



**HAL**  
open science

## MERIT - Mère et enfant face aux infections tropicales

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. MERIT - Mère et enfant face aux infections tropicales. 2009, Institut de recherche pour le développement - IRD, Université Paris Descartes. hceres-02031977

**HAL Id: hceres-02031977**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02031977v1>**

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 d'évaluation

Unité de recherche mixte :

Mère et enfant face aux infections tropicales  
de l'Université Paris 5



Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

# Rapport d'évaluation

Unité de recherche mixte :

Mère et enfant face aux infections tropicales  
de l'Université Paris 5



Le Président  
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009



# Rapport d'évaluation

## L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Mère et enfant face aux infections tropicales

Label demandé : UMR-S

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Philippe DELORON

## Université ou école principale :

Université Paris 5

## Autres établissements et organismes de rattachement :

Institut de Recherche pour le Développement (IRD)

## Date de la visite :

3 mars 2009



# Membres du comité d'évaluation

## Président :

Mme Marie-Hélène BOUVIER-COLLE, Paris, France

## Experts :

M. Umberto D'ALESSANDRO (Institute of Tropical Medicine, Belgique)

M. Pierre BUFFET (Université Paris 6)

M. Emmanuel HERMANN (Université Lille 1)

M. Lluis QUINTANA-MURCI (Institut Pasteur, Paris)

M. Pascal RIHET (Université Aix-Marseille 2)

Expert(s) représentant des comités d'évaluation des personnels (CNU, CoNRS, CSS INSERM, représentant INRA, INRIA, IRD.....) :

M. Raymond ROBERT (CNU)

M. Christophe ROGIER (CSS-IRD)

# Observateurs

## Délégué scientifique de l'AERES :

M. Alexis ELBAZ

## Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Arnaud DUCRUIX, Université Paris 5

Mme. Martine AIACH, Université Paris 5

M. Bruno VARET, Université Paris 5

Mme. Marie-Claude LABASTIE, Université Paris 5

## Représentant des organismes tutelles de l'unité :

M. Jacques CHARMES, Paris, (IRD)



# Rapport d'évaluation

## 1 • Présentation succincte de l'unité

Le projet d'UMR « Mère et enfants face aux infections tropicales » est organisé en 3 équipes et devrait, au 1<sup>er</sup> Janvier 2010, comporter 46 personnes dont:

- 14 chercheurs IRD (5 équipe 1, 3 équipe 2, 6 équipe 3) ; à noter que deux chercheurs de l'équipe 3 participent également à l'équipe 1
- 3 enseignants-chercheurs (équipe 2)
- 1 chercheur (PH) non enseignant (équipe 1 et 2)
- 4 ingénieurs
- 3 personnels techniques
- 4 personnels administratifs
- 15 doctorants
- 2 post-doctorants (équipe 3)

Parmi les 8 personnes habilitées à diriger les recherches (HDR) - 7 chercheurs statutaires de l'IRD et 1 enseignant chercheur - 3 appartiennent à l'équipe 1, 4 à l'équipe 2, et 1 à l'équipe 3.

Pendant la période précédente, 10 thèses ont été soutenues. La durée moyenne de préparation était de 4,2 ans.

Aucun membre de l'unité ne bénéficie de la PEDR.

Tous enseignants-chercheurs et chercheurs statutaires sont publiants : 17 sur 17.

## 2 • Déroulement de l'évaluation

L'évaluation a eu lieu le 3 mars 2009 de 8h45 à 18h00 dans les locaux de la Faculté de Pharmacie, Paris 75006, où l'unité a son implantation métropolitaine. Les documents fournis étaient explicites et complets. Le programme de la journée, dense, a été respecté ; l'ensemble des intervenants programmés ont été présents ; les exposés faits selon la durée prévue. La discussion a permis de poser de nombreuses questions, mais a dû être écourtée à plusieurs reprises en raison des contraintes horaires.

La visite s'est déroulée en français avec le programme suivant :

- 8h45 à 9h15: Discussion entre les membres du comité de visite AERES et le délégué scientifique AERES
- 9h15 à 10h00: Présentation par le directeur de l'unité actuelle et par le directeur de la future unité : activité passée et projets
- 10h00 à 11h15: Présentation scientifique des travaux de l'équipe 1: activité passée et projets
- 11h15 à 12h30: Présentation scientifique des travaux de l'équipe 2: activité passée et projets
- 12h30 à 13h30: buffet et posters (étudiants, post-docs)
- 13h30 à 14h45: Présentation scientifique des travaux de l'équipe 3: activité passée et projets
- 14h45 à 14h55: Pause



- 14h55 à 15h25: Trois rencontres parallèles ; le comité de visite s'est scindé en trois :
  - Rencontre avec les thésards et post-docs
  - Rencontre avec les ingénieurs, techniciens et personnel administratif
  - Rencontre avec les chercheurs statutaires (non chefs d'équipe)
- 15h25 à 15h30: Pause
- 15h30 à 15h45: Réunion à huis clos : discussion entre les membres du comité de visite et le directeur de l'unité
- 15h45 à 16h15: Réunion à huis clos : discussion entre les membres du comité de visite et le(s) représentant(s) de l'IRD et de l'université Paris 5
- 16h15 à 17h30: Réunion à huis clos : membres du comité de visite et délégué scientifique AERES

### 3 • Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

Dans les quatre dernières années, l'unité a eu une évolution très positive, puisqu'elle est passée de 7 à 21 personnes, de par l'augmentation du nombre des (jeunes) chercheurs, le renforcement des soutiens administratif et technique, et la prise d'initiative dans le développement de nouvelles pistes de recherche, notamment par la création d'une nouvelle équipe en 2005.

Le nouveau projet est centré sur les pathologies tropicales parasitaires, notamment le paludisme et, à un moindre degré, la maladie de Chagas, et sur leurs composantes épidémiologiques, immunitaires, et environnementales, affectant plus spécialement la santé de la mère et de l'enfant.

Ce projet naît du rapprochement des équipes de l'unité 10 et d'une équipe universitaire spécialisées dans l'étude des chimio-résistances de *P. falciparum*.

Ainsi, aux recherches auparavant orientées essentiellement vers le parasite et l'être humain, s'ajoutent celles sur le médicament, acteur incontournable des phénomènes de résistance.

Des approches très complémentaires sont prévues pour faire le tour du problème de santé, depuis ses origines jusqu'à ses manifestations dans la population, combinant l'épidémiologie classique et clinique, l'épidémiologie génétique, la parasitologie et l'immunologie (cellulaire et biologie moléculaire fonctionnelle), la biologie cellulaire sur le médicament et la recherche en santé publique.

Un axe transversal original est développé afin d'optimiser le fonctionnement des trois équipes. Il s'agira de mutualiser l'expertise d'un chercheur sur la constitution et la gestion des bases de données (serveur commun, procédure automatisée de sauvegarde,...) de renforcer la formation, de tenir à jour et sensibiliser les membres de l'unité aux programmes internationaux et les aider à soumettre des projets.

La production scientifique antérieure a été jugée de très bon niveau.

La notoriété internationale, l'importance des partenariats, notamment européens en tant que *leader project*, concrétisés par l'obtention de budgets importants, ont été qualifiés d'excellents par le comité de visite.



## 4 • Analyse équipe par équipe et par projet

### Equipe 1 : Populations : risques et interventions

7 chercheurs IRD, dont deux chercheurs participent également à l'équipe 3, et 1 chercheur (PH) non enseignant participant également à l'équipe 2 ; 4 HDR, 6 doctorants ; 2 ingénieurs.

101 publications référencées par l'AERES de 2004 à 2008, 2 thèses de science et 2 thèses d'exercice, 10 masters 2 Recherche.

Les méthodes épidémiologiques d'intervention, de recherche étiologique et de facteurs génétiques, caractérisent cette équipe pluri disciplinaire d'épidémiologistes, de parasitologues et de biostatisticiens ayant déjà une bonne expérience de collaboration interne, ainsi que de collaborations externes.

De jeunes ingénieurs ou chercheurs ont été recrutés récemment.

Cette équipe propose quatre axes de recherches :

- Les études de recherche clinique, comportant deux essais multicentriques randomisés l'un sur le traitement du paludisme chez la femme enceinte, au Bénin, l'autre sur le traitement de la maladie de Chagas chez les enfants, en Bolivie.
- La recherche des facteurs de risque liés au paludisme gestationnel et à son retentissement sur le développement ultérieur de l'enfant.
- Les études d'épidémiologie génétique visant à mettre en évidence des polymorphismes de susceptibilité génétique au paludisme, ou à la trypanosomose humaine africaine (THA) et de leur fonctionnalité.
- Le développement de méthodes statistiques visant à adapter au contexte parasitaire des méthodes d'analyse biostatistique conçues dans d'autres objectifs et sur des jeux de données différentes.

Ces quatre orientations sont apparues très bien intégrées les unes aux autres, les outils statistiques développés servant aux axes thématiques énoncés ; les données de cohorte infantile (déjà rassemblées au Sénégal, à collecter au Bénin) permettront une recherche classique de facteurs de risque dans l'inter-relation entre exposition au paludisme et développement de l'enfant après sa naissance mais aussi en interaction avec son environnement (utilisation de moustiquaires imprégnées, par exemple), et les apports nutritionnels dont il bénéficie ; en outre, elles fourniront la base de données nécessaires aux études de polymorphismes liés à la susceptibilité génétique, aux réponses humorales, à leur rôle fonctionnel dans le contrôle des premières infections. Enfin, la dimension clinique s'intègre habilement dans le dispositif en ne négligeant pas les applications immédiatement utilisables qui pourraient améliorer la santé des populations à plus court terme.

Cette équipe a des synergies avec l'équipe 3 de l'unité : deux chercheurs partagés font que l'aspect immunologique est intégré dans le volet d'épidémiologie génétique, bien que traité principalement par l'équipe 3. Elle entretient des collaborations externes avec des chercheurs de l'INSERM et du CNRS ainsi qu'avec des chercheurs d'autres unités de l'IRD.

Des moyens financiers et collaboratifs importants ont été obtenus pour dérouler ce très bon programme, aussi bien pour les essais thérapeutiques que pour la recherche des déterminants génétiques, biologiques et environnementaux, d'un montant total d'environ 1,5 million d'euros pour les années à venir.

Des collaborations internationales de très haut niveau sont développées dans le cadre de plusieurs réseaux, associant des partenaires francophones et anglophones tels que l'European developing countries clinical trial partnership, EDCTP, et bénéficiant de subventions de bailleurs de fonds tel que le Malaria in Pregnancy Consortium, MiP, 38 institutions de 27 pays.

Enfin, il existe un partenariat réel avec des universités des pays en développement où l'équipe exerce son activité.

La production scientifique se situe dans des journaux spécialisés d'épidémiologie de très bon niveau mais parfois avec faible impact, comme c'est souvent le cas pour les travaux épidémiologiques, mais se situe aussi très régulièrement dans des revues scientifiques reconnues comme American Journal of Tropical Medicine and Hygiene ou Journal of infectious diseases.



Le comité de visite a apprécié l'équipe 1 comme suit.

Ont été jugés « excellent » : la pertinence et l'importance des partenariats scientifiques internationaux (l'équipe est à la tête d'un consortium européen, 9 pays impliqués, du nord et du sud, francophones et anglophones, pour mener un vaste essai multicentrique), de même que la cohérence et la vitalité.

Ont été jugés « très bons » : L'originalité des recherches (place unique avec l'équipe 3 dans la recherche sur l'immunologie foeto-maternelle, face aux parasites), le niveau des publications scientifiques, l'avancement des savoirs et la qualité des réalisations;

Ont été jugés « moyen » : la politique d'incitation à l'émergence de sujets innovants et la contribution de l'équipe à la politique doctorale et à la formation universitaire (Licence et master) .

Nom de l'équipe : **Populations : risques et interventions**

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A+	A

**Equipe 2 : Le médicament : de l'efficacité à l'efficience**

3 chercheurs IRD (dont un recruté depuis quelques semaines), 3 enseignants-chercheurs et 1 chercheur non enseignant participant également à l'équipe 1 ; 3 HDR, 2 doctorants ; 1 ingénieur et 3 personnels techniques.

62 publications référencées par l'AERES de 2004 à 2008, 4 thèses de science et 5 masters 2 recherche. Cette équipe propose de réunir des membres d'une équipe associée EA209 de l'Université Paris 5 et des membres de l'unité 10, sur la thématique du médicament.

L'équipe se caractérise par la diversité de ses projets et une grande pluridisciplinarité. Parmi les 7 projets présentés, 4 projets concernent les médicaments antipaludiques et l'adaptation du parasite, et 3 projets relèvent de l'approche en Santé Publique.

Pour la suite de ce rapport, chaque composante de cette équipe est dénommée par les codes ci-dessous :

- Dans l'axe A "Médicaments antipaludiques et adaptation du parasite" :

Biologie cellulaire fondamentale

A-1 "Caractérisation de la voie de l'AMPc via la PfPKA et sa sous-unité régulatrice PfPKA-R"

Evaluation des résistances aux antipaludiques

A-2 "Caractérisation et évolution de la protéine Plasmodium falciparum Chloroquine Resistance Transporter (PfCRT)"

A-3 "Evolution de la chimiorésistance au sein d'isolats de P. falciparum provenant d'Afrique : études moléculaires et phénotypiques"

A-4 "Echec du TPI à base de sulfadoxine-pyriméthamine ou de méfloquine chez la femme enceinte : rôle des facteurs parasitaires et humains"

- Dans l'axe B "Santé publique" comprenant des études épidémiologiques, socio-démographiques et anthropologique en particulier de l'utilisation des bithérapies à base d'artémisinine

B-1 "Paludisme et diversité de l'environnement urbain africain : un enjeu majeur pour la mise en place des ACT"

B-2 "Le marché informel du médicament à Cotonou : organisation du marché et mode d'utilisation des médicaments"

B-3 "Déterminants de la mortalité maternelle et périnatale en milieu tropical" comportant trois volets (un essai randomisé multicentrique, une enquête cas témoin et une approche « audit » de la tolérance à la méfloquine.



L'hétérogénéité des approches et des objectifs, ainsi que l'absence d'interaction (synergie) entre la plupart des composantes de cette équipe témoigne de sa création très récente. La recherche de la composante A-1 est fondamentale et ne peut avoir, à court terme, de retombée médicale. Ses résultats peuvent cependant conduire à des retombées économiques sous la forme de brevets pour de nouveaux antipaludiques.

Les résultats des autres composantes peuvent avoir un impact en santé publique en termes de choix d'arsenal thérapeutique ou chimioprophylactique, d'amélioration de la mise en œuvre des stratégies thérapeutiques et des pratiques sanitaires.

Les travaux de l'équipe 2 sont de bon ou de très bon niveau. Ceux de la composante A-1 sont originaux, de grande qualité, avec une prise de risque notable. Ceux des composantes A-2 et A-3 sont de bonne qualité mais très classiques, avec peu ou pas de risque, et relevant parfois plus de l'expertise (surveillance type CNR) que de la recherche *stricto sensu*. Les travaux menés sur la résistance à la chloroquine perdent actuellement de leur pertinence à cause de l'abandon de cette molécule. Ces travaux devraient se réorienter vers l'étude de la résistance à d'autres molécules. Les travaux de la composante A-4 sont aussi de qualité, avec une certaine originalité mais avec peu de risque. Les composantes B-1 et B-2 sont originales par leur thématique et l'association d'épidémiologistes et de chercheurs des sciences humaines, mais n'approfondissent pas assez la démarche et restent trop descriptives. La recherche de la composante B-3 est de grande envergure (multicentrique, multi pays), à risque notable et originale. Dans le cadre de l'axe B, des relations étroites sont établies et entretenues avec les systèmes de santé qui sont, pour une grande part, l'objet des études.

Les financements dédiés à l'axe A apparaissent très insuffisants (IMEA). Les financements obtenus pour les composantes B-1, B-2 et B-3 sont adéquats (MRT, ANR, autres).

Dans l'ensemble les publications se font dans des journaux très spécialisés, avec parfois un faible impact. La production scientifique est bonne à très bonne selon les composantes de l'équipe et des collaborations ont abouti à des publications dans Plos ou dans Trends in Parasitology. Le volet A-1 a une production récente de très haut niveau. Les composantes B-1 & B-2 mériteraient de publier leurs résultats dans des revues à meilleur impact.

Le comité de visite a apprécié l'équipe 2 comme suit.

Ont été jugés « très bons » : la pertinence et l'importance des partenariats scientifiques nationaux et internationaux, la présence de jeunes prometteurs et la contribution à la diffusion des connaissances pour l'appui aux politiques publiques.

Ont été jugés « moyens » l'originalité des recherches, la notoriété des publications scientifiques, l'avancement des savoirs, l'existence de sujets émergents, la contribution à la formation doctorale.

A été jugée « insuffisante » la gouvernance de l'équipe.

Le risque principal de cette équipe est celui de sa dispersion thématique, que la jeunesse de sa fondation ne permettait pas d'éviter. Le risque est important que les trois composantes principales, biologie fondamentale, étude des résistances et santé publique restent distinctes. Des synergies sont possibles mais n'ont pas été présentées explicitement. La composante B-1 semble la plus prometteuse en termes de production scientifique de haut niveau. Etant donné leurs projets, les autres composantes de l'axe A devraient pouvoir assurer une production scientifique de bon niveau.

Compte tenu de ces remarques, une évolution semble nécessaire :

- Mettre en place des interactions formelles entre les différentes composantes de l'équipe et chercher les synergies afin que les approches de cette équipe n'apparaissent pas comme les pièces d'un puzzle mal ajustées les unes aux autres.
- Renforcer les capacités en pharmacocinétique, insuffisantes dans le format actuel de l'équipe mais indispensables étant donné sa thématique.
- Améliorer qualitativement, en termes d'impact, la production scientifique des composantes B-1 et B-2.



Nom de l'équipe : Le médicament : de l'efficacité à l'efficience

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
C	C	C	C	C

### Equipe 3 : Relations hôte-parasite

6 chercheurs IRD, dont deux chercheurs participant également à l'équipe 1; 2 HDR, 2 post-doctorants, 5 doctorants ; 3 ingénieurs (dont 1 également à l'équipe 1).

56 publications référencées par l'AERES de 2004 à 2008, 4 thèses de science, 6 masters 2-recherche.

Deux jeunes chercheurs (ancien thésards de l'unité) ont été recrutés récemment.

Il s'agit d'une équipe de recherche en biologie moléculaire sur la réponse immunitaire visant à fournir des bases plus fondamentales aux stratégies prophylactiques et thérapeutiques susceptibles d'être adoptées en aval. Deux grandes orientations sont suivies : A- l'évaluation de la réponse immunitaire et de ses composantes humorales ou cellulaires, et B-la caractérisation des populations parasitaires infectantes.

L'axe A comporte quatre études plus ou moins intriquées.

- L'étude de la distribution des allotypes Gm et Km des IgG selon la réponse clinique à l'infection palustre dans trois groupes d'enfants réagissant cliniquement différemment cherchera à montrer si ces allotypes sont associés à des sensibilités diversifiées.
- La cinétique des anticorps anti VSA, pendant la grossesse et chez l'enfant de moins d'un an et ses conséquences sur l'efficacité du traitement intermittent du paludisme suivi par la mère avant la naissance de l'enfant.
- L'évolution de la réponse anticorps spécifique du paludisme chez le nouveau-né en fonction de facteurs génétiques et environnementaux, dans une cohorte de nouveau-nés suivis jusqu'à 18 mois (en relation avec le travail de l'équipe 1).
- Les conséquences du paludisme gestationnel sur l'immunité cellulaire spécifique du nouveau-né et ses implications sur la sensibilité de l'enfant au paludisme.

L'axe B comporte trois sous groupes d'études.

- Une approche vaccinale, très importante, de la cytoadhésion placentaire lors du paludisme associé à la grossesse, se déclinant en plusieurs volets : les stratégies de prévention du paludisme gestationnel, la caractérisation moléculaire des domaines DBL liant le CSA des variants de PfEMP1 impliqués dans le paludisme gestationnel, l'optimisation moléculaire de vaccins contre le paludisme gestationnel par vaccination génétique, la caractérisation des gènes et antigènes des parasites de Pf impliqués dans le paludisme gestationnel, l'identification des protéines parasitaires exprimées à la surface des hématies dans le paludisme placentaire.
- L'étude des facteurs parasitaires de virulence par la caractérisation moléculaire et phénotypique des isolats de Pf selon le statut clinique de l'enfant, par les gènes parasitaires impliqués dans la genèse du paludisme à Pf et par l'identification des antigènes de surface de l'érythrocyte infecté par l'agent responsable du paludisme cérébral.
- Des études sur les critères diagnostiques et marqueurs de guérison de la maladie de Chagas après traitement antiparasitaire.



Ce qui a été observé pour l'équipe 1 se retrouve dans l'équipe 3 : des moyens financiers et collaboratifs importants ont été rassemblés pour dérouler ce programme, d'un montant total d'environ 1,6 millions d'euros jusqu'à l'année 2011 incluse. Des collaborations avec des équipes du CNRS et de l'INSERM, de l'institut Pasteur, de l'IMTSSA (Marseille). L'équipe coordonne le projet STOPPAM, obtenu dans le cadre du FP7 de l'Union Européenne, et participe au réseau international MiP.

Cette équipe participera en outre à une future plateforme de physiologie du placenta humain, en cours de développement dans le cadre d'un RTRS de Paris V-Descartes.

Il est à noter que l'équipe 3 publie très régulièrement dans des journaux reconnus tels que Am J Trop Med Hyg et surtout J Inf diseases, déjà mentionnés et également dans des journaux à spectre de lecture plus large que les autres équipes, comme Plos Pathogens.

Le comité de visite a apprécié l'équipe 3 comme suit.

Ont été jugés « excellents » : la pertinence et l'importance des partenariats scientifiques nationaux et internationaux.

Ont été jugés « très bons » : L'originalité des recherches, le niveau des publications scientifiques, l'avancement des savoirs et la qualité des réalisations;

Ont été jugés « moyens » : la politique d'incitation à l'émergence de sujets innovants et la contribution de l'équipe à la politique doctorale et à la formation universitaire (Licence et master) .

Nom de l'équipe : **Relations hôte-parasite**

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A	B

## 5 • Analyse de la vie de l'unité

La spécificité d'une unité IRD est d'avoir des implantations à l'étranger outre le siège en France métropolitaine et des chantiers de plus ou moins longue durée. Malgré cette complexité d'organisation la gouvernance de l'unité s'avère très efficace. Une réunion annuelle de plusieurs jours réunissant la totalité des personnels est prévue alternativement à Paris et sur un autre site ; les échanges par internet sont quotidiens ; les expatriés viennent plusieurs fois (2 à 5 par an) au siège de l'unité et les parisiens se rendent régulièrement en mission sur les sites extérieurs.

Sur chaque site des réunions hebdomadaires ou bi-mensuelles à Paris permettent les discussions scientifiques, les échanges d'informations bibliographiques et les réunions techniques pour les biologistes ainsi que la préparation de nouveaux projets .

La vie de l'unité semble se dérouler dans une atmosphère très conviviale et plutôt décontractée. Les doctorants comme les personnels ingénieurs techniciens et administratifs et les chercheurs statutaires, se sont affirmés heureux de travailler dans cette structure et sont animés d'une motivation exceptionnelle alors même que les conditions matérielles (en particulier les locaux parisiens) ne sont pas à la hauteur de leurs ambitions.



## 6 • Conclusions

### Points forts:

- Tout d'abord la cohérence du projet d'ensemble et la réelle pluridisciplinarité qui s'exerce dans cette structure;
- La propriété d'une banque de sang du cordon, source cellulaire très importante dans le développement de projets fondamentaux sur l'immunologie ;
- L'idée très originale d'un axe transversal comme source d'outils communs en statistique et en bases de données.

### Points à améliorer:

- La structuration de l'équipe 2 et ses liens avec les autres équipes ;
- L'explicitation des partenariats avec les chercheurs du sud ;
- Le niveau des publications en santé publique qui doivent viser les journaux de renommée internationale.

### Recommandations :

- Maintenir le travail sur les cohortes, tout en s'autorisant une certaine prise de risque dans l'exploration des mécanismes physiopathologiques (ce qui pourrait contribuer à maintenir l'unité à la pointe du progrès des connaissances dans le domaine) ;
- Développer une recherche plus fondamentale sur l'immunologie du nourrisson, à partir du suivi des nouveau-nés et des possibilités de travail sur le sang de cordon ;
- Développer ou du moins conserver l'expertise et les compétences sur la maladie de Chagas.

Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	B	A

*Le Président*  
Axel KAHN

Paris, le 10 avril 2009

DRED 09/n° 152

**Monsieur Pierre GLORIEUX**  
**Directeur de la section des unités de l'AERES**  
20 rue Vivienne  
75002 PARIS

Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport de comité de visite concernant l'unité « **UMR IRD 010 Mère et enfant face aux infections tropicales** » rattachée à mon établissement.

Cette formation est associée à trois projets structurant de l'Université Paris Descartes.

- a. Comme noté par le comité, le RTRS « Premup » et la plate-forme dédiée au passage transplacentaire des médicaments et à la physiologie placentaire,
- b. L'Institut Universitaire Descartes Diderot « Médicament, Toxicologie, Chimie, Environnement » pour ce qui concerne le médicament et la résistance aux chimiothérapies.
- c. L'Institut Universitaire Paris Descartes « Recherche et Formation pour le Développement et la Solidarité Internationale » pour tout ce qui concerne l'épidémiologie et les études cliniques en zone tropicale.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'expression de ma meilleure considération.

Le Président de l'Université

  
Axel Kahn

## **Réponse au rapport du comité d'experts de l'AERES**

### **sur l'unité de recherche mixte :**

### **MERE ET ENFANT FACE AUX INFECTIONS TROPICALES**

Nous tenons, tout d'abord, à remercier le comité d'experts pour son appréciation globalement très positive du travail de cette unité.

#### **Equipe 1**

L'ensemble de l'équipe a été très sensible à la qualité de l'analyse effectuée par le comité de visite. Il n'y a pas de remarque particulière à émettre concernant le commentaire général qui, tout en étant synthétique, couvre l'ensemble des champs abordés. L'équipe a su apprécier les points positifs ("excellents" ou "très bons") relevés par les experts du comité. Ils reflètent bien les points que l'équipe s'est efforcée de développer en priorité.

Concernant les éléments qualifiés de "moyens", ils ressortent peut-être d'une volonté de privilégier les aspects structurants de l'équipe soulignés par le comité (cohérence et partenariat international), et la qualité et l'originalité des recherches, qui n'a pas suffisamment fait apparaître l'ensemble des activités développées. Nous rappelons que depuis 4 ans, 10 masters 2 ont été formés par leurs soins, et qu'ils sont coordinateurs d'un module d'enseignement du M2 de santé publique de l'UPMC auquel participent une grande partie des chercheurs de l'équipe (recherche dans les pays en développement). Divers autres enseignements sont dispensés en France, dans le cadre de maîtrises et de Diplômes d'Université, ainsi qu'au Bénin, des participations au Master International d'Entomologie (MIE) et à la maîtrise de biochimie de l'Université d'Abomey-Calavi (UAC). Deux thèses de sciences ont été soutenues, six doctorants sont actuellement encadrés, et le directeur de l'équipe (M. Cot) est membre du Conseil d'Administration de l'Ecole Doctorale 393 (directeur : A.-J. Valleron), ainsi que du comité de suivi des doctorants. L'ensemble des chercheurs participe au tutorat des étudiants de l'ED 393, et ils se rendent à tour de rôle aux séminaires organisés par l'ED à Saint-Malo tous les ans. Enfin, M. Cot est "adjunct professor" à l'université de Tulane (New Orleans, Louisiane, USA). Ces activités sont particulièrement significatives, compte tenu de l'implication (et parfois de l'affectation) du personnel scientifique sur les terrains situés à l'étranger.

L'implication de l'équipe dans des essais multicentriques de protection de la femme enceinte ou de traitement du paludisme clinique chez les enfants permet la constitution de réseaux internationaux associant partenaires du Nord et du Sud, tout en assurant des financements substantiels. Elle autorise aussi, en mettant à profit la constitution de cohortes, l'étude de questions scientifiques plus originales, non dénuées de prise de risques. Il en est ainsi des nombreuses enquêtes ancillaires réalisées sur les co-infections parasitaires (Madagascar, Sénégal) ou parasites-virus (Bénin). C'est également le cas des études d'épidémiologie génétique qui ont parfois des difficultés à générer des financements adéquats dans le cadre des thématiques "PVD".

## Equipe 2

L'équipe remercie le comité de visite de son analyse. Le comité a noté un risque de dispersion thématique, que la jeunesse de sa fondation ne permettait pas d'éviter. Effectivement, les collaborations possibles entre biologie fondamentale, étude des résistances et santé publique nécessitent un effort de cohésion et une gouvernance forte, impliquée dans ces 3 axes de recherche. Les discussions menées depuis quelques mois nous font penser que le réseau wWARN représente la finalité commune de ces recherches. En effet, wWARN a pour objectif l'aide aux décideurs dans le choix de molécules et la mise en place de stratégies de lutte. Les contacts de l'équipe au sein du réseau wWARN montrent clairement le manque de données pour l'élaboration de nouvelles stratégies. Une réflexion est menée entre les 2 composantes de l'équipe pour l'élaboration de programmes communs dans lesquels tous les aspects de leurs recherches, de la molécule à la santé publique, seront connectés.

Le comité incite l'équipe à réorienter ses travaux sur les résistances des composantes A-2 et A-3 vers d'autres molécules que la chloroquine. Ces activités ne s'intéressent pas à la chloroquine mais aux transporteurs membranaires; elles ont éclairé le mode d'émergence de la résistance à l'atovaquone-proguanil (Musset, Mol Biol Evol 2007) et généré un programme en cours sur la résistance à des amino-4 quinoléines en début d'usage massif. Ces activités d'expertise sont financées par l'intermédiaire du CNRPalu et du projet wWARN et aident à l'émergence de projets fondamentaux encore peu financés.

Le comité incite également à améliorer l'impact de la production scientifique des composantes B-1 et B-2 de santé publique. Il faut cependant prendre conscience de l'ampleur de la difficulté à publier dans des revues à très fort impact facteur des articles de nature multidisciplinaire, a fortiori quand cette collaboration se fait avec les spécialités de sciences sociales. Toutefois, plusieurs articles sont en cours de rédaction et nous veillerons à proposer ces articles à des revues de plus grande diffusion comme nous l'avons fait pour des articles publiés très récemment dans Malaria Journal (2008, 7:215) et le Bulletin of WHO (2009, 87:30-8).

Cette équipe a la responsabilité du module anti-infectieux du parcours de pharmacologie préclinique et clinique du M2R de l'UPD sans disposer de pharmacologue en son sein. Elle remercie particulièrement le comité pour avoir souligné son besoin crucial de compétences pharmacocinétiques. Un projet préclinique et clinique de recherches, transversal entre l'équipe 2 et les équipes 1 et 3, sera élaboré pour justifier qu'un chercheur ou un enseignant-chercheur de ce domaine rejoigne l'unité.

## Equipe 3

Cette équipe remercie également le comité de visite de la qualité de l'analyse et de son appréciation globalement bonne de son travail. Concernant les éléments qualifiés de "moyens", ils ressortent sans doute d'une volonté de privilégier les aspects structurants de l'équipe (cohérence, partenariat international), l'originalité des recherches et la qualité des réalisations, qui n'a pas permis de développer suffisamment d'autres activités.

Nous voudrions attirer l'attention sur l'originalité de ces approches, sur la prise de risque inhérente et sur la capacité de cette équipe à générer des sujets émergents. Le deuxième projet de l'axe B (facteurs parasitaires de virulence) constitue à la fois un projet très original (une telle approche n'a jamais été entreprise) et un projet très innovant en émergence dans la mesure où la thématique abordée ne l'a jamais été dans l'unité. La prise de risque est assez élevée, mais les bénéfices potentiels sont majeurs. Il en est de même du premier projet de l'axe A (distribution des allotypes Gm et Km selon la réponse à l'infection) qui constitue un sujet entièrement nouveau, tant

pour l'équipe, que pour la communauté scientifique travaillant sur le sujet. Enfin, dans le cadre du premier projet de l'axe B, l'utilisation de la vaccination génétique avec pour objectif l'optimisation moléculaire de vaccins contre le paludisme gestationnel constitue une prise de risque majeure (même si cela semble maintenant s'avérer très productif) et un abord très original du problème.

Par ailleurs, il nous semble que la participation de cette équipe à la politique doctorale et à la formation universitaire ne justifie pas la qualification de "moyenne". Cette équipe de 6 chercheurs participe aux enseignements de 2 M2R (Biologie Moléculaire et Cellulaire, UPMC et Pharmacologie préclinique et clinique, UPD), d'un M1 (Microbiologie, UPMC et UPD), et de l'école Pasteurienne d'Infectiologie. Les chercheurs encadrent actuellement 5 thèses d'université, 2 M2R, 4 M1 (dont 2 étudiants de la faculté des sciences et techniques de l'UAC de Cotonou), et 1 BTS. Plusieurs étudiants Béninois en thèse de médecine ou de pharmacie sont également encadrés chaque année. Ces activités représentent une importante contribution, tout particulièrement si l'on tient compte de l'implication (et parfois de l'affectation) des chercheurs sur les terrains situés à l'étranger.

## Conclusions

Points à améliorer:

### 1/ La structuration de l'équipe 2 et ses liens avec les autres équipes :

Comme cela est pointé dans le compte rendu, cette équipe est de constitution très récente. En fait, cette équipe est encore virtuelle et ne deviendra réelle que lors de la création de l'UMR avec l'arrivée de plusieurs enseignants-chercheurs. Dans ces conditions, il est naturel que cette équipe apparaisse moins structurée et moins cohérente que les deux autres. Ceci dit, l'équipe ayant une pleine conscience du problème, elle a d'ores et déjà engagé une réflexion visant à améliorer les synergies possibles entre ses différents membres, ainsi qu'entre cette équipe et les deux autres équipes de l'unité.

### 2/ L'explicitation des partenariats avec les chercheurs du sud :

Le partenariat avec les institutions et les chercheurs du Sud n'a peut-être pas été suffisamment mis en relief; il est néanmoins bien réel. Au Bénin, une convention est signée avec la Faculté des Sciences Médicales de l'Université d'Abomey-Calavi (UAC), l'équipe assure des cours au sein des enseignements de Licence et Master de biochimie et physiologie animale appliquée et du CES de biologie ainsi que dans le cadre du Master International d'Entomologie. L'unité accueille des étudiants qui sont formés dans ses laboratoires de Cotonou et de Paris. A Cotonou, elle accueille annuellement 3 à 5 étudiants de début de troisième cycle (école d'ingénieur, thèse de doctorat en médecine ou en pharmacie, M1). A un stade plus avancé de leur cursus, les étudiants sont accueillis dans l'implantation parisienne où l'unité encadre actuellement 3 stagiaires de M2R, 1 doctorant, et 1 post-doctorant Béninois. Enfin, il y a eu un investissement lourd vis-à-vis de chercheurs seniors, en vue de leur permettre de s'autonomiser dans leurs activités de recherche. Ainsi l'UAC est un partenaire à part entière du projet européen STOPPAM ainsi que du projet de traitement préventif intermittent de l'EDCTP. De la même manière, l'UAC est un partenaire à part entière de deux projets en cours d'évaluation (UE/FP7 et EDCTP). Enfin, un chercheur de l'UAC est le principal investigateur d'un projet (OMS/TDR) en cours d'évaluation.

Au Sénégal, des conventions ont été signées avec la Faculté des Sciences Economiques et de Gestion, avec le département de Géographie de l'université Cheikh Anta Diop (UCAD), ainsi qu'avec le ministère Sénégalais de la Santé. De même, une convention avec l'Institut de Santé et Développement de l'UCAD est en cours d'instruction. L'unité est partie prenante de l'école

doctorale Sciences de la Vie, de la Santé et de l'Environnement qui se met en place à l'UCAD; dès la rentrée universitaire prochaine, l'unité sera responsable d'enseignements et de l'accueil de stagiaires. Elle accueille deux doctorants de l'UCAD (économie et géographie), un troisième doctorant Sénégalais étant inscrit à Paris 6.

### **3/ Le niveau des publications en santé publique qui doivent viser les journaux de renommée internationale :**

La pertinence de ce commentaire est indéniable ; une réponse a déjà été donnée plus haut.

## **Recommandations**

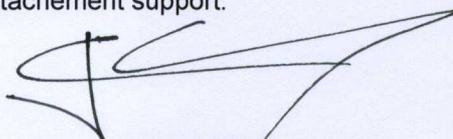
La tutelle IRD et l'unité sont en complet agrément avec les recommandations faites par le comité d'évaluation. Il n'est pas envisagé d'interrompre le suivi de cohortes, qui constitue d'ailleurs la base de nombre d'études de l'unité. Jusqu'à présent, l'exploration des mécanismes physiopathologiques faisait clairement partie des objectifs de l'équipe 3, cependant une approche similaire commence à être mise en œuvre également par l'équipe 1 (mécanismes physiopathologiques de l'anémie au cours de la grossesse, relations paludisme – pré-éclampsie...).

Il semble que les travaux sur l'immunologie du nourrisson relèvent largement d'une approche fondamentale (ainsi qu'en témoignent les publications dans J Infect Dis, Infect Genet Evol ou J Reprod Immunol) et il ne semble pas objectivement possible d'aller beaucoup plus loin, en raison des conditions logistiques locales. En effet, tous les travaux d'immunologie cellulaire sont réalisés sur cellules fraîches, et donc au Bénin. La remarque du comité imposera une réflexion méthodologique et un choix stratégique : celui de continuer à travailler sur des cellules fraîches (avec les limitations imposées) ou de travailler sur des cellules congelées dans un contexte parisien. Il est clair que l'unité n'est pas encore en mesure d'apporter une réponse sur ce point.

L'unité n'a jamais eu l'intention d'interrompre ses études sur la maladie de Chagas. Effectivement l'activité sur la maladie de Chagas en Bolivie a connu une baisse lors de la fin d'affectation des 3 chercheurs qui y résidaient, mais l'abandon de cette thématique n'est pas à l'ordre du jour comme l'ont montré, trop brièvement peut-être lors des présentations, l'exposé sur les essais cliniques en cours et prévus en Bolivie. Les programmes que l'IRD mène en partenariat n'ont pas vocation à se pérenniser sous la forme d'affectations de longue durée, mais à se poursuivre sous la forme de missions de courte et de moyenne durées, d'accueils de chercheurs partenaires et de jeunes équipes associées. Précisément une jeune équipe associée de l'INLASA vient d'être sélectionnée dont les travaux portent sur la maladie de Chagas.

\* \* \*  
\*

Enfin, nous vous confirmons, ainsi qu'il est précisé dans le document de projet signé par les tutelles que l'IRD est l'établissement de rattachement support.



Jacques CHARMES  
Directeur du Département Sociétés et Santé