



HAL
open science

UVCF - Unité de virologie clinique et fondamentale

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. UVCF - Unité de virologie clinique et fondamentale. 2011, Université de Picardie Jules Verne - UPJV. hceres-02030017

HAL Id: hceres-02030017

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02030017v1>

Submitted on 20 Feb 2019

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

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



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Unité de Virologie Clinique et Fondamentale
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Picardie

Février 2011



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Unité de Virologie Clinique et Fondamentale
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Picardie

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Février 2011



Unité

Nom de l'unité : Unité de Virologie Clinique et Fondamentale (EA 4294)

Label demandé : EA

N° si renouvellement : EA 4294

Nom du directeur : M. Gilles DUVERLIE

Membres du comité d'experts

Président :

M. François-Loïc COSSET, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon

Experts :

Mme Elizabeth MACINTYRE, Université Descartes, Paris

Mme Hélène COPPIN, Université Paul Sabatier, Toulouse,

M. David TULASNE, Université Lille 1, Lille

M. Patrice CACOUB, Université Pierre et Marie Curie, Paris

M. Jean-Pierre SAVINEAU, Université Bordeaux 2, Bordeaux

M. Jean SOULIER, Université Diderot, Paris, représentant du CNU

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. David DOMBROWICZ, Université Lille 2

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

M. Georges FAURÉ, Université de Picardie



Rapport

1 • Introduction

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

La visite s'est déroulée le 9 Février 2011. Après une présentation générale du laboratoire (bilan, de la stratégie, des résultats et des projets) par son directeur, certains projets ont été présentés sous forme de posters. Le comité s'est également entretenu à huis-clos avec les différentes catégories du personnel ainsi qu'avec les représentants de la tutelle. La journée s'est terminée par un travail à huit-clos du comité le 9 février à 17h30.

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

Cette unité est installée sur le Pôle Santé de l'Université de Picardie Jules Verne (UPJV) en regroupant des membres des UFR de Médecine et de Pharmacie sur la thématique de l'hépatite C. Il mène une recherche translationnelle sur le virus de l'hépatite C (VHC), notamment étude d'antiviraux et neutralisation du VHC. Le nouveau contrat est profilé en continuité et sera orienté vers le développement de nouveaux modèles cellulaires hépatocytaires.

- **Equipe de Direction :**

L'équipe est constituée de neuf membres statutaires dont sept enseignants chercheurs parmi lesquels quatre sont plus particulièrement impliqués dans la recherche fondamentale.

- **Effectifs de l'unité (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :**

| Unité | Dans le bilan | Dans le projet |
|---|---------------|----------------|
| N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité) | 4 | 7 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 0 | 0 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 3 | 3 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 0 | 0 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 1 | |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 2 | |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 3 | 5 |



2 • Appréciation sur l'unité

- **Avis global:**

Le laboratoire est essentiellement impliqué dans des études à caractère clinique, ayant donné lieu à de nombreuses publications, de moyenne à bonne qualité, en général. Ces études consistent essentiellement en l'étude d'inhibiteurs de la famille des interférons, associés ou non à la ribavirine. D'autres inhibiteurs ont également été testés, notamment contre la protéine virale p7.

Par ailleurs, le laboratoire a été engagé dans une collaboration active dans une équipe fondamentale du Centre d'Infectiologie et d'immunologie de Lille (CIIL), avec laquelle le directeur de l'équipe a obtenu une délégation du CNRS. Cette collaboration a permis l'obtention de publications d'excellente qualité, même s'il paraît clair que le laboratoire apparaît plus comme contributeur à défaut d'avoir le leadership sur ces études qui ont trait à la neutralisation du VHC et du rôle des glycanes de surface virale dans l'échappement humoral. Il est à souligner le recrutement récent d'un MCF ayant effectué une thèse dans l'équipe Lilloise dans le cadre de cette dernière étude.

- **Points forts et opportunités :**

Il convient d'apprécier la cohérence thématique autour de la virologie clinique ainsi que l'aboutissement de la collaboration avec le CIIL. Cependant, compte tenu des développements en cours dans le domaine des nouveaux antiviraux contre le VHC, ces études n'apparaissent pas comme des études pionnières. De par son expertise dans le domaine, l'équipe pourrait se positionner favorablement dans le cadre d'études clinico-biologiques sur ces nouvelles molécules.

L'équipe apparaît très soutenue par l'Université de Picardie, en regard du nombre d'enseignant-chercheurs dans la structure et en particulier de recrutements récents. Mieux exploité, ceci devrait faciliter l'émergence de l'équipe.

- **Points à améliorer et risques :**

Les études cliniques sont à encourager, en augmentant l'ambition et l'originalité. De même, il est important que le laboratoire forge ses propres thématiques dans le domaine de la recherche fondamentale de manière dynamique. Les recrutements récents devraient le permettre.

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

Augmenter la prise de risque, l'originalité et le leadership sur les différents projets. Pour cela, il est nécessaire de recruter des étudiants en thèse issus des cursus scientifiques en plus de ceux provenant du cursus médical et de recruter des chercheurs post-doctoraux à travers la recherche de financements plus audacieux pour le laboratoire.

- **Données de production :**

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

| | |
|---|------|
| A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet | 4 |
| A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet | 0 |
| A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$ | 0.57 |
| A4 : Nombre d'HDR soutenues | 1 |
| A5 : Nombre de thèses soutenues | 2 |



3 • Appréciations détaillées

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

La production scientifique de publications originales au niveau international dans les thématiques propres à l'équipe apparait modeste eu égard au nombre de chercheurs de l'unité (13,5 ETP), avec 5 à 7 publications indexées par an entre 2006 et 2010, dans des revues à IF < 5 pour celles sur lesquelles l'équipe détient le leadership. La plupart de ces articles portent sur des études clinico-biologiques et pas (ou peu) sur des travaux fondamentaux.

Les études clinico-biologiques sont restées très descriptives et peu explicatives. L'analyse de corrélation entre la variation des taux sériques d'IFNa et le rebond de la virémie VHC après traitement aurait mérité des études complémentaires notamment pour voir si une adaptation des doses d'IFNa pouvait modifier ce phénomène. L'analyse par transcriptome sur les PBMC de l'ISG permettant une prédiction de la réponse virologique soutenue après traitement par IFN plus ribavirine est très intéressante ; mais l'absence de données prospectives permettant de donner des VPP et VPN, voire une véritable signature nous laisse sur notre faim.

Sur le plan de la recherche plus fondamentale, l'équipe a contribué à une collaboration nationale importante avec une équipe d'excellence au CIIL à Lille. Ceci a amené des co-signatures de quelques articles de premier plan dans le domaine de la virologie moléculaire du VHC et de l'étude ex vivo des réponses de l'hôte. Cette collaboration s'est également concrétisée par le recrutement d'un maître de conférence dans l'équipe, en provenance du CIIL dans lequel il a effectué sa thèse.

Les membres de l'équipe ont également publié 1) une soixantaine d'articles originaux au niveau international, dans des revues de faible à moyen impact, dans d'autres thématiques qui semblent ne pas concerner son cœur de métier et 2) une soixantaine d'articles dans des revues nationales sur des topics divers. Cette production, abondante, est étonnante en regard de la productivité relativement modeste dans les thématiques propres à l'équipe.

De manière corrélée, il y a un très fort contraste entre le très faible nombre de thèses produites ayant donné lieu à des publications dans les thématiques de l'équipe (essentiellement sur les aspects clinico-biologiques) par rapport au nombre de thèses d'Exercice (en pharmacie).

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

Le potentiel de l'unité semble intéressant si l'on regarde le nombre et le profil des chercheurs : 5 PU PH, 3 MCU, 2 AHU, 1 CCA, 1 PH, 2 post doc, 3 thésards.

En revanche, le budget annuel d'environ 100 kEuros (Région Picardie, ANRS, fédération des pôles hépatites...), ne semble pas en adéquation avec les ambitions/projets du laboratoire.

Participation active (mais pas comme leader) à de nombreux travaux nationaux, mais pas de notion claire de participation à des projets internationaux.

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

La présentation faite devant le comité, uniquement par le responsable de l'unité, semble refléter un manque d'autonomie de chaque chercheur dans les différentes thématiques. Il n'a pas été possible de voir clairement qui étaient les différents responsables des thèmes de recherche développés ni leur niveau d'implication. La très grande variété des cursus des personnels et, très souvent, leurs thématiques se situant en dehors de celle de l'équipe suggère de renforcer le management des ressources humaines pour implémenter les projets qui ont été proposés. Il n'y a pas de mécanismes clairement définis, par exemple, pour recruter des étudiants en thèse provenant du cursus « Science », ce qui pourrait faciliter la mise en place de programmes de recherche fondamentale. De même, on peut regretter la dispersion des personnels du secteur « Santé » dans des thématiques se situant en dehors du champ d'action des études clinico-biologiques de l'équipe, ce qui nuit à la mise en place de vrais programmes de recherche ambitieux dans les domaines de la virologie-clinique.

De par son important contingent d'enseignants-chercheurs, l'équipe est responsable des enseignements de bactériologie, de virologie et d'immunologie de la Faculté de Pharmacie et assure en parallèle les enseignements de



virologie de la Faculté de Médecine, répartis en cours magistraux et enseignements dirigés. Elle intervient également dans des enseignements de M1 avec la responsabilité de l'unité d'enseignement d'Infectiologie M2 dans la partie virus et cancer.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet collaboratif à partir de la biobanque de Picardie, de lancer des études de reprogrammation cellulaire à partir de cultures hépatocytaires primaires et de cellules souches semble très intéressant et ambitieux. Il vise à développer de nouveaux modèles cellulaires pour cultiver le VHC, notamment les isolats cliniques du VHC. Les questions biologiques autour de ces projets restent à définir et pourraient concerner la caractérisation des populations virales dérivées de patients, l'étude de la sensibilité d'isolats de patients aux traitements, etc. Ces projets s'accompagnent également d'un volet de développement de nouveaux modèles animaux pour les virus hépatotropes humains, dérivés de souris immuno-déficientes et reconstituées pour les fonctions hépatocytaires et immunitaires, qui pourraient être utilisées dans le cadre de diverses études immunologiques à visée biotechnologique (anticorps neutralisants) ou fondamentale à plus long terme qu'il reste cependant à mieux définir. De même, il conviendra de bien préciser comment ces programmes de développement de nouveaux modèles vont pouvoir être mis en œuvre, car l'équipe ne dispose pas encore d'une véritable expertise en la matière.

Enfin, l'équipe ayant acquis une certaine expertise dans le domaine des mécanismes et profils de réponses aux traitements antiviraux (IFNa et ribavirine), nous ne pouvons que l'encourager à adapter cette compétence aux stratégies anti-VHC modernes. Notamment, l'utilisation d'anti-protéases du VHC, qui ne sont efficaces qu'en association à la combinaison PegIFN/ribavirine, soulève des questions très importantes sur les mécanismes d'action (éventuellement complémentaires) de ces différentes classes de traitements anti-VHC et l'émergence de virus résistants. Ce type de projet serait original (vs les projets autour de IFNa seul), faisable (au vu des moyens dont dispose l'équipe) et pertinent (par rapport à la compétition internationale et aux besoins médicaux).

| Intitulé UR / équipe | C1 | C2 | C3 | C4 | Note globale |
|---|----|----|----|----|--------------|
| UNITÉ DE VIROLOGIE CLINIQUE ET FONDAMENTALE: UVCF | B | B | C | B | B |

- C1 Qualité scientifique et production
- C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement
- C3 Gouvernance et vie du laboratoire
- C4 Stratégie et projet scientifique



Statistiques de notes globales par domaines scientifiques
(État au 06/05/2011)

Sciences du Vivant et Environnement

| Note globale | SVE1_LS1_LS2 | SVE1_LS3 | SVE1_LS4 | SVE1_LS5 | SVE1_LS6 | SVE1_LS7 | SVE2_LS3 * | SVE2_LS8 * | SVE2_LS9 * | Total |
|--------------|--------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| A+ | 7 | 3 | 1 | 4 | 7 | 6 | | 2 | | 30 |
| A | 27 | 1 | 13 | 20 | 21 | 26 | 2 | 12 | 23 | 145 |
| B | 6 | 1 | 6 | 2 | 8 | 23 | 3 | 3 | 6 | 58 |
| C | 1 | | | | | 4 | | | | 5 |
| Non noté | 1 | | | | | | | | | 1 |
| Total | 42 | 5 | 20 | 26 | 36 | 59 | 5 | 17 | 29 | 239 |
| A+ | 16,7% | 60,0% | 5,0% | 15,4% | 19,4% | 10,2% | | 11,8% | | 12,6% |
| A | 64,3% | 20,0% | 65,0% | 76,9% | 58,3% | 44,1% | 40,0% | 70,6% | 79,3% | 60,7% |
| B | 14,3% | 20,0% | 30,0% | 7,7% | 22,2% | 39,0% | 60,0% | 17,6% | 20,7% | 24,3% |
| C | 2,4% | | | | | 6,8% | | | | 2,1% |
| Non noté | 2,4% | | | | | | | | | 0,4% |
| Total | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

* les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences du Vivant et Environnement

- **SVE1 Biologie, santé**
 - SVE1_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
 - SVE1_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
 - SVE1_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
 - SVE1_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
 - SVE1_LS5 Neurosciences
 - SVE1_LS6 Immunologie, Infectiologie
 - SVE1_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- **SVE2 Ecologie, environnement**
 - SVE2_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
 - SVE2_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
 - SVE2_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

Amiens, le 12 avril 2011

Monsieur le Président

Direction de la Recherche,
de la Valorisation et de l'Innovation
Chemin du Thil
80025 AMIENS Cedex 1
☎ 03-22-82-72-40
☎ 03-22-82-79-50
e-mail : stephane.duez@u-picardie.fr

AERES
20 rue Vivienne
75002 PARIS

2011.04.046. GF/SD

Objet : réponse officielle évaluation UVCF

Référence AERES : S2UR120001857 - Unité de Virologie Clinique et Fondamentale : UVCF - 0801344B

Monsieur le Président,

Je tiens tout d'abord, au nom de l'Université de Picardie Jules Verne et en particulier au nom du directeur et des membres de l'Unité de Virologie Clinique et Fondamentale (UVCF) à vous remercier pour la qualité du rapport d'évaluation ainsi que pour les échanges constructifs que nous avons pu avoir avec le comité lors de la visite du 9 février dernier.

A la suite de la transmission du rapport d'évaluation, le Directeur, les membres de l'Unité et moi-même tenons à apporter les précisions suivantes :

Notre projet est adossé à la biobanque pour la création d'une collection de cellules pluripotentes reprogrammées (iPS) au bénéfice de la communauté scientifique de l'UPJV, et sur un modèle de différenciation hépatocytaire pour ce qui nous concerne. Trois projets ont été déposés sur ce thème. Depuis le passage du Comité, la biobanque de Picardie dirigée par le Directeur de l'Unité EA4294 fait partie du réseau « BioBanques » coordonné par l'INSERM et lauréat pour les investissements d'avenir au titre des « Infrastructures Nationales de Recherche en Biologie et Santé ».

Notre collaboration avec l'équipe lilloise, dont l'excellence est rapportée, se fait sur un mode de complémentarité translationnelle depuis plus de dix ans. Cela nous semble le positionnement approprié pour une équipe hospitalo-universitaire. Nous amenons à l'équipe fondamentale notre expérience bioclinique, ses outils spécifiques et nos observations qui leur sont utiles pour cadrer des travaux plus fondamentaux.

Il faut modestement souligner que c'est ce type de complémentarité qui a conduit aux derniers Prix Nobel de Microbiologie (Helicobacter, HIV, Papillomavirus), comme à la découverte du virus de l'hépatite C par des techniques de biologie moléculaire à partir de prélèvements de patients rigoureusement sélectionnés comme atteints d'une hépatite non-A non-B à l'époque. Notre contribution peut donc être déterminante dans les hypothèses que nous formulons ensemble avec des équipes plus fondamentales.

Sur le plan clinique, nous sommes attentifs aux nouvelles molécules (Telaprevir, Boceprevir) maintenant disponibles pour les patients. Il nous est actuellement très difficile d'être pionniers dans ce domaine à moins, le cas échéant, de développer en phase clinique les antiviraux synthétisés par le groupe de chimie de l'UPJV.

Si les 13,5 ETP en personnel existent bien, nous ne pouvons malheureusement pas les comptabiliser tels quels en temps de recherche. Sur nos 9 chercheurs, un seul est enseignant-chercheur, les autres sont hospitalo-universitaires (5 biologistes et deux cliniciens) et un est hospitalier (PH clinicien), ce qui correspond plutôt à 5 ETP « recherche ».



Les quatre techniciens sont mis à disposition par le CHU et mènent essentiellement des activités biocliniques de pointe plus que de la recherche propre (PCR, séquençage, clonage, études phylogénétiques).

Des efforts doivent être faits pour thématiser et fondamentaler davantage nos travaux en regard de nos activités biocliniques qui tendent à les disperser en fonction de l'actualité ou quelquefois de l'urgence médicale (grippe H1N1). Nos partenariats internationaux existent mais ils doivent être renforcés par des projets communs plus que par des transferts technologiques ou de matériel biologique.

Enfin, comme il est mentionné, notre projet est ambitieux et notre équipe est très motivée pour le mener à bien. Nous sommes effectivement plus avancés sur les modèles cellulaires. Les modèles animaux seront développés à plus long terme avec l'expertise des chirurgiens. Nous tiendrons compte des remarques du comité pour orienter le projet sur les mécanismes des antiviraux, voire vers de nouvelles stratégies antivirales.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes sincères salutations.

Le Président de l'Université de
Picardie Jules Verne



Georges FAURÉ