

HCERES

Haut conseil de l'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Entités de recherche

Évaluation du HCERES sur l'unité :

Microbiologie, Environnement Digestif et Santé

MEDIS

sous tutelle des établissements et
organismes :

Institut National de la Recherche Agronomique - INRA

Université d'Auvergne - UDA

HCERES

Haut conseil de l'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Entités de recherche

Pour le HCERES,¹

Michel COSNARD, président

Au nom du comité d'experts,²

Pascal SIMONET, président du comité

En vertu du décret n°2014-1365 du 14 novembre 2014,

¹ Le président du HCERES "contresigne les rapports d'évaluation établis par les comités d'experts et signés par leur président." (Article 8, alinéa 5)

² Les rapports d'évaluation "sont signés par le président du comité". (Article 11, alinéa 2)

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 :	Actuel : UR de Microbiologie (INRA) EA Conception Ingénierie et Développement de l'Aliment et du Médicament (Université d'Auvergne) Prochain quinquennat : UMR Microbiologie, Environnement Digestif et Santé
Acronyme de l'unité :	Actuel : CIDAM (pour l'Université d'Auvergne) Prochain quinquennat : MEDIS
Label demandé :	UMR
N° actuel :	UR 454 (INRA) & EA 4678
Nom du directeur (2015-2016) :	M ^{me} Régine TALON (INRA) M ^{me} Monique ALRIC (UDA)
Nom du porteur de projet (2017-2021) :	M. Pierre PEYRET

Membres du comité d'experts

Président :	M. Pascal SIMONET, CNRS représentant des CSS INRA
Experts :	M. Pascal DHULSTER, Université de Lille 1 (représentant du CNU) M. Hatem FESSI, Université Claude Bernard Lyon 1 M. Jean-Yves MADEC, ANSES
Délégué scientifique représentant du HCERES :	M. Pierre RENAULT

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Jean-Baptiste COULON, INRA

M. Alain ESCHALIER, Université d'Auvergne

M^{me} Emmanuelle MAGUIN, INRA

Directeur ou représentant de l'École Doctorale :

M. Jean-Marc LOBACCARO ED n° 65 « Sciences de la Vie, Santé, Agronomie,
Environnement »

1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

L'UMR MEDIS regroupera deux unités localisées sur deux sites :

- l'UR 454 de Microbiologie, dirigée par M^{me} Régine TALON et rattachée au Centre de Recherche INRA Auvergne-Rhône-Alpes (ARA). Cette unité est localisée sur le site de Theix et occupe une surface totale d'environ 1.100 m² incluant des laboratoires, des bureaux et des salles techniques répartis essentiellement sur deux étages, ainsi qu'une installation expérimentale (animalerie, 620 m²) qui est située dans un bâtiment indépendant ;
- l'EA 4678 CIDAM (Équipe d'Accueil "Conception, Ingénierie et Développement de l'Aliment et du Médicament"), dirigée par M^{me} Monique ALRIC. Cette unité est née en 2012 de la fusion de deux équipes labellisées dans le cadre du précédent contrat quadriennal CQ 2008-2011 :
- l'ERT 18 CIDAM (Équipe de Recherche Technologique "Conception, Ingénierie et Développement de l'Aliment et du Médicament"), de l'Université d'Auvergne (Clermont 1), dirigée par M^{me} Monique ALRIC ;
- l'équipe GIIM (Génomique Intégrée des Interactions Microbiennes), dirigée par M. Pierre PEYRET, appartenant à l'UMR CNRS 6023 (LMGE : Laboratoire Microorganismes Génome et Environnement), elle-même dirigée par M. Christian Amblard et dont M. Pierre PEYRET était le directeur adjoint.

L'EA CIDAM est installée sur deux étages (1.140 m²) du Centre Biomédical de Recherche et Valorisation (CBRV) des facultés de Médecine et Pharmacie : les laboratoires de digestion artificielle, de biologie moléculaire et de bioinformatique sont au cinquième étage, ceux de dissolution et de galénique sont au rez-de-chaussée avec des superficies comparables. Elle est sous la tutelle unique de l'Université d'Auvergne.

Équipe de direction

Depuis janvier 2010, M^{me} Régine TALON est directrice de l'UR 454 de Microbiologie, M^{me} Évelyne FORANO est directrice d'unité adjointe. Elles assurent avec M^{me} Annick BERNALIER-DONADILLE l'animation scientifique de l'unité.

L'EA 4678 CIDAM est dirigée par M^{me} Monique ALRIC. D'un statut d'ERT (Équipe de Recherche Technologique), de 2000 à 2012, elle est passée à un statut d'EA en 2012 (la labellisation ERT ayant été supprimée au niveau ministériel). M. Éric BEYSSAC et M. Pierre PEYRET assurent l'animation scientifique. M. Pierre-Charles ROMOND est responsable du volet valorisation des recherches. M. Ghislain GARRAIT a en charge le suivi budgétaire.

L'UR454 Microbiologie et l'EA 4678 CIDAM s'associent, pour le prochain quinquennat 2017-2021, pour former l'UMR MEDIS (Microbiologie, Environnement Digestif et Santé) sous les tutelles de l'Université Clermont Auvergne et de l'INRA, avec comme directeur M. Pierre PEYRET et comme directeur adjoint M^{me} Annick BERNALIER-DONADILLE.

Nomenclature HCERES

UR454 Microbiologie :	SVE1_LS6 Immunologie, microbiologie, virologie, parasitologie (sous domaine principale) et SVE1_LS1 Biologie moléculaire et structurale, biochimie (sous domaine secondaire).
EA4678 CIDAM :	SVE1_LS1 (sous-domaine principal) - Biologie moléculaire et structurale, biochimie - et SVE1_LS2 (sous-domaine secondaire) - Génétique, génomique, bio-informatique.
UMR MEDIS :	SVE1_LS1 (sous-domaine principal) - Biologie moléculaire et structurale, biochimie - et SVE1_LS2 (sous-domaine secondaire) - Génétique, génomique, bio-informatique.

Domaine d'activité

Écologie Microbienne, Systèmes digestifs in vitro, Pathogènes, Bioinformatique, Formulation, Santé humaine et animale.

Effectifs de l'unité

Composition de l'unité	Nombre au 30/06/2015	Nombre au 01/01/2017
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	15	12
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	10	10
N3 : Autres personnels titulaires (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	17	17
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	3	
N5 : Autres chercheurs (DREM, post-doctorants, etc.)	10	
N6 : Autres personnels contractuels (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	3	
N7 : Doctorants	23	
TOTAL N1 à N7	82	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	15	

Bilan de l'unité	Période du 01/01/2010 au 30/06/2015
Thèses soutenues	16
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	9
Nombre d'HDR soutenues	2

2 • Appréciation sur l'unité

Introduction

L'UR 454 de Microbiologie participe au défi scientifique « *Développement de systèmes alimentaires sains et durables* » (INRA document d'orientation 2010-2020), notamment en se donnant pour priorité d'« Analyser et comprendre les effets de causalités entre alimentation et santé ». Il s'agit concrètement de caractériser :

- la physiologie de pathogènes et plus particulièrement des *Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC) dans leur pathosphère : le réservoir (tube digestif bovin), le vecteur (aliment), l'homme ;
- les mécanismes microbiens qui régissent les états d'équilibre/déséquilibre des populations fonctionnelles intestinales humaines et leurs répercussions sur la santé de l'hôte.

L'EA 4678 Conception, Ingénierie et Développement de l'Aliment et du Médicament (CIDAM), née en 2012 de la fusion de deux équipes labellisées dans le cadre du précédent contrat quadriennal CQ 2008-2011 poursuit les objectifs suivants :

- des objectifs à la fois technologiques et scientifiques avec le développement d'un plateau technologique associant des outils de simulation de l'environnement digestif à des technologies de formulation de produits pour l'administration orale pour les membres de l'anciennes ERT CIDAM, en association avec des partenaires industriels ;
- une meilleure compréhension du rôle des micro-organismes dans le fonctionnement d'écosystèmes complexes perturbés par la présence de polluants (sols pollués par des hydrocarbures et des solvants chlorés avec recherches menées à plusieurs niveaux d'intégration depuis la souche bactérienne isolée en culture pure jusqu'aux études *in situ* sur sites pollués et en cours de réhabilitation grâce à des approches pluridisciplinaires développées par l'équipe) pour les membres de l'équipe GIIM (Génomique Intégrée des Interactions Microbiennes), venant du Laboratoire Microorganismes Génome et Environnement.

Lors de leur dernière évaluation par l'AERES, la première recommandation faite à l'UR 454 de Microbiologie était « d'Initier les discussions et mettre en place les animations scientifiques nécessaires à l'avancement du projet de structuration du pôle clermontois », en accord avec une des premières recommandations faite à l'EA 4678 Conception, Ingénierie et Développement de l'Aliment et du Médicament (CIDAM) « de renforcer les collaborations horizontales dans l'environnement clermontois ». Le projet actuel de rapprochement montre que la recommandation a été prise en compte des 2 côtés. Les trois grands objectifs scientifiques du projet ERT (vieillesse, bactéries pathogènes, xénobiotiques) étaient considérés trop éloignés les uns des autres. L'inclusion de l'équipe GIIM a renforcé la cohésion, ne serait-ce que par les approches méthodologiques communes.

Avis global sur l'unité

L'UR 454 de Microbiologie présente un bon collectif de recherche, dynamique, enthousiaste et productif, avec interconnexion entre les groupes. Le projet de constitution de la future UMR montre son ouverture à des évolutions majeures. L'EA 4678 Conception, Ingénierie et Développement de l'Aliment et du Médicament (CIDAM) montre une très bonne cohésion d'équipe avec une très bonne implication des 2 ex-équipes qui ont permis de faire sauter des verrous technologiques. Le réseau de contacts industriels est très important (de la région Auvergne à la France entière et même à l'étranger) avec un fort souci de valorisation tout en gardant une recherche fondamentale de très haut niveau. L'arrivée de microbiologistes génomiciens et bioinformaticiens (ex-équipe GIIM) et leur implication sur l'étude du microbiote digestif humain a considérablement renforcé le potentiel de CIDAM. La constitution de la nouvelle unité MEDIS s'inscrit dans cette logique.

De nombreuses collaborations entre les 2 unités ont été initiées lors de ce contrat et ont servi de base à la constitution du projet en vue de réaliser une fusion au sein d'une unité commune, l'UMR MEDIS. La complémentarité des approches conceptuelles et des technologies au sein des 2 entités est un point très positif qui permettra à l'UMR MEDIS d'afficher des ambitions de rayonnement scientifique au niveau régional, national et international bien supérieur à ce que pouvait proposer la somme des deux unités.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'UR 454 de Microbiologie conduit des travaux ayant notamment pour originalités :

- l'élevage et l'utilisation d'animaux gnotobiotiques (modèle de rat à microbiote humain reproduisant les principaux symptômes du Syndrome de l'Intestin Irritable) ;
- l'étude des EHEC dans l'ensemble de leur pathosphère, (portage animal, colonisation des tissus (viande), interaction avec les cellules intestinales humaines).

L'unité est fortement impliquée dans des réseaux nationaux et internationaux, ce qui est un gage de succès pour la constitution de consortia susceptibles de répondre efficacement aux appels d'offre nationaux (ANR) et internationaux (H2020, ITN, Belfond forum). Elle a une bonne reconnaissance au niveau régional et s'implique dans la structuration de la communauté régionale. Elle a un bon niveau de succès (36 %) à l'ANR. Le partenariat industriel est important dans les domaines de l'agroalimentaire et de la pharmacologie. Le fonctionnement de l'unité est bon (animation scientifique active, infrastructures expérimentales performantes ...).

On note une dynamique positive en ce qui concerne la notoriété des journaux dans lesquels publient les chercheurs de l'unité.

Parmi les résultats marquants qui ont contribué à la notoriété de l'unité, on note : (i) la démonstration de la plasticité métabolique des *Escherichia coli* entérohémorragiques et l'implication de cette plasticité dans la fitness (capacités de colonisation de l'ECM, capacité d'adhésion et de formation de biofilm), (ii) la mise en évidence de l'importance de la voie de sécrétion sec dans le processus de colonisation de surface par *Listeria monocytogenes*, (iii) la mise en évidence de la diversité du microbiote des produits carnés, (iv) l'implication du microbiote intestinal dans les phénomènes de douleur abdominale (SII), (v) la mise en évidence de la forte capacité d'adaptation des EHEC au microbiote intestinal humain, et (vi) la mise en évidence de l'importance de la perception de molécules signal par les EHEC dans l'adaptation du pathogène à son environnement.

L'EA 4678 Conception, Ingénierie et Développement de l'Aliment et du Médicament (CIDAM) mène des travaux au carrefour de plusieurs disciplines (écologie microbienne, nutrition et santé humaine) appliquées à l'environnement digestif, pour étudier le dialogue entre les principaux acteurs : intrants (aliments, médicaments, xénobiotiques, bactéries pathogènes ou bénéfiques...), épithélium du tractus digestif et microbiote. Le comité d'experts note une très forte originalité des travaux développés, notamment :

- la complémentarité de spécificités technologiques des deux ex-équipes (CIDAM et GIIM) avec la mise en place d'une plate-forme de digestion artificielle complétée par une plate-forme de bioinformatique. Cette complémentarité permet de réaliser des travaux de recherche en synergie pour comprendre, évaluer et analyser, dans l'environnement digestif, différentes situations physiopathologiques (vieillesse, présence de pathogènes, en particulier d'*Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC), produits toxiques (xénobiotiques) et évaluer l'intérêt de probiotiques candidats ;
- des objectifs technologiques et scientifiques très bien partagés.

Le comité d'experts note un très bon niveau de production scientifique (4 ACL/ETP/an) pour des scientifiques fortement impliqués dans l'enseignement (personnel exclusivement universitaire), un excellent niveau de notoriété des journaux dans lesquels sont publiés les articles, un bon niveau de reconnaissance nationale et internationale des scientifiques de l'équipe comme en attestent la liste des invitations à des congrès et à des séminaires et la qualité du partenariat étranger.

Des résultats marquants pour chacun des thèmes ont contribué à la notoriété de l'unité avec (i) des développements technologiques (nouvelle génération d'outils de simulation du système digestif humain), (ii) des travaux sur la dissolution/les couplages dissolution-perméabilité, la digestion gastro-intestinale (protocoles personne âgée et jeune enfant), une nouvelle génération d'outils de digestion et fermentation (pour simuler une gamme plus étendue de conditions physiologiques ou pathologiques), (iii) une approche innovante de capture de gènes et de génomes par hybridation. Concrètement, on note (i) sur le thème « Vieillesse, Archaeobiotics », la mise en évidence d'un 7^{ème} ordre d'Archées méthanogènes et son étude pour démontrer la possibilité d'utilisation de certaines de ces souches pour lutter contre diverses pathologies (athérosclérose et triméthylaminurie), (ii) sur le thème « Bactéries pathogènes - EHEC », la caractérisation de la survie et de la virulence des EHEC en milieu digestif et la mise en évidence de propriétés antagonistes de la levure *Saccharomyces cerevisiae*, (iii) sur le thème « Xénobiotiques », le rôle protecteur du microbiote intestinal et caractérisation d'échantillons méta génomiques par capture de gènes par hybridation, (iv) sur le thème « Formulation », le développement de nouveaux vecteurs pour améliorer la biodisponibilité de molécules actives ou la bioaccessibilité de probiotiques, et (v) sur le thème « Valorisation - transfert technologique », le développement de nouvelles structures en charge de la valorisation et l'entrepreneuriat pour l'ensemble du site clermontois et plus largement pour toute la zone Grand Centre.

Les points forts détectés pour chacune des deux entités confirment leur synergie. Leur réunion au sein d'une même unité ne peut conférer qu'une forte valeur ajoutée à ce futur consortium pluridisciplinaire pour lui permettre d'appréhender dans les meilleures conditions la composante microbienne dans toute la chaîne allant de l'animal, puis l'aliment jusqu'à la santé humaine avec la compréhension de la structuration taxonomique et fonctionnelle du microbiote comme élément central et fédérateur. La synergie liée à la création de la nouvelle UMR MEDIS permettra d'étudier l'implication du microbiote tout au long d'un processus impliquant la santé de l'animal, la qualité sanitaire de l'aliment et la santé humaine. Cette synergie est un atout considérable et confèrera à l'UMR MEDIS une très forte originalité car elle représentera une spécificité nationale et positionnera cette unité très favorablement au niveau international.

Points faibles et risques liés au contexte

L'UR454 Microbiologie a choisi de recentrer ses recherches sur les pathogènes en se focalisant sur les EHEC et donc en réduisant celles sur *Listeria*.

Le comité d'experts souligne que l'implication de l'unité dans la conception et la réalisation de projets de recherche nationaux (en particulier ANR) et internationaux, quoique satisfaisante quantitativement, est trop limitée à un rôle de partenariat ; l'unité devrait plus revendiquer un rôle majeur de coordination.

L'EA 4678 « Conception, Ingénierie et Développement de l'Aliment et du Médicament » - (CIDAM) aborde des thématiques très diverses, avec un risque de dispersion.

Le manque de soutien technique perceptible par le rapport Biatos/EC très faible est un autre point faible notamment pour une unité qui se revendique technologique et qui conduit ses travaux au travers de plateformes.

La dynamique actuelle oriente l'unité future vers une diminution des travaux sur l'animal et l'aliment au profit d'un recentrage sur le microbiote humain. Cette évolution peut constituer un risque qui devra être soigneusement considéré si l'originalité mentionnée précédemment (étude tout au long de la chaîne conduisant de l'animal à la santé humaine) veut être préservée.

La cohésion de l'unité souffrira nécessairement d'une dispersion sur 2 sites géographiquement séparés requérant de la direction, mais aussi de tous les personnels, une prise de conscience de la situation et des mesures adéquates pour en limiter les effets négatifs.

Recommandations

Le comité d'experts suggère de profiter de la création de l'UMR et de l'implication des personnels dans plusieurs réseaux internationaux pour insuffler une nouvelle dynamique de recherche orientée vers l'international (coordination de projets H2020, ITN) soumission de dossiers ERC.

La future UMR doit établir une politique forte de communication et d'animation scientifique, et ce d'autant plus que l'unité sera dispersée sur 2 sites géographiques.

De la même façon, l'UMR doit avoir une politique forte pour définir les priorités et les moyens de recrutement. Le comité d'experts lui conseille de promouvoir les recherches pluridisciplinaires par des projets transversaux associant des personnels des différents axes, de bien définir les priorités scientifiques et les moyens à affecter aux thématiques depuis l'animal et l'aliment jusqu'à la santé, de réfléchir à une éventuelle restructuration en équipes après une phase de démarrage où la structuration proposée en axes est adéquate, et de réfléchir à l'évolution du partenariat avec la société Lallemand par la création d'un LabCom.