



HAL
open science

Unité de virologie humaine

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Unité de virologie humaine. 2010, ENS de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1 - UCBL, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02032336

HAL Id: hceres-02032336

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032336>

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 :

Virologie Humaine

Sous tutelle des établissements et
organismes :

INSERM

CNRS

ENS Lyon

Université Lyon 1

Mai 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Virologie Humaine

Sous tutelle des établissements et organismes

INSERM

CNRS

ENS Lyon

Université Lyon 1

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



Unité

Nom de l'unité : Virologie Humaine

Label demandé : ERL CNRS, UMR INSERM

N° si renouvellement : 758

Nom du directeur : Mr. François-Loïc COSSET

Membres du comité d'experts

Président :

M. Ali SAIB, CNAM, Paris

Experts :

M. Olivier DANOS, Université Paris 5, Paris

M. Geert LEROUX-ROELS, GENT University, Belgium

M. Didier PONCET, CNRS, Gif sur Yvette

M. Dominique GARCIN, Université de Genève, Suisse

M. Vincent MARECHAL, Université Pierre et Marie Curie, Paris

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

M. Monsef BENKIRANE, membre du CoNRS

M. Serge BENICHOU, membre des CSS de l'INSERM

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Yves GAUDIN

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

M. Jacques SAMARUT, ENS Lyon

M. Germain GILLET, Université Lyon 1

M. Dominique PELLA, INSERM ADR5

Mme Christine TUFFEREAU, INSERM

Mme Evelyne JOUVIN-MARCHE, CNRS



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite du laboratoire s'est étalée sur deux jours, le 1^{er} et 2 Février 2010. Après une présentation générale du laboratoire (historique, insertion locale, axes stratégiques, plateformes, services communs, projets généraux) par son directeur, chaque responsable d'équipe a pu présenter son bilan et ses projets. En fin de chaque présentation, une discussion entre les responsables d'équipes et le comité a permis de préciser certains aspects. Le comité s'est également entretenu à huis-clos avec les différentes catégories du personnel, les représentants des tutelles et le directeur. La journée s'est terminée par un travail à huit-clos du comité le 2 février à 18h30.

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

Le laboratoire de « virologie humaine » est hébergé dans les locaux de l'ENS (6 équipes) et de l'Inserm (Tour Cervi : 3 équipes). Il existe depuis 2006 et est issu d'un laboratoire se focalisant initialement sur des thématiques de rétrovirologie. Lors du dernier contrat quadriennal, le directeur a diversifié les modèles viraux tout en gardant une grande homogénéité dans les thèmes de recherche (approches cellulaires des relations hôtes-pathogènes principalement).

Sur le plan de l'ancrage local, le laboratoire est l'un des piliers de l'infectiologie dans la région mais également au niveau national. Certains de ses membres font partie d'instances nationales d'évaluation de la recherche, et sont directement impliqués, voire à l'origine, de projets importants de renforcement de l'infectiologie lyonnais (CIRI par exemple).

- Equipe de Direction :

Le directeur de l'unité est Mr François-Loïc Cosset. Il est assisté par une équipe de direction constituée des différents chefs d'équipe. Une autre instance importante est le conseil de laboratoire où siègent les représentants de chaque catégorie de personnel. L'assemblée générale est également un lieu de discussion supplémentaire.

- 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	8
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	18	18
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	18	19
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	13	20
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	10	16
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	26	26
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	20	22

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global:

Le laboratoire, structuré autour de 9 équipes de recherche et de services communs (Hygiène et sécurité, Radioprotection, Laverie, Laboratoire L3, Animalerie et un service de vectorologie, rassemblant 8 personnes), présente des thématiques homogènes, des axes stratégiques pertinents et jouit d'une visibilité et d'une attractivité internationale remarquables en virologie.

La volonté de l'équipe de direction de renforcer les liens avec la clinique est un atout considérable pour un laboratoire qui affiche depuis plusieurs années une réelle aptitude à lier recherche fondamentale et appliquée.

Globalement, les équipes publient bien, voire très bien pour certaines, collaborent entre elles, arrivent à s'autofinancer et montrent un dynamisme important.

- Points forts et opportunités :

- Une réelle volonté de cohérence thématique ;
- Niveau scientifique solide et globalement homogène ;
- Reconnaissance internationale ;
- Très bonne productivité scientifique ;
- Très bonne attractivité.

- Points à améliorer et risques :

- Nécessité de développer des compétences en immunologie et vaccinologie ;
- Nécessité de renforcer les liens avec les cliniciens ;
- Renforcer les plateaux techniques ;



- Nécessité d'améliorer les synergies entre les équipes ;
- Le flux d'information doit être renforcé entre les membres de l'unité et entre les équipes ;
- Améliorer la communication externe de l'unité ;
- Clarifier la prise en charge financière du P4 pour certaines équipes.

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

Le directeur actuel a toute légitimité pour diriger ce laboratoire et il le fait admirablement bien. Néanmoins, pour que le laboratoire soit encore plus performant, il est nécessaire :

- de développer des compétences en immunologie et vaccinologie ;
- de renforcer les liens avec les cliniciens ;
- de renforcer les plateaux techniques ;
- d'améliorer les synergies entre les équipes ;
- d'améliorer la communication externe de l'unité ;

La taille de l'unité justifierait amplement le recrutement d'un secrétaire général.

- **Données de production :**

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	25
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	49
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	0,961
Nombre d'HDR soutenues	10
Nombre de thèses soutenues	22
Nombre de brevets	5



SERVICE COMMUN	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	0	1
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)	0	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	4	7
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	0	0
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	0	0

3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Le précédent contrat quadriennal a permis de structurer la recherche autour de thèmes fédérateurs en virologie humaine, en ouvrant la focale restrictive du VIH. Les approches technologiques utilisées prennent en compte la dimension de l'hôte, sa complexité, que ce soit au niveau de la cellule ou de l'organisme infecté. Lors du précédent contrat quadriennal, les membres du laboratoire ont publié 220 articles originaux et 50 revues. 16% des articles originaux ont été publiés dans des revues à impact facteur supérieur à 9 et 60% dans des revues à facteur d'impact supérieur à 5. Mentionnons également 5 brevets déposés lors du précédent contrat quadriennal.

Les rapports avec les tutelles sont excellents. En plus du soutien du CNRS et de l'INSERM, le laboratoire a bénéficié du recrutement d'un professeur à l'ENS, qui est le leader d'un des groupes. Il bénéficie aussi de la présence d'enseignants-chercheurs de l'UCBL. Globalement, la présence du laboratoire au sein de l'ENS et l'implication de certains membres du laboratoire, enseignants-chercheurs, dans les enseignements permettent un recrutement d'étudiants appréciable.

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

Le laboratoire a une véritable visibilité internationale en virologie. A Gerland, le laboratoire fait office de référence en virologie.

Plusieurs recrutements ont été recensés lors du précédent contrat quadriennal (5 CR INSERM, 1 CR CNRS, 1 MCU ENS et 1 PR ENS). Si on ajoute à cela les contrats de post-docs (24), AGPR (2), ATER (2) et internes en médecine (1), l'ensemble démontre bien la très grande attractivité du laboratoire.

Plusieurs de ses membres ont fait ou font encore partie d'instances d'évaluation de la recherche (AERES, INSERM, ANRS, SIDACTION...) et de différents réseaux d'excellence (CNR, Invs, INSERM « herpes virus and cancer », GDR ...). De très nombreuses invitations à des congrès internationaux sont recensées. L'unité a fait émerger trois groupes Avenir INSERM et trois chercheurs ERC dont un senior. Des chercheurs de l'Unité ont été récompensés par le prix Albert Sézary de l'Académie de Médecine, le prix Mme Jules Martin de l'Académie des Sciences, le prix de la Fondation Simone et Cino del Duca...



Outre la dotation de base du laboratoire attribuée par les tutelles (20% des financements en 2008), les différentes équipes postulent régulièrement à différents appels d'offre : le reste du financement (soit 80%) est récupéré au niveau national (ANR, ANRS, ARC, Ligue) et international (EU (FP6, 7, ERC) et NIH).

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

La gouvernance du laboratoire est organisée autour du comité de direction (le directeur et les chefs d'équipes). Outre cet organe directeur, le laboratoire s'est doté d'un conseil de laboratoire et de la possibilité d'organiser des assemblées générales.

La direction tente de favoriser les interactions entre les équipes. Il reste cependant quelques lacunes vis-à-vis de la communication externe du laboratoire, et le flux d'informations en interne doit s'améliorer. La vie du laboratoire est dynamique avec de nombreuses réunions de travail au sein des équipes mais également plus générales. Par ailleurs, l'insertion du laboratoire au sein de l'ENS et plus généralement au sein du site Gerland permet d'accéder aisément à de très nombreux séminaires de haut niveau.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet qui a été présenté au comité de visite est cohérent et ambitieux.

Les thématiques « virus et cancer » se renforcent, ainsi que les biothérapies. Les axes de recherche sur les mononegavirales se maintiennent permettant au laboratoire de conserver une expertise sur les agents de type 4.

Le projet mentionne aussi l'arrivée d'une équipe à forte composante clinique autour de la thématique importante de la grippe. L'arrivée de cette équipe dans l'unité pourrait être une opportunité de réunir les aspects cliniques et fondamentaux sur une question de santé publique importante.



4 • Analyse équipe par équipe et/ou par projet

Intitulé de l'équipe : Enveloppes virales et ingénierie des rétrovirus

Nom du responsable : M FL COSSET

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	0	0
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	4	4
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	6	4
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2	2
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	3	4
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	3	3
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	3

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Entre 2005 et 2009, l'équipe a apporté des contributions majeures dans le domaine du HCV et en vectorologie. De manière plus spécifique, l'équipe a été l'une des premières à développer un rétrovirus recombinant pseudotypé par les glycoprotéines E1/E2 (HCVpp) du HCV, permettant d'étudier efficacement l'entrée du HCV, les récepteurs viraux à la surface des hépatocytes, les facteurs cellulaires influençant l'infectivité et enfin la fixation des anticorps neutralisants. Par sa compétence en vectorologie, l'équipe a également réussi à mettre au point des vecteurs lentiviraux capables de transduire in vivo des lymphocytes et des progéniteurs CD34+. Deux brevets (« Methods for enhancing the potency of neutralizing antibodies » (2005) licencié par la spin-off Epixis S.A. ; « Lentiviral vectors for targeting human CD34 cells » en 2008) ont été déposés. Ce dernier volet pourrait conduire au développement de nouveaux outils pour la transgénèse in vivo et la thérapie génique.

Entre 2005 et 2009, l'équipe a publié 74 articles, dont 23% dans des journaux à IF>9 et 75% dans des journaux à IF>4. Parmi les articles avec un membre de l'équipe en position de premier ou dernier auteur, on compte notamment 3 Blood, 1 PLOS Pathogens, 5 J. Biol Chem., 6 J. Virol et 1 Traffic.

De plus, les membres de l'équipe sont auteurs ou co-auteurs de 13 revues ou chapitres de livre. L'équipe a participé à l'organisation de plusieurs congrès nationaux et internationaux (SFTCG, Aids Vaccine 2009, HCV 2009) et des enseignements en virologie et vectorologie (en France et à l'étranger).



- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

L'équipe "Enveloppes virales et ingénierie des rétrovirus" jouit d'une excellente réputation internationale. La production scientifique est excellente et hautement appréciée à la fois pour ses travaux sur la biologie du HCV mais également dans le développement de vecteurs. Acteur majeur dans le domaine des biotechnologies au niveau national, l'équipe est impliquée au niveau de nombreuses initiatives locales comme Lyon Biopole, RTRA Finovi. Elle est aussi partenaire de nombreux réseaux nationaux (ARDIGRIPP, FINOVI) et internationaux (FP6 (eRARE, CONSERT, COMPUVAC), FP7 (Persist), ERC (AdG Hepcent)). Ceci lui a permis d'obtenir de nombreux financements en France mais également à l'international [CONSERT (600 k€), Compuvac (770 k€), Persist (578 k€), Hepcent (821 k€)].

Les membres de l'équipe sont régulièrement invités pour des conférences au niveau national et international et ont obtenu de nombreux prix. Son responsable a obtenu l'ERC en 2008. Les autres membres de l'équipe ne sont pas en reste : meilleure présentation orale SFTGC 2009 et deux prix du jeune chercheur (ESGCT 2008 et Annual workshop of humanized mice à Amsterdam en 2009).

Cette équipe est par ailleurs très attractive vis à vis des jeunes scientifiques : 4 thèses et 10 masters ont été soutenus entre 2005 et 2009.

Au niveau de la valorisation, outre les deux brevets déjà mentionnés, l'équipe est très active dans le domaine des biotechnologies et est à l'origine de la création d'une spin-off « Epixis S.A ».

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

La gouvernance est très bonne. Les relations internes et externes sont bonnes.

L'animation est très dynamique avec la possibilité d'assister aux séminaires du laboratoire mais également à de nombreuses manifestations scientifiques au sein de l'ENS. Les activités de l'équipe ont en partie été focalisées sur le transfert de technologies du fondamental vers l'appliqué, avec une prise de risque non négligeable qui a été positive comme l'atteste la productivité de l'équipe.

Les seniors de l'équipe (DR et CR) participant à diverses activités d'enseignement: ENS, Universités locales et nationales, membres de nombreux jurys de thèse de doctorat, directeurs de thèse et de nombreux masters.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet présenté au comité se structure sur une expérience et des succès clairement établis lors du précédent CQ. Le volet d'étude sur les interactions entre HCV et l'hôte sera développé avec un axe sur les variants isolés à partir de tissus non hépatiques et le rôle des anticorps neutralisants sur le devenir des infections aiguës et chroniques.

Le projet se focalisera non seulement sur l'entrée du HCV mais également sur celle du virus de la rougeole, l'étude de ce dernier étant intéressant sur le plan de la transduction de lymphocytes quiescents ou de cellules souches. Un autre axe se focalisera sur le développement de nouvelles biothérapies comme de nouveaux vecteurs ou des vaccins. Les ressources humaines, les technologies, les expertises et les outils nécessaires pour mener à bien ce projet ambitieux sont déjà en place.

La seule faiblesse éventuelle est un manque d'expertise en immunologie qui peut être rapidement réglé par le recrutement d'un immunologiste ayant un lien avec la clinique.

L'autre volet qu'il faut renforcer est justement le lien avec les cliniciens en infectiologie (HCV, rougeole, HIV, ...), pour donner à l'équipe toute l'ampleur de ses potentialités.

L'approche transversale du projet est une force et un réel atout. Elle s'appuie sur la complémentarité des différentes expertises et des compétences techniques. Elle offre de plus la possibilité de voies de sortie annexes si certains aspects du projet s'avèrent difficiles à réaliser. Cependant, cette diversité doit être gérée au plus près pour éviter une dispersion des ressources.



- Conclusion

- Avis

Il s'agit d'une équipe performante qui développe à la fois une recherche fondamentale de qualité sur le HCV et une recherche appliquée en vectorologie, ces deux volets étant intimement liés.

- Points forts et opportunités :

Très grande visibilité et expertise

Transfert technologique important

Excellente production scientifique

Approche holistique des sujets

Développement majeur et pertinent du sujet HCV

- Points à améliorer et risques :

Approche technologique réductionniste sur les mécanismes d'entrée

Le volet immunologique reste à renforcer

Interface avec la clinique

- Recommandations :

Nécessité de renforcer le volet immunologique

Des liens avec les cliniciens permettraient de préciser et renforcer les projets « thérapeutiques »



Intitulé de l'équipe : Interactions hôtes-Pathogène au cours de l'infection lentivirale

Nom du responsable : Andréa Cimarelli

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)		0
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)		1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)		1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)		0,5
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		1

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

Les travaux développés par ce groupe au sein de l'équipe « Laboréto » ont essentiellement portés, au cours de la période 2005-2009, sur l'étude des étapes précoces du cycle de réplication des lentivirus de primates (VIH et VIS), mais également des gammaretrovirus (F-MLV), au cours de l'infection des cellules de la lignée myéloïdes (monocytes, macrophages et cellules dendritiques). Ce groupe a notamment obtenu des résultats très originaux concernant le rôle de la protéine auxiliaire Vpx des virus de la lignée VISsm/VIH-2 indiquant que cette protéine virale est capable de lever la restriction imposée par un facteur cellulaire à la réplication de ces virus dans les cellules myéloïdes.

Ces travaux ont donné lieu à une production scientifique de très bonne qualité au cours de la période 2005-2009, aboutissant à la publication de 8 articles originaux, dont 7 ont été signés en positions principales (première et dernière) par des membres de l'équipe, dans des revues de bonne qualité (4 J. Virol, 2 Gene Therapy, 1 Retrovirology). Au cours de la même période, 3 thèses ont été soutenues par des étudiants de l'équipe, et 2 thèses sont actuellement en cours.

L'équipe a bénéficié, et continue de bénéficier, de contrats conséquents destinés au développement de ses projets de recherche, à la fois pour le fonctionnement, l'équipement et le recrutement d'un Ingénieur de recherche (NIH, ANRS, Sidaction).

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

Le responsable de l'équipe a été invité, au cours de la période 2005-2010, à 1 conférence internationale, mais il a surtout animé en 2009 la session « Pathology » du meeting « Retroviruses » à Cold Spring Harbor. Les autres membres de l'équipe, et notamment les étudiants, ont régulièrement présenté leurs travaux dans des congrès internationaux.



L'équipe comprend actuellement un chercheur post-doctorant français.

Comme indiqué ci-dessus, l'équipe continue de bénéficier de contrats (ANRS, Sidaction) destinés au développement de ces projets de recherche, à la fois pour le fonctionnement, l'équipement et le recrutement d'un Ingénieur de recherche.

Le responsable de l'équipe est membre depuis 2007 de la Commission de Spécialiste Biologie de l'ENS-Lyon, ainsi que du Comité Scientifique et Médical de Sidaction.

Le responsable de l'équipe est intervenu dans la diffusion de la culture scientifique destinée au grand public dans le cadre d'un forum inter-associatif sur la transmission sexuelle du VIH.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

Les effectifs actuellement réduits de l'équipe pourraient constituer dans l'avenir un handicap certain pour le développement des projets de recherche ambitieux proposés.

Le responsable de l'équipe effectue quelques heures d'enseignement dans le cadre du cours de virologie de l'ENS-Lyon. Il a également participé à plusieurs jurys d'HDR, de thèses, et de masters.

- **Appréciation sur le projet :**

Les projets qui seront développés au cours des prochaines années s'inscrivent en bonne partie dans la continuité des travaux précédents. Il s'agit d'approches globales destinées à déterminer, au niveau cellulaire et moléculaire, les fonctions des protéines Vpx et Vpr des lentivirus de primates (VIH et VIS) au cours des étapes initiales du cycle de réplication virale.

Le premier axe concerne la protéine Vpx des VISm/VIH-2. Il consiste, d'une part, à essayer d'identifier, par une approche protéomique après immunoprécipitation, le facteur cellulaire de restriction ciblé par Vpx, rendant inefficace ce facteur des cellules myéloïdes. D'autre part, un programme collaboratif destiné à déterminer la structure de Vpx et à identifier des inhibiteurs de cette protéine virale, est en cours de développement. Alors que la première partie du projet s'inscrit dans un contexte de compétition internationale très importante et nécessiterait la mise en œuvre d'approches expérimentales alternatives originales, le caractère prioritaire et la pertinence de la deuxième partie du projet concernant le développement d'inhibiteurs de Vpx sont plus discutables en raison de l'incidence réduite du VIH-2 dans la pandémie des infections par les VIHs.

Le deuxième axe de recherche concerne la protéine Vpr du VIH-1. Il consiste à analyser de façon globale les modifications transcriptionnelles, du « splicing alternatif » et des miRNAs induites lors de l'infection de macrophages primaires par le VIH-1 en comparaison des modifications induites par un virus n'exprimant pas Vpr. Il s'agit là encore d'approches globales qui risquent de générer une masse considérable de données qu'il faudra ensuite analyser.

Il s'agit dans l'ensemble de projets très ambitieux et risqués faisant appel à des approches globales, et qui s'inscrivent dans un environnement scientifique très compétitif.

- **Conclusion :**

- **Avis**

Equipe qui a su de faire une place réelle malgré une compétition internationale importante dans le domaine.

Points forts et opportunités :

Bonne qualité de la production scientifique

Bonne visibilité internationale des travaux concernant les étapes précoces du cycle de réplication des lentivirus de primates au cours de l'infection des cellules de la lignée myéloïdes

Résultats originaux ayant mis en évidence une nouvelle restriction (levée par Vpx) à l'infection des rétrovirus

- **Points à améliorer et risques :**

En raison de la très forte compétition internationale dans le domaine, l'axe de recherche concernant la caractérisation du facteur de restriction ciblé par Vpx représente sûrement un risque majeur pour le développement



de l'équipe dans les prochaines années. Dans ce contexte, cette partie du projet nécessite la mise en œuvre d'approches expérimentales alternatives plus originales.

Compte tenu de la taille actuellement réduite de l'équipe, il existe également un risque de dispersion lié au développement de plusieurs sujets de recherche par des approches globales, notamment celui concernant le développement d'inhibiteurs de Vpx, qui ne paraissent pas prioritaires.

– **Recommandations :**

Les projets gagneraient à se recentrer sur l'axe de recherche concernant l'identification du facteur cellulaire de restriction contrecarré par la protéine Vpx des VISsm/HIV-2, thème de recherche pour lequel l'équipe possède une position leader au niveau international. Les stratégies expérimentales mises en œuvre dans le cadre de ce projet doivent être surement élargies afin d'envisager des alternatives au cas où l'approche actuellement développée ne donnerait pas les résultats escomptés.

Intitulé de l'équipe : Adeno-associated viruses and recombinant AAV vectors

Nom du responsable : Anna SALVETTI

• **Effectifs de l'équipe :**

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

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

L'équipe étudie les protéines associées à Rep dans des cellules co-infectées par AAV et HSV1. Ces travaux ont permis d'identifier des effecteurs de la réplication d'AAV jusqu'ici inconnus. En particulier, le rôle de la machinerie de recombinaison homologue est révélé (implication de Rad50 et de la protéine UL12 du HSV1). Ces résultats sont importants et ils constituent un progrès dans notre compréhension des mécanismes fondamentaux de la réplication virale. Ils peuvent également conduire à une amélioration des systèmes de production de vecteurs AAV.

Un deuxième projet explore une approche originale de vaccination où des pseudo-particules rétrovirales (VLP) sont produites dans le muscle à partir de vecteurs AAV. Les résultats indiquent qu'une forte réponse anticorps contre les protéines de surface du virus de l'hépatite C peut être obtenue. Ces observations intéressantes méritent certainement d'être approfondies.



L'équipe présente un niveau de publication très honorable dans les meilleurs journaux de spécialité, dont 1 PLoS Pathogen et 3 Journal of Virology depuis la création de l'équipe Avenir en 2007. Il convient aussi de noter plusieurs collaborations européennes ayant conduit à des co-publications.

Le projet de vaccinologie - plus récent- n'a pour le moment conduit à aucune publication.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

La reconnaissance internationale est bonne. La responsable de l'équipe reçoit une à deux invitations à des conférences internationales par an et est sollicitée pour la rédaction de revues ou de chapitres d'ouvrages. Son positionnement dans la communauté de recherche sur AAV est excellent, ce qui rend l'équipe attractive pour les étudiants (2 thèses en cours) et les post doctorants. Le très bon niveau du réseau international doit amener des opportunités d'échanges et de recrutements.

L'équipe a montré sa capacité à financer ses recherches au-delà du programme Avenir, avec des contrats FRM, AFM, ANRS et DGA. L'organisation et la gouvernance sont excellentes.

Le renouvellement du contrat Avenir atteste de la qualité du travail, qui a été évalué dans le cadre très compétitif du programme.

- **Appréciation sur le projet :**

Le premier ensemble de projets concernant la réplication de l'AAV repose sur des données solides et originales, et sa faisabilité dans le cadre de cette équipe est excellente. Ces études doivent apporter un éclairage nouveau sur les transformations du génome d'AAV dans la cellule hôte. Au-delà de l'intérêt concernant AAV et les vecteurs qui en sont dérivés, cette recherche propose un angle original d'étude de la recombinaison de l'ADN. Les projets de vaccination n'ont pas le même potentiel fondamental.

- **Conclusion :**

- **Avis**

Cette équipe Avenir créée en 2007 est aujourd'hui composée de 2 post doctorants, deux thésards et une technicienne. Elle constitue une référence sur la biologie des parvovirus au niveau national, à un excellent niveau international. A l'issue de cette première phase, l'équipe a constitué un réseau international et acquis une visibilité qui lui permet d'être sollicitée dans le cadre de projets collaboratifs internationaux. Les prochaines années conduiront certainement à une maturation complète.

- **Points forts et opportunités :**

Très bonne visibilité

Expertise reconnue

Intégration réussie

Mise au point d'un modèle animal pertinent et original

Bonne production scientifique

- **Points à améliorer et risques :**

Visibilité à long terme des objectifs

Taille sous critique de l'équipe

- **Recommandations :**

Il s'agit d'une équipe dynamique qui doit poursuivre ses projets tout en précisant les objectifs à long terme.



Intitulé de l'équipe : Oncogénèse Retrovirale

Nom du responsable : Renaud Mahieux

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Le groupe s'intéresse à l'élucidation des mécanismes moléculaires impliqués dans la pathogenèse des virus HTLV et STLV. Durant ces 4 dernières années, le groupe a réalisé des contributions importantes dans ce domaine. Plusieurs faits scientifiques majeurs peuvent être notés :

- 1- L'identification de HTLV-3 et STLV-3 en collaboration avec un groupe de l'Institut Pasteur.
- 2- La construction de clones moléculaires infectieux de HTLV-3 et STLV-3.
- 3- La démonstration que HTLV-3 n'utilise pas les mêmes récepteurs que HTLV-1 et HTLV-2.
- 4- L'identification d'un transcrite antisens codant pour une protéine APH-2 similaire à la protéine HBZ de HTLV-1.
- 5- L'identification d'un nouveau partenaire de la protéine Tax de HTLV-1 impliqué dans l'activation Tax-dépendante de la voie NF- κ B.

Depuis 2005, le groupe a publié 15 articles dont 2 d'IF > 9 (Blood, PLoS Path), 5 d'IF > 5 (JVI, Leukemia, JBC), 2 d'IF > 4 et 9 revues (Blood, Retrovirology...). 16 autres articles de collaboration ont été publiés. C'est une activité remarquable. De plus, 22 communications dans des congrès nationaux et internationaux ont été faites par des membres de l'équipe.

- Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :

Le responsable d'équipe est « adjunct professor » de l'université de George Washington (Washington DC. USA).



Professeur à l'ENS Lyon, il a été conférencier invité dans 5 congrès internationaux et modérateur de sessions dans 4 congrès internationaux. Il a aussi participé à l'organisation de 5 congrès internationaux. Il est par ailleurs membre de plusieurs instances d'évaluation de la recherche (ANRS, WHO, INSERM).

L'équipe comprend 1 étudiant en Master2 et 5 autres qui effectuent leur thèse en son sein.

Le groupe a obtenu des financements nationaux (ARC, Ligue, Fondation de France, CNRS...), européens (INCA FP6) et internationaux (NIH.USA).

Tout ceci témoigne bien de la visibilité du groupe sur le plan national et international.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

L'équipe actuelle est issue de la fusion de deux activités de recherche ayant des thèmes de recherche proches. L'arrivée récente du chef d'équipe a permis de focaliser les thématiques et de leur donner une nouvelle impulsion. La gouvernance est claire et conduit à une réelle synergie entre ses membres. Notons par ailleurs que pour son installation, le chef d'équipe a bénéficié d'une aide financière et technique.

- **Appréciation sur le projet :**

Les projets proposés s'inscrivent dans la continuité des travaux des deux groupes avec une interface commune faisant appel aux modèles de souris et de primates non humains. Ils visent à comprendre comment les protéines Tax (et ses partenaires cellulaires) et HBZ (et son équivalent dans HTLV-2) contribuent au développement et à la maintenance de la leucémie induite par le virus HTLV-1. Une étude comparative entre le virus HTLV-1, pathogénique et HTLV-2 non pathogénique sera entreprise. Enfin, la capacité du virus HTLV-3, récemment isolé, à induire une pathologie sera étudiée. Les expériences seront réalisées à la fois in vitro (modèle cellulaire) et in vivo dans des modèles animaux (souris et singe). A terme, l'objectif est de prévenir le développement de la maladie.

Le projet est homogène, pertinent et ambitieux. Il dénote également une volonté de rapprochement vers les cliniciens.

L'expérience des membres du groupe dans le domaine, leur complémentarité, les outils développés ainsi que les résultats déjà obtenus garantissent la compétitivité du groupe. L'axe de recherche sur la réactivation de la réplication du virus HTLV, dont l'objectif est l'éradication du virus par des antiviraux, est risqué mais original et doit être soutenu.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

L'équipe Oncogénèse Rétrovirale résulte de la fusion de deux groupes. Cette fusion ne peut être qu'encouragée du fait de l'excellente complémentarité thématique et de la pertinence des projets de recherche présentés au comité de visite. Elle permettra à l'équipe de gagner en visibilité, attractivité et compétitivité. L'équipe a une expertise reconnue avec une excellente visibilité nationale et internationale comme en témoigne la liste de publications, la participation de ses membres en tant qu'orateurs invités à des congrès nationaux et internationaux ainsi que sa capacité à obtenir des financements nationaux, européens et internationaux. Durant les 4 dernières années, l'équipe a réalisé des contributions importantes dans le domaine de la pathogénèse des virus HTLV. L'équipe a développé des outils uniques permettant d'élaborer des projets ambitieux.

- **Points forts et opportunités :**

L'expertise, l'originalité des outils développés, l'efficacité et la complémentarité des deux groupes fusionnant sont des points forts de cette équipe.

- **Points à améliorer et risques :**

L'équipe se doit d'améliorer la visibilité à long terme des objectifs.



– Recommandations :

L'équipe doit poursuivre ses efforts de structuration qui sont déjà porteurs et définir des objectifs à long terme.

Intitulé de l'équipe : Bases moléculaires de la pathogénicité virale

Responsable : M. Viktor Volchkov

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Ce groupe est formé de la fusion de deux groupes de l'unité du précédent quadriennal travaillant tous les deux sur des pathogènes de classe 4 de l'ordre des *Mononegavirales*.

Les recherches du groupe sont centrées sur l'étude des bases moléculaires de la pathogénicité de deux virus émergents particulièrement pathogènes pour l'homme et les singes, appartenant à la famille des *Filoviridae*. Ces études bénéficient bien évidemment de la présence sur site du laboratoire P4 et de la possibilité d'utiliser des modèles animaux. Le développement d'un système de génétique inverse pour ces virus à ARN de polarité négative représente également une pierre angulaire de ces études. Les différentes étapes du cycle de multiplication viral sont étudiées ainsi que le rôle de la protéine de surface du virus dans la cytotoxicité induite par l'infection. Enfin la réponse innée et les stratégies virales de contournement sont également étudiées dans le cadre de la pathogénèse de ces virus. Ces études sont étendues à un autre virus émergent, le virus Nipah, en synergie avec le groupe « immunobiologie des infections virales » au sein de la même unité. La composante vaccinale contre ces virus émergents est également présente et représente un enjeu important en termes de santé publique.

Un autre axe de recherche étudie les mécanismes moléculaires régissant l'entrée des paramyxovirus dans la cellule infectée. Certains de ces paramyxovirus sont classés P4 et bénéficient de la même manière du laboratoire P4. La découverte que l'entrée du virus Nipah s'effectue par macropinocytose représente une découverte majeure dans le domaine et ouvre le champ des possibilités pour l'étude et la mise au point de traitements antiviraux dont l'absence se fait sentir cruellement actuellement.

La production scientifique est solide avec plus de 20 publications dans des journaux spécialisés dont 11 issues directement du laboratoire (8 J. Virol., 1 J. Gen.Virol, 1 Adv. Vir. Res. et 1 Virol.) et 9 publications en collaboration



avec d'autres laboratoires (4 J. Virol., 2 Virol., 1 Virol.J. et 1 Nat. Med.). Enfin 1 revue a été publiée et plus de 6 thèses ont été soutenues dans le laboratoire durant cette période.

L'attractivité en termes de contrats nationaux et internationaux est excellente avec entre autres 2 contrats ANR, 1 contrat ANR MIE, 2 contrats du NIH, 1 contrat MENRT, 2 contrats Biotox et 1 contrat GFB SFB (Allemagne).

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

La visibilité du groupe est bonne, aidée en cela par l'implantation du laboratoire P4. On peut dénombrer 6 invitations à des séminaires et une invitation à un congrès international ainsi que plus de 24 participations à des congrès nationaux et internationaux.

Le rayonnement de l'équipe est excellent avec, comme mentionné plus haut, 2 contrats émanant du NIH et 1 contrat SFB DFG durant la période concernée. De même, les collaborations sont nombreuses avec plus de 5 collaborations locales et nationales et 11 collaborations internationales (USA (4), Allemagne (4), Australie, Malaisie, Hollande, Angleterre, Luxembourg).

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

Le groupe constitué provient de la fusion de 2 groupes présents au sein de la même unité auparavant ce qui devrait rendre plus aisée l'intégration. Néanmoins les thématiques sont relativement distantes et si les points de convergence existent il faudra faire l'effort nécessaire pour les exploiter. Il y a une excellente adéquation entre les outils à disposition (principalement le P4) et les sujets d'études et un bon positionnement en termes de compétition internationale, entre autre grâce à l'outil P4 mais aussi grâce à l'expertise du groupe.

La part du groupe dans l'enseignement au niveau local semble massive et se chiffre à plus de cent heures d'enseignement par an sans que sa répartition soit clairement décrite.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet de l'équipe est centré sur les relations virus/hôte de 3 virus à ARN de polarité négative classés P4 : deux filovirus, Ebola et Marburg, et un paramyxovirus, Nipah. Tous trois sont des virus pathogènes humains pour lesquels il n'existe actuellement ni vaccin ni traitement spécifique. Les trois axes de recherche s'articulent autour de l'entrée, la synthèse des ARN viraux et les stratégies de contournement ou d'affrontement de la réponse innée.

Concernant l'entrée, l'approche envisagée est basée sur l'utilisation de virus recombinant (la génétique inverse de ces virus est totalement maîtrisée dans le laboratoire) en combinaison avec des anticorps neutralisant définis afin de sélectionner des mutants échappant à la neutralisation. Ces études sur l'entrée sont complétées par des études sur les mécanismes moléculaires régulant le mode de propagation du virus Nipah.

L'étude des régulations post-transcriptionnelles de certaines protéines virales notamment au niveau de leur phosphorylation en lien avec le cycle de multiplication, est très probablement intéressante mais sera délicate à mener et sa portée peut-être limitée.

Les mécanismes viraux d'échappement à la réponse immune innée sont très clairement en lien avec les facteurs de virulence de ces virus. Les désordres qu'ils peuvent induire conduisent non seulement à une meilleure réplication virale et donc une capacité à nuire plus importante mais aussi à un dérèglement de ce subtil équilibre dans la réponse inflammatoire pouvant conduire à des immunopathologies. L'étude des protéines virales d'Ebola VP35 et VP24 est cruciale à cet égard. Ces études sont étendues au virus Nipah en synergie avec le groupe « Immunobiologie des infections virales » au sein de la même unité. La présence du laboratoire P4, de modèles animaux ainsi que des outils de génétique inverse et de l'expertise qui vont avec, sont autant de points clef pour la réussite de ce projet ambitieux dans un contexte où la compétition internationale est rude.



- Conclusion :

- Avis

Le groupe « Bases moléculaires de la pathogénicité virale » a un projet centré sur les relations virus/hôte de 3 virus à ARN de polarité négative classés P4, tous trois sont des virus émergents pathogènes humains. Les trois axes de recherche s'articulent autour de l'entrée, la synthèse des ARN viraux et les stratégies de contournement ou d'affrontement de la réponse innée. L'activité du groupe, a été évaluée de façon positive tant sur le bilan que sur le projet. Des progrès sont néanmoins possibles notamment en améliorant la synergie entre les thématiques des deux groupes qui ont fusionné.

- Points forts et opportunités :

Le groupe a la possibilité de travailler sur les virus de catégorie 4 et leurs modèles animaux ce qui leur donne une visibilité et attractivité excellentes. Les études sur l'entrée du virus Nipah représentent une avancée majeure dans le domaine.

- Points à améliorer et risques :

Il faut constater un manque de vision stratégique globale du sujet et une certaine dispersion des projets scientifiques. De même le volet immunologique si important dans ce type d'étude est ici faible.

- Recommandations :

Il faut impérativement renforcer le volet immunologie et cellulaire de ces études. Dans le cadre de la fusion des deux groupes, une meilleure définition des objectifs de recherches, des synergies et des points de convergence est souhaitable pour éviter le risque de la dispersion.

Intitulé de l'équipe : Immunobiologie des infections virales

Nom du responsable : Branka Horvat

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

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



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

Ce groupe est le fruit d'une fusion entre deux groupes : l'un travaillant déjà dans l'unité sur l'immunobiologie des virus de la rougeole et du virus nipah, l'autre travaillant sur le cycle de multiplication du virus de la rougeole et la réponse innée, groupe en provenance de l'UCBL (CNRS FRE3011).

Les recherches du groupe sont centrées autour de l'immunopathologie de deux virus à ARN de polarité négative, pathogènes humains ; le virus de la rougeole et le virus Nipah. Les études sur ce dernier, classé P4, bénéficient de la présence sur site du laboratoire P4 et du développement de modèles animaux adaptés à ces études.

Les interactions entre les protéines virales et les protéines cellulaires de l'hôte représentent également un des axes de recherches que ce soit au niveau de l'assemblage et de la réplication du virus de la rougeole mais également au niveau de la réponse innée.

En termes de santé publique, l'étude de ces deux pathogènes humains est importante que ce soit pour le présent (principalement la rougeole) ou pour le futur (l'émergence de nouveaux virus, l'exemple étant Nipah). L'immunosuppression induite par la rougeole représente un risque élevé de mortalité dans les pays sous-développés et sa compréhension représente un enjeu majeur à cet égard. Ces recherches ont permis de mettre en évidence le rôle de la nucléoprotéine de la rougeole dans cette immunosuppression. Ces études sur la rougeole ont bénéficié de la mise au point d'un modèle animal souris exprimant les différents récepteurs pour le virus de la rougeole. Ce modèle animal s'est révélé déterminant dans ces études.

L'étude de la pathogenèse du virus Nipah contre lequel il n'existe aucun traitement a permis de montrer dans un modèle animal le rôle protecteur d'anticorps dirigés contre les protéines de surface de ce virus. Cette expertise peut être étendue à d'autres virus émergents qui représentent autant de risques en termes de santé public.

Les publications issues du laboratoire sont de bonne qualité avec plus de 23 publications dans de bons journaux de spécialités avec des facteurs d'impact compris entre 1.9 et 15 (parmi lesquelles on trouve 1 J. Exp. Med., 4 J. Virol, 2 Virology, 1 PlosOne et 1 Ped. Allerg. Immunol). Les publications faites en collaboration avec d'autres laboratoires sont nombreuses, variées et de grande qualité avec plus de 8 publications dans des journaux avec des facteurs d'impact compris entre 7 et 20 (parmi lesquelles on trouve 1 J.Exp. Med., 1 PlosGenetics, 1 Circulation, 1 Immunity, 1 Eur J. Immunol., 1 PNAS.). Le laboratoire a également publié plus de dix revues et chapitres de livre. Au moins 5 thèses ont été soutenues. On note également des invitations à au moins 4 congrès internationaux, plus de 8 présentations orales et 12 présentations de poster.

Le laboratoire a obtenu plus de 6 contrats régionaux et nationaux pour un montant de 356 000 euros, un contrat ANR MIME d'un montant de 300 000 euros et est coordinateur d'un contrat ANR MIE de 637 000 euros. Compte tenu du contexte on peut regretter l'absence de grands contrats internationaux.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

L'attractivité de l'équipe est excellente avec de nombreuses collaborations internationales et l'association avec le laboratoire P4 donne une très grande visibilité au groupe tant au niveau international que local. On note des invitations à au moins 4 congrès internationaux ainsi qu'à des séminaires (plus de 6). La grande visibilité du laboratoire se traduit par la présence de plus de 50% d'étudiants et post-doc d'origine étrangère.

La visibilité du laboratoire se traduit également par de nombreuses collaborations, 6 collaborations avec des laboratoires locaux, 8 avec des laboratoires nationaux et 16 avec des laboratoires étrangers (Irlande, Angleterre (2), Belgique, Allemagne (2), Ukraine, Etats-Unis (6), Malaisie, Japon, Corée).

Le laboratoire est associé à deux brevets (dont 1 via l'INSERM-transfer). On note une participation à l'organisation d'une grande manifestation de vulgarisation scientifique ainsi que dans un programme d'information du ministère de la santé.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

L'équipe est issue de la fusion très récente de deux groupes et cet aspect est clairement identifié comme un enjeu avec ses avantages : une claire complémentarité des expertises, et ses inconvénients : le risque inhérent à toute intégration ainsi qu'une distance certaine entre les projets.

Il y a une bonne adéquation entre les outils à disposition (principalement le P4) et les sujets d'études. Il y a également une bonne connaissance de la compétition sur les différents sujets étudiés et une bonne répartition



des risques qui en découlent avec des sujets compétitifs avec un bon positionnement entre autre grâce à l'outil P4 mais aussi des « niches » éventuellement moins compétitives mais tout aussi intéressantes et une part raisonnable de sujets hautement compétitifs avec leurs risques associés.

Le contingent essentiel de l'investissement de ce groupe au niveau de l'enseignement se situe au niveau de l'ENS avec au moins trois membres impliqués dans les enseignements de licence et de master représentant plusieurs dizaines d'heures d'enseignement par an.

Clairement un grand effort devra être fait pour déterminer des projets communs et pour identifier des synergies afin de dynamiser cette fusion.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet de recherche est centré sur deux virus à ARN de polarité négative, pathogènes humains ; le virus de la rougeole et le virus Nipah, ce dernier classé P4 bénéficie de la présence sur site du laboratoire P4. Le projet s'intéresse principalement aux étapes précoces de l'infection, à la réponse innée générée par ces infections ainsi qu'aux stratégies virales pour les contourner, ces points étant déterminant pour la pathogénicité de ces infections.

Sur l'étude des étapes précoces de l'infection (interaction virus/protéines cellulaires au niveau de l'entrée du virus) et des réponses innées, les stratégies mises en œuvre (transcriptome, phosphoprotéome) sont en adéquation avec les objectifs, même si l'originalité n'en est pas la qualité première.

En ce qui concerne l'étude des fonctions virales impliquées dans le contournement de ces défenses innées et leur implication dans la pathogenèse de ces virus (rougeole et Nipah), ces études passent par la génération de virus « délétés » (génétique inverse) pour ces différentes fonctions et utilisent les même types de techniques précédemment citées. Ces études bénéficient grandement de la présence du laboratoire P4 qui autorise des expériences *in vivo* qui donnent au projet une pertinence physiologique. Si on considère l'intrication intime des différentes fonctions virales ainsi que leur multivalence, l'interprétation de ces résultats peut se révéler ardue.

L'étude des molécules virales qui sont réellement impliquées dans la détection des infections virales par les récepteurs spécifiques de la cellule en l'occurrence RIG-I représente un véritable et important challenge dans un champ de recherche où la compétition internationale est redoutable.

Il y a une bonne adéquation entre les outils à disposition (principalement le P4) et les sujets d'études. De même que la répartition des risques demeure raisonnable avec des sujets hautement compétitifs mais parfaitement dans l'expertise du laboratoire et des sujets pour lesquels l'expertise du laboratoire ainsi que les outils à sa disposition (génétique inverse, modèles animaux et laboratoire P4) les mettent en position favorable par rapport à cette compétition.

- **Conclusion :**

- **Avis**

Le groupe « Immunobiologie des infections virales » a comme sujet les interactions entre le virus et la cellule hôte au niveau des étapes précoces de l'infection en lien avec la réponse innée à ces infections. L'activité du groupe a été évaluée de façon positive tant sur le bilan que sur le projet. Des progrès sont néanmoins possibles notamment en améliorant la synergie entre les thématiques des deux groupes qui ont fusionné.

- **Points forts et opportunités :**

Du fait de la présence sur site du laboratoire P4, le groupe a la possibilité de travailler sur des virus de catégorie 4 avec des modèles animaux ce qui lui confère une visibilité et attractivité excellente. Il y a une véritable synergie qui se dégage du regroupement thématique des deux équipes de même qu'une véritable expertise dans le domaine du virus de la rougeole.

- **Points à améliorer et risques :**

la synergie des thématiques reste à améliorer.

La productivité pourrait être améliorée.

– Recommandations



Il demeure nécessaire de déterminer davantage de dénominateurs communs sur les thèmes de recherche des deux anciens groupes ayant fusionné.

Intitulé de l'équipe : Biologie moléculaire des gamma herpesvirus

Nom du responsable : E.Manet

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Les thématiques développées sont dans la filiation des travaux animés dans l'équipe depuis plusieurs années ; les résultats obtenus confirment l'expertise du groupe dans la compréhension des processus de réactivation des *gammaherpesvirus*, et plus spécifiquement du virus Epstein-Barr. Deux faits scientifiques majeurs peuvent être notés : (1) l'identification d'un partenaire cellulaire d'EB1, l'ubynucléine, qui est susceptible d'apporter des éléments essentiels à la compréhension du couplage entre différenciation cellulaire et réactivation virale ; (2) la définition moléculaire de l'activité de la protéine virale B2, essentielle au couplage export-traduction des ARN viraux sans intron. L'identification méthodique des partenaires d'EB2 apporte des informations de premier ordre qui seront probablement extensibles aux autres herpesvirus et contribuent sans aucun doute à éclairer les processus généraux qui couplent transcription/épissage/export et traduction des messagers.

Le groupe a publié 11 articles depuis 2005 (dont 7 d'IF>5 ; 6 publications [J.Virol, J Biol Chem, NAR] sont signées dans les meilleures positions), 1 revue indexée (IF 3) et un chapitre encyclopédique. C'est une activité remarquable au regard de la taille très réduite de cette équipe.

Une vingtaine de communications, notamment dans les grands congrès de la discipline, démontrent l'insertion et la reconnaissance de l'équipe au sein des communautés nationales et internationales impliquée dans la recherche sur les herpesvirus oncogènes L'équipe a encadré 4 thèses (dont 2 achevées avec des publications des étudiants dans de très bonnes revues).

L'équipe a obtenu des budgets significatifs auprès de l'ANR, la Ligue contre le Cancer, l'ARC, les actions d'infectiologie régionales.



- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

On compte plusieurs invitations scientifiques nationales/internationales et quatre positions de chairman dans des congrès internationaux.

L'équipe a co-organisé une conférence internationale en 2008, et organisera le prochain congrès européen sur l'EBV à l'ENS en 2011.

L'équipe accueille de nombreux M2 et thésards. L'accueil de post-docs semble plus difficile (un post doc accueilli jusqu'en 2007). L'équipe signale cette difficulté, liée selon elle à un engouement limité pour les herpesvirus au regard de thématiques plus « médiatiques ».

L'équipe a de nombreuses collaborations nationales (souvent financées et concrétisées par des publications) et internationales (2 coopérations sanctionnées par des publications communes)

Les projets en cours, dont certains sont orientés vers la recherche de nouvelles molécules à activité antivirale, pourraient aboutir à des projets de valorisation.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

La qualité de la gouvernance et de la communication interne et externe est difficile à évaluer à la lecture du dossier. L'équipe est de petite taille et la répartition des thématiques est équilibrée.

Le projet de l'équipe met en évidence la volonté d'ouvrir des axes scientifiques nouveaux (identification des partenaires des protéines de latence et implication dans des projets visant à identifier des nouveaux antiviraux) qui sont originaux dans le contexte de l'équipe, mais s'appuient sur l'expertise déjà acquise. Il s'agit donc d'une réelle originalité, mais d'une prise de risque mesurée.

L'implication des membres dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région est forte : Soutien par le cluster de recherche « Infectiologie » Rhône Alpes (à deux reprises) ; enseignement dans le cadre des cours Pasteur (M2-Paris 5/6/7 - Institut Pasteur) ; formation pratique des étudiants de nombreux cursus.

- **Appréciation sur le projet :**

Trois projets sont présentés : le premier s'attachera à établir l'interactome des protéines virales de latence, impliquées dans le maintien du génome viral et dans les processus de transformation : ce n'est pas le champ d'expertise traditionnel du groupe, qui travaille plutôt sur la phase lytique du cycle. Ce sujet est au cœur de nombreux travaux internationaux. Néanmoins, le projet est soutenu financièrement, il s'inscrit dans le cadre d'une collaboration éprouvée avec une équipe Lyonnaise experte, et donne déjà des résultats intéressants. Le second et le troisième projet (dans lesquels un versant antiviral a été récemment ouvert) entrent parfaitement dans le cadre de l'expertise de l'équipe. Ces projets s'appuient sur les résultats acquis, des collaborations solides (structure/antiviraux), et une démarche linéaire tout à fait logique.

La plupart des projets s'inscrivent dans la continuité des thèmes d'excellence de l'équipe et continuent d'apporter des informations tout à fait originales sur les processus moléculaires qui président à la réactivation virale (modulation de EB1 par l'ubiquitine, découverte dans l'équipe, analyse poussée des processus d'exports des ARN viraux etc.). Le développement des projets portant sur la latence, et surtout sur la conception d'antiviraux - une approche qui a été longtemps discutée pour l'EBV - est à la fois original et judicieux, mais la prise de risque reste mesurée. La démarche de l'équipe est donc très équilibrée.



- Conclusion :

- Avis :

Bien que le groupe soit de petite taille (2 chercheurs titulaires), il démontre une activité scientifique remarquable, qui se traduit par une très bonne visibilité internationale dans le domaine des herpesvirus oncogènes d'une part, et par l'obtention régulière de financements externes d'autre part. Ces travaux ont abouti à plusieurs découvertes majeures, que le groupe souhaite explorer plus avant dans le prochain contrat. L'expertise acquise (conjugaison d'approches haut débit- comme le double-hybride / génétique virale soutenue par l'utilisation de bacmides viraux / expertise en biologie moléculaire) devrait permettre au groupe de remplir avec succès les objectifs avancés dans le projet de recherche, et notamment d'élargir son champ de compétence à l'analyse du rôle des protéines de latence nucléaires (EBNA) dans la latence et l'oncogénèse virale.

- Points forts et opportunités :

- Expertise et efficacité reconnues du groupe

- Avancée majeure sur la compréhension des mécanismes de réactivation et d'export des ARN viraux

- Ouverture de la thématique vers la mise au point d'antiviraux

- Points à améliorer et risques :

- Risques scientifiques limités

- Adéquation entre les projets scientifiques et la taille de l'équipe

- Recommandations :

- Le groupe a les moyens d'avoir une vision plus ambitieuse des projets.



Intitulé de l'équipe "Contrôle de la traduction virale" (2005-2009) puis "Traduction, localisation et assemblage Viral" (2011-2014)

Nom du responsable : Theophile OHLMANN

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe effectue un travail de recherche fondamentale dans l'étude des mécanismes de traduction pour laquelle elle possède une excellente expertise. Ses modèles principaux sont les rétrovirus HIV, FIV et le virus de l'hépatite C. L'équipe a pu mettre en évidence l'existence d'un mécanisme d'initiation de la traduction compatible avec l'existence d'un d'IRES dans la partie 5' non codante et le début de la partie codante des virus HIV et FIV. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans un des meilleurs journaux de biologie moléculaire (IF 11). L'existence d'un clivage du facteur d'initiation eIF4G (publié par l'équipe) après expression de la protéase rétrovirale est en accord avec l'existence de cet IRES. La pertinence de ce processus de traduction est abordée, en collaboration, par l'étude des mutations dans l'IRES et de la protéase dans les 2700 séquences de la collection « Virobiotec ».

Une nouvelle équipe étudiant l'assemblage des rétrovirus s'est regroupée avec l'équipe « traduction » pour le prochain quadriennal. Cette équipe a montré par des techniques de fractionnement cellulaire et de microscopie que l'assemblage d'HIV pourrait avoir lieu dans les endosomes tardifs et des microdomaines spécifiques de la membrane plasmique enrichies en tétraspanines. L'association de la protéine Gag à un réseau intracellulaire de tétraspanines cellulaires (CD81,82 et 63) et la présence de ces tétraspanines dans la membrane virale a permis de mieux comprendre la complexité de l'assemblage du virus HIV.

La production scientifique de l'équipe sur le sujet « traduction » est excellente ; 5 articles sont issus directement des thématiques de l'équipe (dont 4 avec IF>5) avec son leader en dernier auteur (dont un Nat Struct. Mol. Biol. en 2005) et un membre de l'équipe en premier auteur. A cela, s'ajoutent 3 articles en collaborations externes (dont un avec IF>30 dans Nat. Gen.) et 2 en collaborations internes. Les publications dans ces revues d'excellence sont néanmoins à pondérer par le nombre de citations de ces articles qui reste modeste (23 citations pour le Nat Struct Mol Biol).



Deux thèses ont été soutenues en 2006 dont une soutenue avec 4 ACL et l'autre avec une ACL. Il y a 3 thèses en cours dont deux vont être soutenues en 2010 ; une avec déjà 5 ACL (1 en premier) et l'autre avec 2 ACL (1 premier).

Pour la partie « assemblage des rétrovirus (modèle HIV et MuLV) », l'équipe a une bonne production scientifique avec 11 articles dont 4 issus directement des travaux de l'équipe avec le chercheur responsable en dernier auteur (dans des journaux tels que *Retrovirology*, *J. Virol.* et *J. Mol. Biol.*).

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

L'équipe E2 est bien intégrée dans les thématiques du laboratoire concernant les virus HIV et HCV et collabore avec les autres équipes (2 publications en commun). D'autres collaborations en interne ont été évoquées au cours des présentations, mais ne sont pas encore concrétisées par des publications. Les membres de l'équipe ont été sollicités pour l'évaluation d'articles par des revues internationales importantes dans leurs domaines et pour l'évaluation de demandes de financement par des organismes étrangers (3 demandes). L'ensemble des chercheurs de l'équipe totalise 5 invitations à des manifestations internationales.

Le recrutement d'un jeune chercheur (par l'INSERM) qui a effectué des séjours dans l'un des meilleurs labos de virologie au monde (Suisse) puis dans un des meilleurs laboratoire au monde étudiant la traduction virale et eucaryote (USA) dans lequel il a publié 6 articles dont 3 en premier auteur (incluant un PNAS) ainsi que le recrutement « interne » de nouveaux chercheurs, sont les témoins de l'attractivité de l'équipe.

L'équipe E2 a obtenu 3 ANRS sur la période 2003-2010, une ACI jeune chercheur et deux contrats Sidaction. Le chef de groupe est coordonnateur d'un ANR blanc sur les IRES. Pour la partie « assemblage », on compte un contrat ANRS, deux contrats SIDACTION (dont un financement de post-doc) deux contrats RISC-CNRS et un contrat FINOVI en collaboration. Il convient d'ajouter à cela un financement "Del Duca" par l'Académie des sciences.

Seul un programme international (ECOS -SUD avec le Chili) est mentionné. Le caractère très fondamental des recherches poursuivies ne devrait conduire à des applications/valorisations qu'à très long terme.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

Le renforcement de l'équipe par le recrutement d'un jeune CR INSERM ainsi que le rapprochement des thématiques « traduction » et « assemblage », en donnant à cette équipe une taille conséquente, est apparu particulièrement pertinent au comité tant au point de vue scientifique que du point de vue de la gouvernance.

L'étude de la localisation des ARN viraux dans des domaines de types granules de stress ou P bodies, l'investissement dans les techniques de pointes en microscopie semblent particulièrement pertinentes et devraient permettre une synergie et une cohésion entre les principaux investigateurs.

Un enseignant-chercheur de l'ENS (parmi les trois seuls enseignant-chercheurs de l'ENS présents dans l'unité) très actif dans l'enseignement fait partie de l'équipe. Peu d'activité d'enseignement de la part des chercheurs temps plein de l'équipe en dehors des activités d'encadrement des doctorants, des masters et autres stagiaires.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet proposé est d'approfondir le travail effectué sur les IRES et l'assemblage des rétrovirus et de le prolonger par l'étude :

- des mécanismes d'action des miRNA sur la traduction d'HIV et HCV par l'utilisation de systèmes in vitro,
- du rôle d'hélicases (RHA, DDX3) dans la traduction d'HIV,
- de l'assemblage de la protéine Gag dans les microdomaines membranaires (et le rôle des CD 81, 82 et 63),
- du rôle de l'ARN et de sa traduction dans l'assemblage de Gag.

Récemment, l'équipe a développé un système in vitro de traduction basé sur le lysat de réticulocyte de lapin qui reproduit les mécanismes de traduction et s'oriente actuellement dans l'utilisation de ce système prometteur pour l'étude des mécanismes d'action des miRNA sur la traduction de l'HCV et d'HIV.



À plus long terme, l'étude de la localisation des ARN viraux dans des domaines de types granules de stress ou P bodies, l'investissement dans les techniques de pointes en microscopie semblent particulièrement pertinentes et devraient permettre des avancées significatives dans le domaine de l'assemblage des rétrovirus et dans le couplage traduction-assemblage.

Le renforcement de l'équipe par le recrutement d'un jeune CR, le rapprochement des thématiques « traduction » et « assemblage » en donnant à cette équipe une taille conséquente, est un gage (une obligation ?) de réussite.

- **Originalité et prise de risques :**

L'équipe a pu mettre en évidence l'existence d'un mécanisme d'initiation de la traduction compatible avec la présence d'un IRES dans la partie 5' non-codante et le début de la partie codante des virus HIV et FIV. L'existence d'un clivage du facteur d'initiation eIF4G (publié par l'équipe) après expression de la protéase rétrovirale est en accord avec l'existence de cet IRES. La recherche d'un IRES dans l'HIV était une originalité et une prise de risque scientifique; l'étude plus approfondie des mécanismes de traduction est la continuation de ce travail. Le projet ne présente pas de prise de risque scientifique majeure.

- **Conclusion :**

- **Avis**

Le groupe "Traduction, localisation et assemblage Viral" se crée à partir de deux équipes ayant des expertises complémentaires. L'avis sur le travail passé est positif. Le rapprochement de ces deux équipes devrait contribuer à l'émergence de projets originaux et ambitieux.

- **Points forts et opportunités :**

Le renforcement de l'équipe et la complémentarité des expertises en biochimie, en biologie cellulaire et imagerie des chercheurs de l'équipe est un point très fort pour le développement des thématiques du groupe.

- **Points à améliorer et risques :**

Comme indiqué dans l'analyse du chef de groupe, la pertinence physiologique de l'IRES d'HIV et du clivage de l'eIF4G demanderait à être plus fermement établie. La recherche de mutations (dans l'IRES et dans la séquence de la protéase) affectant la traduction par l'analyse des séquences de la cohorte « Virobiotec » n'a pas convaincu totalement le comité. Le renforcement de l'équipe, le rapprochement des thématiques « traduction » et « assemblage » et la mise au point d'un système original pour l'étude des miRNA devrait inciter l'équipe à une grande ambition et à une prise de risque scientifique.

- **Recommandations :**

La pertinence physiologique de l'IRES d'HIV et du clivage de l'eIF4G devrait être abordée en collaboration avec les équipes de l'unité ayant une maîtrise de la biologie du HIV. De même, les résultats qui seront obtenus avec l'outil « miRNA » en cours de caractérisation devront être rapidement confortés par des résultats obtenus en collaboration avec les équipes de l'unité maîtrisant les modèles viraux HIV et HCV. Le rapprochement des thématiques « traduction » et « assemblage » est une opportunité à ne pas manquer, et après une phase de consolidation, ces forces nouvelles devraient inciter l'équipe à une plus grande ambition et à une prise de risque scientifique.



Intitulé de l'équipe : Virus influenza

Nom du responsable : B LINA

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)		4
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)		3
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)		5
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)		2
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)		6
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)		6
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		5

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

Il s'agit d'une équipe qui souhaite intégrer l'unité de virologie humaine.

Lors du précédent quadriennal, elle a développé quatre thèmes majeurs portant sur (i) la pathogenèse des entérovirus, (ii) les virus respiratoires du type parainfluenza (en particulier une étude de leur activité fusogénique), (iii) le virus de la grippe (relation structure fonction des HA-NA et encapsidation des différents segments génomiques) et enfin (iv) des approches d'épidémiologie (émergence locale de variants grippaux ou de nouveaux virus respiratoires) en relation avec les activités du centre national de référence.

La quantité et la diversité de ces thématiques donnent plutôt une impression de dispersion. Cette dernière est renforcée par un examen des publications. En effet, même si lors du précédent contrat quadriennal, cette équipe a produit 60 articles et déposé 8 brevets, les publications sont principalement en recherche clinique (adossée au CNR) dans des journaux de relativement faible impact et se focalisent en grande partie sur le virus de la grippe. Les meilleurs articles ont été publiés dans J Clin. Virol, Vaccine, AAC. On notera quand même que l'équipe maîtrise la génétique inverse pour l'étude des virus grippaux (délicate à mettre en œuvre) mais n'a pas encore de publications dans lesquelles elle exploite cette technologie.

Il convient aussi de noter la capacité de l'équipe à obtenir des financements nationaux (ANR ECOFLU, GAP, CARBINFEC) et européens (VIRGIL) sur la thématique de la grippe.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

Cette équipe s'est structurée autour d'un PU-PH, chef de service, qui a une réelle visibilité en recherche clinique. Il est l'organisateur de plusieurs congrès et experts pour plusieurs agences d'évaluation de la recherche. De nombreux financements publics et privés ont également été obtenus. Autour de lui, il a réussi à fédérer du personnel dédié à la recherche clinique mais également sur un volet plus fondamental (3 chercheurs, 4 enseignants-chercheurs).



- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

Les enseignants-chercheurs de l'équipe présentent de nombreuses activités d'enseignements (faculté de pharmacie, de médecine, en sciences et à l'Institut Pasteur). Le laboratoire est centre national de référence. Le comité a noté que l'équipe gagnerait à interagir plus fortement avec des chercheurs plus fondamentaux. L'intégration dans la nouvelle unité est certainement une bonne opportunité pour cela. Néanmoins, la distance géographique entre l'équipe (située à la faculté Laennec) et le reste de l'Unité ne favorisera pas les interactions.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet qui a été présenté au comité de visite se structure autour de quatre thèmes principaux, tout en conservant les activités du CNR :

- coopération HA-NA et pathogénicité pour les virus influenza

- facteurs cellulaires et moléculaires impliqués dans le contrôle du réassortiment des virus influenza A

- biologie cellulaire des virus influenza A animaux et humains (en particulier analyse du rôle des protéines nucléolaires au cours de l'infection)

- pathogénicité des virus influenza avec un focus sur le rôle des protéases cellulaires et des PARs (protease-activated receptors)

Sur le plan de la recherche clinique, le projet est pertinent. En revanche, il pêche dans ces aspects les plus fondamentaux. Les approches de biologie cellulaire souffrent d'un manque de structuration et n'ont guère convaincu le comité.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

Cette équipe travaille sur la grippe et joue un rôle clef en recherche clinique dans le domaine. Elle souhaite développer un axe fondamental et ceci justifie son installation dans l'Unité de Virologie humaine. Néanmoins, les aspects de recherche fondamentale qui ont été présentés ne sont pas complètement convaincants. Ils gagneraient à être maturés si l'équipe veut jouer un rôle plus important dans ce domaine extrêmement compétitif au niveau international.

- **Points forts et opportunités :**

- Importance de la thématique grippe

- Expertise reconnue en virologie clinique

- Outil de génétique inverse acquis

- Accès aux isolats cliniques et réseau WHO (CNR)

- Contrats fréquents et pérennes (industriels, publics)

- **Points à améliorer et risques :**

- Niveau de publication faible

- Projets scientifiques qui manquent de structuration, ce qui a conduit le comité à s'interroger sur leur réelle faisabilité

- Manque de leadership scientifique sur les quatre volets énoncés alors que le domaine est extrêmement compétitif



– Recommandations :

L'arrivée de cette équipe dans l'unité pourrait être une opportunité de réunir les aspects cliniques et fondamentaux sur une question de santé publique importante.

Cependant, il est absolument indispensable que les projets de virologie fondamentale (biologie cellulaire, génétique moléculaire) soient portés par des chercheurs compétents dans le domaine.

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+

Nom de l'équipe : ENVELOPPES VIRALES ET INGÉNIERIE DES RÉTROVIRUS

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+



Nom de l'équipe : INTERACTION HÔTE PATHOGENE LORS DE L'INFECTION LENTIVIRALE

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

Nom de l'équipe : VIRUS ADENO-ASSOCIÉS ET VECTEURS AAVR

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

Nom de l'équipe : ONCOGÉNÈSE RÉTROVIRALE

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+

Nom de l'équipe : BASES MOLÉCULAIRES DE LA PATHOGENICITÉ VIRALE

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



Nom de l'équipe : IMMUNOBIOLOGIE DES INFECTIONS VIRALES

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

Nom de l'équipe : BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DES GAMMA HERPESVIRUS

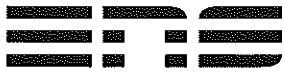
Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A	A

Nom de l'équipe : TRADUCTION, LOCALISATION ET ASSEMBLAGE VIRAL

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

Nom de l'équipe : VIRUS INFLUENZA

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



**ÉCOLE NORMALE
SUPÉRIEURE
DE LYON**

15 parvis René-Descartes
BP 7000, 69342 Lyon cedex 07
Tél. +33 (0)4 37 37 60 00
Fax +33 (0)4 37 37 60 60
www.ens-lyon.fr

Le Directeur général de l'ENS de Lyon

à

Monsieur Pierre Glorieux
Directeur de la section
des unités de recherche
AERES
20 rue Vivienne
75002 - Paris

Lyon, le 15 avril 2010

Monsieur le Directeur,

Je vous remercie de m'avoir transmis le rapport d'évaluation de l'Unité de Virologie Humaine UMR-S 758.

L'ENS de Lyon rend hommage à l'excellent travail d'analyse du Comité. Elle se félicite de l'évaluation positive et prend note des remarques émises pour l'équipe 9 qui souhaite intégrer l'unité de Virologie. La venue de cette équipe au sein de l'Unité n'est pas remise en question par le comité qui reconnaît le rôle clef de cette équipe dans le domaine de la virologie clinique. Toutefois le comité note des lacunes dans des domaines plus fondamentaux de la virologie. Il est donc indispensable d'adosser à cette équipe de nouvelles compétences via, par exemple, la venue d'une équipe ATIP-CNRS avant d'envisager une création effective.

Je vous invite à trouver, ci-jointe, la réponse de Directeur du laboratoire.

Je vous remercie ainsi que les évaluateurs pour la qualité de leurs travaux et vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma sincère considération.



Olivier Faron



Dr. François-Loïc Cosset
Directeur
Laboratoire de Virologie Humaine
INSERM U758 – ENS Lyon
Tel: +33 472 72 87 32
E-Mail: Francois-Loic.Cosset@ens-lyon.fr

Lyon, le 15 Avril 2010

Réponse du Laboratoire de Virologie Humaine au rapport d'évaluation de l'AERES -

Observations de portée générale.

Les personnels du Laboratoire de Virologie Humaine remercient les membres du Comité d'Evaluation (CE) de l'AERES pour la qualité et la rigueur de leur travail. Nous sommes en accord, globalement, avec la plupart des points soulignés dans son rapport et nous souhaitons apporter les éclaircissements suivants dans cette réponse.

Nous ne pouvons que nous réjouir que le travail entrepris depuis 2006 ait été reconnu et porte ses fruits, notamment en ce qui concerne : 1) la diversification des modèles viraux étudiés, qui dépassent le cadre des pathogènes humains "classiquement" étudiés en virologie moléculaire, et la mise au point de divers modèles animaux, et 2) l'aptitude reconnue du laboratoire à lier recherche fondamentale et appliquée, menant à une "*véritable visibilité internationale en virologie*", souligné dans le rapport.

Nous sommes parfaitement conscients de certaines faiblesses soulevées par le CE, et en particulier, de la "*nécessité de développer les compétences en immunologie et vaccinologie et de renforcer les liens avec les cliniciens*". Nous avons néanmoins entrepris au cours du dernier quadriennal un certain nombre de démarches afin de raffermir nos liens avec la clinique, parmi lesquels nous pouvons citer: 1) l'obtention de 4 Contrats d'Interface avec le milieu hospitalier, 2) la mise en place de 4 études cliniques ou de cohortes, rétrospectives ou prospectives, 3) l'arrivée d'une équipe à forte composante clinique (équipe 9) qui devrait stimuler cette entreprise. Nous poursuivrons ces efforts et encouragerons toutes les équipes à promouvoir de tels programmes translationnels.

Concernant l'immunologie, nous tenons à signaler que les collaborations se sont renforcées, notamment avec des équipes de l'U851 de ce même Campus. L'impact de nos projets en vaccinologie ne saurait qu'être augmenté par la consolidation de telles collaborations ou par des recrutements appropriés, et ceci est très certainement à l'ordre du jour, comme expliqué ci-dessous.

L'amplification des liens de notre laboratoire avec l'immunologie et les cliniciens reste un enjeu de taille pour l'avenir et est au centre de notre réflexion prospective. A cet égard, je souhaite rappeler, comme le rapport du CE le souligne, que notre laboratoire est actuellement "*directement impliqué, voire à l'origine, de projets importants de renforcement de l'infectiologie lyonnais (CIRI par exemple)*". Le CIRI, dénomination actuelle du Centre de Recherche en Infectiologie qui va se créer sur le Campus de Gerland, est en effet la prochaine étape de l'intégration de notre champ disciplinaire dans un cadre plus général comprenant la Virologie, l'Immunologie, l'Epidémiologie, la Bactériologie, et la Parasitologie. La réflexion de fond sur le CIRI, dans laquelle deux des trois membres de son Comité de mise en place émanent de notre laboratoire, tient compte des enjeux nationaux en infectiologie, sous l'égide de l'IMMI, mais aussi régionaux et locaux, avec les différents laboratoires, partenaires et établissements. Le CIRI sera donc créé dans les 3-4 prochaines années, remplaçant sans doute l'U758 à terme, et y participer constituera aussi un objectif majeur pour nos équipes. Les projets du laboratoire qui sont donc proposés ou qui sont amenés à évoluer devront trouver leur aboutissement général dans les grandes lignes directrices du projet du CIRI, lesquelles sont transversales plutôt que disciplinaires, et se déclinent selon le paradigme des maladies infectieuses.

Laboratoire de Virologie Humaine, U758 Inserm – Ecole Normale Supérieure de Lyon, 46 allée d'Italie – 69007 LYON

Directeur : François-Loïc COSSET

Téléphone : 04-72-72-86-44 ou 04-72-72-80-24 – Fax : 04-72-72-81-37 – Mail : secretariat.virologie@ens-lyon.fr

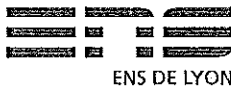
Concernant la recommandation sur "*l'amélioration de la communication externe et interne de l'unité*", nous allons entreprendre une refonte de notre site internet (<http://hvd.ens-lyon.fr>). Celui-ci avait été mis en place en 2006 car, en effet, la page internet de l'ENS concernant le laboratoire http://www.ens-lyon.eu/1261086635354/0/fiche_laboratoire/&RH=ENS-LYON-FR-LABO est trop sommaire pour être réellement exploitable. Bien que son apparence soit maintenant un peu datée, notre site internet est néanmoins bien visible, attirant entre 1500 et 2000 utilisateurs (adresses IP uniques) par mois en 2009, téléchargeant en moyenne 4 pages, dont 35% sont des visiteurs en France et 45% aux Etats-Unis. Le nouveau site internet permettra de mieux mettre en évidence nos projets, résultats, offres d'emploi, séminaires et l'animation scientifique que nous proposons.

Notre accès aux ressources techniques est très lié au fonctionnement de l'IFR128 "BioSciences Gerland - Lyon Sud", une structure reconnue pour la qualité de sa mutualisation. Depuis la création de l'IFR128 en 2003 et même auparavant, au sein du Département de Biologie de l'ENS, nous avons fait le choix de mutualiser tant les achats des équipements mi-lourds et lourds que leur utilisation au sein de plateformes techniques adossées aux 9 unités constitutives de l'IFR128, en fonction des expertises de ces dernières. Pour ce faire, nous avons mutualisé une partie importante de nos personnels afin de permettre le fonctionnement de ces plateaux (http://www.ifr128.prd.fr/Plateau_techniques.htm). Aussi, en plus des plateformes spécifiquement créées par et adossées à notre laboratoire comme, par exemple, le plateau de vectorologie et celui de lentiginose, les autres plateformes technologiques sont nombreuses (imagerie, cytométrie, protéomologie, animaleries, P3, etc, ...) et évidemment complètement accessibles pour nos personnels. En ce qui concerne l'aspect mutualisation, 12 des ITA du laboratoire et 2 chercheurs sont impliqués, dont pas moins de 7 personnes à temps plein. Le renforcement continu des plateaux techniques suit cette logique et fait actuellement l'objet d'une réflexion approfondie au niveau de l'IFR128 et des établissements, ENS et Université Lyon-1.

Le problème de la plateforme P4 est différent et, comme nous l'avons souligné, cette plateforme est extrêmement lourde, financièrement et logistiquement, pour les équipes du laboratoire qui en ont l'usage pour leurs projets scientifiques, malgré l'aide précieuse de l'équipe P4-Inserm qui la gère en direct. Son coût d'accès (environ 280€/demi-journée/personne pour les équipes Inserm) nécessite certainement une réflexion au niveau national pour trouver les budgets nécessaires lors la mise en place des projets, lesquels sont très difficilement finançables par les agences de moyens françaises. Ce point sera discuté avec les partenaires nationaux impliqués, notamment l'Inserm et l'IMMI, même si l'on ne peut que regretter que la fondation Finovi, épaulant des projets en infectiologie en région Rhône-Alpes, n'ait pas retenu l'étude des agents P4 comme thématique soutenue prioritairement.

La synergie et les collaborations entre les équipes, en progrès très significatif ces dernières années (le laboratoire a le plus fort taux de co-publications – 20% – entre équipes différentes du Campus), seront renforcées. La forte incitation que nous avons mise en place ces dernières années pour optimiser les échanges scientifiques entre les équipes et les personnels (fréquents séminaires internes et externes d'équipes et/ou du laboratoire, journal-club divers, Club de virologie "Viryon", etc, ...) en sera un atout. Par ailleurs, à l'instar de la dynamique créée autour des plateaux techniques (voir plus haut), d'autres dispositifs ont été mis en place sur le Campus, au niveau de l'ENS ou de l'IFR128, dans le but de favoriser les collaborations transversales et interdisciplinaires. En pratique, la synergie entre les équipes est nécessairement pensée au niveau du Campus de Gerland plutôt qu'au seul périmètre du laboratoire.

Enfin, sur le plan du management de l'ensemble, au vu de la taille du laboratoire (140 personnes et 10 équipes, dont une "support"), le recrutement d'un secrétaire général est, comme le souligne le rapport du CE, clairement devenu un enjeu majeur. Il devrait fortement contribuer à implémenter les points évoqués ci-dessus. Ce recrutement sera discuté avec nos tutelles dans une phase ultérieure.



Equipe 1 : "Host-pathogen interaction during lentiviral infection" (leader: A Cimarelli)

Nous nous réjouissons de l'appréciation du CE sur la très bonne qualité de la production scientifique de cette équipe, confortant notre choix de la faire émerger de manière indépendante. Confirmant cette appréciation très positive, cette équipe a publié 3 articles supplémentaires depuis la visite du CE.

Le CE a reconnu le caractère compétitif et original des résultats et des projets menés par cette équipe et a exprimé sa préoccupation quant à sa taille réduite (5.5 personnes) et quant à une possible dispersion d'efforts vers des projets à caractère moins prioritaires (développement d'inhibiteurs de Vpx) ou à haut débit (approches globales visant à caractériser l'effet du VIH-1 et plus spécifiquement de Vpr dans des macrophages primaires).

Nous partageons l'avis du CE quant à la taille réduite de cette équipe due essentiellement à son installation antérieure comme groupe autonome au sein d'une plus large équipe (Laboretro). Son émergence en équipe indépendante lui permettra d'atteindre une masse critique, avec l'engagement de l'Unité de la doter d'un support technique à plein temps.

En accord avec les recommandations du CE, l'effort majeur de l'équipe est et restera centré sur l'identification de la restriction cellulaire ciblée par Vpx, thème pour lequel l'équipe occupe une position leader au niveau international. D'autres projets, notamment l'identification d'inhibiteurs de Vpx seront menés une fois les moyens humains et financiers obtenus. L'approche globale visant à comprendre les effets du VIH-1 et plus particulièrement Vpr sur ces cibles cellulaires, sera menée avec un effort réduit au départ, afin de ne pas impacter le focus de l'équipe sur Vpx mentionné ci-dessus, mais en permettant une ouverture progressive sur un axe de recherche ambitieux et risqué, stratégiquement payant sur le long terme. Cet axe aura plus de poids quand les moyens humains et financiers de l'équipe le permettront.

Equipe 2 : "Translation, Localization and Viral Assembly" (leader: T Ohlmann)

Le CE a apprécié l'excellence de la production scientifique de cette équipe, son attractivité et son expertise au niveau des mécanismes fondamentaux de traduction virale, ainsi que le recrutement récent d'un jeune CR2. Le rapprochement des thématiques "traduction" et "assemblage viral", par fusion avec le groupe de D Muriaux, a également séduit le comité et nous nous en réjouissons.

Le projet clinique visant à étudier le rôle de l'IRES et de la protéase virale a été originellement bâti pour confirmer la *"pertinence physiologique de l'IRES d'HIV et du clivage d'eIF4G"*, mais suscite plus de réserves. De part son caractère collaboratif avec une équipe de cliniciens, sa dimension globale et systématique (analyse de plusieurs centaines de séquences de protéases et de séquences IRES variantes), le déroulement de ce projet a été plus lent et plus complexe, mais reste d'une importance majeure pour valider les résultats fondamentaux qui ont été obtenus en amont. Ce travail entre maintenant dans sa deuxième phase, laquelle devrait rapidement produire des résultats intéressants, et il nous apparaît capital, pour la pertinence scientifique passée et future de l'équipe, de poursuivre cette étude.

Enfin, le CE suggère une prise de risque scientifique plus élevée. A ce propos, nous souhaitons préciser que le développement de l'équipe vers la localisation et l'assemblage viral atteste de sa motivation à évoluer vers des projets scientifiques plus risqués. Comme le souligne justement le CE, cette association nécessitera une phase de consolidation, qui devrait ensuite donner un nouveau relief aux projets présentés et les faire évoluer positivement en associant expertise en biochimie, en biologie cellulaire et en techniques d'imagerie. C'est probablement la complémentarité de ces expertises qui a

Laboratoire de Virologie Humaine, U758 Inserm – Ecole Normale Supérieure de Lyon, 46 allée d'Italie – 69007 LYON

Directeur : François-Loïc COSSET

Téléphone : 04-72-72-86-44 ou 04-72-72-80-24 – Fax : 04-72-72-81-37 – Mail : secretariat.virologie@ens-lyon.fr

enthousiasmé le CE, cette association thématique et technologique étant présentée comme un "gage de réussite" permettant l'émergence et la réalisation de projets originaux et ambitieux.

Equipe 3 : "Molecular Biology of γ -herpesvirus " (leader: E Manet)

Au cours du précédent quadriennal, cette équipe a réussi à établir un réseau important de collaborations qui lui permettent d'aborder maintenant ses thématiques d'intérêt de manière plus globales et multidisciplinaires (approches deux hybrides à grande échelle, approches structurales, mise en place de la technologie des recombinants viraux,...). Ces efforts commencent à porter leurs fruits avec l'émergence des nouveaux projets. L'équipe entend continuer dans cette voie en confortant les collaborations existantes mais aussi en les élargissant à l'international et en établissant des liens plus étroit avec des cliniciens *via* le réseau "herpes-virus et cancer" dans lequel elle s'est fortement investi.

Ces synergies devraient ainsi permettre de proposer des projets plus ambitieux aux différents appels d'offre, afin d'obtenir des financements de plus grande ampleur, condition essentielle pour développer les approches globales qui sont souvent couteuses et pour renforcer l'équipe en personnels, dont en priorité des post-doctorants.

Equipe 4 : "Retroviral Oncogenesis" (leader: R Mahieux)

La constitution de cette équipe résulte de la fusion de deux groupes indépendants. En plus des faits scientifiques majeurs du premier groupe soulignés par le CE, la découverte 1) d'un mécanisme permettant d'expliquer l'altération du développement thymocytaire dans les cellules infectées par HTLV-1 et exprimant la protéine Tax et 2) la caractérisation du mécanisme de l'altération des fonctions de la télomérase par la protéine virale HBZ sont également des découvertes significatives du deuxième groupe. Elles sont d'ailleurs à l'origine de plusieurs des projets en cours de développement au sein de l'équipe. Les expertises de chacun des PI pour développer à l'avenir des projets ambitieux, tels ceux portant sur la mise au point de modèles animaux uniques pour étudier la pathogénèse virale, seront mises à profit. Un effort particulier sera aussi effectué sur le recrutement de nouveaux chercheurs statutaires, ainsi que sur l'attractivité de post-doctorants d'excellence possédant des expertise en biologie cellulaire que nous n'avons pas encore au sein de notre équipe. La visibilité de notre équipe au niveau international devrait nous permettre d'atteindre rapidement ce dernier objectif.

Equipe 5 : "Molecular basis of viral pathogenicity" (leader: V Volchkov)

Cette équipe va étoffer sa structure par l'arrivée du groupe de R Buckland, avec 1 étudiant en thèse et une technicienne, dont l'expertise renforcera l'étude des étapes d'entrée du virus Ebola. L'équipe va concentrer ses efforts sur l'étude des bases moléculaires de la haute pathogénicité de trois virus émergents/ré-émergents, hautement virulents, appartenant à l'ordre des Mononegavirales. Le rationnel du projet repose sur la notion que l'infection virale induit deux processus majeurs: 1) la réplication virale et la synthèse des composants viraux induisent des réponses cellulaires visant à stopper le virus dans sa course à la réplication et à la production de particules virales, 2) le virus utilise et modifie les fonctions cellulaires pour l'efficacité de sa propre réplication. Ces deux processus, dont la balance détermine la force de la pathogénèse virale et le devenir de l'infection, sont finement connectés. Ils représentent un ensemble d'événements à composantes multiples très complexe qu'il est particulièrement intéressant d'étudier pour les agents de classe 4. Malgré sa complexité et sa lourdeur logistique, seule une approche globale et différentielle de l'étude de l'infection virale permettra d'obtenir des éléments de réponses sur l'extrême pathogénicité de ces virus étudiés dans le P4.

Laboratoire de Virologie Humaine, U758 Inserm – Ecole Normale Supérieure de Lyon, 46 allée d'Italie – 69007 LYON

Directeur : François-Loïc COSSET

Téléphone : 04-72-72-86-44 ou 04-72-72-80-24 – Fax : 04-72-72-81-37 – Mail : secretariat.virologie@ens-lyon.fr

Le projet ne devrait pas rencontrer de difficultés sérieuses du point de vue de la biologie cellulaire. L'équipe est reconnue internationalement dans le domaine des interactions virus-hôte, comme le confirment les publications passées dans des journaux de haut à très haut niveau et comme l'a souligné le CE. Dans le passé proche, de nombreuses interactions entre protéines cellulaires et partenaires viraux ont été identifiées et caractérisées par l'équipe. Notamment, la découverte récente de la macropinocytose comme mécanisme d'entrée du virus Nipah confirme cette expertise dans le domaine de la biologie moléculaire et cellulaire.

L'investigation des aspects immunologiques de cette recherche reste encore faible, bien que des collaborations fructueuses aient été établies depuis peu avec deux autres laboratoires spécialisés en immunobiologie (Institut Pasteur de Paris et Inserm U851). Dans le futur, la création du CIRI (voir plus haut) étoffera la partie immunobiologique de ces projets grâce à l'expertise des nouvelles équipes de recherche qui seront amenées à rejoindre le Centre.

Equipe 6 : " Immunobiology of viral infections" (leader: B Horvat)

Les remarques faites par le CE concernant l'amélioration de la "*synergie entre les thématiques des deux groupes qui (v)ont fusionner*" méritent un complément d'information. Tout d'abord, rappelons que bien que les deux équipes actuelles, celle de B Horvat, de l'U758, et celle D Gerlier, encore liée à la FRÉ3011 jusqu'à fin 2010, n'ont pas encore fusionné, nous avons anticipé cette démarche et l'équipe de D Gerlier occupe depuis Novembre 2009 une partie des locaux de l'équipe de B Horvat. Comme pour toute fusion d'équipes déjà existantes, les inconvénients "*inhérents à toute intégration*", dont "*la distance [initiale] certaine entre les projets*", ont été bien identifiés au sein de l'équipe postulante avec, en particulier, la contrainte liée à l'obligation d'achever dans une phase initiale les projets entrepris indépendamment par les deux équipes avant fin 2009. Ces projets sont soutenus par de différents contrats couvrant les années 2010-2012 et incluant le salaire de 2 post-docs et 2 techniciens.

Cependant, afin d'"*accroître le potentiel synergique de la fusion*", trois de ces projets ont déjà été infléchis, œuvrant au développement du projet collectif proposé, et l'intégration des deux équipes s'est remarquablement effectuée avec une vie scientifique commune. La montée en puissance des projets communs doit prendre en compte la taille des locaux mis à la disposition de l'équipe et la mobilisation des personnes sur les projets engagés. Une demande de contrat portant sur deux des volets du projet de recherche de l'équipe (virus Nipah) est programmée pour mi-2010.

Afin d'améliorer plus avant la qualité de sa "*productivité*", les deux équipes ont déjà mis en place depuis fin 2009 une stratégie d'implication croisée critique de tous les manuscrits, exposés, projets en cours et résultats. Les premiers échanges ont montré leur grande pertinence, car ils bénéficient d'expertises très complémentaires et crédibles. Notons que l'absence de relevé des réalisations de l'équipe de D. Gerlier dans le rapport AERES de l'U758 ne donne qu'une image parcellaire du potentiel de la nouvelle équipe. Aussi, soulignons que les publications cumulées des deux équipes sont au nombre de 42 depuis 2005, dont 5 publications avec un IF>9 et 14 publications avec un IF entre 5 et 9, dont une bonne moitié réalisée en partenariat international, gage d'une visibilité certaine. En outre, les projets ont été ou sont soutenus par l'obtention cumulée de 4 ANR (dont deux comme coPI), 1 FRM, 1 Aventis-Bayer BioTox, 1 ANRS, 1 Région Rhône-Alpes, 1 Sanofi Pasteur, et un contrat de recherche clinique translationnelle (DHOS-INSERM).

L'ambition de l'équipe, portée par le leadership concerté et intégré de ses deux chercheurs seniors est donc bien de poursuivre le développement de sa visibilité, attractivité et compétitivité internationale sur la base du projet proposé et sur l'émergence de projets originaux et ambitieux.

Equipe 7 : "Adeno-associated viruses and recombinant AAV vectors" (leader: A Salvetti)

Cette équipe, issue d'un contrat Avenir à échéance fin 2011, a été créée entièrement *de novo* en janvier 2007 avec un seul statutaire au départ. A partir de mai 2010, l'équipe sera renforcée par l'arrivée d'une technicienne INSERM à 100%, redéployée par le laboratoire. Par ailleurs, des efforts sont entrepris depuis sa création pour recruter un chercheur statutaire qui pourrait prendre en charge une partie de projets et afin de lui donner une masse critique suffisante.

La "visibilité à long terme des objectifs scientifiques" est un point à améliorer qui est justifiable par le fait que les deux projets présentés par l'équipe ont été initiés il y a moins de 4 ans. Néanmoins, le travail déjà accompli permet d'avoir dès à présent une vision à plus long terme des objectifs scientifiques, notamment concernant l'étude de l'interaction de l'AAV avec l'environnement nucléaire (AAVEN) qui va s'appuyer sur le grand nombre de données générées par l'analyse protéomique. Par ailleurs, une partie des efforts seront dirigés vers l'extension de ces investigations au niveau des vecteurs AAVr, en particulier pour l'étude de la persistance épisomale du vecteur viral.

Pour la partie plus appliquée (AAVAC), les efforts porteront à moyen terme sur l'approfondissement des études déjà mises en place. A plus long terme, cet aspect transversal sera complété par des études plus fondamentales sur l'interaction de l'AAV avec les cellules présentatrices d'antigène, notamment pour comprendre le devenir intra-cellulaire et, en particulier, intra-nucléaire du vecteur. Cet aspect est important car il est en relation avec l'induction des réponses innées et la capacité de transduction de ces dernières cellules par les vecteurs AAV, permettant ainsi de faire un lien avec les résultats issus du projet AAVEN.

Equipe 8 : "Viral envelopes and retrovirus engineering" (leader: FL Cosset)

Nous apprécions les commentaires du CE concernant le bilan et les projets de l'équipe 8, "*équipe performante qui développe à la fois une recherche fondamentale de qualité sur le HCV et une recherche appliquée en vectorologie, ces deux volets étant intimement liés*". L'auto-analyse de cette équipe est en accord avec les recommandations faites par le CE sur la nécessité de "*renforcer ... le lien avec les cliniciens en infectiologie*" ainsi que l'expertise en immunologie. Cette équipe cherche à renforcer ces aspects, d'une part, par le recrutement d'un post-doc ou d'un CR spécialiste en immunologie, et, d'autre part, par le renforcement des collaborations avec les cliniciens qu'elle a déjà avec différents hôpitaux, en France (hôpital Henri-Mondor à Créteil, hôpital Lyon-Sud à Lyon) ou à l'étranger (avec deux hôpitaux au Caire, Egypte), sur les thématiques VHC, ainsi que sur d'autres aspects translationnels de sa recherche en thérapie génique (plusieurs collaborations avec des groupes experts en primatologie).

Le commentaire sur l'approche "*technologique réductionniste sur les mécanismes d'entrée*" doit sans doute être replacé dans le contexte plus général de la thématique laquelle comprend des aspects certes très disséqués et nécessaires, mais aussi de nouvelles approches d'investigation comme 1) l'utilisation de VHC répliquatif (VHCcc) en plus des VHCpp et le développement de modèles infectieux en souris humanisées, 2) d'approches cliniques, afin d'analyser le développement des quasi-espèces du VHC en liaison avec l'entrée cellulaire et la réponse neutralisante, et 3) d'approches plus globales, *via* le criblage de bibliothèques de siRNA. L'interconnexion entre ces différentes approches est développée dans le rapport écrit pour l'AERES.

Il est certain que l'approche "*holistique*" des projets de cette équipe, soulignée très positivement par le CE, nécessitera une gestion au plus près afin d'éviter une dispersion. L'équipe a mis en place des mesures pour superviser les projets, les valoriser et chercher les financements grâce à une structuration forte de l'équipe autour de ses 3 co-PIs de niveau senior.

Laboratoire de Virologie Humaine, U758 Inserm – Ecole Normale Supérieure de Lyon, 46 allée d'Italie – 69007 LYON

Directeur : François-Loïc COSSET

Téléphone : 04-72-72-86-44 ou 04-72-72-80-24 – Fax : 04-72-72-81-37 – Mail : secretariat.virologie@ens-lyon.fr

Equipe 9 (ERL CNRS) : "Influenza virus" (leader: B Lina)

Nous sommes surpris des termes du rapport du CE sur le projet de l'équipe 9, lesquels sont relativement en décalage avec la teneur des échanges lors de sa visite. Ces derniers, globalement, semblaient positifs sur la pertinence des programmes de recherche ainsi que sur la démarche de rattachement entreprise. Le projet de cette équipe doit en effet se lire à la lumière de son évolution au cours de 4 dernières années : en effet, un recentrage important des activités de recherche a eu lieu, avec, par exemple, l'acquisition de "*la maîtrise de la génétique inverse pour l'étude des virus grippaux*", et est toujours en cours. Comme le souligne également le CE, le leader de cette équipe a une "*réelle visibilité en recherche clinique*" et a "*réussi à fédérer du personnel dédié à la recherche clinique mais également sur un volet plus fondamental (3 chercheurs, 4 enseignants-chercheurs)*".

Il est nécessaire de rappeler le contexte du rattachement de cette équipe au profil de l'U758, proposition qui fait suite à une demande du CNRS en septembre 2009. Issue de l'Unité CNRS-FRE3011, cette équipe, réputée pour la qualité de sa recherche translationnelle en virologie médicale, cherche à focaliser une partie de ses activités en recherche fondamentale sur les virus influenza. Par ailleurs, notre laboratoire cherche à accroître ses travaux sur les virus influenza. Des essais vaccinaux ont, notamment, été récemment publiés par l'équipe 8 tandis qu'un autre projet, qui concerne l'altération de la machinerie de traduction induite par l'infection, est actuellement développé par l'équipe 2. Il a donc semblé opportun et important de contribuer activement au soutien et au recentrage des activités de recherche fondamentale de cette équipe en apportant des savoir-faire et des méthodologies propres à l'expertise de notre laboratoire tout en bénéficiant, réciproquement, d'une ouverture accrue en recherche clinique. Afin de faciliter cette démarche, la plupart des thématiques qui ne concernaient pas les virus de grippe ont été abandonnées et un soutien spécifique du CNRS est en cours de discussion pour renforcer rapidement la thématique "virus influenza" dans notre laboratoire et pour soutenir de nouveaux projets en collaboration avec cette équipe.

Nous sommes bien conscients des difficultés inhérentes à cette démarche de rattachement et, notamment, sur trois points sur lesquels le CE se focalise, à juste titre : 1) "*l'équipe gagnerait à interagir plus fortement avec des chercheurs plus fondamentaux*", 2) "*les aspects de recherche fondamentale ... gagneraient à être maturés si l'équipe veut jouer un rôle plus important dans ce domaine extrêmement compétitif au niveau international*" et 3) "*la distance géographique entre l'équipe (située à la faculté Laennec) et le reste de l'Unité ne favorisera pas les interactions*". Rappelons que les projets de recherche fondamentale de cette équipe ont émergé au cours des deux dernières années et que leur formulation n'a pas encore bénéficiée d'un degré de maturation propre à celui des autres équipes du laboratoire, du fait d'un rattachement demandé très tardivement. Néanmoins, moyennant un très fort soutien de nos tutelles, nous poursuivrons les efforts entrepris et aboutir, à terme, à faire émerger un projet de recherche fondamentale de haut niveau au cours du prochain contrat quadriennal. Enfin, par l'entremise de ses liens cliniques locaux, nationaux et internationaux, cette équipe va être un point d'ancrage fort de l'ouverture clinique de l'ensemble du laboratoire.



FL Cosset