

Transmission, pathogenèse et prévention de l'infection à VIH et de ses co-morbidités

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Transmission, pathogenèse et prévention de l'infection à VIH et de ses co-morbidités. 2010, Université Montpellier 1 - UM1, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02032331

HAL Id: hceres-02032331

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032331>

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

AERES report on the research unit

Infection par le VIH et par agents à tropisme cutanéomuqueux: de la pathogénèse à la prévention

From the

University Montpellier 1

INSERM

Mai 2010



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

Section des Unités de recherche

AERES report on the research unit

Infection par le VIH et par agents à tropisme cutanéomuqueux: de la pathogénèse à la prévention

From the

University Montpellier 1

INSERM

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010

Research Unit

Intitulé : Infection par le VIH et par agents à tropisme cutanéomuqueux: de la pathogenèse à la prévention

Label demandé : UMR_S INSERM

Numéro si renouvellement : EA 4205

Directeur de l'unité : M. Philippe VAN DE PERRE

Members of the review committee

Chairperson

M. François SIMON, University Paris 7

Other committee members

Mrs Diane DESCAMPS, University Paris 7

M. Bernard LAROUZE, Escola Nacional de Saude Publica, Rio de Janeiro, Brasil

M. Roland TUBIANA, University Paris 6

M. Jonathan WEBER, Imperial College, London, UK

Committee members nominated by staff evaluation committees (CNU, CoNRS, INSERM and INRA CSS....)

M. Serge BENICHO, INSERM CSS member

M. François SIMON, CNU member

Observers

AERES scientific advisor

Mrs Dominique COSTAGLIOLA

University or School representatives

M. Jacques MERCIER, University Montpellier 1

M. Eric RENARD, CHRU de Montpellier

Research Organization representatives

Mrs Christine TUFFEREAU, Sylvian RICHARD, INSERM

1 • Introduction

- Date and execution of the visit

La visite s'est déroulée le 21 Janvier 2010. Après audition des représentants du CHU, de l'Université et de l'INSERM de Montpellier à huis clos, le Directeur du Laboratoire a présenté le bilan de l'unité, suivi par les présentations du bilan de chaque équipe par son responsable. Les axes du projet ont été ensuite présentés par les futurs responsables. Après rencontres des ingénieurs, techniciens et personnel administratif, des étudiants en thèse, des chercheurs et post-doctorants, la visite d'évaluation s'est terminée par un huis clos du Comité pour synthèse et rapport.

- History and geographical localization of the research unit, and brief presentation of its field and scientific activities

Le directeur de l'unité a été le responsable pendant 6 ans du centre Muraz au Burkina Faso qui assure depuis deux décennies une recherche translationnelle majeure sur le VIH particulièrement sur ses modes de transmission. Ses équipes ont été parmi les premières à décrire l'émergence du SIDA en Afrique Centrale et sa caractérisation clinique et biologique. Ses travaux se sont ensuite focalisés sur les transmissions horizontale et verticale avec, particulièrement, la mise en évidence de la transmission du VIH par l'allaitement maternel. Plus récemment, les travaux de ses équipes ont porté sur les rôles du virus herpes simplex type 2 comme cofacteur de transmission. Ses recherches lors de ses prises de fonction comme Chef de Service de Bactériologie-Virologie au CHU de Montpellier se sont poursuivies dans le cadre de l'IRD / DSS /UMR 145 jusqu'en 2007 puis de façon autonome dans le cadre de la présente EA4205. Cette EA s'inscrit dans un contexte fort en infectiologie dans la région avec l'existence d'un RTRS centré sur Marseille et différents projets régionaux. Les participants institutionnels rencontrés ont fait part de leur volonté de regrouper ces différentes forces autour d'un projet d'Institut d'Infectiologie Montpellierain (I2M).

- Management team

L'équipe dirigée par Philippe Van de Perre, est divisée en 4 groupes de recherche:

- Réservoirs, compartimentalisation et transmission mère-enfant du VIH
- Recherche des cellules rares impliquées dans la physiopathologie et la compartimentalisation du VIH et des infections associées
- Epidémiologie et prévention des infections sexuellement transmissibles et du les VIH
- Transmission et épidémiologie moléculaire des mycobactéries associées au VIH



- Staff members (on the basis of the application file submitted to the AERES)

	Past	Future
N1: Number of researchers with teaching duties (Form 2.1 of the application file)	7	11
N2: Number of full time researchers from research organizations (Form 2.3 of the application file)	0	1
N3: Number of other researchers including postdoctoral fellows (Form 2.2 and 2.4 of the application file)	5	7
N4: Number of engineers, technicians and administrative staff with a tenured position (Form 2.5 of the application file)	3	4
N5: Number of other engineers, technicians and administrative staff (Form 2.6 of the application file)	0	1
N6: Number of Ph.D. students (Form 2.7 of the application file)	5	6
N7: Number of staff members with a HDR or a similar grade	6	9

2 • Overall appreciation on the research unit

- Overall opinion

Il s'agit d'une unité de recherche jeune et très fédérée autour de son directeur. Des résultats originaux témoignent de la dynamique de l'unité comme l'action de l'acyclovir sur la réduction de la charge virale VIH plasmatique et génitale publiée en 2007 dans le New England Journal of Medicine ou l'origine des lymphocytes B du lait dans le GALT publiée en 2009 dans The Journal of Immunology.

On soulignera la qualité des coopérations avec le Burkina Faso dont le site ANRS est coordonné au nord par le directeur de l'unité. Les liens anciens avec le Centre Muraz, centre de recherche situé à Bobo Dioulasso ont permis de développer une coopération scientifique effective reposant sur des chercheurs burkinabés formés dans l'EA4205. L'accès aux prélèvements du site est une force de cette unité. A noter que ces échantillons sont conservés sur place.

Un suivi épidémiologique de qualité permet une interprétation claire des données biologiques. Un grand nombre de projets, sur des thèmes parfois très diversifiés ont été soumis et acceptés par différents bailleurs nationaux et internationaux permettant un fort soutien financier à l'unité.

Les programmes de recherche s'inscrivent dans de larges réseaux de coopérations internationales.

- Strengths and opportunities

Une compétence d'exécution des techniques y compris de biologie moléculaire orientée vers le diagnostic ;

De vastes protocoles multicentriques sur la prévention de la transmission par le lait ;

Une approche de l'immunologie locale et générale associée à l'allaitement ;

L'originalité de la plupart des questions posées ;

Une grande visibilité internationale ;



Une très forte capacité d'autofinancement ;

Une excellente ambiance de travail et un esprit d'équipe remarquable ;

Une bonne participation des étudiants étrangers, notamment d'origine africaine.

A1: Number of permanent researchers with or without teaching duties (recorded in N1 and N2) who are active in research	7
A2: Number of other researchers (recorded in N3, N4 and N5) who are active in research	12
A3: Ratio of members who are active in research among permanent researchers [(A1)/(N1 + N2)]	1

- **Weaknesses and threats**

- Une certaine dispersion des thématiques ;

- Une absence d'approche mécanistique fine, particulièrement dans les études de transmission « verticale », axe majeur de l'unité ;

- Un relatif isolement vis-à-vis des équipes locales de recherche en Infectiologie et épidémiologie du VIH ;

- Un accès encore limité aux plates formes de séquençage à haut débit, animalerie et technologies sophistiquées de caractérisation de l'ADN ;

- Une faible implication statutaire des tutelles universitaires et de recherches dans les réseaux internationaux de collaboration de l'unité.

- **Recommendations to the head of the research unit**

- S'orienter vers une caractérisation plus mécanistique des phénomènes de transmission du VIH et des virus associés en poursuivant des recherches sur les facteurs et cofacteurs de la transmission des VIH, particulièrement par le lait et en gardant l'aspect « recherches appliquées translationnelles » avec évaluation des prophylaxies et une surveillance des mécanismes d'échappement et de résistance»

- Les travaux sur l'ACV et l'HSV-2 comme cofacteurs ont perdu de leur intérêt face à l'extension des trithérapies et aux résultats déjà publiés

- L'enthousiasme de la jeune équipe doit se renforcer par le recrutement de chercheurs statutaires de niveau postdoctoral

- Avec des coopérations inter-universitaires et non inter-personnelles entre des équipes de recherche au niveau national et international.

- **Data on the work produced :**

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

A4: Number of HDR granted during the past 4 years	4
A5: Number of PhD granted during the past 4 years	5



3 • Specific comments on the research unit

- Appreciation on the results

L'originalité de l'équipe réside sur l'étude de la transmission du VIH, particulièrement avec l'apport des prélèvements et des études épidémiologiques réalisées en Afrique en termes de physiopathologie et de prophylaxie par antirétroviraux. Quatre axes de recherche ont été présentés :

- Axe n°1 : réservoir, compartimentalisation et transmission mère-enfant du VIH :

Il s'agit d'un axe fort développé depuis de nombreuses années avec des conséquences très importantes en santé publique. Les objectifs sont d'appréhender les mécanismes de la transmission par l'allaitement maternel. Au-delà de la généralisation attendue de la prévention de la transmission mère/enfant par les antirétroviraux, le lait restera toujours un réservoir potentiel de transmission de par la richesse de sa cellularité. Même de faible fréquence, une telle transmission résiduelle, compte tenu du nombre de femmes porteuses du VIH, aura des conséquences importantes en termes de santé publique. Plusieurs projets ont été menés, terminés et publiés en collaboration avec le centre Muraz du Burkina Faso mettant en évidence l'importance de l'éducation pour un allaitement exclusif et la possibilité de traitement en dose unique journalière pour les enfants infectés. L'étude ANRS 1271 en collaboration avec l'Afrique du Sud est en cours, étude cas-témoin sur les facteurs viraux, immunologiques et génétiques de la transmission par le lait. Le protocole majeur - en cours d'initiation - dont l'équipe sera l'investigateur principal et assurera la coordination est l'essai « PROMISE-PEP » comparant l'efficacité IP versus 3TC chez les enfants en cours d'allaitement. C'est une étude multicentrique incluant le Burkina-Faso, l'Afrique du Sud, l'Ouganda et la Zambie pour une durée totale de 5 ans. L'équipe est également investigateur principal pour la virologie de l'étude ANRS 12178, sur la résistance aux ARV dans le cadre de l'essai KESHO BORA de stratégies thérapeutiques chez la femme enceinte.

- Axe n°2 Caractérisation des cellules rares dans la compartimentalisation du VIH :

Cet axe porte sur l'exploration de l'activation et de la régulation lymphocytaire dans le sang et dans les muqueuses lors de la maladie VIH. Les études menées ont permis de mesurer la traduction des ADN VIH montrant que seuls 3% d'entre eux étaient fonctionnels. Ces travaux mettent aussi en évidence l'existence un réservoir VIH cytoplasmique labile sensible aux inhibiteurs d'anti-intégrases. Les techniques mises en place par l'équipe, dérivées de l'Elispot et adaptées pour la caractérisation des lymphocytes B, sont originales, permettant des publications d'intérêt majeur. Une étude sur les lymphocytes B du lait montre que leurs phénotypes est proches de ceux des cellules de la muqueuse du GALT, résultats publiés dans le J. of Immunology. Ces techniques de caractérisation des lymphocytes B ont été étendues à d'autres virus, notamment HBV et virus EBV.

- Axe n°3 Virus sexuellement transmis associés au VIH :

Il s'agit d'études portant essentiellement sur la relation entre HSV2 dans les populations infectées par VIH ou comme co-facteur dans l'infection. L'important essai ANRS 1285 a évalué l'efficacité d'un traitement suppressif de l'herpès génital sur le portage génital de HSV et de HIV et a permis de mettre en évidence la diminution des charges virales VIH-plasmiques et génitales sous Valaciclovir (New Engl J Med 2007). Dans une étude complémentaire, publiée dans AIDS, l'équipe a confirmé que le Valaciclovir réduisait également le portage HSV2 chez les patientes sous ARV. Si ces études ont permis des publications majeures et des avancées dans la compréhension des rapports entre ces 2 infections, la généralisation espérée de la trithérapie en Afrique va diminuer l'intérêt porté aux coinfections par HSV2, même si l'interaction avec la réplication du VIH est patente. L'EA propose également un investissement dans le domaine des coinfections HBV et VIH en Afrique, ces coinfections étant très prévalentes et in fine peu étudiées localement en terme de suivi et de risque thérapeutique (HBV flare et IRIS). Une autre des activités de cet axe de recherche est l'étude des relations entre HPV et VIH et les évaluations des différentes techniques de génotypage et de quantification des HPV oncogènes. Beaucoup reste à faire sur le problème des HPV et HBV en coinfections dans le domaine des stratégies vaccinales pour les patients VIH en Afrique.



– 4/ Axe n°4 Les études sur la transmission et l'épidémiologie des mycobactéries en relation avec le VIH

Ce projet porte sur la diversité génétique et la transmission de *M. marinum* et sur la transmission du BK en Languedoc. Le volet *Mycobacterium* spp a évolué à partir d'un ensemble hétérogène d'axes de recherche incluant notamment des recherches sur *Mycobacterium marinum*, vers des approches d'épidémiologie moléculaire beaucoup plus cohérentes concernant *Mycobacterium tuberculosis* avec, pour l'Afrique, une composante VIH. L'intérêt de ce thème « tuberculose/co-infection VIH/TB » en termes de santé publique est évident dans le contexte africain, notamment au Burkina-Faso. Sa présence dans l'EA et dans le projet soumis à notre évaluation contribue à une impression d'hétérogénéité. Même si elle s'insère dans des programmes impliquant d'autres équipes françaises et étrangères, la composante « mycobactéries » de l'équipe proposée ne possède pas la masse critique indispensable pour assurer son autonomie scientifique. La qualité des programmes correspondants a été validée par l'obtention de contrats ANRS et elle pourrait se constituer en un groupe de recherche véritablement autonome.

- **Number and quality of the publications, scientific communications, thesis and other outputs**

Le laboratoire a publié 84 articles depuis 2005 dont 56 depuis l'ouverture de l'EA en 2007 : 38 de ces articles nous apparaissent comme d'intérêt majeurs pour la collectivité scientifique. L'unité a été largement représentée à la fois dans des instances internationales comme l'OMS, nationales comme l'ANRS où cette unité joue un rôle très actif par l'intermédiaire de son directeur et de ses principaux représentants. Parmi les publications les plus marquantes, on peut noter :

- Human milk-derived B cells. *J Immunol.* 2009 Jun 1;182(11):7155-62
- Two-months-off, four-months-on antiretroviral regimen and HIV resistance, *J Infect Dis.* 2009 Jan
- Herpes simplex virus and HIV-1: deciphering viral synergy. *Lancet Infect Dis.* 2008
- HVS-2 and HIV-1- on genital and plasma HIV-1 levels. *J Infect Dis.* 2008 Jul 15;198(2):241-9
- Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med.* 2007 Feb 22;356(8):790-9
- Detection of a large T-cell reservoir able to replicate HIV-1 actively in breast milk. *AIDS.* 2006 Jun 26;20(10):1453-5

- **Appreciation on the impact, the attractiveness of the research unit and of the quality of its links with international, national and local partners**

L'EA s'inscrit dans un vaste réseau de coopérations internationales dont l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers, la London School of Tropical Medicine and Hygiene, et pour le volet nutrition, l'Université de Bergen en Norvège. La venue prochaine, pour une année sabbatique, de professeurs de l'université de Laval (Québec) et de Bergen témoigne de l'attractivité de l'équipe.

Le personnel technique et les chercheurs impliqués en permanence in situ dans ces travaux sont maintenant tous des burkinabés, les membres de l'équipe française effectuant régulièrement des missions sur place. Sur les 6 étudiants actuellement en thèse dans l'équipe évaluée, 3 sont burkinabés et un autre sud-africain - y compris une doctorante qui alterne 6 mois au Burkina-Faso et 6 mois à Montpellier. Le Centre Muraz, bénéficie, avec l'ANRS, d'un plateau technique performant permettant de limiter à l'extrême l'envoi de prélèvements au laboratoire de Montpellier. Les banques de matériel biologique sont partagées entre le nord et le sud.

Le directeur de l'EA avec un Index H à 47, plus de 250 publications dans sa carrière (dont 3 NEJM) représente son EA au plus haut niveau, particulièrement au NIH et à l'OMS, et participe au niveau national à différentes missions de soutien au MAE, aux diverses commissions d'évaluations et aux activités de l'ANRS.

Parmi les étudiants actuellement en thèse, 6 sont africains. Lors de réunions hebdomadaires, les résultats des travaux en cours sont discutés. Les doctorants sont associés aux programmes de la conception des protocoles jusqu'à l'élaboration des articles et participent régulièrement à des congrès au cours desquels ils présentent eux-mêmes leurs travaux. En outre, s'ils sont associés à des protocoles en Afrique, ils sont également impliqués sur le terrain, alternant



des séjours de 6 mois entre le Centre Muraz et le laboratoire de Montpellier. Quant au futur des étudiants, en ce qui concerne les 3 doctorants rencontrés, l'un envisage de s'orienter vers l'industrie, un autre devrait être bientôt sur un poste hospitalier, la troisième retournera au Burkina. Des possibilités de post-doctorat leur sont ouvertes.

De nombreux fonds ont pu être levés avec plus de 1,2 million d'euros pour la réalisation des travaux et collaborations.

De nombreuses collaborations ont été développées ou maintenues avec des partenaires internationaux. Il s'agit souvent de relations très personnelles et non statutaires. L'équipe est très structurée autour de son directeur mais manque à l'évidence de chercheurs statutaires de type INSERM. Ses activités reposent largement sur les étudiants en thèse ou en post-doctorat, dans des situations souvent temporaires. De nombreux chercheurs sont MCU devant se partager entre un travail hospitalier et de routine, d'enseignement et de recherche.

- **Appreciation on the strategy, governance and life of the research unit**

L'unité est apparue comme dynamique fortement structurée autour des seniors, avec une excellente visibilité extérieure.

Tous les membres seniors de l'unité enseignent dans les facultés de médecine, de pharmacie et de sciences.

Les étudiants relèvent de l'Ecole Doctorale de Biologie/Santé de Montpellier et suivent au moins 2 modules transversaux de formation soit un minimum de 50 heures pour être autorisés à soutenir leur thèse.

- **Appreciation on the project**

Le projet s'articule autour d'une demande de création d'unité INSERM sous la forme d'une unité mixte de recherche INSERM et Université de Montpellier I. Cette demande de création dès la période quadriennale 2011-2014 repose sur un projet scientifique d'unité autour de trois axes thématiques par la réunion de l'EA 4205 et de l'ancienne EA 3754, ex-Unité de Dermatologie moléculaire de l'Institut Universitaire. Cette unité serait dédiée « aux infections par le VIH et le tropisme cutanéomuqueux : de la pathogénèse à la prévention ». Cette demande de création d'unité est justifiée au point de vue stratégique par un désir de visibilité de par la forte production scientifique de l'EA 4205 pour mieux s'intégrer dans le futur Institut d'Infectiologie de Montpellier (I2M) et mieux situer cette équipe de recherche dans le RTRS par rapport aux autres structures de recherche en Infectiologie dans la région Sud.

Les thématiques de l'unité proposée peuvent être représentées sous la forme de cercles concentriques. Cette unité apparaîtrait comme l'association d'équipes de plus en plus éloignées de la thématique centrale avec de moins en moins d'interférences entre les équipes au fur et à mesure que l'on s'éloigne de son centre.

Au centre de ce dispositif, à l'intérieur du premier cercle : la transmission mère-enfant du VIH et, avant tout, la transmission du VIH par le lait maternel.

Deuxième cercle : la biologie de la transmission sexuelle du VIH et les co-infections qui lui sont liées.

Troisième cercle : la relation VIH/tuberculose (TB) et ses interactions épidémiologiques.

Quatrième cercle : les aspects virologiques des affections cutanées.

Ce montage un peu hétéroclite peut se justifier dans le cadre d'une politique de regroupement d'« unités » de recherche voulue par l'université sur des bases institutionnelle et spatiale.

Ce mariage avec l'ancienne Unité de Dermatologie moléculaire de l'Institut Universitaire de Recherche Clinique de Montpellier s'il n'est pas contre nature, risque toutefois d'ajouter à l'hétérogénéité thématique de l'ensemble et à la diversification de thèmes déjà forts nombreux. Le projet de recherche sur les virus à tropisme cutanéomuqueux balaie largement entre les polyomavirus des cellules de Merkel, le HHV8, les HPV et les rétrovirus humains endogènes. Les études qui seront proposées dans le futur ne sont pas détaillées clairement quant à leurs objectifs et aux moyens pour mener ces travaux et les liens tumeurs-virus sont assez éloignés des axes de recherche de l'EA 4205. Ce montage risque d'être pénalisant face aux critères utilisés par l'INSERM pour créer de nouvelles unités ou UMR.



Durant l'évaluation, seules les grandes lignes des projets ont été présentées.

1/ Le point majeur du projet reste les études ayant pour objectif de comprendre les mécanismes de transmission par l'allaitement et les moyens prophylactiques pour l'éviter. A cette fin, l'équipe va piloter l'essai PROMISE-PEP ANRS 12174 pour la prévention de la contamination des enfants nés de mères séropositives non traitées en évaluant l'intérêt des inhibiteurs de protéase face au 3TC. Il s'agit d'une étude majeure réunissant plus de 1500 enfants pour lequel de nombreuses études ancillaires virologiques et immunologiques pourront être conduites. Cette étude est importante en termes de santé publique mais le recrutement de la population d'étude pourrait s'avérer difficile du fait de l'accès élargi aux antirétroviraux en général, et très particulièrement pour les femmes enceintes.

Au delà de la comparaison des régimes thérapeutiques et des études virologiques et pharmacologiques classiques, PROMISE-PEP devrait donner lieu à des études mécanistiques non détaillées dans le projet.

2/ Concernant la transmission sexuelle du VIH, les thèmes proposés portent sur la préparation de terrain des phases vaccinales anti-VIH, particulièrement au Burkina Faso et sur la réponse anti-VIH des sujets exposés non infectés.

3/ Parmi les thèmes de recherche proposés sur l'interaction VIH et autres agents infectieux, celui sur les virus herpès semble avoir déjà été largement exploré tant dans l'action du HSV et de ces traitements sur le VIH qu'inversement de l'immunodépression sur HSV2. L'élargissement de l'accès aux antirétroviraux modifie également beaucoup les questions concernant les herpès type 2. Les essais reprenant le traitement ACV pour ralentir la progression clinique des patients VIH ne sont pas convaincants, d'autant que les grandes études TASP « treatments and prevention » vont encore modifier la prise en charge des sujets.

4/ Le développement de recherches se basant sur la technique ELISPOT modifiée est bien maîtrisée par l'équipe et la recherche des activités spécifiques des lymphocytes B mémoire semble prometteuse.

5/ Un thème d'interaction VHB-VIH porte sur les conséquences du portage génital et des charges virales de ces virus.

6/ Enfin un projet co-infection propose de poursuivre les études sur la distribution des génotypes des mycobactéries dans leur relation avec leurs phénotypes de résistance et de transmissibilité, particulièrement dans le cadre de la co-infection VIH. Un projet complémentaire concerne également la recherche des familles génétiques, des mycobactéries non tuberculeuses y compris de la lèpre.

• Conclusion

Malgré son hétérogénéité, l'unité proposée est globalement de haut niveau, tout particulièrement en ce qui concerne sa composante centrale : la transmission du VIH par le lait maternel. Cet axe doit être renforcé, pour la surveillance de la transmission résiduelle sous antirétroviraux, par le recrutement d'un personnel de recherche statutaire et un accès à une plate-forme - y compris animalerie - permettant de poursuivre cette recherche translationnelle avec une orientation plus explicative.

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+	A	A



Montpellier, le 24 mars 2010

Le Président

Ph.A/NG

Départ 2010 - ISI

Monsieur Pierre GLORIEUX
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

Monsieur le Directeur,

Je vous adresse mes remerciements pour la qualité du rapport d'évaluation fourni à l'issue de la visite du comité d'expertise concernant l'unité de recherche «**Transmission, pathogenèse et prévention de l'infection à VIH et ses co-morbidités**»

Vous trouverez ci-joint les réponses du Directeur de l'unité auxquelles le Vice Président du Conseil Scientifique et moi-même n'avons aucune remarque particulière à rajouter.

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



Philippe AUGÉ



**EA 4205 "Transmission, pathogenèse
et prévention de l'infection à VIH et
de ses co-morbidités"
CHU de Montpellier
Hôpital A. de Villeneuve
371 avenue du doyen G. Giraud
34295 - Montpellier Cedex 5
France**

Ref.: VAN de PERRE EVAL-0341087X-S2110043601-UR-RPRELIM[1]

Le directeur de l'EA 4205 et l'ensemble de l'équipe saluent la grande qualité et l'objectivité du travail d'évaluation accomplis par le comité d'évaluation et approuvent dans ses grandes lignes les avis et recommandations émis par celui-ci.

Les quelques observations ci-dessous peuvent apporter un éclairage nouveau ou corriger certaines erreurs portant pour l'essentiel sur des détails factuels ou des interprétations incomplètes d'informations délivrées lors de la visite du 21 janvier 2010.

- **Page 5**; paragraphe "Weakness and threats", premier point:

Nous reconnaissons une "certaine dispersion des thématiques". Cependant, nous considérons que cette dispersion est inhérente au caractère translationnel de nos programmes de recherche et ne constitue pas un obstacle à la qualité de ses approches. En témoignent la valorisation scientifique de nos travaux et la visibilité de notre équipe.

- **Page 5**; paragraphe "Weakness and threats", deuxième point:

Il s'agit cependant de reconnaître que l'approche mécanistique existe bel et bien dans les études des réservoirs viraux (VIH, HBV, EBV) et des mécanismes de la transmission sexuelle du VIH chez les sujets co-infectés par HSV-2 (études ANRS 12193 et ANRS 12205) ainsi que dans le programme ANRS 1271 dont l'objectif principal est précisément d'identifier les déterminants immuno-virologiques de la transmission du VIH par l'allaitement maternel.

- **Page 5**; paragraphe "Weakness and threats", troisième point:

Nous avons initié au cours de nos trois ans d'existence, plusieurs collaborations avec des équipes de recherche en infectiologie et en épidémiologie du VIH. Plusieurs projets de recherche clinique ont été réalisés avec des services cliniques du CHRU concrétisés par quinze articles associant des membres de notre EA et des équipes cliniques (Infectiologie, Hépatologie, Dermatologie, Pédiatrie). Autre exemple, l'essai thérapeutique BURKINAME est réalisé en parfaite collaboration avec l'UMR 145. La création prochaine de l'Institut

d'Infectiologie de Montpellier (I2M) permettra le rapprochement de l'ensemble des équipes de recherche translationnelle et clinique.

- **Page 5**; paragraphe "Weakness and threats", cinquième point:

Nous sommes parfaitement conscients de cette faiblesse. A noter que depuis le début de l'année 2010, des démarches sont en cours pour combler ce déficit : des conventions-cadres de collaboration sont en cours de rédaction entre l'Université Montpellier 1 et, respectivement, la London School of Hygiene & Tropical Medicine, l'Université de Bergen, l'Université de Western Cape (Afrique du Sud) et l'Université de Ouagadougou (Burkina Faso).

- **Page 5**; paragraphe "Recommendations to the head of the research unit", deuxième point point ("Les travaux sur l'ACV et l'HSV-2..."):

Nous sommes en désaccord avec cette recommandation pour plusieurs raisons: tout d'abord, l'interaction entre HSV-2 et VIH est maintenant prouvée (et notre équipe y a largement contribué) à fois en terme de facilitation de la réplication du VIH (progression de la maladie voire transmission) et en terme de risque d'acquisition du VIH, doublé voire triplé. L'absence d'impact des essais pragmatiques utilisant l'aciclovir pour réduire la transmission ou l'acquisition du VIH ne remet pas en cause cette interaction mais souligne la faiblesse importante des outils actuels de lutte contre HSV-2. Ce point essentiel, souligné par les investigateurs des essais et les éditorialistes des revues dans lesquels ils ont été publiés, justifie donc de poursuivre nos travaux sur cette co-infection.

Par ailleurs, l'approche "Treatment as Prevention" (TasP) ne reste à ce jour qu'un concept né d'un exercice de modélisation mathématique adossé à des hypothèses très controversées (Granish RM et al, Lancet 2009). A notre connaissance, aucun projet d'essai n'a aujourd'hui été financé et rien ne permet donc de préjuger de l'acceptabilité, de la faisabilité de cette approche, de son efficacité, de sa tolérance, et encore moins de sa généralisation possible dont dépendra son impact en santé publique. Aujourd'hui, dans le monde, environ un tiers seulement des sujets éligibles (seuil de T-CD4 < 200 cellules/ μ l), soit environ un sixième des sujets infectés par le VIH, bénéficient d'un traitement antirétroviral, malgré les efforts considérables et les progrès gigantesques des programmes d'accès au traitement au cours de la dernière décennie. Imaginer que ce fossé pourrait être comblé instantanément et que cette perspective justifie un arrêt de la recherche sur la prévention du VIH et l'impact des co-infections constituent des erreurs stratégiques aux conséquences incalculables.

- **Page 7**; paragraphe "Axe n°3 Virus sexuellement transmis associés au VIH", "...la généralisation de la trithérapie va diminuer l'intérêt porté aux coinfections par HSV-2,..."

L'hypothèse que le contrôle des co-infections, et en particulier celles impliquant des herpesvirus, peut ralentir la progression de la maladie n'a en aucun cas pour but de se substituer aux antirétroviraux, mais plutôt d'intervenir avant que ces derniers soient nécessaires, de façon complémentaire.

- **Page 7**; paragraphe "Axe n°4 Les études sur la transmission et l'épidémiologie des mycobactéries en relation avec le VIH", "...contribue à une impression d'hétérogénéité...", "...ne possède pas la masse critique indispensable pour assumer son autonomie scientifique..."

La recherche sur les mycobactéries sera à l'avenir beaucoup plus centrée sur la co-infection VIH/tuberculose en Afrique. Cette orientation permettra de répondre à des objectifs qui sont plus en rapport à la thématique centrale de l'équipe et de finaliser les projets qui ont été validés par l'obtention de contrats ANRS. Par ailleurs, l'expertise acquise au sein de l'EA 4205 pour l'utilisation de nouveaux outils comme ELISPOT ou l'exploration des interactions des réservoirs cellulaires permettra de proposer une exploration et une compréhension plus fonctionnelles de concepts mise en évidence dans les études descriptives.

A ce titre, il s'agit de noter que notre équipe vient d'obtenir un contrat auprès de l'appel d'offre INSERM-Recherche Translationnelle 2010, portant sur l'« Evaluation de Tests Immunologiques Innovants pour le Diagnostic de la Tuberculose Active». Cette étude qui fait appel à une approche combinée ELISPOT et quantification de la réponse cytokinique dans le liquide broncho-alvéolaire pour le diagnostic de la tuberculose active nous semble révélateur de l'intérêt de la coexistence dans une même unité de plusieurs thématiques dont les outils et les approches respectifs permettent un enrichissement mutuel. Ce projet transversal entre la thématique de recherche sur les mycobactéries et la thématique de recherche sur les cellules rares illustre ainsi parfaitement la pertinence de notre approche multi-thématique.

Enfin, nous avons tenu compte dans le projet soumis au prochain quadriennal, de la nécessité de regrouper sous le couvert d'un même axe thématique l'ensemble des co-infections liées au VIH (incluant tuberculose, HBV, HPV et HSV) ayant une masse critique considérablement plus importante que par le passé, avec des chercheurs travaillant en commun (cf. ci-dessus projet INSERM). De plus, un des objectifs de notre demande de labellisation INSERM est précisément d'attirer des chercheurs statutaires dans des domaines spécifiques, dont la recherche plus fondamentale sur la tuberculose.

- **Page 7**; paragraphe "Number and quality of the publications..."

Depuis le 1^{er} janvier 2005, le laboratoire a publié 87 articles originaux (dont 56 depuis le 1^{er} janvier 2007) et non pas 38 (qui est le bilan du groupe de dermatologie moléculaire pendant la même période).

- **Page 9**; paragraphe "Appreciation on the project", "Ce mariage avec l'ancienne Unité de Dermatologie moléculaire..."

Cette remarque nous paraît parfaitement justifiée, au vu des orientations stratégiques actuelles de l'INSERM, bien que les études tumeur-virus ou cellule tumorale-virus puissent contribuer aux études explicatives sur la transmission du VIH.

En conséquence, les chercheurs de l'actuel laboratoire de dermatologie moléculaire s'engagent à intégrer le deuxième axe thématique du projet ("Interaction entre le VIH et d'autres agents infectieux") en y apportant d'une part leur expertise et leurs compétences sur les virus à tropisme cutanéomuqueux pouvant interagir avec le VIH, tels que les virus HPV et les rétrovirus endogènes, et en enrichissant les outils disponibles en matière de reconstruction tissulaire en 3 dimensions pour mieux aborder des études mécanistiques fines sur la transmission du VIH, d'autre part. Ce recentrage permettra de resserrer et de "cibler" le périmètre des thématiques de l'équipe de façon plus cohérente et en harmonie avec l'existant. Ainsi, la nouvelle configuration de notre unité pour le prochain quadriennal ne comportera plus que deux axes thématiques ("Transmission et prévention de l'infection à VIH" et "Interaction entre le VIH et d'autres agents infectieux"), lui assurant une meilleure cohérence et une plus grande visibilité. Le projet scientifique pour la prochaine période quadriennale sera modifié en conséquence.

- **Page 9;** paragraphe "Appreciation on the project", point 1; "...mais le recrutement de la population d'étude pourrait s'avérer difficile du fait de l'accès élargi aux antirétroviraux en général, et très particulièrement pour les femmes enceintes"

La réalité devrait être toute autre. Les nouvelles recommandations de l'OMS en matière de prévention de la transmission du VIH-1 par l'allaitement maternel reconnaissent pour la première fois deux éléments cruciaux:

- la possibilité pour les femmes infectées par le VIH non éligibles au traitement antirétroviral (asymptomatique et ayant plus de 350 LTCD4+/ μ l) d'administrer une prophylaxie péri-exposition à leur enfant pendant la toute la durée de l'allaitement (cf. http://www.who.int/hiv/pub/mtct/rapid_advice_mtct.pdf);
- l'extension de la durée recommandée d'allaitement maternel à 12 mois (et non plus 6 mois, cf. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598873_eng.pdf)

La conjonction de ces deux recommandations a déjà comme effet l'abandon des programmes d'offre de lait maternisé au profit de l'allaitement maternel - ce qui devrait par exemple doubler les capacités de recrutement de notre site Sud Africain - et l'extension (d'un facteur deux: de 6 à 12 mois) de la durée théorique d'exposition de l'enfant au VIH par l'allaitement maternel.

- **Page 9 et 10;** paragraphe "Appreciation on the project", point 3, "Les essais reprenant le traitement ACV pour ralentir la progression clinique des patients VIH ne sont pas convaincants, d'autant que les grandes études TASP - "treatments and prevention" vont encore modifier la prise en charge des sujets"

Comme nous l'avons mentionné précédemment, il n'existe aucune donnée permettant d'affirmer que l'approche TasP va modifier la prise en charge des patients infectés par le VIH en Afrique, ni même en Europe. Cette approche, séduisante en théorie, se heurte à de nombreux problèmes d'acceptabilité du dépistage de masse 'porte à porte', de tolérance, d'adhésion au traitement à long terme, de résistance, et in fine de son efficacité en "vie réelle" même si elle se montre efficace (ce qui reste à démontrer) dans le cadre d'un projet de recherche.

Montpellier, le 24 mars 2010



Philippe Van de Perre

Signature de la Tutelle: