueilli 123 doctorants (dont 48 en cours) et 100 chercheurs post-doctoraux.



Les chercheurs participent à l'enseignement au niveau Master en organisant ou en coordonnant les modules « Écologie Microbienne » du Master “Médicaments et autres produits de la Santé” de l'Université Paris-Sud (UPSud), « Alimentation et Santé : qualités nutritionnelles et sensorielles » et « Interrelation tube digestif et flore intestinale » du Master « Biologie intégrative et Physiologie », « Nutrition » de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), l'unité d'enseignement « Nutrition et sécurité alimentaire » du Master « Biologie Intégrative et Moléculaire » de l'Université Versailles Saint-Quentin (UVSQ) pour les étudiants en Médecine, de même que 2 UE du nouveau Master “Synthetic and systems biology” co-habité par les Universités d'Évry, AgroParisTech and Centrale ParisTech. Il y a eu aussi un nombre important de cours donnés dans différentes structures.

Micalis interagit également avec le projet d'Université-Saclay qui regroupera un fort potentiel scientifique tant en terme de formation que de recherche. De façon générale, une plus forte implication dans les actions d'enseignement permettra à Micalis d'accroître son attractivité en direction des étudiants.

L'unité comporte peu d'enseignants chercheurs, cela peut constituer une faiblesse en termes de lien avec les étudiants.

L'unité a coordonné 2 réseaux ITN Marie Curie (12 + 18 étudiants) avec organisation de sessions de formation. Ceci est un véritable engagement en faveur de la formation par la recherche avec un haut niveau d'exigence. Cette action a contribué à développer un sentiment identitaire au sein de l'unité.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'unité a rédigé un document de prospective relatif à l'ensemble de l'unité ou à ses composantes (3 pôles). Les orientations pour la prochaine contractualisation sont d'augmenter les synergies entre équipes, de fournir des infrastructures de qualité, de promouvoir le partage des ressources et leur attribution juste et de s'assurer de la conformité des buts poursuivis par les équipes avec les politiques des départements INRA.

Une analyse détaillée des forces et faiblesses (SWOT) fait apparaître comme forces les plates-formes, les interactions, les compétences et la grande visibilité de l'unité.

Les faiblesses affichées sont la dispersion géographique, l'implication chronophage de la direction dans la logistique au détriment de la stratégie scientifique, les difficultés d'analyse de la masse de données acquise, le faible investissement dans l'enseignement.

Les opportunités sont l'émergence du champ de la métagénomique, la proximité d'analystes en bioinformatique, les marges de progression des synergies au sein de Micalis.

Les menaces identifiées sont les limites du financement par l'INRA, les désagréments causés par les déménagements, la baisse de financement par l'ANR, l'hétérogénéité des équipes, la compétition montante dans le champ de la métagénomique, une baisse possible de la capacité d'attirer des chercheurs prometteurs en raison de la compétition croissante et des difficultés prévisibles d'obtention des financements publics.

4 • Analyse équipe par équipe

Équipe 1 : Alimentation, Microbiote et Comportement Alimentaire (AMERICA)

Nom du responsable : M. Mihai COVASA

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 1 | 3 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 2 | 3 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 1 | 1 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | 4 | 7 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | | |
| Thèses soutenues | 2 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 1 | |
| Nombre d'HDR soutenues | | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 1 | 2 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Le travail de l'équipe AMERICA porte sur l'étude des mécanismes impliqués dans la satiété et en particulier :



- 1) les processus de feedback oraux et post-oraux dans l'obésité ;
- 2) le rôle du microbiote dans ces processus.

Ces recherches sont très pertinentes dans le contexte actuel de développement de l'obésité et répondent à des enjeux sociétaux importants. Les modèles utilisés sont originaux (rongeurs sensibles ou résistants au développement de l'obésité face à la consommation de diètes riches ; rongeurs sans microbiote et transplantés stablement avec des microbiotes issus de rongeurs obèses ou maigres, etc.). Peu de laboratoires à l'international possèdent à la fois des compétences en physiologie de la prise alimentaire et celles de microbiologie.

L'ensemble de ces travaux a conduit à la publication de 11 articles d'un IF moyen de 5,24 entre 2009 et 2013 dont 1 Diabetes (IF > 8), 1 FASEB et 1 Int J Obesity (> 5), et 2 Am J Physiol (> 4), 3 revues et 3 chapitres de livre. La production de cette équipe est donc excellente au vu de sa très petite taille (1 chercheur, 2 thésards et 1 post-doc) pour une moyenne de 2,2 ACL/ETP/an. De plus, la nature des journaux visés et le nombre de revues montrent la notoriété et la portée internationale du travail de cette équipe.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le responsable de l'équipe est régulièrement invité à donner des séminaires à l'étranger (autour de 4/an). Les invitations à des congrès sont plus modestes (4 entre 2009-2013). D'importantes interactions existent avec des universités américaines, concrétisées par l'obtention de subventions NIH entre 2009 et 2013 (Washington, Pennsylvania).

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Les recherches menées par l'équipe sur le rôle du microbiote sur le comportement alimentaire sont très originales, pionnières et ont ouvert un front de science, au sein de Micalis majoritairement composé de microbiologiste, mais aussi à l'international. Ainsi, les compétences de cette équipe en physiologie du comportement alimentaire et en métabolisme permettent d'étudier l'influence du microbiote sur le développement de l'obésité, une question d'actualité. De plus, l'identification d'une bactérie *S. salivarius*, en collaboration avec l'équipe BAC, aux propriétés anti-inflammatoires ouvre des perspectives de valorisation et de nouvelles thérapies pour l'obésité. Ces recherches ont fortement été soutenues par l'INRA au cours de la période. Les soutiens financiers pour le développement du projet méritent d'être consolidés au-delà des projets avec les USA.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. Pour cette équipe de petite taille, la formation par la recherche a été limitée à l'encadrement de deux étudiants qui ont soutenu leur thèse.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet présenté est dans la continuité de ce qui a été effectué, il repose sur des compétences présentes dans l'équipe et dans Micalis, en restant dans le domaine de compétences de cette équipe qui a fait preuve de sa capacité à produire des résultats d'excellente qualité. Le projet est cependant ambitieux au regard de la petite taille de l'équipe. L'arrivée prochaine de deux nouveaux chercheurs renforce l'équipe et devrait permettre de redimensionner le projet en conséquence.

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Les recherches menées par AMERICA sur le rôle du microbiote sur le comportement alimentaire et les troubles métaboliques, en particulier sur la régulation des peptides gastriques et de leurs activités sont originales et Micalis offre un environnement unique pour développer ces recherches. La production scientifique est excellente, en particulier au regard de la petite taille de l'équipe, le rayonnement international est très



bon. Le renforcement de l'équipe par l'arrivée de deux CR en 2014 est un atout pour la stabilité de l'équipe et le renforcement des interactions avec les équipes microbiotes.

▪ **Points faibles et risques liés au contexte :**

Un risque de dispersion de forces en développant de nouveaux thèmes sans financements consolidés.

Une concurrence venant des spécialistes du microbiote pour tester les effets de nouvelles bactéries commensales.

Une dilution de la physiologie dans une TGU très performante dans le domaine du microbiote.

Une dilution des compétences dans le développement de projets cliniques sur des thèmes où des équipes très compétitives sont déjà positionnées en France, Belgique et USA.

▪ **Recommendations :**

Le comité d'experts recommande de focaliser sur les thèmes déjà développés en renforçant les aspects mécanistiques et en consolidant les interactions avec les équipes spécialistes du microbiote. Une réflexion pourrait être menée pour se rapprocher de l'équipe AMIPEM, qui travaille sur les effets du microbiote sur le métabolisme pour une synergie et une reconnaissance internationale accrue. Une réflexion sur la stratégie de financements, tant académiques que privés, devra être menée rapidement pour consolider le projet.



Équipe 2 : Alimentation, Microbiote, Pathologies Encéphaliques et Métaboliques (AMIPEM)

Nom du responsable : M. Philippe GERARD

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 4 | 4 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 4 | 3 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | | 2 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | 8 | 9 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 4 | |
| Thèses soutenues | 3 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 1 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 1 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 4 | 4 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe AMIPEM travaille sur l'interaction microbiote-alimentation et son implication dans les pathologies métaboliques (obésité, diabète, pathologies hépatiques) ou psychiatrique. Elle est composée de 4 chercheurs (3,5 ETP) et 4 d'ingénieurs (2,8 ETP).

Le contexte est favorable, avec la progression constante des maladies métaboliques et les découvertes sur le rôle du microbiote. Par ailleurs, la période néonatale coïncide avec le développement cérébral et



l'implantation du microbiote. L'équipe a mis en évidence l'importance du microbiote dans la genèse de composés neurotoxiques, qui pourraient influencer le développement des troubles de type anxieux et dépressifs. L'équipe explore ainsi la voie des oxindoles, dérivés neurotoxiques produits par certaines bactéries.

L'ouverture nationale est vérifiée, avec l'arrivée en 2012 de deux chercheurs du CNRS pour développer la thématique microbiote/comportement émotionnel. Il s'agit d'une stratégie de renforcement d'une problématique nouvelle, qui en assure sa faisabilité. On note également l'arrivée de 2 IR INRA venant étoffer l'équipe.

La thématique sur les maladies métaboliques est bien établie, et des collaborations avec des cliniciens permettent l'étude du microbiote de patients humains. Par ailleurs l'utilisation du modèle souris permet de valider des hypothèses sur la contribution du microbiote intestinal dans la susceptibilité au développement de pathologies métaboliques. L'équipe a ainsi démontré le rôle du microbiote dans le développement de la stéatose hépatique (Gut, 2012).

L'équipe a publié 36 articles depuis 2008 (IF moyen : 4,3), dont 9 revues, ainsi que 6 chapitres d'ouvrage. Les publications sont de qualité (Gut, Obese Rev., BMC Biol., Addiction Biology, FASEB J., Environ. Microbiol., Cell Mol. Life Sci.) et elle traduisent une forte implication à des travaux collaboratifs, parfois de dimension internationale. La synergie avec les 2 chercheurs entrants se vérifie par un IF moyen qui augmente en 2013 (5,4) avec une moyenne de 2,6 ACL/ETP/an.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe a de fortes relations avec des laboratoires nationaux (INSERM) et internationaux, et est impliquée dans le pilotage de 11 contrats académiques, dont 2 en coordination (un ANR de 102 k€). Le contrat le plus important (389 k€, 2013-2015) est un projet international financé par la Shanghai Jiao Tong University. Les autres contrats apportent des financements plus faibles. En complément, il existe 5 contrats industriels sur la même période, avec des financements avoisinant 200 k€.

Les membres d'AMIPEM ont participé à l'évaluation de propositions de projet de recherche pour différentes agences de financement nationales et internationales, ont été rapporteurs de publications pour des journaux internationaux et ont répondu positivement à l'invitation à écrire un article de synthèse pour une revue internationale, et 6 chapitres de livre. De plus, le responsable de l'équipe est membre du comité éditorial d'une revue internationale. Les travaux de recherche ont été diffusés à 8 conférences comme invité sélectionné dans des congrès internationaux pour communications orales.

L'un des chercheurs de l'équipe est aussi responsable de l'animalerie axénique (ANAXEM), l'une des meilleures en France, qui accueille des projets locaux, nationaux et internationaux. L'originalité d'ANAXEM est d'avoir su développer des moyens et des compétences pour des études comportementales sur l'animal axénique.

Enfin, depuis 2012 AMIPEM a été renforcée par l'arrivée de deux chercheurs CNRS, spécialistes de haut niveau en neurosciences.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Un chercheur d'AMIPEM est membre du comité d'éthique local. Le responsable de l'équipe a fortement contribué à la communication grand public (conférence de presse, programme TV, expositions, articles dans la presse scientifique générale). Des liens sont établis avec des cliniciens pour développer une recherche translationnelle.

Enfin, les contrats industriels impliquent des acteurs économiques majeurs (Interprofession laitière).

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. L'équipe a accueilli 12 étudiants (master et doctorat), et 1 post-doc dont environ la moitié d'étrangers, elle encadre actuellement 4 doctorants, 3 autres ont présentés leur thèse au cours dernier mandat.



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet proposé s'appuie sur les excellents résultats obtenus au quadriennal précédent. Le renforcement en neurobiologie permettra le développement de ces recherches. Les collaborations établies sont pertinentes au regard des objectifs proposés. Elles pourront s'appuyer sur les réseaux existants au sein de l'INRA, et en dehors.

Le développement d'une recherche translationnelle paraît bien engagé, en particulier sur l'axe microbiote-métabolisme du cholestérol et ses conséquences sur l'athérosclérose. En revanche, la recherche translationnelle dans le domaine de la psychiatrie semble un peu prématurée. Cependant, la collaboration avec l'Université de Reading pour l'analyse métabolomique du cerveau de souris axéniques par comparaison avec des souris conventionnelles est un excellent préalable pour identifier les effets du microbiote intestinal sur le fonctionnement du cerveau, et ainsi développer les axes futurs d'une recherche translationnelle dans le domaine des neurosciences.

Il est à noter l'absence de perspectives pour la recherche de nouveaux contrats industriels (les derniers se sont arrêtés en 2012).

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

AMIPEM a une excellente reconnaissance internationale et un taux et une qualité des publications élevée ;

L'étude de la contribution du microbiote à des pathologies humaines, métaboliques ou psychiatriques, est une orientation scientifique très pertinente, compte-tenu de la forte prévalence des maladies concernées, et des preuves de concept existantes.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

Absence de nouvelles perspectives concernant des contrats industriels, dans un contexte global de réduction budgétaire ;

Le volet sur les maladies métaboliques est porté par un seul chercheur qui s'avère être le responsable d'équipe.

▪ *Recommandations :*

Favoriser le renforcement du volet métabolique. Les compétences en physiologie de l'équipe AMERICA, dont la thématique scientifique est par ailleurs proche, devraient venir appuyer l'expertise et les projets de l'équipe AMIPEM ;

Etant donné l'accroissement des risques liés aux baisses prévues des financements sur projet, explorer les possibilités de collaborations et contrats avec l'industrie. Le projet sur la contribution du microbiote au métabolisme du cholestérol devrait constituer un levier important pour y parvenir.



Équipe 3 : Bioadhésion Biofilms et Hygiène des Matériaux (B2HM)

Nom du responsable : M. Romain BRIANDET

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 3 | 3 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 2 | 2 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 9 | 9 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 4 | 4 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 1 | 1 |
| TOTAL N1 à N6 | 19 | 19 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 2 | |
| Thèses soutenues | 8 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 5 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 2 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 3 | 3 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les travaux de recherche de l'équipe B2HM s'inscrivent dans le domaine de la microbiologie en sécurité alimentaire. La thématique concerne la contamination des surfaces en termes d'adhésion et de formation des biofilms. L'approche choisie et aboutie est multidisciplinaire, conduisant durant la période à la constitution de 4 axes :

- bioadhésion : il s'agit d'une approche dynamique qui focalise sur les interactions bactéries / surface. L'originalité du travail repose sur la recherche et la caractérisation de déterminants cellulaires, mais également



en liaison avec les surfaces. Le rôle des propriétés visco-élastiques et l'organisation à l'échelle moléculaire de ces substrats a été abordé et démontré, conduisant à des propositions de développement à visée préventive ;

- dynamique 3D de la structure biofilm : les développements de cet axe correspondent à la mise en jeu de technologies innovantes dans le domaine (CLSM) pour des analyses 3D et 4D qui ont conduit à la découverte de sous-populations planctoniques, libres, au sein du biofilm. Ces sous-populations seraient impliquées dans l'intégrité, la dispersion, mais avant tout dans les transferts moléculaires. L'application de la CLSM multi-modale sur biofilms mixtes a également permis d'évaluer l'évolution et l'adaptation des populations ;

- cohésion et effecteurs de désorganisation : il s'agit d'une approche très originale de l'équipe à la fois au niveau du comportement à l'échelle cellulaire et populationnelle. La perte de sensibilité aux antimicrobiens est une problématique majeure à l'échelle biofilm. Les avancées majeures de l'équipe correspondent à l'application de la notion de « swimmers » au sein du biofilm afin de désorganiser celui-ci, ainsi que l'utilisation de populations productrices de facteurs toxiques vis-à-vis de pathogènes potentiels. Ces découvertes majeures ont conduit à un brevet impliquant d'autres équipes de Micalis avec une ANR en cours sur l'évaluation de cette approche curative au niveau industriel ;

- adaptation au stress : les faits les plus marquants sur la période concernent les modifications de la composition de la membrane observées au stade biofilm, notamment en termes d'acides gras, ceux-ci pouvant être d'origine exogène. Cette reprogrammation cellulaire est, au moins en partie, responsable de la perte de sensibilité aux biocides et pourrait constituer une approche originale de la maîtrise des biofilms.

L'ensemble de ces travaux repose sur la coexistence de compétences multidisciplinaires au sein de B2HM (et de Micalis) : microbiologie, physique et physico-chimie, bioinformatique et modélisation. Les stratégies préventives et curatives proposées reposent sur ces approches fondamentales et vont de la fonctionnalisation des surfaces au concept de limitation de la reprogrammation de la composition de la membrane bactérienne observée durant la formation de biofilm.

Les travaux ont donné lieu à 81 publications, avec un impact factor moyen de 3,4. Les revues concernées correspondent aux revues internationales majeures dans le domaine : Biofouling, Applied and Environmental Microbiology, International Journal of Food Microbiology, Molecular Microbiology, et PNAS (facteur d'impact maximal pour l'équipe). Les membres de B2HM ont également participé à la rédaction de 14 chapitres d'ouvrages. Ils ont une moyenne de 6,5 ACL/ETP/an.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Durant la période, B2HM s'est largement impliqué dans le Réseau National Biofilm et dans différents réseaux internationaux portant sur la thématique Biofilm. Des collaborations existent avec les équipes reconnues sur la thématique biocontamination et formation de biofilms, tant au niveau national qu'international, ayant conduit à 14 publications communes. Le rayonnement de l'équipe est démontré par les nombreuses communications nationales et internationales, dont 30 communications orales sur invitation durant les 4 années passées. L'attractivité de B2HM s'est traduite par l'accueil d'un chercheur de l'Université de Madrid durant 3 mois en 2013. Enfin, le prix de l'innovation DUCRAY a récemment été attribué à des travaux impliquant l'équipe et qui portaient sur le rôle des biofilms dans la composante anaérobie des follicules du cuir chevelu. Certains membres de B2HM sont également impliqués dans la parution de STAA (Science and Food Technology - Lavoisier), associés ou invités dans l'édition de IRBM Journal, Biofutur, IAA et J. Mol. Microbiol. Biotechnol. Ils interviennent également en tant que reviewers pour de nombreuses revues scientifiques. Durant la période antérieure, B2HM a été impliqué dans 16 projets nationaux et européens financés, dont 5 en tant que coordinateur et 4 contrats industriels (1 en cours). Actuellement, 5 projets financés sont en cours ou ont été acceptés (2 en tant que coordinateur) avec comme objectif le développement d'une interface collaborative avec Jouy-en-Josas (consortium ALIAS) sur le rôle de la matrice alimentaire et plus largement celui des cellules et tissus de l'hôte. Ceci constitue une nouvelle approche mais qui s'intègre parfaitement dans Micalis. D'ores et déjà, l'intégration de B2HM dans Micalis se traduit par de nombreuses collaborations démontrées par les co-publications (16) et le dépôt d'un brevet. Dans le contexte scientifique, B2HM bénéficie d'une excellente reconnaissance européenne et internationale avec des découvertes majeures : les swimmers (Research highlights dans Nature) et la production de toxines bactériennes par certaines bactéries au sein du biofilm.



Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

B2HM a participé, durant la période à 4 contrats collaboratifs impliquant le secteur industriel, le dépôt d'un brevet et un partenariat actif avec un industriel. Les chercheurs de l'équipe ont été et sont très impliqués au niveau communication vers le grand public. Leur reconnaissance sur les thématiques biocontamination et biofilms est très largement reconnue au plan national, avec une participation très active au Réseau National Biofilm (organisation de réunions, de symposiums), et international ; B2HM a organisé en 2012 le congrès « Biofilm 5 » qui s'est déroulé sur Paris et a permis de regrouper l'ensemble de la communauté oeuvrant dans le domaine. B2HM a mis en place des collaborations avec des partenaires nationaux (Institut Pasteur, Jouy-en-Josas, INRA Lille, INSA Toulouse, Universités d'Orsay, Jussieu, etc.) et internationaux (Universités de Lausanne, de Montréal, de Cardiff, etc.) majeurs sur la thématique Biofilm. Les avancées majeures avec la description des « swimmers » ont permis la création d'une start-up.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. L'équipe a accueilli de nombreux doctorants et post-doctorants étrangers dans le cadre de différents programmes de recherche dont notamment les Marie Curie « Labhealth », un Égide France-Cameroun, un programme avec l'Université de Monastir. Un chercheur de l'équipe participe au comité de l'ED n° 435 (ABIES).

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet à 5 ans de B2HM se situe dans la continuité des axes de recherche mis en place. Il inclut le développement de méthodologies innovantes en termes de caractérisation de l'adhésion bactérienne et de la formation de biofilm (approches 3D et 4D). Les objectifs affichés correspondent à l'étude de l'hétérogénéité des populations et les propriétés locales au sein des biofilms. Cette partie est très bien décrite et définie et est cohérente avec les compétences affichées dans B2HM et Micalis.

Parallèlement, l'importance du substrat (surfaces telles que les matrices alimentaires ou les tissus de l'hôte) conduit à de nouvelles approches et de nouvelles collaborations. L'étude de l'impact des acides gras exogènes des matrices alimentaires sur la reprogrammation de la composition membranaire et de son implication finale sur la persistance de pathogènes est envisagée dans le cadre du Consortium ALIAS, associant l'équipe à la structure de Jouy-en-Josas. L'intégration de 5 agents durant la période, se traduit par un développement significatif de l'équipe et de ses compétences, en cohérence avec les compétences au sein de Micalis et des plates-formes associées. Les perspectives d'évolution paraissent donc optimales.

Conclusion

▪ **Points forts et possibilités liées au contexte :**

B2HM présente une expertise très forte dans le domaine de la biocontamination, de la connaissance fondamentale à la notion de maîtrise (approches préventives et curatives).

La composition de B2HM a également évolué très favorablement durant la période : intégration de 5 agents (3 INRA et 2 AgroParisTech).

B2HM est très bien inscrit dans le réseau scientifique sur les thématiques développées, avec une attractivité et une production scientifique exceptionnelles.

Le transfert des recherches fondamentales vers des applications industrielles majeures constitue un point très fort de B2HM (ANR en cours pour le développement du brevet).

▪ **Points faibles et risques liés au contexte :**

Attention à préserver cette spécificité (biocontamination - biofilm) et ces compétences au sein de Micalis (par rapport à la thématique microbiote humain).



▪ **Recommandations :**

Le projet est en parfaite adéquation avec la taille de l'équipe et les compétences internes à B2HM, à Micalis ou aux plates-formes associées, il faut veiller à maintenir cet équilibre.

Les besoins en bioinformatique et modélisation sont couverts à ce jour, mais doivent faire l'objet d'une réflexion au sein de Micalis. Par ailleurs, Micalis doit porter une attention particulière au maintien des spécificités de B2HM et à sa lisibilité.

Équipe 4 : Bactéries Alimentaires et Commensales (BAC)

Nom du responsable : M. Pierre RENAULT

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 3 | 3 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 3 | 4 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | | |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 1 | 1 |
| TOTAL N1 à N6 | 7 | 8 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 4 | |
| Thèses soutenues | 4 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 2 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 1 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 2 | 3 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Cette équipe a contribué de manière essentielle aux développements informatiques qui restent aujourd'hui stratégiques pour MICALIS et pour l'INRA mais aussi à la découverte de stratégies originales d'adaptations révélant des comportements associatifs et de restructuration de génomes chez les Streptocoques. Une production scientifique très élevée (IF moyen 7,55) avec 28 articles dans des revues d'excellentes renommées dont 5 Nature est à souligner pour une moyenne de 1,7 ACL/ETP/an. Les recherches portent sur :



I) la caractérisation des écosystèmes digestifs (intestin) et fromagers ;

II) l'identification des fonctions bactériennes et des mécanismes moléculaires impliqués dans l'adaptation et l'interaction avec l'hôte. Les bactéries lactiques du lait et les Streptocoques sont utilisés comme espèces d'études.

Les résultats marquant portent sur :

- une contribution au développement de plusieurs outils informatiques permettant l'analyse des données issues du séquençage à haut débit dans un contexte de métagénomique et dans le cadre de plusieurs projets internationaux d'envergure. L'utilisation de ces outils a donné lieu à des publications dans des revues de très fort impact telles que Nature. Ils sont actuellement protégés ;

- une expertise importante sur les Streptocoques (analyse comparative et biodiversité) sur la base d'une population de 160 souches de Streptocoques isolées sur 53 ans, de provenances (lieux, produits) diverses, qui a permis de mettre en évidence des transferts horizontaux et des événements de recombinaison. D'autres souches bactériennes et de champignons ont permis de générer une base de données d'espèces qui est maintenant utilisée pour l'analyse des données de métagénomique ;

- les adaptations de *Streptococcus thermophilus* (environnementales et niches) révèlent des stratégies originales de comportements associatifs et de restructuration de génomes (pertes et gains de fonctions d'évolution récente). Au niveau du microbiote intestinal humain, l'étude du dialogue *Streptococcus salivarius* et de l'hôte A conduit à la mise en évidence de mécanismes impliqués dans l'adhésion et de propriétés anti-inflammatoires (voie NF- κ B, régulateurs globaux transcriptionnels modulés dans un contexte de métabolisme actif de la bactérie et non passif).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Deux scientifiques invités de niveau international ont séjourné dans cette équipe. De nombreuses collaborations sont mentionnées dans Micalis, à l'INRA, au national et à l'international.

L'équipe communique de manière importante dans les congrès au national et à l'international en tant qu'orateurs.

On peut souligner aussi une activité importante d'expertise/évaluation/animation.

On note un nombre important de contrats (6 projets académiques dont 4 ANR, un Anses, un européen, 3 coordonnés).

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Les interactions avec le secteur privé sont remarquables sur la période (5 projets industriels avec 2 bourses CIFRE financés).

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. Quatre doctorants ont été formés par l'équipe, sur la période.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les perspectives s'inscrivent dans la poursuite des études métagénomiques des écosystèmes fromagers et la description du dialogue *Streptococcus salivarius*-hôte.

Le projet intègre l'analyse détaillée de 40 écosystèmes fromagers assurant la reconstruction de 150 génomes de bactéries des systèmes laitiers. La volonté de créer une base de données spécialisée pourrait assurer une plus-value à ce projet. La génomique comparative devrait permettre de révéler des propriétés spécifiques des souches bactériennes laitières. L'aspect fonctionnel sera complété par des approches de métatranscriptomique. D'un point de vue interaction, il sera recherché les adaptations de *Streptococcus*



salivarius au niveau des différentes parties du système digestif (génomique des souches, caractérisation des gènes du commensalisme, description des régulations anti-inflammatoires).

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

- l'expertise bioinformatique en génomique et métagénomique ;
- le nombre remarquable de contrats sur la période ;
- le nombre remarquable de doctorants sur la période ;
- la complémentarité des compétences ;
- les liens forts avec Metagenopolis (MGP).

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

Manque de coordination/partage sur les modèles communs à d'autres équipes de Micalis (Streptocoques en particulier) ;

Manque de clarté sur les développements informatiques propres à cette équipe et ceux de MGP.

▪ *Recommandations :*

Le comité d'experts encourage l'équipe à poursuivre ses développements sur les thématiques présentées dans ses perspectives.

A l'échelle de l'unité le comité d'experts voit l'opportunité de partager les ressources génomiques et les connaissances sur les modèles communs (Streptocoques par exemple).

En ce qui concerne le projet de développement de la base de données sur les ressources métagénomiques des écosystèmes microbiens fromagers, le comité d'experts suggère d'évaluer les forces humaines et la nature des compétences nécessaires au regard de l'ambition visée afin d'assurer au meilleur niveau le développement et le rayonnement futurs de cet outil. Ces développements pourraient aussi être envisagés dans un cadre de projet d'unité (cf point précédent).



Équipe 5 : Biologie intégrative du métabolisme lipidique microbien (BimLip)

Nom du responsable : M. Jean-Marc NICAUD et M^{me} Cécile NEUVEGLISE

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | 1 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 5 | 4 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 3 | 2 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 8 | 5 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 1 | 1 |
| TOTAL N1 à N6 | 17 | 13 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 1 | |
| Thèses soutenues | 4 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 9 | |
| Nombre d'HDR soutenues | | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 2 | 2 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe BimLip résulte de la fusion en 2010 de deux groupes de recherche ayant une excellente notoriété internationale dans le domaine de l'étude du métabolisme des lipides dans les levures oléagineuses pour l'un et de la génomique comparée des levures pour l'autre.

De cette fusion résulte un projet de recherche très original et ambitieux qui vise à optimiser des souches de levure (principalement *Yarrowia lipolytica*, et secondairement *Rhodospiridium toruloides*) pour produire de grandes quantités de lipides ou précurseurs lipidiques facilement transformables en « bio-fuel ». La stratégie



adoptée repose sur des approches de biologie systémique, intégrant non seulement la manipulation expérimentale des flux de carbone dans les différentes souches, mais aussi l'utilisation de nouvelles enzymes découvertes au travers de l'approche de génomique comparée. L'analyse à grande échelle des réponses transcriptionnelles des différentes levures, mais aussi les analyses de protéome et de métabolome permet la construction de modèles mathématiques du métabolisme des lipides, et ainsi la conception de nouvelles souches mieux appropriées au développement du projet.

Les deux co-responsables de BimLip ont un très bon niveau de publications, et l'équipe a produit 39 articles dans des journaux internationaux à comité de lecture, principalement dans des journaux spécialisés dans la microbiologie appliquée et les biotechnologies (impact facteur moyen 3,63, min 1,53, max 8,53), 5 articles de revue, 8 chapitres de livre et a déposé 3 demandes de brevets. Les membres de l'équipe ont une moyenne de 1,7 ACL/ETP/an.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les co-responsables de l'équipe ont été conférenciers invités dans 17 congrès nationaux ou internationaux. Ils ont contribué à l'organisation d'un grand congrès international. Les membres de l'équipe ont une activité régulière, et importante, d'experts auprès d'instances d'évaluation nationales et internationales.

L'activité de génomique comparée est valorisée par la mise à disposition de la communauté scientifique internationale d'une ressource web, qui a vocation à prendre le relais de la ressource du consortium "Génolevure". Ceci constitue un outil de visibilité de tout premier plan.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'interaction de l'équipe BimLip avec l'environnement social et économique est très importante. L'objectif des recherches de l'équipe, l'optimisation de lipides utilisables comme source d'énergie (bio-fuel, bio-kérosène) ou comme précurseurs de synthèse de matériaux nouveaux (bio-plastiques) est de toute évidence intimement lié aux problématiques de développement des énergies renouvelables, des énergies « propres » et autres sujets très sensibles et à fort impact sur des choix de société. BimLip a de nombreux partenariats avec le secteur industriel, et contribue de manière importante au transfert de connaissances et de compétences du secteur académique vers le secteur industriel. Plusieurs brevets de l'équipe sont exploités sous licences.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. Sur la période évaluée, l'équipe a encadré 4 doctorants qui ont soutenu leur thèse et un autre est accueilli pour réaliser sa thèse.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet de l'équipe est clairement défini. Il est ambitieux et semble réalisable. Les deux objectifs principaux annoncés, l'analyse toujours plus poussée du métabolisme des lipides chez les levures oléagineuses et le développement de la génomique comparée des levures, reposent sur de solides compétences disponibles au sein de l'équipe. L'intégration des vastes ensembles de données hétérogènes sera pour BimLip, comme pour d'autres équipes, un challenge qui nécessitera l'acquisition de compétences nouvelles, ce qui ne devrait pas poser de problème particulier à l'équipe.

Conclusion

▪ **Points forts et possibilités liées au contexte :**

L'équipe dispose d'une solide expertise dans l'étude de la biologie des levures. Elle est reconnue comme l'une des équipes leader mondial dans l'étude du métabolisme des lipides chez *Yarrowia lipolytica*. Elle est très bien intégrée dans un solide réseau de collaborations nationales et internationales. Elle a de très bons contacts et interactions avec plusieurs partenaires industriels. Elle dispose de moyens financiers et humains très conséquents.



▪ **Points faibles et risques liés au contexte :**

L'un des risques est que l'utilisation des levures oléagineuses comme source de bio-carburant ne trouve pas une place suffisante dans le paysage des sources d'énergie renouvelables, en particulier face au bio-éthanol ou aux autres sources de combustibles carbonés. Le temps imparti pour le démonstrateur industriel (8 ans) semble long mais il risque en fait d'être très court.

La compétition internationale dans le domaine peut devenir très intense.

▪ **Recommandations :**

L'équipe BimLip sera l'une des rares équipes travaillant sur la levure dans Micalis. Il faudra éviter le risque d'isolement et obtenir des garanties pour la pérennisation des ressources (collections de levures, mise en place et maintenance des serveurs web dédiés, etc.).

Les données issues de la génomique comparée des levures apporteront un grand nombre de pistes de travail nouvelles et intéressantes. Il faudra veiller à faire les choix les plus judicieux pour rester focaliser sur les objectifs principaux de l'équipe.

Équipe 6 : Peptides et Communication Bactérienne (ComBac)

Nom du responsable : M^{me} Véronique MONNET

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 4 | 4 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 4 | 4 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 1 | 1 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 1 | 1 |
| TOTAL N1 à N6 | 10 | 10 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | | |
| Thèses soutenues | 7 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 1 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 1 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 3 | 4 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

La recherche menée par l'équipe est focalisée sur l'adaptation et la communication cellulaire de bactéries dans leur environnement. Le modèle d'étude est la bactérie d'intérêt alimentaire, *Streptococcus thermophilus*. Toute une thématique historique de l'équipe sur la conversion d'acides aminés et la production d'arômes a été interrompue avec le départ en 2010 du scientifique coordonnant cette recherche.

Le restant de l'équipe s'est focalisé sur l'identification et le rôle de petits peptides codés par des petites phases de lecture ouverte (ORFs) mal annotées ou ignorées. Grâce à une approche pluridisciplinaire incluant de



la bioinformatique, de la génomique et de la protéomique, l'équipe a mis en évidence l'existence potentielle d'un nombre insoupçonné de petites ORFs. Deux systèmes ont été caractérisés, un assimilé au Quorum Sensing, l'autre non, qui passent par la production et exportation de ces peptides, leur accumulation dans l'environnement et leur régulation des processus cellulaires, notamment, la compétence, phénomène décrit pour la première fois pour *S. thermophilus*. Ces systèmes sont largement répandus chez les streptocoques mais de fonction inconnue et font l'objet de recherches détaillées par l'équipe.

En parallèle, l'équipe s'est intéressée à l'adaptation de *S. thermophilus* au cours de la chaîne alimentaire, soit dans le lait en présence de son partenaire *Lactobacillus delbruekii*, soit dans le tractus gastro-intestinal. Ce travail montre que *S. thermophilus* change de métabolisme en présence de *L. delbruekii* en exploitant les ressources produites par son partenaire et également, en se protégeant des effets néfastes de certains sous-produits métaboliques comme le H₂O₂. Dans le tractus gastro-intestinal, l'équipe a montré que *S. thermophilus* est également capable d'adapter son métabolisme à cette nouvelle niche en activant la glycolyse et la production de lactate qui semble avoir des effets sur la maturation de l'épithélium intestinal de l'hôte.

Les approches concernent la génomique et la post-génomique avec une implication forte de bioinformaticiens et de la plateforme PAPPSO. Le projet inclue la thématique antérieure ainsi que le développement d'inhibiteurs des peptides identifiés. ComBac souligne la nécessité de développer des collaborations au sein de Micalis et vers d'autres partenaires français et/ou européens.

Pendant cette période, l'équipe a produit 35 publications pour une moyenne de 1,4 ACL/ETP/an, une revue, 9 chapitres de livres et un brevet. Toutes les publications sont parues dans les meilleures revues de la spécialité avec un IF moyen de 4,125.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Pendant la période, l'équipe a maintenu une très bonne visibilité avec de nombreuses collaborations internationales (Belgique, Pays Bas, Italie, Corée du Sud, etc) et nationales (internes à Micalis et à l'INRA mais aussi externes) ainsi que de liens forts avec l'industrie agroalimentaire (NIZO, DANISCO, CSK Food Enrichment). L'équipe a participé à 6 projets financés (1 EU, ANR, INRA) dont elle a assuré la coordination pour deux :

- 1) sur la protéomique de petits peptides des streptocoques produits dans la salive ;
- 2) un partenariat public/privé avec deux industriels.

L'équipe a eu un nombre significatif de communications orales (21) en congrès montrant la qualité du travail fourni et a été invitée à 3 conférences en tant que conférencier. La responsable partage son temps entre l'équipe (75 %) et la plateforme PAPPSO (25 %), un instrument essentiel pour l'activité de l'unité Micalis et plus généralement pour l'INRA.

La responsable a une forte activité d'évaluation avec la participation à des jury de thèse et HDR, d'articles pour des journaux internationaux, agences d'évaluation de la Recherche Scientifique pour le Ministère de la Recherche espagnol, ainsi que des comités AERES.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe a produit un brevet en cours de négociation pour une exploitation et de nombreux partenariats avec l'industrie finançant des bourses CIFRE. L'équipe a aussi participé à des activités grand public participant à des portes ouvertes, production de vidéos, présentations orales et édition d'articles généralistes.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. Sur la période évaluée, l'équipe a réussi à attirer de nombreux étudiants en thèse (7) et en Master (3), mais un seul post-doctorant en cinq ans. Aucun doctorant n'est accueilli dans l'équipe actuellement.



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les perspectives à 5 ans sont dans la ligne directe de la recherche menée pendant la période écoulée avec deux volets principaux :

- 1) l'étude fonctionnelle des petits peptides dans la régulation et l'adaptation à l'environnement de *S. thermophilus*, étendue aux streptocoques proches phylogénétiquement (*S. agalactiae*, *S. mutans*, etc) ;
- 2) leur rôle dans la persistance chez l'hôte mammifère, avec un éventuel volet développement de stratégies d'interférence pouvant aboutir à une inhibition de la colonisation de l'hôte. Le recentrage de la recherche de cette équipe est cohérent avec sa taille modeste et ses fortes compétences en protéomique.

Conclusion

▪ **Points forts et possibilités liées au contexte :**

Solide expertise sur *S. thermophilus* axée sur une niche propre concernant la régulation par de petits peptides et l'adaptation à l'environnement en complète cohérence avec la recherche de Micalis. Un réseau cohérent de collaborations complémentaires et un lien croissant avec d'autres équipes de Micalis sont à souligner. Il faut également noter les liens forts avec la plateforme PAPPSO.

▪ **Points faibles et risques liés au contexte :**

Une composition en déclin avec une forte composante de membres permanents et une faible attractivité pour de jeunes chercheurs, doctorants et, post-doctorants. L'équipe risque de pâtir du faible renouvellement de ses membres se traduisant par une diminution du dynamisme.

▪ **Recommandations :**

Le projet est bien défini et cohérent avec la taille et les compétences de ComBac. L'analyse et la prise en compte des besoins en bioinformatique sont une recommandation globale pour Micalis ;

Mieux équilibrer le ratio de membres permanents/jeunes chercheurs afin de permettre d'augmenter la productivité, la visibilité et l'attractivité (ex : implication au niveau des écoles doctorales). Selon les souhaits même de ComBac, développer les interactions au sein de Micalis.

Équipe 7 : Commensalisme et Pathogénie des Enterocoques (CPE)

Nom du responsable : M^{me} Pascale SERROR

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 4 | 4 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 3 | 3 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 2 | 2 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | 9 | 9 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 1 | |
| Thèses soutenues | 3 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | | |
| Nombre d'HDR soutenues | 1 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 2 | 3 |

- **Appréciations détaillées**

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe CPE est récente, elle résulte d'une fusion de deux équipes plus petites en 2008. Elle est composée de 4 chercheurs (dont un CR1 récemment recruté). Son objet d'étude est focalisé autour des Enterocoques du tractus digestif et *E. faecalis* en particulier. Ce modèle bactérien est intéressant pour la compréhension du passage de bactéries commensales à pathobiontes et représente également un problème de santé publique important. En effet, un grand nombre d'infections nosocomiales sont associées à des infections par des souches multi-résistantes aux antibiotiques (Vancomycine Resistant Enterococci, VRE).



L'équipe est structurée autour de 4 grandes questions, proposant des études fonctionnelles approfondies, du gène (facteur de virulence ElrA et sa régulation génique), aux familles de gènes (Glycopolymères pariétaux et relation avec la virulence), à une perspective plus génomique (prophages et diversité) et transcriptomique (recherche des régulateurs bactériens contrôlant l'adaptation bactérienne lors du passage de commensal à pathogène).

Les travaux de l'équipe (16 articles sur la période, IF moyen de 4 et 1,1 article/chercheur/an sans compter le nouveau recrutement pour une moyenne de 1,1 ACL/ETP/an) sont centrés sur ce modèle bactérien avec trois publications notables décrivant :

- I) un mécanisme original de mouvement de prophages lié à une antibiothérapie, contribuant à une plus forte pathogénicité (PLoS Genet 2013) ;
- II) une méthode de séquençage haut débit privilégiant l'identification du 5' des ARN (Nucleic Acids Res. 2011) ;
- III) identification de glycopolymères importants pour la fitness d'E. faecalis au sein de l'hôte (PLoS ONE 2011).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe CPE jouit d'une bonne reconnaissance nationale sur le modèle E. faecalis. Elle compte plusieurs revues à son actif. L'équipe a été invitée à présenter ces travaux à 1 conférence internationale. L'équipe participe à une ANR-Blanc (2012-2015) et à un programme d'échange avec le Brésil (programme USP-COFECUB, 2013-2017). Elle a participé à un projet dans le cadre du réseau ERA-nets Pathogenomics (2007-2009). Elle a également participé à une ANR (2006-2009) coordonnée par l'équipe BAC. Le rayonnement est donc correct mais elle manque de leadership.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe coordonne un contrat industriel (2012-2014) auquel participe également l'équipe ProbiHote. L'importance des cas de maladies nosocomiales impliquant des VRE en fait un objet d'étude particulièrement important pour l'environnement hospitalier.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. Sur la période évaluée, l'équipe a formé 4 doctorants dont trois d'universités étrangères européennes. Le projet récent COFECUB inclut la formation de doctorants.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet de l'équipe CPE se décline autour de trois axes :

- I) la compréhension des réseaux de régulation génique impliqués dans le passage de l'état commensal à celui de pathobionte ;
- II) mieux comprendre le rôle des glycopolymères de surface dans la pathogénie ;
- III) déterminer les mécanismes de translocation d'E. faecalis.

Ce dernier volet, programmé dans le cadre du partenariat avec Danone, est très intéressant et propose la mise en place d'un modèle original mais qui pourrait poser un biais dans l'étude des mécanismes mis en jeu. Un modèle alternatif devrait être envisagé.

Le projet semble suffisamment ambitieux et réaliste tout en étant en adéquation avec les forces humaines en présence (notamment le dernier volet du projet avec le recrutement d'un CR1 avec un profil de biologiste cellulaire).



Il semble y avoir également une bonne articulation entre des projets fondamentaux et des problématiques cliniques spécifiquement associés aux infections à *E. faecalis*.

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Équipe petite mais plutôt bien structurée avec un bon ratio CR/ITA.

L'équipe est bien structurée sur le modèle *E. faecalis* avec comme question biologique majeure : la compréhension du passage de commensal à pathobionte. Elle a programmé le développement de modèles expérimentaux qui devraient permettre l'obtention de résultats intéressants sur la translocation d'*E. faecalis*.

Bonne projection dans l'analyse des régulateurs de l'adaptation d'*E. faecalis* de sa phase commensale à sa phase pathogène. Bonne expertise en microbiologie et en génétique bactérienne.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

Le point faible est le nombre et la qualité des publications qui restent moyens malgré une thématique porteuse. Il y a également assez peu de collaboration avec d'autres équipes Micalis et surtout une faible position de leader (porteur de projets).

Il devrait y avoir plus de connexion avec le milieu clinique et explorer plus explicitement la génomique des isolats VRE pour identifier des déterminants génétiques contrôlant la fitness dans l'hôte.

▪ *Recommandations :*

Affiner plus les modèles eucaryotes qui seront utilisés pour étudier la translocation d'*E. faecalis*. L'arrivée d'un nouveau CR devrait pouvoir renforcer cet axe de recherche.

Comparer les souches cliniques VREs et commensales pour comprendre les mécanismes de translocation.

Etant donné les risques liés à la baisse prévue des financements sur projets, il semble opportun d'explorer d'autres possibilités de collaborations et contrats avec l'industrie et mieux se positionner comme porteur de projets.

Équipe 8 : Expression et Sécrétion des protéines chez les Levures (ExSel)

Nom du responsable : M. Jean-Marie BECKERICH

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|---|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 3 | |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 2 | |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | | |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | 5 | Équipe transférée vers autre unité |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 1 | |
| Thèses soutenues | 3 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | | |
| Nombre d'HDR soutenues | | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 1 | équipe fermée |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe ExSel a comme thème de recherche l'étude génétique et moléculaire des levures autres que *Saccharomyces cerevisiae*. Elle a une expertise reconnue au plan international dans l'étude de l'expression de protéines recombinantes et dans l'étude de la voie de sécrétion des protéines chez la levure *Yarrowia lipolytica*. Ces travaux ont donné lieu à un brevet.

Au cours de la période concernée par le rapport, l'équipe a réorienté sa thématique de recherche vers l'étude des écosystèmes fromagers s'inscrivant ainsi dans une approche « Omique ».



Dans deux ans, au départ à la retraite du responsable d'équipe, l'unité sera dissoute et les membres de l'équipe seront intégrés au sein de l'équipe de recherche de Génie et Microbiologie des Procédés Alimentaires (GMPA) située sur le site de l'INRA à Versailles-Grignon.

Ce changement d'orientation au cours de la période du rapport se ressent dans la production scientifique de l'équipe. Cependant, les premiers résultats présentés lors de la visite sur l'étude d'un écosystème fromager bien défini et comprenant des bactéries et des levures sont très encourageants. Les conditions d'analyses globales de la transcription par RNA-seq des différentes espèces sont maintenant bien maîtrisées. De plus les constructions génétiques permettant de visualiser le développement structuré des levures au sein du fromage en maturation permettront d'obtenir des résultats très intéressants. L'un des buts ultimes de l'étude est de proposer un modèle mathématique décrivant cet écosystème fromager.

Au cours de la période 2008-2013, l'équipe a publié 35 articles (facteur d'impact moyen 3,259 avec une fourchette de 1,026 à 6,859) dans des journaux internationaux pour une moyenne de 2,3 ACL/ETP/an et 3 chapitres de livre.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Deux membres de l'équipe ont été invités à donner 4 conférences.

Un membre de l'équipe a été expert AERES pour l'évaluation de deux équipes de recherche et un autre comme expert international pour l'évaluation de projets de recherche (NRF-South Africa et CTSA, Hawaii-USA).

Les membres de l'équipe ont été invités à donner 6 conférences (4 à l'extérieur et 2 à l'INRA Jouy-en-Josas).

L'équipe a été financée par 5 contrats de recherche dont 2 pour lesquels elle était coordinatrice. Trois de ces projets de recherche (ECOSTAP, EXECO et ECONET) sont consacrés à l'étude d'écosystèmes microbiens. Les deux autres projets (PROTEA et Bill & Melinda Gates OPP1024586 project) impliquent l'expertise de l'équipe dans la manipulation génétique d'*Y. lipolytica*.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe participe au développement économique en déposant ou en participant à des projets appliqués. Elle a également le souci de valoriser par des brevets le résultat de ses travaux.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. L'équipe est impliquée dans les activités d'enseignement et recrute régulièrement des doctorants (4 sur la période évaluée).

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le changement d'orientation au cours de la période du rapport a été bien expliqué et argumenté lors de la présentation orale. L'étude de l'écosystème fromager choisi est judicieuse et ambitieuse.

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

L'équipe possède une très bonne expertise dans la génétique des levures et principalement dans celle de *Y. lipolytica*.

Les recherches de l'équipe sont menées de manière pluridisciplinaire.

L'équipe est active dans la recherche de contrats extérieurs pour permettre son développement.



- **Points faibles et risques liés au contexte :**

La nouvelle orientation de l'équipe est ambitieuse et demandera le développement de nouveaux outils moléculaires et aussi l'acquisition de nouvelles expertises dans le domaine de l'imagerie et de la modélisation, ce qui est un risque.

- **Recommandations :**

L'insertion de l'équipe dans l'unité GMPA possédant l'expertise dans le domaine de la maturation des fromages sera un atout pour la réussite des travaux entrepris par l'équipe ExSel dans le domaine des écosystèmes fromagers. Le comité d'experts encourage cette insertion.

Équipe 9 : Fonctionnalité de l'Écosystème Intestinal (FInE)

Nom du responsable : M. Joël DORE

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 7 | 7 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 9 | 9 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 2 | 4 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 2 | 1 |
| TOTAL N1 à N6 | 20 | 21 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 5 | |
| Thèses soutenues | 9 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 4 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 2 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 5 | 6 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Sur des domaines très compétitifs (alimentation-microbiote-santé humaine), l'équipe, forte de ses compétences dans l'analyse de la structure du microbiote intestinal humain et des approches de métagénomique fonctionnelle, se positionne comme leader au niveau international. L'excellence de la production scientifique (74 publications dans les meilleures revues internationales dont 5 Nature et 10 revues) témoigne du dynamisme et de la reconnaissance de l'équipe. En moyenne, 12 articles sont publiés par an pour une moyenne de 2,0 ACL/ETP/an, avec une très forte progression de l'impact facteur moyen passant de 5 en 2008 à 12 en 2013. Le très grand nombre de citations (plus de 1000 par an) des travaux de recherche est également un indicateur

fort de l'originalité et de l'impact des recherches menées par ce groupe. Notons que la moitié des publications sont en association avec des équipes étrangères et qu'un tiers associe d'autres équipes de Micalis. Le microbiote intestinal est au cœur des thèmes de recherche. La force du travail collaboratif avec les cliniciens (accès aux cohortes humaines), la maîtrise des modèles animaux originaux et des systèmes in vitro sont des atouts majeurs de la complémentarité des approches mises en place pour répondre aux questionnements biologiques. Ainsi, les approches pionnières de métagénomique ont permis de révéler la structure et les fonctions de ces communautés microbiennes complexes (répertoire génique). Il a également été démontré l'existence d'un noyau phylogénétique du microbiote intestinal. La notion originale d'entérotypes a alors été avancée. Les interactions microbiennes contribuent ainsi à la maturation du système immunitaire intestinal. La dysbiose a, quant à elle, été particulièrement bien étudiée dans la maladie de Crohn (inflammation chronique), révélant de faibles niveaux de *Faecalibacterium* et une altération du dialogue microbiote-hôte. De même, des travaux originaux ont été menés sur la dysbiose en relation avec l'obésité. L'étude du continuum aliment-microbiote-santé, abordée par la métatranscriptomique, a révélé des gènes influencés par le régime riche en fibres qui n'étaient pas détectés dans le métagénome dominant démontrant la puissance des approches fonctionnelles. La métagénomique fonctionnelle par criblage a permis de caractériser de nouvelles enzymes hydrolytiques et la sélection de clones bioactifs et de souches immuno-modulateurs. La richesse des données autorise la modélisation des systèmes explorées. Aussi, de nombreuses applications découlent de ces travaux au travers notamment de la prédiction évolutive de certaines pathologies.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les nombreux contrats académiques (6 contrats européens dont deux coordinations de WP et 13 ANR dont 2 coordinations) à hauteur de 3,5 millions euros et industriels (3 Danone, 1 Nestec) à hauteur de 825k€ sont des indicateurs forts du rayonnement de cette équipe. De même, la notoriété de l'équipe est remarquable avec 120 communications invitées durant la période évaluée et des invitations pour la rédaction de revues et de chapitres de livres. Les membres de l'équipe ont participé à de nombreux comités scientifiques de symposium, ont été animateurs de sessions au travers de 6 symposium internationaux et ont participé à l'organisation de 15 congrès internationaux. L'animation de groupes d'experts de différentes sociétés internationales, les nombreuses actions d'évaluations nationales et internationales sont également des critères de notoriété tout comme le rôle de reviewer pour de nombreuses revues. La participation à des groupes de travail de l'Agence Nationale de Santé et du Médicament, de l'AFSSA et ILSI est à noter. Le rôle moteur dans la création du Consortium International du Microbiome Humain tout comme la coordination scientifique de la plateforme web Gut Microbiota for Health (section européenne) sont également des éléments de reconnaissance.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe a obtenu des contrats industriels, déposé 2 brevets et participe à des comités scientifiques de groupes agro-alimentaires et pharmaceutiques. Un rôle particulièrement actif de l'équipe a conduit à la création de MetaGenoPolis, démonstrateur industriel financé dans le cadre des Investissements d'Avenir. Des actions de vulgarisations ont été menées dans le cadre notamment de 5 présentations audiovisuelles ainsi que des interventions à la Cité des Sciences de Paris.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. L'équipe est responsable de deux modules de Master M2 des Universités Paris 11 et Paris 6. Elle a co-organisé la formation des 17 doctorants de L'ITN Marie curie « Cross talk ». La renommée de l'équipe a permis la venue de nombreux doctorants (11 dont 4 en cours au moment de la visite) et post-doctorants étrangers.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'évolution probable de l'équipe s'oriente vers deux équipes dirigées respectivement par M^{me} Marion LECLERC (2CR, 1IR 33 %, 1TR, & 1AT d'appui mutualisé, 1 PostDoc, 2 Docs) et par M. Hervé BLOTTIERE (2DR, 3CR, 1IR, 1AI, 2TR, 2AT & 1AT d'appui mutualisé, 5 Docs, 3 PostDocs, 2 CDD).

Ces deux équipes seront indépendantes mais continueront d'avoir de fortes interactions dans le prochain quinquennat. Les thèmes abordés poursuivent l'excellente dynamique insufflée lors du précédent contrat.



Une des équipes s'oriente vers l'exploration aliments-micro-organismes-hôte. L'autre équipe étudiera plus spécifiquement la dynamique fonctionnelle du microbiome et ses conséquences physiopathologiques. Les projets sont originaux et ambitieux mais restent réalistes au regard des compétences des équipes et des nombreux réseaux de collaborations nationaux et internationaux établis.

Conclusion

▪ **Points forts et possibilités liées au contexte :**

L'excellence scientifique de l'équipe est tout à fait remarquable avec un positionnement stratégique pionnier dans le cadre des études métagénomiques du microbiote intestinal humain.

Très fort taux de succès dans le cadre des appels d'offres nationaux et européens.

De nombreuses collaborations nationales et internationales ont été établies du fait de l'attractivité de l'équipe de part ses compétences reconnues et sa visibilité internationale.

Excellent positionnement socio-économique conduisant à une recherche translationnelle fructueuse du fait notamment de l'accès à des cohortes humaines.

Maîtrise de nombreux systèmes biologiques (in vivo et in vitro) et outils performants.

▪ **Points faibles et risques liés au contexte :**

Il est important de bien évaluer les risques dans le cadre de recherches exploratoires très compétitives.

▪ **Recommandations :**

Les deux équipes formées doivent poursuivre leurs développements en synergie tout en gardant leurs spécificités pour entreprendre des recherches de rupture innovantes au niveau des fronts de science explorés qui sont très compétitifs au niveau international.

Un équilibre doit être trouvé pour les personnes participant à la fois aux activités de recherche des équipes et aux missions du démonstrateur industriel MétaGenoPolis afin de créer une plus value pour ces deux volets stratégiques.



Équipe 10 : Flore lactique et Ecosystème Carné (FLEC)

Nom du responsable : M^{me} Marie-Christine CHAMPOMIER-VERGES

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 3 | 3 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 2 | 2 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | | 1 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | 5 | 6 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | | |
| Thèses soutenues | 4 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 1 | |
| Nombre d'HDR soutenues | | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 1 | 1 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

FLEC est une petite équipe constituée actuellement de 3 ETP chercheurs (1 DR et 2 CR), 1 ETP scientifique (1 IE), et de 1 ETP technicien (1 TR arrivé en 10/2012). Elle a connu le départ de 4 ETP depuis 2008 : 1 DR en 06/2012, 1 CR et 1 IE en 01/2011, 1TR en 03/2012, soit plus du tiers de son effectif.

Les travaux de cette équipe concernent la connaissance et le contrôle des communautés d'altération des produits carnés. Le but de l'équipe FLEC est de comprendre et de prédire l'interaction entre les communautés bioprotectrices et l'écosystème naturel de la viande pour développer des stratégies de biopréservation.



Ses objectifs principaux sont I) de caractériser la diversité génomique de l'espèce bioprotectrice *Lactobacillus sakei* et les traits adaptatifs dans l'écosystème viande et II) d'identifier la communauté microbienne de l'écosystème viande par analyse globale.

Les principaux résultats obtenus portent sur la connaissance de *L. sakei* et son utilisation en bioprotection :

- caractérisation des traits adaptatifs de *L. sakei* : *L. sakei* est capable d'utiliser le fer présent dans son environnement en se comportant comme une véritable « éponge à hème » ce qui est une spécificité parmi les bactéries lactiques et pourrait constituer un avantage compétitif vis-à-vis des pathogènes. Par ailleurs, *L. sakei* utilise l'acide N-acétyl-neuraminique, composant de surface des cellules eucaryotes, comme source de carbone selon une voie métabolique peu répandue chez les bactéries lactiques mais connue chez *E. coli* ;

- caractérisation de la diversité génomique de *L. sakei*, diversité qui conditionne le comportement des souches pendant le stockage de la viande sous différentes atmosphères gazeuses ;

- développement d'outils pour identifier et quantifier les souches de *L. sakei* dans l'écosystème naturel de la viande ;

- preuve de concept relative à l'utilisation de la diversité naturelle de *L. sakei* pour contrôler l'évolution de l'écosystème d'altération de la viande ;

- caractérisation de la dynamique naturelle des écosystèmes de la viande et du poisson au cours du stockage.

La production de publications par les membres de l'équipe s'est élevée à 26 articles (parmi lesquels 16 signés en premier et/ou dernier auteur) dont 25 de littérature primaire (facteur d'impact moyen de 3,32) pour en moyenne 1,0 ACL/ETP/an. Ces publications ont été effectuées dans des revues spécialisées. L'équipe a aussi publié 10 chapitres de livres et obtenu 3 brevets. La liste des publications révèle l'existence de travaux collaboratifs au niveau international. Cette ouverture internationale est aussi marquée par l'accueil de doctorants étrangers (Italie, Nouvelle Zélande et Espagne).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe FLEC coordonne le projet ANR Ecobiopro (2011-2014, 15 partenaires). Elle a participé au projet européen Prosafe beef (2008-2012, 47 laboratoires) et aux projets ANR Genoferment (2006-2008) et Premaflora (2008-2011).

Elle a reçu 10 invitations à écrire des chapitres d'ouvrages, 1 invitation à donner une conférence dans un congrès international, 2 à donner des conférences dans des institutions internationales et 5 dans des institutions nationales. Une de ses publications a eu une recommandation sur « Faculty of 1000 biology » qui identifie les meilleurs articles en biologie et médecine.

L'équipe FLEC a participé aux comités scientifiques des journées des microbiologistes de l'INRA 2010, du Club des Bactéries Lactiques en 2011 et en 2013 ainsi que de Food Micro 2014 (24th International ICFMH conference). Elle est membre du RMT Florepro (Réseau Mixte Technologique Flore protectrices pour la conservation des aliments de l'ACTIA) et a réalisé de nombreuses expertises et revues au niveau national et international.

L'équipe FLEC dispose donc d'une bonne visibilité.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Compte tenu de sa taille, l'équipe FLEC a interagit avec son environnement socio-économique de façon tout à fait remarquable.

Elle est à l'origine de 3 licences commerciales pour l'utilisation de souches de *L. sakei* (Chr. Hansen SAS) ainsi que de 3 brevets : marqueurs génétiques pour la caractérisation de souches de *Lactobacillus* (2008, USA et EU), marqueurs ADN pour la caractérisation et l'empreinte génétique d'une souche de *L. sakei* (2009, USA et EU), cocktail de *L. casei* pour la conservation de la viande (2012, France).



Elle a réalisé 2 contrats de recherche avec des partenaires industriels (Meat fingerprint pour 72 k€ et Safe fingerprint pour 131 k€), a été à l'origine d'un projet industriel incubé dans l'accélérateur AgroBiotech (2009-2011) et a assuré 2 sessions de formation pour Danisco.

Un des membres de l'équipe a été expert en microbiologie pour l'ANSES (2007-2009).

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. L'équipe a encadré 4 doctorants sur la période évaluée.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet de l'équipe FLEC est tout à fait cohérent avec ses acquis scientifiques et s'appuie habilement sur les plateformes de l'INRA à Jouy-en-Josas qui lui offrent un avantage concurrentiel et sa collaboration avec l'UMR SECALIM à Nantes.

Les futurs travaux seront dirigés vers l'analyse des fonctions exprimées dans l'écosystème par différentes communautés et de leurs interactions : caractérisation des interactions fonctionnelles entre souches de *L. sakei*, caractérisation génomique de la diversité des autres membres de la communauté (*Brochothrix thermosfacta*, *Carnobacterium* sp.) et caractérisation fonctionnelle de leurs interactions, caractérisation et prédiction de l'interaction entre *L. sakei* et les agents d'altération.

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

L'équipe FLEC capitalise ses travaux passés qui lui donnent une bonne visibilité sur *L. sakei* et son utilisation pour maîtriser l'altération des produits carnés. Du fait de sa présence au sein de l'Institut Micalis elle prend une orientation métagénomique qui lui permettra de se démarquer de ses concurrents. La modélisation à finalité prédictive sera couplée à l'acquisition des données métagénomiques.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

L'équipe FLEC est une équipe visible mais de petite taille ce qui lui confère une fragilité intrinsèque.

▪ *Recommandations :*

L'équipe FLEC a tout avantage à tirer profit des facilités de MetaGenoPolis et Migale pour produire des données de métagénomique et les analyser comme elle le prévoit. Le développement de travaux de modélisation en collaboration avec l'UMR SECALIM à Nantes est indiscutablement une très bonne idée. Nous soutenons ce positionnement à l'interface entre la microbiologie prévisionnelle et l'exploitation des données métagénomiques qui devrait produire des résultats originaux.



Équipe 11 : Génétique Microbienne et Environnement (GME)

Nom du responsable : M. Didier LERECLUS

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 8 | 10 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 11 | 8 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 2 | 3 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 1 | |
| TOTAL N1 à N6 | 22 | 21 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 4 | |
| Thèses soutenues | 6 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 3 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 1 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 6 | 7 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe GME est constituée actuellement de 8,9 ETP chercheurs (3 DR et 5,9 CR, l'un de ces CR est actuellement affecté à l'Institut Pasteur), 1,13 ETP scientifiques (0,8 IE et 0,33 IR), ainsi que de 8,3 ETP techniciens (2 AI, 4,8 TR et 1,5 ATP).

Les travaux de cette équipe concernent l'étude du pouvoir pathogène des bactéries sporulantes à Gram positif du groupe *Bacillus cereus*, bactéries entomopathogènes et par ailleurs responsables d'intoxications alimentaires. L'équipe utilise l'insecte lépidoptère *Galleria mellonella* comme modèle.



Les activités de recherche conduites sont organisées selon trois axes principaux :

- I) passage des barrières de l'hôte et résistance à l'immunité innée ;
- II) colonisation et mécanismes d'adaptation à l'hôte ;
- III) communication cellulaire et régulation du pouvoir pathogène.

De nombreux résultats originaux ont été produits et les plus remarquables sont :

- la caractérisation d'un système d'acquisition du fer induit pendant l'infection (PLoS pathog, 2009 ; PLoS Pathog, 2014) ;
- l'étude de la régulation et le rôle du régulon NprR, nouveau système de quorum sensing essentiel au nécrotrophisme, au cours du cycle infectieux (Mol Microbiol 2011, PLoS Pathog, 2012 ; Mol Microbiol, 2013).

La production de publications par les membres de l'équipe s'est élevée à 47 articles (parmi lesquels 28 signés en premier et/ou dernier auteur) pour une moyenne de 1,6 ACL/ETP/an dont 40 de littérature primaire (facteur d'impact moyen de 4) et 7 revues (facteur d'impact moyen de 4,5). Ces publications ont été effectuées dans la littérature spécialisée mais aussi dans des revues généralistes de très bon niveau : 7 articles ont été publiés dans des revues de facteur d'impact supérieur à 8. L'équipe a aussi publié 2 chapitres de livres et 3 brevets. La liste des publications révèle l'existence de travaux collaboratifs au niveau international :

- 5 publications avec l'institut de protection des plantes de l'académie chinoise des sciences agricoles à Pékin ;
- 4 publications avec le département des biosciences pharmaceutiques de l'Université d'Oslo en Norvège ;
- 3 publications avec l'Université Saint-Joseph à Beyrouth au Liban.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe GME a démontré son attractivité en accueillant de nouveaux membres. Quatre CR sont arrivés dans l'équipe au cours de la période d'évaluation (respectivement en 10/2010, 11/2011, 01/2013 et 02/2013), 1 IR y a été affecté pour le tiers de son temps de travail (en 01/2013) ainsi que 2 TR (en 09/2009) et 1 ATP (en 06/2013). Elle n'a connu aucun départ de personnel permanent depuis 2008.

Elle a participé à des projets nationaux d'envergure (5 ANR dont 4 en tant que coordinateur) et internationaux (participation à un projet danois et coordination d'un projet entre l'INRA et ses partenaires de l'académie chinoise des sciences agricoles). Les membres de GME ont été invités à publier dans Current Opinion in Microbiology et à donner des conférences dans des institutions de renom (Université de Chicago, Tufts University à Boston, CAAS à Pékin, Institut Pasteur à Paris, etc.) ; ils ont participé à des comités pour le SIP Meeting (Conférence internationale en pathologie des invertébrés) et le Bacillus Act Meeting (Conférence internationale sur B. anthracis, B. cereus et B. thuringiensis). L'un d'eux est professeur associé à l'Institut de protection des plantes de l'académie chinoise des sciences agricoles et membre du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) français. Les membres de GME participent aux comités d'évaluation de l'ANSES, de l'INRA et du CIRAD et réalisent des expertises au niveau national (ANSES, HCB, ANR et AERES) et international (ISF, NERC, FNRS). Ils coordonnent le réseau Bacillus cereus de l'INRA (10 laboratoires). La visibilité de l'équipe GME tant au niveau national qu'international est donc excellente.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe GME a déposé 3 brevets respectivement européens (2010), français (2012) et américain (2013). En outre, son interaction avec le monde industriel s'est effectuée sous la forme d'un contrat (Sanofi Pasteur Lyon, 2009-2010, 18 mois, 150 k€), d'une CIFRE (2006-2009, GTP-Technology Labège), d'un octroi de licence (GTP-Technology Labège) et d'une activité de conseil (BIOTOP SAS en 2008).



Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. L'ouverture internationale de l'équipe est aussi marquée par l'accueil de 7 doctorants étrangers, majoritairement originaires de Chine et du Liban, qui sont une part importante des 10 doctorants encadrés sur la période évaluée. L'équipe s'est également impliquée dans la formation dispensée dans l'ITN Marie Curie « crosstalk ». Elle s'est également impliquée dans la construction de M2.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet de recherche présenté par l'équipe GME est en continuité avec les résultats de la période précédente et comporte des inflexions liées à son appartenance à Micalis et à l'accueil récent de nouveaux membres. Le projet présenté est très pragmatique dans la mesure où les actions de recherche prévues sont associées explicitement à des porteurs de l'équipe et à des financements acquis ou demandés, majoritairement à l'ANR. Il est proposé que les chercheurs nouvellement arrivés ouvrent un nouvel axe concernant *Clostridium difficile* (pathogène opportuniste d'importance sanitaire majeure) en lien avec l'Institut Pasteur. Au total, 4 axes sont proposés :

- 1) communication cellulaire et régulation du pouvoir pathogène : quorum-sensing et kurstatine ;
- 2) colonisation et mécanismes d'adaptation à l'hôte : évolution des bactéries du groupe *B. cereus* dans le microcosme insecte ;
- 3) marqueurs moléculaires de la virulence : TIAC et détection des souches de *B. cereus* pathogènes ;
- 4) *clostridium difficile* : Biofilms, sporulation et Hanks kinases.

NB : Une extension à *B. cereus* est envisagée sur certains de ces sujets.

Des collaborations sont prévues tant au niveau national (INRA dont Micalis, CNRS, Institut Pasteur, Université de Paris-Sud, ANSES) qu'au niveau international (Grande-Bretagne, Norvège, Belgique, Espagne, Brésil).

Certains des projets mentionnés présentent à l'évidence un potentiel important de retombées socio-économiques qu'il s'agisse de la mise au point d'outil de diagnostic des souches pathogènes de *B. cereus*, du développement d'agents antibactériens susceptibles d'inhiber la sporulation de *B. cereus* ou encore de l'adaptation génétique à la croissance à basse température sachant l'importance de cette question en matière d'altération des aliments.

La relative diversité des actions de recherche envisagées dans le projet pose la question de la lourdeur pour l'équipe dans l'hypothèse où tous les financements espérés seraient acquis. Cette interrogation est toutefois largement pondérée par le pragmatisme et la réussite démontrés par le bilan.

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

L'équipe GME dispose d'une bonne reconnaissance internationale dans l'étude du pouvoir pathogène de *B. cereus* sachant son taux et son niveau de publication et les partenariats établis.

Les arrivées récentes de personnel montrent qu'elle dispose d'une dynamique de croissance très favorable.

Indiscutablement, l'intégration à Micalis lui a permis d'envisager de nouvelles perspectives dans le développement de ses projets.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

Bien qu'existant, les partenariats socio-économiques sont restés relativement modestes au regard de la taille de l'équipe.



▪ **Recommandations :**

Nous encourageons l'équipe de poursuivre son travail au niveau de qualité scientifique élevée qu'elle a atteint tout en maintenant son ouverture internationale.

L'équipe doit profiter de son accès aux moyens haut débit pour poursuivre ses développements d'approches sans *a priori* appliquées à ses questionnements scientifiques.

L'équipe devra veiller à l'ajustement de sa force de travail à la diversité de ses projets dans la mesure où ses demandes de financements s'avèreraient fructueuses à l'avenir.

Compte tenu des limites du soutien public à la recherche et de l'incitation croissante à contribuer au développement de l'innovation, nous encourageons l'équipe à développer ses partenariats socio-économiques sur les sujets qui s'y prêteront.

Équipe 12 : Interactions des Firmicutes avec l'Environnement (IFE)

Nom du responsable : M^{me} Emmanuelle MAGUIN

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 4 | 4 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 4 | 4 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 1 | 1 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | 9 | 9 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 2 | |
| Thèses soutenues | 2 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 3 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 1 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 2 | 3 |

- **Appréciations détaillées**

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe IFE est une équipe de taille moyenne (8 membres statutaires, incluant 4 chercheurs dont un CR recruté en 2012), avec un ratio ITA/chercheur relativement faible compte tenu du faible ETP des 2 IR. C'est une équipe qui au cours du mandat 2008-2013 a progressivement changé de stratégie de recherche et élargi son intérêt des bactéries lactiques vers la métagénomique du tractus intestinal humain, en collaboration avec plusieurs autres équipes Micalis, en particulier l'équipe Fine. L'équipe se focalise plus spécifiquement sur l'étude de l'interaction des firmicutes présents au niveau du tractus intestinal avec l'hôte et en particulier au rôle des protéines de surface ou sécrétées.



Dans l'attente des données de métagénomique pour la sélection de candidats intéressants à étudier, l'équipe s'est d'abord focalisée sur l'étude des propriétés immunomodulatrices d'une collection de souches lactières de *Lactobacillus delbrueckii* à l'aide d'outils de criblage *in vitro*, développé par la plateforme MGP, notamment pour l'étude de la modulation de NF-KB (pro-inflamator cytokine). Elle a ainsi pu mettre en évidence la capacité anti-inflammatoire de certaines souches confirmée à l'aide d'un modèle *in vivo* de colite et le rôle de composants de surface (après traitement par trypsine). Afin d'identifier les molécules de surface potentiellement impliquées, le séquençage de plusieurs souches a été réalisé et par génomique comparative. Grâce au développement d'un logiciel permettant de prédire les protéines exposées en surface ou secrétées (qui a été mis en accès sur la plateforme Migale), l'équipe a ainsi mis en évidence un certain nombre de protéines candidates. Les gènes (40 candidats) ont été clonés chez *B. subtilis* pour évaluer leur potentialité immunomodulatrice. La même approche a également été réalisée pour 40 protéines de propionibactéries.

L'équipe s'est également intéressée à la bactérie filamenteuse segmentée SFB, non cultivable, présente chez des souris mono-associées. Le clonage d'une banque chez *E. coli* visant à évaluer les facteurs immunomodulateurs n'a pas apporté les résultats escomptés et l'équipe poursuit sur l'analyse de clones d'autres souches et également de gènes correspondant à des protéines de surface clonés chez *B. subtilis* (étude en cours). Parallèlement à ces études, l'équipe tente de cultiver des isolats de bactéries anaérobies de microbiote intestinal et d'évaluer leur capacité à moduler NF-KB (pro-inflamator cytokine) ou du gène rapporteur TGFB

L'intérêt actuel de l'équipe s'est orienté vers les études de métagénomiques *in silico* et fonctionnelles entreprises dans le cadre des projets européens Metahit et Crosstalk. L'originalité de l'équipe a été de choisir à partir du catalogue généré par le consortium pour 24 espèces bactériennes du « core », des gènes de prédiction correspondant à des protéines de surface ou secrétées (grâce au logiciel développé), en les groupant en groupes orthologues en particulier présentant des fonctions spécifiques au niveau intestinal. 93 gènes ont ainsi été clonés chez *B. subtilis* mettant en évidence 2 clones qui activent NFkB. En collaboration avec l'équipe FlnE, l'équipe s'attache à caractériser certains clones métagénomiques et à les transposer chez *B. subtilis*.

L'équipe s'intéresse aussi plus spécifiquement au rôle des serpins et en particulier celles codées par des bactéries intestinales. Leur étude a montré une dérégulation chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales et les gènes potentiellement impliqués ont été clonés et sont en cours d'évaluation pour leurs capacités anti-inflammatoires.

Par l'utilisation de système double hybride chez la levure, l'équipe tente également d'identifier les interactions entre les protéines de certaines bactéries du tractus intestinal (*Salmonella*, *E. faecalis*, *L. bulgaricus*) et les protéines de l'hôte. Cette approche a déjà permis d'identifier l'interaction de ElrA d' *E. faecalis* avec la protéine humaine FHL2 (collaboration avec l'équipe CPE).

Ces travaux ont été valorisés par 31 publications, avec un facteur d'impact moyen de 6,64 correspondant donc à un rapport de 2,3 publication par an par chercheur, incluant un chercheur qui n'est arrivé qu'en 2012, et la présence à 20 % de la chef d'équipe. La production scientifique est relativement importante, mais liée en grande partie aux nombreuses collaborations internes et internationales très fructueuses, et notamment soulignée par la participation à 4 publications dans *Nature* (projet Metahit). L'équipe a donné 20 communications orales et présenté 51 posters et déposé un brevet. Il est important de noter la très forte implication de la chef d'équipe dans des tâches de management de haut niveau (CD MICA, coordinatrice de deux projets européens) ce qui ne permet probablement pas une direction optimale de l'équipe (à 20 % du temps seulement).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques.

L'équipe a réalisé ses projets dans le contexte de nombreux contrats de recherche nationaux (4 ANR dont 1 en co-coordination), plusieurs contrats régionaux (Dim, INRA). La majorité des projets ont été réalisés dans le contexte du projet européen Metahit et du réseau ITN Marie Curie Crosstalk et, de ce fait, en collaboration avec de nombreux partenaires européens.

De façon globale l'équipe a participé à 12 projets collaboratifs sur la période d'évaluation.

Elle a co-organisé plusieurs meetings internationaux dans le cadre de Metahit et des workshops dans le cadre des ITN. De ce fait l'équipe a un très beau réseau de collaborations nationales et internationales. Elle est également à la direction du programme « Méta-omics et Ecosystèmes microbiens » (budget 1 M€ sans salaires, 250 permanents dans 10 divisions différentes) et à la direction du département MICA (Microbiologie de la chaîne



alimentaire) qui regroupe 22 laboratoires (350 permanents INRA, budget 25M€). Elle est également au comité de pilotage de France Genomique et des appels ANR « chaires d'excellence » et membre du conseil scientifique du CIIL (Centre d'infection et d'immunité de Lille). Elle a aussi été membre de comité scientifique de la SFM.

Dans le cadre d'un projet ANR, l'équipe a collaboré avec des partenaires industriels et organisations professionnelles.

Le rayonnement de l'équipe est donc exceptionnel.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe a établi des relations actives avec l'Industrie à travers des projets ANR, les sociétés CNIEL, Actalia et Standa pour le projet Surfing (201162013) et le le LABIP (Lactic Acid Bacteria Industry) pour le projet « Cross talk ».

L'équipe a déposé 2 brevets dont 1 actif avec 4 licences d'exploitation.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. L'équipe a formé 4 thésards + 3 en cours au moment de la visite et 6 M2 et a accueilli 5 stagiaires postdoctoraux. Elle participe régulièrement à des comités et jurys de thèse, d'HDR, de recrutements de chercheurs.

La responsable d'équipe a coordonné 2 projets ITN Marie Curie (projets Labhealth et Crosstalk) qui ont permis l'accueil respectifs de 12 et 18 étudiants en thèse ou post-doc, en partenariat avec de nombreuses équipes de Micalis et de nombreux partenaires européens et industriels.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'équipe va poursuivre les stratégies engagées pour permettre l'identification d'effecteurs microbiens impliqués dans la dialogue avec l'hôte en continuant le criblage des clones métagénomiques obtenus, notamment en collaboration avec FlnE, à l'aide de tests in vitro et l'étude des serpins. Les bactéries intéressantes ou les gènes candidats identifiés par les études métagénomiques de cohorte de patients (obèses, MICI, diabète, etc.) seront étudiés en analyse fonctionnelle afin d'évaluer leur rôle dans les pathologies. L'étude des familles de protéines effectrices et leur distribution parmi les espèces étudiées devraient conduire à de meilleures connaissances et à des outils de diagnostic. Par l'approche système double hybride chez la levure, mais aussi de cellules eucaryotes exprimant des récepteurs spécifiques, l'équipe poursuivra l'étude de l'interaction des facteurs avec les cellules de l'hôte.

L'équipe se positionne donc clairement dans une approche à moyen/haut débit d'analyse fonctionnelle, ce qui est un très bon moyen de découvrir de nouveaux gènes sans à priori. L'équipe indique clairement que cet aspect nécessite le développement de modèles in vitro et in vivo qui pourraient être mis en place en collaboration. Une meilleure visibilité sur ces modèles semble nécessaire.

De plus, le partage de l'analyse des clones métagénomiques obtenus par l'équipe FlnE entre la plateforme MGP et l'équipe Ife devrait être plus explicite (partage des modèles, développement d'autres modèles ?)

Le comité d'experts apprécie positivement la stratégie proposée, mais celle-ci est insuffisamment détaillée pour que le comité d'experts puisse en évaluer la faisabilité.

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Les recherches menées par l'équipe IFE s'insèrent totalement dans les grands programmes de métagénomique, y apportant une expertise propre par le développement d'un système bioinformatique de prédiction de protéines exposées en surface, le clonage métagénomique chez *B. subtilis* et le système double hybride chez la levure pour l'étude d'interaction facteurs bactériens/facteurs de l'hôte. Elle a pu prendre un peu d'avance par la mise en place d'outils d'études fonctionnelles pour évaluer les capacités de bactéries



laitières et semble poursuivre par celles du microbiote (axe très porteur) et des clones métagénomiques. Le projet sur les serpines est très intéressant et mérite d'être poursuivi. L'équipe évolue dans un très bon réseau international et en particulier européen via leur insertion dans le projet Metahit, la coordination de 2 projet ITN Marie Curie et la participation à de nombreux projets collaboratifs. La responsable d'équipe participe à de nombreux comités décisionnels.

▪ **Points faibles et risques liés au contexte :**

Une meilleure visibilité de la façon d'aborder la métagénomique fonctionnelle est nécessaire étant donné le nombre important de données générées. L'équipe a une excellente expertise en génomique, mais semble être plus limitée sur les modèles d'études *in vitro* et *in vivo*. Etant donné la compétition internationale dans le domaine de la métagénomique et de l'analyse du microbiote, il est donc important de bien se positionner et de mettre en place des modèles originaux. L'équipe semble assez faiblement pourvue en forces ITA pour la réalisation de ces projets de génomique fonctionnelle.

La responsable de l'équipe dirigeant le département MICA (80 % du temps), le temps consacré à la direction de l'équipe est très limité (20 %).

Les contrats en cours se terminent tous en 2014, ce qui représente un risque pour la continuité des projets.

▪ **Recommandations :**

L'équipe doit initier de très bonnes collaborations en interne (Micalis) ou en externe pour la mise en place de modèles d'études fonctionnelles des clones métagénomiques ou des microorganismes identifiés comme potentiellement intéressant dans certaines pathologies tout en gardant une expertise et une autonomie spécifique par rapport aux projets menés par Flne et MGP. Etant donné leur expertise en génomique, des projets d'études métatranscriptomiques chez l'hôte pourraient être une ouverture importante.

Etant donné les risques liés aux baisses des financements sur projet, l'équipe devrait explorer d'autres possibilités de collaborations et contrats avec l'industrie.



Équipe 13 : Intégration Fonctionnelle des Processus Cellulaires (IFPC)

Nom du responsable : M. Philippe NOIROT

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 9 | 10 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 6 | 7 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 5 | 9 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 2 | 3 |
| TOTAL N1 à N6 | 22 | 29 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 2 | |
| Thèses soutenues | 6 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 7 | |
| Nombre d'HDR soutenues | | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 4 | 5 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe FIPC est composée de trois groupes pour un total actuel de 10 chercheurs et 7 ingénieurs et techniciens et n'a subi aucun mouvement de personnel permanent au cours de la période considérée. Chacun des groupes possède ses projets de recherche propres, la cohérence de l'équipe étant assurée par l'exploration de la même bactérie, modèle majeur de Gram positive: *B. subtilis*. Néanmoins, le rapport décrit les résultats et perspectives des trois groupes indépendamment.



Groupe 1 : ce groupe ayant le plus de personnel (6 chercheurs) oriente ses travaux sur la biologie des systèmes et la biologie synthétique, thématique de recherche compétitive encore peu développée en France contrairement à d'autres pays scientifiquement développés. L'objectif est de fournir des données originales sur les réseaux de régulation et les interactions entre protéines de *B. subtilis* liées à la réparation de l'ADN et de la régulation de la transcription afin de développer une approche rationnelle en biologie synthétique de cette bactérie modèle. Ce travail nécessite la production de jeux de données massifs dont le traitement et l'exploitation requièrent l'expertise de statisticiens et d'informaticiens pour la modélisation. Ces travaux ont eu un impact important comme le souligne, entre autres, deux publications dans la revue *Science* en 2012 révélant l'architecture du réseau de transcription de *B. subtilis* soumis à des modifications de conditions de culture et mettant en évidence la réorganisation des réseaux génétiques lors d'adaptation métabolique chez cette même bactérie. Clairement les travaux de ce groupe témoignent d'une prise de risque à saluer, ils sont particulièrement ambitieux, originaux (surtout dans le contexte Français) et de rayonnement international.

Groupe 2 (2 chercheurs) : ce groupe étudie la dynamique de la phosphorylation des protéines de *B. subtilis* comme exemple de réseau d'interactions multiples entre protéines. Ce travail est principalement basé sur la méthode du deux hybrides de levure et des améliorations apportées par ce groupe ont permis de cartographier les surfaces d'interaction entre protéines. L'expertise de ce groupe a été mise à profit dans plusieurs collaborations productives utilisant d'autres bactéries modèles telles que le pneumocoque (M. Jean-Pierre CLAVERYS, Toulouse), *H. pylori* (M. Laurent TERRADOT, Lyon). Les travaux sur *B. subtilis* ont permis d'assigner un nouveau rôle à une recombinaison dans la surveillance de l'intégrité de l'ADN. Ce groupe apparaît, grâce à son expertise méthodologique, comme un groupe de soutien à des projets en collaboration plutôt que développant une forte identité. Compte tenu de la taille relativement modeste de ce groupe et de ses très bonnes interactions avec le groupe 1, ce dernier commentaire ne remet pas en cause la qualité scientifique des membres du groupe, leur contribution au rayonnement de l'équipe IFPC étant important (voir les co-publications entre ces deux groupes).

Groupe 3 : ce groupe focalise ses travaux sur les mécanismes de la morphogénèse bactérienne, avec comme modèle commun avec les deux autres groupes *B. subtilis*, et sur les relations entre la dynamique du cytosquelette bactérien et la synthèse de la paroi, principal vecteur de la forme des bactéries. Ce groupe a été pionnier dans l'utilisation de méthodes avancées de microscopie à fluorescence pour suivre la localisation de protéines morphogéniques au cours du cycle cellulaire. Ces méthodes combinées à une approche multidisciplinaire, les résultats associés et leur diffusion dans la littérature d'excellence et lors de congrès internationaux, ont participé à la réputation internationale de la très dynamique leader de ce groupe. Les résultats inattendus sur les connections entre la structure d'une protéine du cytosquelette bactérien et la synthèse de la paroi ont modifié de façon profonde notre vision des mécanismes moléculaires et de la dynamique de la morphogénèse bactérienne. Le groupe est à l'origine de 13 publications depuis 2008 dont une dans *Science* en 2011 signée en dernier auteur par la leader du groupe. Les succès du groupe sont à la base du cercle vertueux ayant favorisé l'obtention de plusieurs financements extrêmement compétitifs (ERC, HFSP).

L'équipe dans son ensemble a publié 43 ACL (IF moyen 8,12) depuis 2008 dont une dans *Science* en 2011 signée en dernier auteur par le leader. Les succès du groupe 3 sont à la base du cercle vertueux ayant favorisé l'obtention de financements compétitifs (ERC, HFSP). L'équipe a une moyenne de 1,0 ACL/ETP/an.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe IFPC démontre une remarquable capacité à obtenir des financements nationaux et internationaux de prestige pour effectuer de la recherche fondamentale incluant la coordination de deux projets EU FP6 et FP7 et la participation à des projets EU FP7 ITN (Groupe 1 et 2), ERC, (Groupe 3), la participation à 5 projets ANR dont 2 coordonnés (Groupe 3), Human Frontier (Groupe 3) et un contrat industriel.

Ces co-financements participent à la constitution et l'exploitation efficace de réseaux de collaborateurs comme en témoigne la présence d'auteurs n'appartenant pas au groupe dans la liste des publications de l'équipe IFPC. Les collaborateurs internationaux ont pour origine une douzaine de pays.

Les membres de l'équipe sont invités régulièrement à des conférences internationales comme orateurs et l'un de ses membres a été sélectionné comme membre de EMBO-PIJ. Les membres participent à de nombreux comités d'évaluation, pour les organismes de subvention, les thèses, etc.



Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe oriente ses travaux vers la recherche fondamentale et a peu de contact avec l'industrie avec un seul contrat industriel rapporté. Par contre, les membres de l'équipe ont participé activement à plusieurs réseaux de formation incluant des partenaires industriels. Deux membres ont participé à des événements de vulgarisation scientifique destinés au grand public.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. 6 doctorants encadrés par l'équipe ont leur thèse pendant la période évaluée, 2 autres thèses sont en cours. Les chercheurs de l'unité participent aux enseignements de Master de l'Université Paris 11 et de AgroParisTech.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet à cinq ans est dans la ligne directe des activités de la dernière période et est basé sur la contribution scientifique solide et exceptionnelle des trois groupes constitutifs de l'équipe. Le projet de l'équipe apparaît comme relativement étendu en raison de l'indépendance importante des trois groupes, en particulier entre les groupes 1-2 et 3.

Le groupe 1 vise à développer la biologie des systèmes et la biologie synthétique chez *B. subtilis*, à détailler les mécanismes de la régulation de la transcription et à acquérir une meilleure compréhension de la réponse adaptative aux dommages de l'ADN. Le groupe 2 poursuivra l'étude des relations structure-fonction de complexes multi-protéiques impliqué dans les transactions de l'ADN (réplication de l'ADN et la transformation). Le groupe 3 se propose d'élargir les connaissances sur le rôle et la dynamique du cytosquelette bactérien dans la croissance bactérienne et l'organisation cellulaire, avec un élargissement du projet vers d'autres organismes Gram-positifs.

Les succès scientifiques passés de l'équipe et sa capacité remarquable à obtenir des financements importants et prestigieux laisse à penser que l'équipe atteindra probablement tout ou partie de ses objectifs ambitieux.

Conclusion

▪ **Points forts et possibilités liées au contexte :**

Forte visibilité internationale dans un contexte de sujets de recherche très compétitifs.

Importante capacité à mobiliser des financements prestigieux et de montants élevés.

Position dominante au niveau international d'un groupe bien équilibré en ratio chercheurs établis/jeunes chercheurs et étudiants, dans les domaines de la biologie des systèmes et la morphogenèse bactérienne.

▪ **Points faibles et risques liés au contexte :**

Questionnement sur la synergie entre les Groupes 1-2 et le groupe 3 (deux co-publications 2008).

Le peu de valorisation des travaux et de relation avec l'industrie présente un risque pour le futur si les sources de financements académiques nationales et internationales se tarissent ou deviennent encore plus compétitives (ce qui va certainement être le cas pour l'ANR).

Risque associé au rejet de la biologie synthétique (ou du moins de ce terme) par la société.



- **Recommandations :**

Plus d'ouverture vers l'industrie permettrait non seulement d'élargir la gamme des sources de financement mais aussi de permettre aux post-doc et étudiants d'augmenter leurs perspectives de carrière.

Accentuer les interactions entre groupes 1-2 et 3 pouvant donner lieu à des co-publications et renforcer l'identité du groupe. Alternativement revoir la structure du groupe en raison de l'indépendance scientifique de chaque chef de groupe. D'un point de vue thématique le groupe 3 pourrait former une équipe indépendante sous réserve que cette équipe puisse s'étoffer par du personnel permanent.



Équipe 14 : Déterminants de l'Adaptation Microbienne (MicrobAdapt)

Nom du responsable : M^{me} Alexandra GRUSS

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 4 | 5 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 4 | 4 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 1 | 2 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 1 | 1 |
| TOTAL N1 à N6 | 10 | 12 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 2 | |
| Thèses soutenues | | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 2 | |
| Nombre d'HDR soutenues | | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 2 | 3 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe MicrobAdapt est de taille moyenne : 10 membres statutaires, incluant 5 chercheurs dont deux DR et 3 CR dont 2 recrutés récemment (2010 et 2013), un chargé de mission, 1 IR, 1AI et 2 TR. Le nom de l'équipe, MicrobAdapt, indique son positionnement scientifique : l'étude des déterminants de l'adaptation microbienne.

L'équipe s'intéresse à l'adaptation des bactéries lactiques à la respiration aérobie sachant qu'elle impacte croissance, survie et virulence. Cette orientation métabolique suppose l'utilisation d'hème exogène et aussi, dans la plupart des cas, de ménaquinone. De plus, bien que la respiration favorise la synthèse d'acides



gras, les bactéries peuvent incorporer des acides gras exogènes, ce qui a un effet positif sur la croissance. L'équipe organise ses travaux selon 3 grands axes relatifs à l'étude de ces composants lipophiles et à leur impact sur la physiologie bactérienne.

Le premier axe vise à mieux comprendre le métabolisme respiratoire et en particulier le rôle des ménaquinones et leur interaction avec les protéines redox à l'aide de 2 modèles bactériens, l'un pathogène (*Streptococcus agalactiae*), l'autre commensal (*Lactococcus lactis*). L'équipe a notamment montré que la respiration en affectant la production d'une nucléase extracellulaire permet à *S. agalactiae* d'échapper à la réponse immunitaire, contribuant ainsi à la pathogénicité de la bactérie (*Mol Microbiol*, 2013). Un système à 2 composants permet à *L. lactis* un gain de croissance donc de biomasse et a un impact sur la fermentation des sucres. Ce champ d'investigation semble vivement intéresser les producteurs de souches starter (Ch Hansen, Danone, etc.) et a notamment conduit à un dépôt de brevet en 1998 qui génère 500 K€ de royalties par an.

S. agalactiae peut utiliser des ménaquinones exogènes d'origine bactérienne pour sa respiration aérobie (*Mol Microbiol*, 2008). De façon très intéressante, l'équipe a montré que les ménaquinones améliorent la croissance des bifidobactéries.

Le deuxième axe s'intéresse à l'utilisation de l'hème exogène par les bactéries comme co-facteur pour la respiration et l'adaptation et notamment à des mécanismes impliqués dans sa fixation et sa séquestration chez *S. agalactiae*. L'équipe a décrit un nouveau réseau d'efflux de porphyrine (*PLoS Pathog*, 2010) et également mis en évidence un système de régulation pour éliminer l'hème en excès chez *L. lactis* (*J Biol Chem*, 2012), mettant en évidence un système différent (système intracellulaire) de celui décrit chez les bactéries pathogènes (système extracellulaire).

Le troisième axe s'intéresse à l'utilisation des acides gras (AG) exogènes permettant notamment de contourner la voie de synthèse visée par certains antibiotiques. Ces travaux initiés chez *S. agalactiae* sont poursuivis chez *Staphylococcus aureus*, car le domaine de recherche semble conflictuel et les retombées économiques sont importantes. Les travaux de l'équipe ont mis en évidence que les AG présents dans le sérum, les organes et les aliments, faciliteraient le contournement de la voie de synthèse, ce qui expliquerait l'inefficacité des traitements visant cette voie métabolique (*Nature*, 2009 et 2010).

L'équipe a un niveau de publication remarquable dont le facteur d'impact moyen (FI) est de 8,3 avec un nombre total de 19 publications originales et 2 articles de revue dont 14 en premier et/ou dernier auteur pour 4 chercheurs (si on ne tient pas compte du CR recruté en 2013, soit environ 1 publication/an/chercheur. On note en particulier 1 publication dans *Nature* et 1 réponse, 12 publications de FI entre 3 et 6, et 6 publications entre 6 et 10.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe a une très bonne capacité à obtenir des contrats nationaux (4 ANR dont 2 en tant que coordinateur) et régionaux (2 DIM) et est coordinateur de l'un des projets leader du Labex Alias. Elle n'a par contre que peu de collaborations internationales (2) et aucun projet international, mis à part une participation dans un IEF Marie-Curie. Par contre l'équipe a des contrats avec de grands groupes industriels, essentiellement Ch Hansen, Danone et Sanofi et la responsable d'équipe est consultante pour Danone. L'équipe a été invitée à donner des conférences dans des congrès internationaux (9).

Les membres de l'équipe ont été reviewers pour de nombreux journaux, membres de jury de thèse et d'HDR.

La responsable d'équipe dirige le département « Risques » de Micalis, a été déléguée AERES et a participé à l'organisation d'un meeting « École microbiologie ».

Enfin, l'attractivité de l'équipe est aussi caractérisée par l'arrivée de 2 CR et 1 IR respectivement en 2010, 2013 et 2011 alors qu'elle n'a connu aucun départ.



Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe a obtenu 3 contrats avec grands groupes industriels (310 k€ au total) et déposé 2 brevets pendant la période de référence. De façon exceptionnelle, 2 brevets déposés antérieurement génèrent des royalties dont l'un à un niveau tout à fait conséquent (500-600k€/an). Ceci témoigne d'un rayonnement économique exceptionnel et d'une très forte interaction avec le secteur industriel.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. L'équipe a accueilli 4 post-doctorants, 5 stagiaires et accueille 2 doctorants.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet de l'équipe se place dans la continuité des travaux antérieurs.

Le projet sur les ménaquinones sera poursuivi en continuant les travaux sur le rôle de la nucléase dans la virulence en collaboration avec une équipe américaine du NIH qui va cristalliser la nucléase afin de définir des inhibiteurs spécifiques et tester son immunogénicité (collaboration avec l'équipe Probiote). Chez *L. lactis*, le projet vise à caractériser le régulon kinA-LlrA et son rôle dans le métabolisme carboné. L'équipe poursuivra l'étude de l'homéostasie des quinones pour éviter la toxicité, de leurs effets bénéfiques sur la croissance des bifidobactéries et de leur interaction avec les protéines thiol.

Concernant l'hème, l'équipe poursuivra l'étude des mécanismes de reconnaissance, transport au travers de la membrane chez les Streptocoques du groupe B (ANR HemeStockExchange, 2013-2017), la régulation par HrtAB chez *L. lactis*, comparativement à *S. aureus* et l'impact de l'hème sur le microbiote intestinal et l'émergence de pathogènes. Elle s'intéressera notamment à la disponibilité de l'hème au sein du tractus intestinal et son rôle dans la primo-colonisation microbienne.

Le projet sur les acides gras sera poursuivi et sera orienté vers l'étude de leur incorporation en condition de stress chez *S. aureus*, le rôle du sérum et le reprogramming génétique et non génétique lié aux acides gras exogènes ainsi que les applications thérapeutiques.

Les projets sont centrés sur des déterminants de l'adaptation microbienne qui présente une certaine spécificité à l'équipe dans le contexte de l'interaction des bactéries avec l'environnement et l'hôte, donc bien insérés dans le domaine d'activité de Micalis. Les projets sont cohérents et poursuivis de façon logique. La faisabilité semble ne pas poser de problème. Etant donné le contexte offert par Micalis et les plateformes du site, il aurait été intéressant de développer la partie sur l'impact de l'hème sur le microbiote intestinal (méthodes, collaborations ?)

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Les recherches menées par l'équipe MicroAdapt se partagent de façon exceptionnelle entre des projets fondamentaux qui visent à mieux comprendre le métabolisme bactérien et son adaptation et l'impact que cela peut avoir sur des stratégies thérapeutiques ou de production industrielle. Le domaine est très porteur sachant l'importance des enjeux associés à la compréhension de l'adaptation des bactéries à certains environnements.

Les travaux de l'équipe ont permis une excellente valorisation, non seulement en terme de publications mais également en terme d'applications industrielles avec un brevet très lucratif pour l'équipe et l'INRA. L'équipe a de plus montré ses excellentes capacités à élaborer et conduire des projets ambitieux : contrats nationaux (ANR) et participation au labex Alias.



▪ **Points faibles et risques liés au contexte :**

L'accueil des doctorants pourrait être accru.

Une relative faiblesse des collaborations internationales.

Un manque d'études sur l'impact dans le contexte de la physiologie digestive, l'adaptation et la pathogénicité chez l'hôte.

▪ **Recommandations :**

Le comité d'experts recommande d'envisager l'intégration d'approches fonctionnelles (*in vivo* par exemple) *via* des collaborations au sein de Micalis pour valider certaines observations : impact sur la pathogénicité ou à l'inverse impact sur les fonctions probiotiques de certaines bactéries (Bifidobactéries).

Équipe 15 : Dynamique de la Paroi Bactérienne (PAROIS)

Nom du responsable : M^{me} Marie-Pierre CHAPOT-CHARTIER

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 3 | 3 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 2 | 2 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | | |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | 5 | 5 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | | |
| Thèses soutenues | 4 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 2 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 1 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 3 | 3 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe PAROIS, dont le cœur de personnel permanent est actuellement constitué de 3 chercheurs confirmés (DR2) d'un ingénieur et d'un technicien, concentre ses activités sur l'étude de la structure de la paroi de bactéries Gram positives, commensales et pathogènes, et du rôle de cette paroi dans l'interaction avec les muqueuses intestinales humaines. L'équipe utilise des méthodes de biochimie analytiques (HPLC, MS), en collaboration avec la plateforme PAPPSO, génétique microbienne, diverses méthodes de biologie cellulaire, de microscopie incluant l'AFM en collaboration avec un groupe Belge leader dans le domaine. Ces travaux ont permis de découvrir plusieurs propriétés originales de la paroi dont :



- 1) une nouvelle modification de sa composition chimique affectant l'activité d'hydrolases endogènes de la paroi et dont l'enzyme responsable régule la septation par un mécanisme indépendant de son activité catalytique ;
- 2) une nouvelle structure polysaccharidique extracellulaire limitant la phagocytose par les macrophages ;
- 3) l'influence de l'antigène "Group B" sur la morphogénèse de *S. agalactiae* (découverte médiatisée) ;
- 4) une nouvelle protéine impliquée dans la sécrétion des protéines à domaine LysM ;
- 5) la mise en évidence d'adhésines de *L. lactis* et (6), l'hétérogénéité de la glycosylation d'une adhésine de *S. agalactiae* jouant un rôle possible dans la maintenance de ce pathogène chez l'hôte.

Ces travaux ont donné lieu à 36 publications dans de revues internationales avec un IF moyen de 4,6 (JBC, PLoS Pathog., Plos One, Nat Commun, J. Bact, Mol. Mic.) sur la période considérée dont 19 avec au moins un des membres de l'équipe ayant signé soit en premier, soit en dernier auteur. Ils ont publié une moyenne de 1,0 ACL/ETP/an. Huit publications ont été produites en collaboration avec d'autres équipes de l'INRA/ Micalis, et 28 avec des équipes extérieures (dont I. Pasteur) dont 15 avec des équipes internationales principalement Belges (Louvain). Les travaux ont été présentés oralement à des événements scientifiques (5 à l'étranger).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les travaux de l'équipe ont été financés en partie par des ressources externes (non INRA) sur contrat ANR (2, comme partenaire), 2 fonds EU (coordonnée par chercheur INRA d'une autre équipe), régionale et international (Egide, montant non communiqué).

Globalement les marqueurs classiques de rayonnement scientifiques ne sont pas tout à fait au niveau de ce qu'ils pourraient être au vu de la productivité, de l'équipe et de son réseau de collaborateurs.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe a peu de contact avec l'industrie avec un seul contrat de dimension modeste avec Danone. Absence de brevet. Un communiqué de presse sur l'antigène de groupe B.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. L'équipe a formé 4 doctorants et accueillie 2 post-doctorants dont 1 étranger.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet est basé sur des questions spécifiques découlant des travaux passés sans modifications majeure de l'orientation des thèmes. Un projet visant à explorer un lien potentiel entre la synthèse de la paroi et le métabolisme des nucléotides est proposé mais n'a pas de lien apparent avec le travail passé. Peu de détails sur les moyens à mettre en œuvre sont présentés. Le domaine de la morphogénèse bactérienne est particulièrement compétitif et de nombreuses équipes utilisent des méthodes de microscopie optique et électronique avancées (ou en combinaison, ME corrélative). L'équipe compte sur son réseau de collaborateurs et sur le recrutement de 2 membres (chercheur et ITA) permanents pour faire face à cette compétition. En absence de cette augmentation de la masse critique du groupe (66 %), dans un contexte de recrutement difficile, certains des objectifs avancés risquent d'être difficile à atteindre. Un accroissement des collaborations avec des chercheurs manipulant des modèles animaux et des immunologistes est proposé.

Il n'est pas fait mention des efforts prévus pour assurer des ressources externes ou d'ouverture vers les industriels permettant de valoriser les travaux et d'assurer des sources de financements externes.



Conclusion

▪ **Points forts et possibilités liées au contexte :**

Excellente expertise dans le domaine d'étude de bactéries lactiques avec l'émergence d'une expertise unique en glycoprotéomique et biologie des glycopolymères.

Possibilités d'extensions vers le biomédical.

Productivité élevée compte tenu de la taille modeste de l'équipe.

Des collaborations nationales et internationales de qualités et productives.

▪ **Points faibles et risques liés au contexte :**

Trois chercheurs séniors mais absence de jeunes chercheurs et d'étudiants et post-doc.

L'équipe s'appuie surtout sur des collaborations pour sécuriser ses financements.

Équipe de dimension modeste courant le risque de trop diversifier ses projets et de ce fait de ne pas avoir la réactivité et les ressources requises dans un contexte compétitif.

Faiblesse des interactions avec le milieu médical et industriel pour valoriser certains résultats originaux pouvant permettre de développer de nouvelles approches thérapeutiques ou permettre des collaborations avec les industries agro-alimentaires.

▪ **Recommandations :**

Conduire une analyse de chaque projet et concentrer les ressources sur un nombre plus restreint d'entre eux autour des expertises uniques de l'équipe.

Recruter des étudiants et post-doc pour atteindre une masse critique.

Équipe 16 : Dynamique des Génomes de Bactériophages (PHAGES)

Nom du responsable : M^{me} Marie-Agnès PETIT

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 1 | 1 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 2 | 2 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 2 | 2 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 1 | 1 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | 6 | 6 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 1 | |
| Thèses soutenues | 1 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 2 | |
| Nombre d'HDR soutenues | | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 2 | 2 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Cette jeune équipe a été créée en 2010 (1 DR2, 1 PR) et n'a vu ses effectifs croître qu'en 2012 avec l'arrivée d'une CR2 et de deux TR. Les recherches menées visent l'étude des phages en tant que moteurs de l'émergence de nouvelles souches bactériennes. Le travail réalisé sur les recombinases a ouvert plusieurs perspectives de développement qui s'appuient sur trois approches : bioinformatique, biologie moléculaire et écologie microbienne. La thématique est originale et porteuse.

Les approches bioinformatiques développées visent à répondre aux problèmes d'annotation engendrés par l'extrême diversité des séquences biologiques dans ces organismes. Un premier résultat marquant (NAR 2010), en



collaboration avec une équipe du CEA, a permis de proposer une classification des recombinaisons en 3 sous-familles et d'annoter ces familles dans 60 % des génomes de phages dont la taille excède 20kb.

Un article en soumission s'inscrit dans la poursuite de ce travail d'annotation en s'appuyant sur l'organisation en modules des principales fonctions de phages. Ce travail est conduit en collaboration avec plusieurs partenaires (national, Belgique) dans le cadre d'un projet ANR (Dynamophage 2011-2014).

Un résultat tout à fait original mettrait en évidence le rôle de l'une de ces familles de recombinaisons uniquement dans les phages tempérés.

En outre, l'étude des interactions entre des variants de récepteurs lambda et les phages a remis en cause le schéma classique d'interactions prédateurs-proies.

Pour les publications les plus remarquées, après un NAR (2010) les résultats de cette jeune équipe viennent de donner lieu à une excellente publication dans la revue PLoS Genetics. L'équipe a donc une moyenne de 1,6 ACL/ETP/an.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le comité d'experts a noté l'existence de collaborations nationales de très bon niveau formalisées par un projet ANR Blanc (coordination).

Les membres de l'équipe ont été invités à des congrès nationaux et ses travaux ont été sélectionnés pour des présentations à des congrès internationaux.

Les membres de l'équipe sont sollicités pour des activités d'expertise par l'INRA, l'ANR.

Cette jeune équipe a un dynamisme qui devrait amener à une amélioration de sa reconnaissance qui est actuellement en émergence.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

La volonté affichée de valoriser par une base de données les premiers résultats originaux d'annotation devrait permettre à terme de diffuser dans la communauté scientifique de nouvelles connaissances sur le rôle des phages dans l'évolution des souches bactériennes.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. L'équipe a encadré un doctorant qui a soutenu sa thèse pendant la période évaluée, un autre doctorant est actuellement encadré dans le laboratoire.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les perspectives s'inscrivent dans :

- la poursuite de l'étude des recombinaisons avec l'étude de la recombinaison Sak4, nouvellement identifiée ;
- l'annotation des gènes de phages en exploitant les outils et l'expertise acquis sur les recombinaisons ;
- l'étude des mécanismes d'acquisition des morons ;
- l'étude des phages tempérés dans leur habitat naturel (ici : l'intestin).

L'inclinaison visant à abandonner l'étude des phages en tant que moteurs de l'émergence de nouvelles souches bactériennes reste peu justifiée mais la volonté d'inscrire les objectifs scientifiques dans les thématiques développées dans l'unité sont à encourager.



Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

- une expertise disponible sur les phages aussi bien sur les aspects « annotation » que sur l'étude fonctionnelle des gènes (recombinases) en lien avec l'évolution ;
- une compétence en bioinformatique qui permet à cette équipe d'être autonome sur des développements de base ;
- le très bon niveau des équipes (au national) collaboratrices dans le projet ANR en cours ;
- l'originalité de la méthode proposée pour l'annotation de protéines distantes ;
- la volonté de s'intégrer aux thématiques scientifiques de Micalis et de transférer ses compétences en lien avec l'environnement digestif.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

- la diversité des thématiques nouvelles au regard de la taille de l'équipe et de l'ambition du projet ;
- un financement ANR qui s'arrête en 2014 ;
- l'absence de prise en considération des bactéries en tant que mécanisme de pression évolutive.

▪ *Recommandations :*

Il apparaît dommage au comité d'experts que la dynamique d'évolution des phages ne soit pas étudiée en considérant les mécanismes de défense mis en place par les bactéries. Ce travail pourrait être conduit en collaboration si les effectifs encore faibles de l'équipe ne permettent pas d'être autonome sur la prise en charge de cette question ;

En ce qui concerne le projet de développement de la base de données sur les annotations de phage, le comité d'experts suggère d'évaluer les forces humaines et la nature des compétences nécessaires au regard de l'ambition visée afin d'assurer au meilleur niveau le développement et le rayonnement futurs de cet outil. L'identification d'une communauté suffisamment large et intéressée pour enrichir cette base de données par des annotations expertes serait un plus.



Équipe 17 : Physiologie et Génétique des Bactéries (PhyGeBac)

Nom du responsable : M. Josef DEUTSCHER

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 3 | |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | | |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | 3 | Équipe fermée |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 3 | |
| Thèses soutenues | 3 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 1 | |
| Nombre d'HDR soutenues | | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 1 | Équipe fermée |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les recherches de l'équipe s'articulent sur trois axes : le transport des sucres par le système phosphotransférase (PhosphoTransferase system, PTS), la régulation du métabolisme du carbone et la corrélation de ce dernier avec la virulence chez les bactéries.

Les bactéries modèles étudiées sont :

- *Lactococcus casei*, *Enterococcus faecalis* pour le transport des sucres chez les Firmicutes. Ces travaux sont réalisés en collaboration avec plusieurs équipes ;



- *Listeria monocytogenes* et *Neisseria meningitidis*, deux pathogènes humains, pour l'étude de la corrélation entre le métabolisme du carbone et la virulence bactérienne.

Pour atteindre ses objectifs, le groupe réalise une approche pluridisciplinaire et collabore avec plusieurs laboratoires nationaux et internationaux.

Le groupe a développé au cours des années, une expertise internationalement reconnue dans les domaines très pointus du transport des sucres, de la transduction des signaux et de la régulation de l'expression des gènes. La qualité scientifique du groupe est reflétée par ses publications scientifiques dans des journaux internationaux avec comité de lecture.

De 2008 à 2013, l'équipe a produit 27 publications (tout à fait remarquable au vu de la taille de l'équipe) dans des journaux internationaux de très bon niveau et un chapitre de livre. Le facteur moyen d'impact moyen est compris entre 3 et 4. Ils ont publié une moyenne de 1,2 ACL/ETP/an.

Dans les publications, souvent plusieurs des membres sont impliqués démontrant une synergie dans le groupe.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Au cours de la période couverte par le rapport, l'équipe a obtenu 4 réseaux ANR dont 3 comme coordinateur, et un réseau ECOS avec l'Argentine. L'équipe recrute de manière régulière des doctorants et contribue ainsi à la formation des jeunes chercheurs.

Le responsable de l'équipe a été invité à donner 5 conférences dans des réunions internationales et est « senior editor » du *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'accumulation des connaissances sur les facteurs nutritionnels influençant la virulence des deux agents pathogènes étudiés par l'équipe est importante pour la santé humaine.

Le responsable de l'équipe est membre de la Société Alexander von Humboldt qui favorise les échanges entre les étudiants français et allemands.

Aucune interaction avec le tissu industriel n'est mentionnée dans le rapport.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. L'équipe a encadré 6 doctorants sur la période évaluée dont 3 qui ont soutenu leur thèse sur cette période.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'équipe sera dissoute très prochainement. Le responsable d'équipe rejoindra une équipe CNRS extérieure à Micalis et non située sur le site de Jouy-en-Josas tandis que les deux CR seront intégrés dans deux équipes différentes de la TGU. Pour l'un d'eux, son thème de recherche restera l'étude du PTS. L'encadrement des doctorants de l'équipe actuelle sera réalisé par les membres de l'équipe actuelle en accord avec l'école doctorale et les unités de recherche impliquées.



Conclusion

- **Points forts et possibilités liées au contexte :**

Une très grande expertise dans le domaine de recherche.

- **Points faibles et risques liés au contexte :**

L'absence de projets avec l'industrie.

La sélection des souches pour l'étude de la relation entre le métabolisme du carbone et la virulence bactérienne est éloignée de la thématique principale de la TGU.

Les membres de l'équipe sont peu impliqués dans l'enseignement et la formation des jeunes chercheurs (un seul cours est mentionné et donné à la demande).

- **Recommandations :**

La direction de Micalis souhaite garder l'expertise acquise sur l'étude du PTS. Le comité d'experts appuie et encourage cette démarche.

Équipe 18 : Interactions des bactéries commensales et probiotiques avec l'hôte (ProbiHote)

Nom du responsable : M. Philippe LANGELLA

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 1 | 1 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 7 | 8 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 10 | 10 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 7 | 7 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | 25 | 26 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 8 | |
| Thèses soutenues | 10 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 10 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 3 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 4 | 5 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe ProbiHote est intégrée dans les 3 axes de recherche du département « Ecosystème » de l'unité Micalis. Elle est actuellement composée de 8 chercheurs (3 arrivés en 2012 ou après, organisés en 5 groupes complémentaires) soutenus par 10 ingénieurs et techniciens (14 membres au total au 1^{er} janvier 2008). Les travaux portent sur les interactions entre bactéries résidentes ou en transit et leurs hôtes dans le but d'acquérir la capacité à manipuler les flores commensale et probiotique pour traiter des pathologies et en général pour améliorer la santé humaine et animale.



Dans ce domaine de recherche compétitif, ProbiHote a établi sa « marque » internationale au cours des dernières années et conserve le cap sur ses objectifs en produisant des connaissances originales et en contribuant efficacement à les valoriser par des contrats avec le milieu hospitalier (interaction étroite avec l'Hôpital St Antoine) et les industriels de l'agro-alimentaire et de la pharmacie. Son originalité est donc de combiner des recherches génériques, translationnelles, et appliquées, et d'utiliser des approches multiples : rongeurs gnotobiotiques, mutants, challenges infectieux ou nutritionnels, bactéries recombinantes, études transcriptomiques ou plus classiques (méthodes physico-chimiques, biochimiques, immunologiques). S'appuyant sur un réseau collaboratif avec des cliniciens, l'équipe peut tester sur des prélèvements de patients humains des hypothèses générées chez les rongeurs, en particulier dans le domaine des maladies inflammatoires. L'équipe développe aussi des travaux originaux dans le domaine des activités enzymatiques bactériennes, et analyse le rôle du microbiote intestinal sur la maturation de l'épithélium intestinal.

La production scientifique d'articles originaux de 79 publications (environ 2 publications/chercheur/ an), 14 revues, 5 chapitres d'ouvrage, témoignent de ce dynamisme. Ils ont publié une moyenne de 3,2 ACL/ETP/an. Parmi les 79 publications rapportées, au moins un des membres de l'équipe ProbiHote signe soit en premier soit en dernier auteur sur 44 d'entre elles (dont la publication la plus marquante dans PNAS en 2008). Les travaux sont bien cités et l'IF moyen (4,5) est stable depuis 2008. On note en 2012 deux publications majeures (IF>9) du groupe travaillant sur les enzymes à radical SAM d'origine bactérienne.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les collaborations avec des équipes académiques INRA, nationales et internationales (12 pays dont le Brésil comme partenariat majeur) sont nombreuses et ont donné lieu à des co-publications et un partage de financements (ANR, FUI, EU). Notons que la grande majorité des contrats de recherche académiques sont coordonnés par des équipes extérieures. Ces contrats totalisent environ 3,7 M€, avec deux contrats importants coordonnés par des membres de l'équipe : un contrat de 900 k€ dans le cadre du FP7 et une ANR blanche de 550 k€.

Deux chercheurs de l'équipe ont été distingués par des prix, dont celui de Laurier INRA de meilleur jeune chercheur pour l'un deux. Par ailleurs, les chercheurs de ProbiHote ont participé à divers jurys, comités, et expertises (nationales et internationales) ; au peer-reviewing de 90 articles depuis 2008, à l'organisation de 2 colloques INRA sur les probiotiques. L'un des jeunes chercheurs est membre du comité éditorial de 3 revues internationales.

En bref, cette équipe représente l'archétype de ce qui est attendu : excellence scientifique, ouverture (réseaux de collaborations interne-INRA, nationales (Pasteur, INSERM) et internationales), cohérence des travaux sans trop de dispersion thématique, taille suffisante pour affronter la compétition internationale, orientation vers les recherches translationnelles et interactions fortes avec les industriels auprès desquels elle trouve non seulement les ressources nécessaires pour soutenir les travaux mais aussi la compréhension des besoins et la capacité de diffusion des résultats des recherches dans la société.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe ProbiHote a été impliquée dans 14 contrats industriels (environ 1,7 M€). Ses travaux ont abouti au dépôt de 4 brevets ; une licence d'exploitation a été achetée par une start-up américaine.

Les actions de communication vers le public sont significatives, avec notamment 4 communiqués de presse, et plusieurs entrevues.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. Dix thèses ont été soutenues au sein de l'équipe et 17 post-doctorants ont participé aux travaux (5 en cours) dont plusieurs étrangers. Un jeune chercheur participe activement à des actions de formation universitaire (M1, M2, Ingénieur, Médecine) ou professionnelle.



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'accent est mis sur la poursuite des efforts de cohésion entre les groupes constituant ProbiHote sans réorientation majeures du projet commun à l'équipe ni abandon ou ouverture de nouveaux projets. La consolidation des acquis et poursuite des thèmes ayant participé au succès de ProbiHote au cours de la dernière période seront accompagnés d'efforts soutenus pour assurer le financement des travaux à travers des réponses aux appels d'offre académiques et l'obtention de contrats industriels.

Conclusion

- **Points forts et possibilités liées au contexte :**

Cohérence du projet et reconnaissance internationale.

Apport de la compétence médicale par l'un des membres du groupe (Praticien Hospitalier).

Excellent équilibre entre génération de connaissances originales et valorisation des résultats en partenariat avec le milieu médical et les industriels de l'agro-alimentaire et de la pharmacie.

- **Points faibles et risques liés au contexte :**

Questionnement sur l'acceptation des probiotiques recombinants par la société et les autorités de régulation.

- **Recommandations :**

Continuez sur la même dynamique.

4 • Analyse équipe par équipe

Équipe 19 : Régulation Génétique et Biofilms chez les Bacillacées (RG2B)

Nom du responsable : M. Stéphane AYMERICH

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 1 | 1 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 4 | 5 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 2 | 2 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 1 | 2 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | 8 | 10 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 2 | |
| Thèses soutenues | 2 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 2 | |
| Nombre d'HDR soutenues | | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 1 | 2 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe RG2B est constituée actuellement de 5 chercheurs et de deux techniciens. Deux chercheurs ont migré vers deux autres équipes Micalis au cours de la période (début 2010 et début 2013). Elle est dirigée par le directeur de l'unité. Les objectifs de cette équipe ont évolué au cours de la période pour prendre une nouvelle



orientation à caractère « biologie des systèmes » centrée sur l'étude de l'adaptation de la bactérie modèle *B. subtilis* aux conditions environnementales. Ces changements se sont déroulés, entre autres, en interaction interne de bioinformatique de l'INRA (MIG) et le coordinateur du Projet EU BaSyntech (IFPC).

Ces travaux ont permis d'analyser le comportement du système bactérien à la présence de deux sources de carbone d'égale qualité. La collecte d'un grand nombre de données métaboliques, moléculaire et physiologique au cours des cultures ont nécessité la coordination des efforts de nombreuses équipes et la mise au point de protocoles standardisés, des approches et procédures peu encore peu répandues chez les biologistes ! La contribution de l'équipe RG2B au traitement et à l'exploitation des données a permis de mettre en évidence de nouveaux processus de contrôle du métabolisme (Science 2012). Cette contribution pionnière de RG2B à un vaste effort de biologie synthétique, un champ scientifique encore mal établi en France, est à mettre au crédit de cette l'équipe.

Les autres avancées importantes de l'équipe incluent la démonstration originale, réalisée en collaboration avec les équipes Micalis MicrobAdapt et B2HM, de la capacité de bactéries motiles à pénétrer les biofilms pour y délivrer des biocides (PNAS 2012a, dépôt d'un brevet). La capacité de l'équipe a doser de façon absolue le titre d'une protéine fluorescente dans des séries de bactéries individuelles a autorisé l'observation de « rafales » transcriptionnelles par rapport au bruit transcriptionnel (PNAS 2012b). Le goût pour le sucre « universel », le glucose, n'est pas universel ainsi que l'équipe l'a démontré en établissant la capacité de *B. subtilis* à métaboliser le malate avec autant d'appétit, tout en induisant aussi la répression catabolique (JBC 201, J Bact 2012).

La production de publications s'est élevée à 34 articles de littérature primaire (moyenne IF 6.36, dont 12 signés en premier et/ou dernier auteur) dans la littérature spécialisée mais aussi dans des revues généralistes de prestige (dont deux Science 2012) par les membres de l'équipe. Ils ont publié une moyenne de 1,4 ACL/ETP/an. De plus l'équipe a publié un article de synthèse, 2 chapitres de livre et un brevet. Cette liste traduit la forte implication de l'équipe à des travaux collaboratifs, parfois de dimension internationale, se traduisant par des publications majeures.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe RG2B a participé à des projets d'envergure nationale et internationale : 5 ANR et deux projets EU comme équipe collaboratrice et 2 IDEX dont 1 comme coordinateur. Les membres de RG2B ont participé à l'évaluation de propositions de projet de recherche pour différentes agences de financement nationales et internationales, ont été rapporteurs de publications pour des journaux internationaux et ont répondu positivement à l'invitation à écrire un article de synthèse et 2 chapitres de livre. De plus, le responsable de l'équipe est éditeur d'une revue internationale. Les travaux de recherche ont été diffusés à des conférences comme invité sélectionné dans des congrès pour communications orales.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe a déposé, avec deux autres équipes Micalis, un brevet sur une méthode d'élimination d'un biofilm de micro-organismes.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. L'ouverture de l'équipe est soulignée par le fait qu'elle a accueilli 16 étudiants (master et doctorat) et post-doc dont environ la moitié d'étrangers.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet est en relation directe avec les résultats de la période précédente, avec une poursuite de six projets incluant :

- 1) l'analyse des mécanismes de la répression catabolique de *B. subtilis* par le malate ;
- 2) l'étude du réseau d'interaction entre des protéines de la glucogénèse ;



- 3) la poursuite des investigations de la transcription sur les cellules individuelles ;
- 4) la poursuite du développement d'une théorie mathématique intégrant des modèles de transcription et traduction ;
- 5) l'identification et la quantification systématique des phénomènes de régulation traductionnelle au cours de l'adaptation de *B. subtilis* à l'environnement par profilage ribosomal ;
- 6) l'analyse de biofilms multi-espèces.

La diversité, le nombre et l'ampleur de ces projets est à mettre en relation avec la taille modeste de l'équipe même si celle-ci est bien intégrée dans un réseau de collaborateurs performants. Des choix devraient être faits.

Il est à noter l'absence de perspectives détaillées en recherche finalisée, notamment sur l'exploitation du brevet.

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

L'équipe a une excellente reconnaissance internationale et un taux et une qualité des publications élevées.

Le virage relativement récent vers la biologie des systèmes, en cohérence avec les activités d'une équipe plus large (IFPC), est clairement une stratégie qui s'est rapidement avérée comme très bénéfique.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

Absence de relation avec l'industrie et d'activité de valorisation des travaux. Exploitation et valorisation du biocide contre les bactéries motiles est à explorer.

Le responsable de l'équipe étant aussi directeur de l'unité Micalis (85 % temps), le temps consacré directement à la direction de l'équipe est très limité (15 %).

▪ *Recommandations :*

Faire des choix sur les projets à venir afin de permettre une concentration des ressources humaines et budgétaires pouvant aussi favoriser le renforcement de l'identité propre de l'équipe en particulier sur son expertise en biologie des systèmes.

L'équipe doit renforcer son identité dans le contexte d'autres équipes Micalis plus larges travaillant sur des thématiques proches.

Etant donné l'accroissement des risques liés aux baisses prévues des financements sur projet, explorer les possibilités de collaborations et contrats avec l'industrie.



Équipe 21 : Virulence et Infection Fongique (VIF)

Nom du responsable : M. Mathias LAVIE-RICHARD

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 1 | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 1 | |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 1 | |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | | |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | 3 | Équipe fermée |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | | |
| Thèses soutenues | 2 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | | |
| Nombre d'HDR soutenues | 1 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 2 | Équipe fermée |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe VIF étudie les facteurs de virulence de la levure commensale et pathogène opportuniste *Candida albicans*. Cette équipe a contribué de manière significative à la meilleure connaissance de la structure et de la fonction de protéines pariétales à ancre GPI. Ces études ont été réalisées en combinant des approches de génétique moléculaire, de biologie cellulaire et de biophysique. L'équipe a en particulier obtenu des résultats intéressants sur des protéines de la famille IFF, et leur rôle possibles dans l'interaction de *C. albicans* avec les macrophages dans l'hôte infecté.



L'équipe a aussi étudié le rôle d'un domaine protéique pouvant adopter une structure amyloïde dans les mécanismes d'adhésion des formes hypales de *C. albicans*. Cette propriété de surface des hyphes est critique pour la virulence de *C. albicans*.

L'équipe a publié dans la période examinée 7 articles (Impact facteur moyen 3,23, min 2,55, max 4,07) dans des revues internationales à comité de lecture en microbiologie et infectiologie et un chapitre de livre rédigé avec l'une des leaders mondiales dans l'étude de la paroi cellulaire des levures.

Le rapport d'activité de l'équipe indique que les discussions avec la direction de Micalis, préalables à la visite du comité d'experts, ont conduit à la décision de fermeture de l'équipe. Les deux raisons principales invoquées sont la taille réduite du groupe (1 chercheur PI, 1 enseignant chercheur et 1 technicien), et l'absence de financement sur projet à court terme.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les membres de l'équipe ont régulièrement présenté leurs travaux dans des congrès nationaux et internationaux. Le responsable de l'équipe a donné une conférence invitée à Berlin en 2012 (18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology).

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La stratégie générale de la formation par la recherche est gérée au niveau de l'unité. 2 doctorants encadrés par l'équipe ont soutenu leur thèse sur la période évaluée.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Lors de l'entretien avec le comité d'experts, les personnels de l'équipe ont confirmé leur accord pour une implication forte dans les projets scientifiques de leurs futures équipes d'accueil.

Conclusion

▪ *Recommandations :*

Le comité d'experts souhaite aux membres de l'équipe beaucoup de réussite et de beaux succès scientifiques dans leurs nouveaux domaines de recherche.



Équipe 22 : Epigénétique et Microbiologie Cellulaire (EpiMiC)

Nom du responsable : M^{me} Hélène BIERNE

Nouvelle équipe (depuis le 1^{er} janvier 2014)

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | | 3 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | 1 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | | |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | Création 01/01/2014 | 4 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Doctorants | | |
| Thèses soutenues | | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | | |
| Nombre d'HDR soutenues | | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | Création 01/01/2014 | 1 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

La responsable de cette nouvelle équipe a permis, grâce à son travail dans son unité à l'Institut Pasteur, une avancée majeure dans le domaine de l'interaction bactérie-hôte en établissant qu'une protéine de *Listeria* (LntA) est adressée au noyau des cellules hôtes ou elle reprogramme l'expression de certains gènes de l'hôte en empêchant l'attachement à la chromatine du répresseur BAH1.



Les travaux de l'équipe portent également sur la caractérisation des internalines : leur rôle au cours de l'infection et l'étude de leur dynamique topologique à la surface de l'enveloppe bactérienne. Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec les équipes GME et CPE de Micalis.

L'équipe a une excellente production scientifique avec 14 articles (IF moyen de 7.2), pour seulement 2 chercheurs identifiés au cours de la période de référence. Deux articles sont particulièrement marquants : la description de l'activité nucleomoduline de LntA (Science 2011) et le rôle de la protéine humaine BAHD1 ciblée par LntA (PNAS 2009).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe jouit d'une excellente reconnaissance nationale et internationale de ses travaux. La responsable de l'équipe a été invitée dans 8 conférences (3 internationales) et participe à divers comités nationaux. Elle est également coordinatrice d'une ANR Blanc et d'un projet du département MICA de l'INRA.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Des membres de l'équipe ont reçu des distinctions importantes (prix de l'excellence scientifique INRA 2011, Poster Award EMBO 2012). L'équipe a contribué à la communication vers le grand public avec deux articles de vulgarisation. Elle participe également à deux contrats avec la Ligue Contre Le Cancer. Enfin, un membre CR1 de l'équipe a été sélectionné pour créer une nouvelle équipe à l'ENS à Paris (unité IBENS).

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les périmètres de cette nouvelle équipe sont en construction : départ de l'Institut Pasteur de la responsable et création concomitante d'un autre groupe de recherche à l'IBENS par un ancien membre CR1 de l'équipe.

Malgré une volonté d'ouverture de la thématique, l'objet d'étude reste très focalisé sur la problématique LntA/BAHD1. Il semble que les trois équipes spécialistes de *Listeria* dans la région Parisienne ont intérêt à bien s'entendre sur le modèle *Listeria* et modulation chromatique/épigénétique/ARNomique afin d'avoir des interactions les plus fertiles possible.

Il semble que l'intégration de cette équipe au sein du projet Micalis fait sens, au vu de ses compétences en étude des internalines (intéresse les équipes GME et CPE), mais également sur la microbiologie cellulaire (qui est d'un grand intérêt pour les projets futurs de l'équipe CPE). La responsable de cette équipe peut également apporter des compétences sur l'expression des gènes de l'hôte au cours du commensalisme/infection de différents modèles étudiés à Micalis.

Conclusion

- **Points forts et possibilités liées au contexte :**

Très bonne visibilité sur le modèle *Listeria*, paradigme de l'effecteur bactérien affectant l'expression de gènes de l'hôte par modulation de la chromatine.

- **Points faibles et risques liés au contexte :**

Projet peut être trop limité au système nucléomoduline LntA.

La taille de l'équipe est faible pour le moment mais des mobilités et un recrutement d'IE sont prévus dès l'installation. Il faudra veiller à la bonne intégration de ces nouveaux membres afin de bien définir la nouvelle équipe. Une urgence sera de recruter des ITA et étudiants.

- **Recommandations :**

Veiller à bien s'intégrer à Micalis en poursuivant les collaborations sur les internalines avec CPE et GME.

Avancer rapidement sur les modifications de l'épigénome de l'hôte par *Listeria* pour être compétitif sur les futures demandes de contrats.



5 • Déroulement de la visite

Dates de la visite

Début : le mercredi 29 janvier 2014 à 09h00

Fin : le vendredi 31 janvier 2014 à 15h00

Lieu de la visite

Institution : Centre INRA de Jouy-en-Josas

Adresse : Domaine de Vilvert, F-78352 Jouy-en-Josas Cedex

Déroulement ou programme de visite

Le comité d'experts a visité l'unité Micalis à Jouy-en-Josas du 29 au 31 janvier 2014. Les présentations du bilan et des projets de recherche de l'unité ont été faites dans l'amphithéâtre du centre INRA dans une session ouverte à l'ensemble de l'unité suivies des présentations des bilans et perspectives des équipes devant deux sous-comités. Le programme de la visite a été organisé avec le Délégué Scientifique de l'AERES, le président du comité d'experts, le directeur de l'unité Micalis, et le secrétaire administratif. L'organisation de la visite était bonne. Un temps suffisant a été laissé pour les questions, permettant ainsi des discussions directes entre le comité d'experts, divisé en deux sous-comités, solution nécessaire compte tenu de la taille de l'unité, et les membres de l'unité Micalis. D'autres réunions organisées au cours de ces trois jours de visite ont facilité des échanges approfondis entre les membres du comité d'experts et les différentes catégories de personnel Micalis, à savoir les techniciens, les doctorants, le personnel scientifique, les chefs d'équipe, les chercheurs, et des discussions avec les représentants de l'INRA (départements MICA et AlimH, centre de Jouy-en-Josas), d'AgroParisTech et de l'École Doctorale ABIES.

29 Janvier :

09h00-09h15 Présentation du comité d'experts et tour de table. Présentation de l'AERES par le Délégué Scientifique (DS) : M. Jean-Loup NOTTEGHEM

09h15-10h25 Présentation de l'unité (départements) : M. Stéphane AYMERICH

Deux sous-comités d'experts en parallèle :

Pôle Risques

| | | |
|-------------|--|-------------------|
| 10h45-11h30 | Équipe GME | Équipe Phygebac |
| 11h30-12h15 | Équipe Phage | Équipe ComBac |
| 12h15-13h00 | Équipe Microadapt | Équipe Paroi |
| 14h00-14h45 | Équipe CPE | Équipe B2HM |
| 14h45-15h30 | Équipe Epimic | Équipe Vif |
| | Pôles Biologie des systèmes | Pôles Ecosystèmes |
| 16h15-17h00 | Équipe RG2B | Équipe Ife |
| 17h00-17h45 | Équipe BimLip | Équipe BAC |
| 17h45-18h30 | Équipe IFPC | |
| 18h00-18h15 | Rencontre avec le directeur de l'École Doctorale n°435 | |



30 Janvier :

Deux sous-comités d'experts

Pôles Ecosystèmes

| | | |
|-------------|---|------------------|
| 09h00-09h45 | Équipe ExCel | Équipe AMERICA |
| 09h45-10h30 | Équipe FLEC | Équipe AMIPEM |
| 10h30-11h15 | Équipe FInE | Équipe ProbiHote |
| 13h15-13h45 | Rencontre avec les ITA titulaires, CDD | |
| 13h45-14h15 | Rencontre avec les doctorants et post-doctorants et/ou CDD « chercheurs », ingénieurs | |
| 14h15-14h45 | Rencontre avec les chercheurs et enseignants chercheurs titulaires | |
| 14h45-15h15 | Rencontre avec les représentants des tutelles INRA et AgroParisTech | |
| 15h15-15h45 | Rencontre avec la direction de l'unité | |
| 16h15-18h30 | Réunion du comité d'experts à huis clos | |

31 Janvier :

| | | |
|-------------|---|--|
| 09h00-15h00 | Réunion du comité d'experts à huis clos | |
|-------------|---|--|



6 ● Observations générales des tutelles

Micalis – INRA (UMR1319) et AgroParisTech

Votre correspondant(e) :
Stéphane Aymerich, Directeur

à :
cc :

Tél : +33134652751
Tél Sec. : +33134652157
Fax : +33134652210
Mèl : stephane.aymerich@jouy.inra.fr

Objet :
Réf. :

Jouy-en-Josas, le 19 mai 2014

**Observations générales sur le rapport et les fiches d'appréciation synthétique
du comité de visite AERES**

Nous remercions très sincèrement le comité de visite pour son avis très documenté et très positif ainsi que pour ses recommandations très utiles pour continuer à assurer la forte dynamique de l'Unité Micalis.

Bien cordialement,



Stéphane Aymerich, avec l'accord de l'ensemble des tutelles