



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :
Recherche translationnelle hôte-pathogène
Bonus-Qualité-Recherche - BQR
sous tutelle des
établissements et organismes :
Université Lille 2 – Droit et Santé



Mars 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. Guy TRAN VAN NHIEU, 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 :	Recherche translationnelle hôte-pathogène
Acronyme de l'unité :	Equipe BQR
Label demandé :	EA
N° actuel :	
Nom du directeur (2013-2014) :	M. Benoit GUERY
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M. Benoit GUERY

Membres du comité d'experts

Président :	M. Guy TRAN VAN NHIEU, Collège de France, Paris
Experts :	M ^{me} Karine LAPOUGE, Département de Microbiologie Fondamentale, Université de Lausanne, Suisse M. Thierry MAY, Faculté de Médecine de l'Université de Nancy (représentant du CNU) M. Mustapha SI-TAHAR, Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires INSERM, Faculté de Médecine de l'Université de Tours

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M^{me} Catherine SCHUSTER

Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Régis BORDET, CHU de Lille
M. Didier GOSSET, Faculté de Médecine de Lille
M. Frédéric GOTRAND, Université de Lille 2
M. Bernard SABLONNIERE (représentant de l'Ecole Doctorale N° 446)

1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

Les membres de l'entité de recherche ont travaillé depuis plus de 15 années sur le modèle d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* dans l'EA 2689. Durant le dernier quinquenal, l'équipe a fusionné avec une équipe du CIIL de l'Institut Pasteur de Lille, avant de s'autonomiser en Janvier 2013 suite à des différences d'orientation stratégique et pour se rapprocher géographiquement du CHRU de Lille. Depuis Janvier 2013, l'équipe est accueillie au sein du Pôle Recherche de la Faculté de Médecine Henri Warembourg, avec l'appui de l'Université Lille 2 - Université Nord de France et du CHRU de Lille.

Équipe de direction

Directeur : M. Benoit GUERY

Nomenclature AERES

SVE1_LS4 ; SVE1_LS6

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	4 (1,5 ETP)	4 (1,5 ETP)
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		
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)	1	1
TOTAL N1 à N6	5 (2,5 ETP)	5 (2,5 ETP)

Effectifs de l'unité	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		
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	3

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

Les chercheurs permanents de l'entité de recherche sont de formation hospitalo-universitaire et développent des axes de recherche répondant à des considérations cliniques. Ce positionnement est fortement soutenu par les organismes de tutelle, car il correspond à une stratégie plus largement préconisée au niveau du centre d'accueil, incluant notamment l'U 995. Dans ce cadre, l'entité de recherche s'est vue octroyer un financement pour l'aide à l'installation par l'Université Lille 2 sous forme d'équipe BQR (Bonus-Qualité-Recherche).

L'entité de recherche développe divers axes de recherche sur les facteurs de virulence de *P. aeruginosa*, ainsi que sur le rôle de la réponse cytokinique durant l'infection. Ses travaux montrent que les kynurénines, qui sont des composés produits par une voie alterne de la dégradation du tryptophane chez *P. aeruginosa*, agissent comme anti-inflammatoires locaux favorisant l'infection pulmonaire dans le modèle murin. L'influence du contexte inflammatoire induit par des co-infections est également étudiée.

Dans un domaine compétitif, l'entité de recherche a ciblé sa recherche fondamentale sur des aspects originaux de la virulence de *P. aeruginosa*, avec notamment un versant "contexte inflammatoire" régulé par l'infection/colonisation par d'autres microorganismes pathogènes.

Points forts et possibilités liées au contexte

Les forces de l'entité de recherche résident dans l'environnement clinique, la complémentarité des chercheurs permanents avec une forte orientation des axes sur les aspects cliniques. L'entité de recherche représente un modèle de recherche fondamentale adossée à une recherche clinique au lit du malade. Elle a une expertise reconnue dans un modèle murin original d'infection pulmonaire à *P. aeruginosa*, adossée à une recherche clinique appliquée. Elle a, récemment, su démontrer sa réactivité lors de l'émergence de nouvelles affections respiratoires virales. L'entité de recherche est particulièrement active au niveau de diverses sociétés savantes. L'entité de recherche a démontré sa capacité à attirer des cliniciens vers la recherche (3 depuis 2007).

Points faibles et risques liés au contexte

L'entité de recherche publie de nombreux articles dans des revues cliniques sur divers thèmes non-reliés à la thématique principale du laboratoire. Les thématiques de recherche se dispersent entre des travaux fondamentaux dans les pneumopathies à *P. aeruginosa* mais également d'autres infections. Cette diversité thématique, peut poser problème au vu de la taille limitée de l'entité de recherche. En effet, il semblerait que certaines thématiques, notamment concernant des travaux antérieurs, ne soient pas poursuivies, malgré leur intérêt et leur aspect novateur. Le comité d'experts a identifié des risques de dispersion liés à la diversité des activités cliniques des chercheurs permanents, qui pourraient à moyen terme affecter la qualité de la production scientifique.



Recommandations

Le comité d'experts suggère de privilégier un axe principal fort, basé sur leur expertise du modèle murin d'infection à *P. aeruginosa*, tout en conservant leur capacité de réactivité sur des cas cliniques des infections respiratoires aiguës associés à d'autres étiologies.

Le comité d'experts reconnaît la qualité des travaux de l'équipe qui bénéficie d'un fort soutien des organismes de tutelle (Université et CHRU) lilloise. Il pense que toutes les conditions sont réunies pour une reconnaissance en équipe d'accueil, qui devrait lui permettre de se développer avec le soutien affirmé des autorités de tutelle.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'entité de recherche cible sa recherche fondamentale sur des aspects originaux de la virulence de *P. aeruginosa*, avec notamment un versant "contexte inflammatoire" régulé par l'infection/colonisation par d'autres microorganismes pathogènes. Ces travaux se limitent pour l'instant au modèle d'infection pulmonaire à *P. aeruginosa* et ont pour la plupart des implications thérapeutiques potentielles. Ils sont publiés dans des bonnes revues internationales de spécialité. Ces travaux ont fait l'objet de collaborations nationales (Grenoble, Besançon) et internationales (Londres, Boston, Genève). L'originalité des travaux récents de l'équipe est attestée par leur mise en valeur dans des tribunes éditoriales (F1000, Plos One). La productivité de l'entité de recherche est bonne au vu de sa taille et en progression significative ces 3 dernières années, avec 28 articles publiés depuis 2008, dont 4 articles de revue, 7 publications originales sur le modèle d'infection à *P. aeruginosa* et 17 articles dans des journaux cliniques dont un dans "Lancet" et un dans "AJRCCM".

Les travaux de l'équipe ont montré que la colonisation par *Candida albicans* protégeait de l'infection par *P. aeruginosa*, en stimulant une réponse de type Th17 et la synthèse de défensines alvéolaires. D'autres travaux de l'équipe ont également montré que l'activation de l'inflammasome NLRC4 par le système de sécrétion de type III (SST3) de *P. aeruginosa* favorisait le développement de l'infection en réprimant la sécrétion d'IL23 par l'IL18, et ainsi l'expression de peptides anti-microbiens. Dans le cadre de travaux collaboratifs, l'entité de recherche a également montré le rôle des lectines LecA et LecB durant l'infection, et teste actuellement les effets de glycomimétiques et de glycoclusters comme agent inhibiteurs de l'infection.

En parallèle à ces travaux, des cas cliniques de coronavirus du syndrome respiratoire du moyen-orient (MERS coV) ont été étudiés dans des travaux collaboratifs avec le centre national de référence (CNR). Ces travaux ont conduit à la mise en place d'une analyse de la réponse de l'hôte au MERS CoV ainsi qu'à des recommandations dans le protocole de traitement de ces infections. L'entité de recherche publie également de nombreux travaux liés à l'activité hospitalière des permanents dans des revues cliniques.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Par son positionnement thématique, l'entité de recherche ne porte pas de projet académique purement fondamental, mais est impliquée dans d'importants projets nationaux à orientation appliquée ou clinique. L'entité de recherche a une expertise reconnue dans un modèle murin original d'infection pulmonaire à *P. aeruginosa*, adossée à une recherche clinique appliquée. Le porteur du projet est co-fondateur du réseau GDR national sur les Pseudomonas et est auteur de nombreuses revues. Les titulaires de l'entité de recherche sont sollicités pour des expertises d'articles par différents journaux de spécialité. L'équipe présente, de fait, une visibilité académique relative au niveau international et ne comporte pas de chercheurs post-doctoraux.

Le porteur du projet est co-fondateur du réseau GDR national sur les Pseudomonas et est auteur de nombreuses revues. Les titulaires de l'entité de recherche sont sollicités pour des expertises d'articles par différents journaux de spécialité.

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

Le porteur de projet coordonne un projet national du Fond Unitaire Interministériel, regroupant 4 laboratoires académiques (Lyon 1, CERMAV, LISM-CNRS, Université Lille 2), et 2 partenaires industriels, visant à identifier des glycoclusters inhibiteurs de lectines de *P. aeruginosa* d'intérêt thérapeutique. De manière générale, l'équipe présente une bonne capacité à établir des collaborations avec des partenaires industriels et à obtenir des financements pour des programmes de recherche clinique.

L'entité de recherche est particulièrement active au niveau de diverses sociétés savantes. Le porteur de projet est responsable et coordinateur des réunions annuelles de recommandations et consensus rédigées par la société de pathologie infectieuses de langue française. Il participe également à l'écriture de recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du MERS coronavirus (Organisation Mondiale de la Santé, Center for Disease Control, Food and Drug Administration, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Réseau de coordination du risque épidémiologique et biologique (COREB)). L'entité de recherche a établi plusieurs contrats industriels et est dépositaire d'un brevet sur un anticorps monoclonal dirigé contre le SST3 de *P. aeruginosa* racheté par un industriel en 2012.

L'étude des cas cliniques de patients infectés par le MERS-CoV, qui a été particulièrement médiatisée, a conduit à la rédaction et à la mise en place d'un protocole thérapeutique international coordonné par l'OMS et a placé l'équipe dans un rôle de référent national sur la prise en charge du MERS-CoV. Cette étude, qui a fait l'objet d'une publication dans "The Lancet", a conduit l'équipe à développer une activité de recherche clinique appliquée utilisant les méthodologies développées à partir de son expertise : les infections respiratoires aiguës.

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

Les chercheurs permanents ont une charge hospitalière importante et selon les membres, consacrent entre 20 % et 50 % de leur activité à la recherche fondamentale. La charge de travail hospitalier présente un risque de fragilisation de l'entité de recherche qui ne compte aucun chercheur permanent à temps plein dans le laboratoire de recherche. L'axe principal de recherche, basé sur l'étude des mécanismes de virulence durant l'infection à *P. aeruginosa*, correspond aux projets des doctorants. D'autres projets, dérivés de l'activité clinique des chercheurs permanents, parfois à la frontière de leur activité hospitalière, complètent l'activité de l'entité de recherche.

L'entité de recherche entretient des réunions régulières entre les encadrants, les doctorants et l'ingénieur, pour la supervision des travaux. L'encadrement est effectué de manière collégiale par les 4 chercheurs permanents qui suivent les divers projets. Cette organisation, permise par la petite taille de l'entité de recherche et facilitée par une collaboration de longue date entre permanents, semble compenser le temps partiel de l'activité consacrée par les chercheurs permanents à la recherche. L'organisation des tâches de laboratoire est répartie entre les doctorants et un ingénieur financé sur contrat.

Au niveau des infrastructures, l'entité de recherche dispose d'un espace de laboratoire et d'un équipement satisfaisant. Par contre, l'espace bureau se limite à une seule pièce qui apparaît exigüe pour l'ensemble des personnels.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe est rattachée à l'Ecole Doctorale "Sciences de la vie et de la Santé" de l'Université Lille 2 (N° 446). Elle encadre des étudiants en Master 2 provenant des Universités Lille 2 (M2 Sciences de la Vie et Santé) et Marseille (M2 Maladies transmissibles) et a formé plusieurs doctorants (4 thèses depuis 2007 et une en cours). De manière remarquable, l'entité de recherche démontre une capacité à attirer des cliniciens vers la recherche (3 depuis 2007), puisque la plupart de ses doctorants sont de formation médicale. Les doctorants ayant soutenu leur thèse ont valorisé leurs travaux par des publications dans des revues de spécialité ou cliniques et poursuivent une carrière hospitalo-universitaire. Les chercheurs permanents sont impliqués dans des tâches d'enseignement médical et participent de manière modeste aux enseignements de Master scientifique.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

La visite et l'entretien avec les différents membres de l'entité de recherche ont permis d'éclaircir certains aspects du projet mentionnés dans le document écrit dans lequel la frontière entre recherche effectuée dans le cadre de l'activité hospitalière et la recherche académique semblait mal définie, avec un périmètre paraissant trop large au vu de la taille de l'entité de recherche. Le comité d'experts a bien perçu le recentrage des axes dans la continuation de l'expertise développée de longue date sur le modèle murin d'infections pulmonaires à *P. aeruginosa*. Parmi ces axes, certains travaux visent à identifier le rôle de lectines dans l'adhésion de *P. aeruginosa*, ainsi que le rôle de métabolites de type kynurénines durant les infections pulmonaires aiguës dans le modèle murin. Des travaux plus récents de l'unité visent à caractériser le rôle du contexte inflammatoire dans le contrôle de l'infection par *P. aeruginosa*, ainsi que sa modulation par la colonisation ou co-infection par d'autres microorganismes pathogènes (*C. albicans*, Norovirus). Ces projets, en adéquation avec la complémentarité des chercheurs permanents, correspondent au positionnement de l'entité de recherche sur une évolution toujours associée à des considérations cliniques. Ce positionnement, qui a démontré sa propension à valorisation permet d'établir une niche spécifique dans un domaine compétitif sur les aspects plus fondamentaux de la recherche sur *P. aeruginosa*.

Les forces résident dans l'environnement clinique, la complémentarité des chercheurs permanents avec une forte orientation des axes sur les aspects cliniques. Cette équipe représente un modèle de recherche fondamentale adossée à une recherche clinique au lit du malade.

Le comité d'experts a identifié des risques de dispersion liés à la diversité des activités cliniques des chercheurs permanents, qui pourraient à moyen terme affecter la qualité de la production scientifique.



Le comité d'experts suggère de privilégier un axe principal fort basé sur l'expertise de l'équipe sur le modèle d'infections à *P. aeruginosa*, tout en conservant sa capacité de réactivité sur des cas cliniques d'infections respiratoires aiguës associés à d'autres étiologies bactériennes, virales ou fongiques. Ce recentrage, qui implique une définition claire du périmètre des activités de recherche clinique des permanents, est nécessaire au vu de l'effectif limité de l'équipe.

Le comité d'experts a bien perçu l'analyse SWOT soulignant un danger de fragilisation de l'équipe liée à l'absence de personnel stable de recherche à temps plein, jusqu'à présent compensé par l'embauche sur contrat à durée déterminée permise par le financement sur le projet "Antipyo" alliant partenaires industriels et académiques. Le retrait du partenariat industriel, pressenti au vu du contexte économique difficile, présente une menace importante pour la continuation du projet d'équipe.

Le comité d'experts reconnaît la qualité des travaux de l'équipe, sa potentialité et son dynamisme. L'entité de recherche bénéficie d'un fort soutien des organismes de tutelle (Université, Faculté et CHRU) lilloise. Sa demande de reconnaissance et son autonomisation en Equipe d'Accueil labellisée devrait lui permettre de se développer sur un site de recherche à proximité du CHRU et de la Faculté avec le soutien affirmé des autorités de tutelle.

4 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : Mardi 11 mars 2014 à 9H00
Fin : Mardi 11 mars 2014 à 16H00

Lieu de la visite

Institution : Université de Lille 2, CHU Claude Huriez
Adresse : Faculté de Médecine Pôle Recherche
Salle de réunion, Aile Est, 1^{er} étage,
1 Place de Verdun, 59045 Lille

Déroulement ou programme de visite

11 Mars 2014

Accueil

Rencontre à huis-clos du comité d'experts

Présentation de l'unité : faits marquants et projet (présentation et discussion)

Rencontre avec les chercheurs

Rencontre avec les doctorants et l'ingénieur d'études

Rencontre avec le directeur de l'équipe d'accueil

Rencontre avec le directeur de l'école doctorale

Rencontre avec les représentants des tutelles

Délibération à huis-clos du comité d'experts



5 • Observations générales des tutelles



Université Lille 2
Droit et Santé

Service de la Recherche, de la Valorisation
et de l'Information Scientifique (SeRVIS)
Affaire suivie par Christophe BOUTILLON
Directeur du SeRVIS
christophe.boutillon@univ-lille2.fr / 03.20.96.52.16

Le Président de l'Université

à

Monsieur le Professeur Pierre GLAUDES
Directeur de la Section des unités de
recherche
Agence d'Evaluation de la Recherche et
de l'Enseignement Supérieur (AERES)
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Lille, le 16 mai 2014

V/Réf. : E2015-EV-0593560Z-S2PUR150007719-005955-RT

Objet : Observations de portée générale sur le rapport d'évaluation de l'unité *Recherche translationnelle hôte-pathogène Bonus-Qualité-Recherche - BQR*

Monsieur le Directeur,

Considérant le rapport que vous m'avez récemment transmis, je vous remercie au nom de l'Université Lille 2 et en particulier du directeur et des membres de l'unité *Recherche translationnelle hôte-pathogène Bonus-Qualité-Recherche*, pour la qualité de l'évaluation effectuée le 11 mars 2014 par votre comité d'experts.

Les appréciations et recommandations formulées seront soigneusement prises en considération et discutées avec le directeur de l'unité dans le cadre de la structuration de notre recherche pour le prochain plan quinquennal (2015-2019).

Vous trouverez ci-dessous les observations de portée générale sur le rapport d'évaluation de l'AERES, émises par le Directeur de l'unité *Recherche translationnelle hôte-pathogène Bonus-Qualité-Recherche*.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma considération distinguée.

Pr. Xavier VANDENDRIESSCHE

Droit - Santé - Gestion - Sport

Université Lille 2 Droit et Santé - 42, rue Paul Duez - 59000 Lille - France

Tél. : +33 (0)3 20 96 43 43 - Fax : +33 (0)3 20 88 24 32 - Courriel : administration@univ-lille2.fr

Site Internet : www.univ-lille2.fr



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



Université Lille 2
Droit et Santé



Recherche translationnelle Hôte Pathogène



Directeur de l'Unité
Professeur B. GUÉRY

Médecins Chercheurs
Professeur K. FAURE
Docteur E. KIPNIS
Docteur R. DESSAINT

Ingénieur de recherche
Mr Teddy GRANDJEAN

Chers collègues

Nous avons reçu le compte rendu de l'évaluation de notre structure. Nous avons particulièrement apprécié l'intérêt que vous nous avez porté et sommes totalement en accord avec votre analyse et les propositions faites.

Nous tenons sincèrement à vous remercier pour votre implication, pour les éléments majeurs que nous allons pouvoir tirer quant à l'orientation de notre recherche.

Pseudomonas est effectivement le centre de notre activité avec une valence modèle animal forte.

Avec le soutien de notre université, de la faculté et de l'hôpital nous espérons donc poursuivre et améliorer le caractère translationnel et insuffler les éléments suggérés.

En conclusion et encore une fois nous vous remercions et espérons être à la hauteur des appréciations de votre rapport dans les années qui viennent.

Bien cordialement

Benoit Guery pour l'ensemble de l'équipe

Xavier VANDENDRIESSCHE

Faculté de médecine de Lille
Pôle recherche 5ème étage
59 045 Lille Cedex