



Infection à VIH : Réservoirs, diversité génétique et résistance aux ARV

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Infection à VIH : Réservoirs, diversité génétique et résistance aux ARV. 2014, Université Paris Descartes. hceres-02032549

HAL Id: hceres-02032549

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032549>

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

Evaluation de l'AERES sur l'unité :
Infection à VIH, Diversité Génétique et Résistance
aux antirétroviraux
sous tutelle des
établissements et organismes :
Université Paris Descartes



Novembre 2012



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

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des Unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glaudes



Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2012-2013, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités). Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des six critères définis par l'AERES.

NN (non noté) associé à un critère indique que celui-ci est sans objet pour le cas particulier de cette unité ou de cette équipe.

Critère 1 - C1 : Production et qualité scientifiques ;

Critère 2 - C2 : Rayonnement et attractivité académique ;

Critère 3 - C3 : Interaction avec l'environnement social, économique et culturel ;

Critère 4 - C4 : Organisation et vie de l'unité (ou de l'équipe) ;

Critère 5 - C5 : Implication dans la formation par la recherche ;

Critère 6 - C6 : Stratégie et projet à cinq ans.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport a obtenu les notes suivantes.

- Notation de l'unité : **Infection à VIH, Diversité Génétique et Résistance aux antirétroviraux**

C1	C2	C3	C4	C5	C6
A+	A	A+	A+	A	A+



Rapport d'évaluation

Nom de l'unité :	Infection à VIH, Diversité Génétique et Résistance aux antirétroviraux
Acronyme de l'unité :	
Label demandé :	EA
N° actuel :	EA 3620
Nom du directeur (2012-2013) :	M ^{me} Christine Rouzioux
Nom du porteur de projet (2014-2018) :	M ^{me} Christine Rouzioux jusqu'en décembre 2015 M ^{me} Marie-Laure CHAIX à partir de janvier 2016

Membres du comité d'experts

Président :	M. Jean-Claude SCHMIT, Centre de Recherche Public de la Santé, Luxembourg
Experts :	M. Stéphane DE WIT, Centre Hospitalier Universitaire Saint-Pierre, Bruxelles, Belgique M. Bruno POZZETTO, Université de Saint-Etienne (représentant CNU)
Délégué scientifique représentant de l'AERES :	M. Pierre VIERLING
Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :	M. Stefano MARULLO, Université Paris Descartes



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité :

L'EA 3620 est une unité hospitalo-universitaire qui a été créée en 2002 autour d'une équipe de virologie pré-existante au Groupe Hospitalier Necker-Enfants Malades de l'APHP et qui s'est agrandie par l'intégration d'une équipe de pharmacologues du site hospitalier Cochin-Saint Vincent de Paul en 2006. L'unité actuelle bénéficie de la participation de cliniciens spécialistes de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez l'adulte et chez l'enfant permettant une approche multidisciplinaire. Depuis la dernière évaluation, l'unité s'est recentrée autour de la thématique de l'infection à VIH, en détachant des thématiques annexes comme par exemple le cytomégalovirus (CMV). Fonctionnellement, l'unité se divise en trois équipes, à savoir: a) l'équipe de virologie, b) l'équipe clinique VIH chez l'adulte et chez l'enfant c) l'équipe de pharmacologie. Ces trois équipes collaborent dans sept domaines de recherche qui sont : (1) l'étude des réservoirs à VIH, (2) l'étude des compartiments génitaux et du risque de transmission sexuelle du VIH, (3) l'étude moléculaire de la diversité virale des VIH et de la résistance aux anti-rétroviraux, (4) le rôle de la vitamine D au cours de l'infection par le VIH traitée, (5) la prévention de la transmission "mère-enfant" du VIH et la prise en charge de l'enfant infecté, (6) la pharmacologie des anti-rétroviraux chez la femme enceinte et le nouveau-né, et (7) le développement à l'intention des Pays du Sud de tests virologiques pour la mesure de la charge virale plasmatique et la quantification des réservoirs à VIH.

Le projet pour le prochain contrat quinquennal prévoit un recentrage important de l'EA 3620 autour de l'équipe de virologie pilotée par M^{me} Christine Rouzioux en se séparant des cliniciens et pharmacologues dont les activités étaient liées à la prévention de la transmission mère-enfant et à la pharmacologie des anti-rétroviraux (points 5 et 6, ci-dessus) qui auront un développement ailleurs. La future unité restera localisée sur son site actuel de l'Hôpital Necker et comprendra comme personnels permanents 5 enseignants-chercheurs, tous praticiens hospitaliers.

Équipe de Direction :

La future EA sera dirigée par M^{me} Christine Rouzioux, jusqu'à son départ à la retraite qui est programmé pour décembre 2015. La direction sera alors reprise par M^{me} Marie-Laure CHAIX.

Nomenclature AERES :

Effectifs de l'unité :

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014	2014-2018 Nombre de produisants du projet
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	6	5	5
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	1		
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	2 [0,4]		
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	2		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)			
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	3	3	
TOTAL N1 à N6	14 [12,4]	8 [5,5]	5

Taux de producteurs	100 %
---------------------	--------------



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	2	
Thèses soutenues	8	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité		
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	8	3



2 • Appréciation sur l'unité

Points forts et possibilités liées au contexte :

L'EA 3620, et plus particulièrement l'équipe de virologie (qui constituera le noyau de la future unité), a une très forte compétence, reconnue internationalement, dans le domaine de l'étude des réservoirs à VIH qui constitue un obstacle majeur à l'éradication. Ce thème est un sujet de très grande actualité alors que des initiatives se multiplient dans le domaine de la guérison fonctionnelle, voire de l'éradication virale.

Cette EA présente également un très bon potentiel de multidisciplinarité entre recherche fondamentale et recherche clinique concernant la virologie, l'infection par le VIH, la physiopathologie des réservoirs à VIH, et la pharmacologie avec un focus sur la résistance du VIH aux anti-rétroviraux. Même s'il était difficile de percevoir l'interactivité entre les études cliniques et les études virologiques sur la base du seul rapport écrit, la réalité et le niveau élevé de la collaboration entre virologistes et cliniciens sont devenus évidents lors de la visite sur site.

Par ailleurs, il est à noter que le développement d'un nouveau projet de recherche sur le rôle de la vitamine D au cours de l'infection par le VIH traitée peut conduire à de réelles implications cliniques.

Enfin, l'acquisition de techniques de base d'épidémiologie moléculaire et la nécessité d'acquérir les techniques pour réaliser des études d'horloge moléculaire et de pyroséquençage, reconnue par l'équipe et prévue de façon adéquate dans le nouveau projet, sont des atouts indéniables.

Points à améliorer et risques liés au contexte :

L'unité est actuellement dirigée par une personnalité qui a une réputation internationale très importante. Un changement de direction est prévu en cours du prochain quinquennal puisque la directrice actuelle fera valoir ses droits à la retraite fin 2015. La préparation de ce changement et les questions qui s'y rapportent (qualifications académiques du successeur, nécessité de garder une réelle compétence et un leadership dans le domaine phare du laboratoire, c'est-à-dire les études sur le réservoir viral, continuité de l'équipe dans laquelle ont été intégrés récemment de jeunes enseignants-chercheurs, maintien d'un nombre suffisant de titulaires d'HDR ...) sont reconnues par l'équipe de façon pro-active. Il existe aussi un besoin de renforcer le versant de la recherche plus fondamentale.

Il est important que la future unité envisage sa contribution scientifique :

- à d'autres domaines de la recherche virologique, hors études concernant les réservoirs à VIH et la surveillance de la diversité virale et de la résistance aux anti-rétroviraux dont l'utilité pour la santé publique ne fait aucun doute ;
- aux projets cliniques (hormis celui sur la vitamine D) développés au sein d'autres groupes (EuroSiDA ...).

Enfin, il faudrait également veiller :

- à maintenir un apport du pôle pharmacologique bien que l'option retenue de scinder l'unité actuelle en deux et de ré-orienter thématiquement la partie pharmacologie pédiatrique soit pertinente ;
- à pallier les difficultés organisationnelles et logistiques, notamment celles liées à la dispersion géographique. Le fait que l'activité clinique VIH ait été positionnée sur un autre site nécessite de s'assurer désormais de l'accès aux échantillons cliniques et aux données qui y sont relatives.

Recommandations :

Il est recommandé de développer le domaine phare de l'unité, à savoir la recherche liée aux réservoirs à VIH. La future direction devra continuer à être porteur et promoteur de ce projet. Il est important qu'elle ait la réputation internationale adéquate et les qualités scientifiques et académiques nécessaires (y compris sur le plan des titres hospitalo-universitaires) afin d'avoir la légitimité nécessaire en interne comme en externe.

Le laboratoire pourrait sans doute gagner encore davantage de reconnaissance académique en publiant quelques articles scientifiques dans des journaux à facteur d'impact plus élevé. Il en a certainement le potentiel en positionnant plus habilement ses publications.



La future unité sera un laboratoire composé exclusivement d'hospitalo-universitaires avec une orientation principalement clinique de sa recherche. L'addition d'un volet plus fondamental de recherche sur les réservoirs à VIH est à considérer, soit en intégrant dans l'équipe de nouveaux chercheurs, soit en recherchant et en développant des collaborations externes avec d'autres groupes qui ont une approche plus fondamentale du réservoir VIH. La possibilité d'une labélisation INSERM du laboratoire est à considérer.

L'activité de surveillance de la diversité virale et de la résistance aux antiviraux devrait être mieux intégrée dans les démarches nationales et européennes. Le leadership national pris dans ce domaine et les collaborations européennes initiées (ex. projet CHAIN) vont dans le bon sens.

Il est essentiel que le laboratoire continue à développer et à implémenter, ensemble avec des partenaires privés et publics, des tests virologiques bon marché notamment pour les Pays du Sud. La formation de personnels venant de ces pays en fait partie. Le laboratoire devrait aussi développer une politique de protection de la propriété intellectuelle qui lui garantisse un juste retour en cas de commercialisation de ses inventions dans des pays à plus hauts revenus.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Au niveau des activités de recherche, la force principale de l'unité est sa contribution majeure aux connaissances sur le réservoir VIH. Dans ce domaine, l'équipe a développé des concepts originaux et innovants. Ses travaux ont et vont avoir de plus en plus d'impact sur la prise en charge des patients. Dans les autres domaines de recherche, des travaux de haute valeur ont également été générés, que ce soit sur le plan virologique ou clinique.

L'unité se distingue par le niveau de ses publications qui est excellent en quantité et en qualité au regard du domaine de recherche exploré. Ses travaux ont été publiés dans des journaux de qualité reconnus dans leur discipline (1 J Clin Invest, 1 Hepatology, 1 Gastroenterology, 2 Blood, 15 Clin Infect Dis, 5 J Infect Dis, 3 Retrovirology, 51 AIDS, ...) incluant des publications à fort impact (1 Science, 1 Nat Rev Immunol, 1 Lancet Infect Dis). Tous les acteurs sont publiants. Le nombre de publications (254) est impressionnant avec 46 articles en moyenne par an pour une unité qui comprend seulement 6 permanents dont 5 enseignants-chercheurs et un seul chercheur INSERM. Parmi les productions de l'unité, il faut distinguer celles liées aux activités de recherche proprement dites et celles liées aux activités davantage de type support (prestations pour d'autres groupes ou cohortes). Ainsi sur ces 254 publications, plus de 110 (dont de nombreuses qui ont été publiées dans les revues mentionnées ci-dessus) sont signées par un membre de l'unité en premier ou dernier auteur. L'unité est également signataire de nombreux chapitres d'ouvrage (26).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'unité est aujourd'hui une référence internationale dans le domaine des recherches sur le réservoir VIH comme l'attestent les nombreuses invitations à présenter des conférences dans des congrès/workshops internationaux ou à rédiger des éditoriaux dans des revues prestigieuses (Nature Med, Science) ou de la discipline (AIDS). L'originalité de ses travaux est maintenant reconnue des deux côtés de l'Atlantique et devrait faire l'objet de nouvelles collaborations internationales.

Par ailleurs, les membres de l'unité sont également investigateurs et rédacteurs principaux de plusieurs protocoles de recherche clinique.

Le développement de nouvelles techniques de laboratoire telle que la mesure du réservoir d'ADN proviral contribue certainement au rayonnement des travaux de l'équipe grâce à la mise à disposition de cette approche à plus large échelle. Les autres travaux virologiques participent à la reconnaissance de l'unité à l'échelle nationale, mais moins au niveau international.

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

Le très fort engagement de l'équipe en faveur des Pays du Sud par le développement de tests adaptés aux conditions locales représente une interaction sociale et économique qu'il faut impérativement souligner. Deux tests ont été commercialisés par la société Biocentric aboutissant à un programme d'implantation (OPP-era) financé par UNITAID. Un test ARN-VIH-2 a été également développé et sera breveté via l'ANRS. Si ces tests ont essentiellement été développés pour les Pays du Sud, leur utilisation dans les Pays du Nord est envisageable avec un impact économique non négligeable dans un contexte de limitation des ressources.

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

L'ensemble des personnels, depuis les enseignants-chercheurs jusqu'aux techniciens, manifestent leur satisfaction et, pour beaucoup, leur enthousiasme par rapport à l'intérêt du travail au sein de l'unité. En matière de pistes d'amélioration, il convient de signaler l'évolution vers des postes pérennes de personnel sur emploi précaire depuis plusieurs années. De même, le problème des locaux s'est aggravé avec le désamiantage du site historique du laboratoire qui a contraint l'équipe à se replier sur le laboratoire hospitalier. Cette situation n'est pas propice à une extension du potentiel de recherche de l'équipe (accueil de nouveaux doctorants, de post-doctorants, voire de chercheurs confirmés).

Les membres de l'équipe se réunissent plusieurs fois par an pour discuter de l'évolution des différentes thématiques scientifiques de l'Unité. Les ressources mutualisées sont accessibles à tous les membres de l'équipe.



Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'EA est adossée à l'école doctorale N°157 Génétique-Cellule-Immunologie-Infectiologie-Développement « Gc2iD » de l'Université de Paris 5. Huit thèses ont été soutenues au cours de la période évaluée et deux étudiants en thèse (un pédiatre et un infectiologue) sont actuellement en formation. Il existe des réunions bimestrielles pour évaluer le progrès des travaux des étudiants.

La plupart des étudiants qui ont été et sont accueillis dans l'Unité sont des hospitalo-universitaires (cliniciens ou biologistes) qui poursuivent une carrière au sein de l'Université. Il n'existe donc pas de difficultés pour trouver des débouchés aux doctorants. En revanche, le nombre de supports de thèse dévolus à l'unité est relativement restreint.

L'Unité, de par son implication dans le développement de technologies virologiques à destination des Pays du Sud, accueille un grand nombre de stagiaires étrangers (biologistes, techniciens, étudiants) pour les initier ou les perfectionner dans le domaine du suivi immuno-virologique des patients infectés par VIH.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

La restructuration de l'unité est en adéquation avec la logique scientifique développée dans le nouveau projet. La taille de l'équipe a été réduite mais les membres qui sont restés sont garants de la faisabilité du projet scientifique. Le nouveau projet à cinq ans réduit les domaines d'activités du groupe. Les activités liées à la transmission mère-enfant et à la pharmacologie disparaissent.

Le secteur d'activité principale reste la physiopathologie du réservoir VIH, qui est clairement le domaine phare de l'unité, et celui à travers lequel sa réputation internationale s'est construite. Ce projet est particulièrement d'actualité alors que les initiatives se multiplient dans le domaine de la guérison fonctionnelle, voire de l'éradication. Le compartiment génital masculin conserve sa place et son lien avec le(s) réservoir(s) VIH est précisé. Ne pas limiter son étude aux aspects de transmission est certainement adéquat et renforce la cohérence du projet global de l'unité. Il en est de même pour le projet vitamine D où un lien - qui n'existait pas auparavant - avec les aspects virologiques et les réservoirs apparaît, même si sa présentation est un peu succincte.

Les projets ayant trait à la diversité du VIH et à la résistance restent essentiellement des projets de surveillance avec un bénéfice potentiel pour la santé publique. Leur pertinence en termes d'outils de monitoring ne fait aucun doute; en termes d'avancées scientifiques, elle est peut-être moins évidente. Compte tenu des effets de migration humaine (et virale), une interaction plus étroite avec des efforts européens similaires (au-delà de CASCADE) est à encourager.

Le développement de nouveaux tests virologiques pour les Pays du Sud est une émanation logique des travaux plus fondamentaux et doit être encouragé.

Globalement, ce projet a été jugé comme particulièrement innovant et susceptible de répondre à des questions à la fois fondamentales et pratiques sur l'éradication des réservoirs et la « latence » virale. A ce titre, la poursuite des études autour du projet VISCONTI est particulièrement prometteuse, de même que l'essai OPTIPRIM et le projet de vaccin thérapeutique THERAVECTYS.

Comme mentionné précédemment, la réduction de la taille de l'équipe est jugée favorablement car elle aboutit à un recentrage des compétences clinico-biologiques sur le cœur du projet. Malgré le petit nombre d'intervenants, la productivité scientifique démontrée par ces mêmes acteurs au cours du précédent quinquennat garantit leur aptitude à mener à bien le projet, d'autant qu'il s'agit essentiellement de la prolongation et du développement des thématiques antérieures.



4 • Déroulement de la visite

Date de la visite :

Début : Vendredi 23 novembre 2012 à 10h30

Fin : Vendredi 23 novembre 2012 à 18h

Lieu(x) de la visite :

Institution : Laboratoire de Virologie, Hôpital Necker, EA 3620 Université Paris Descartes

Adresse : 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Déroulement ou programme de visite :

10h30-11h	Présentation de l'AERES par le délégué AERES au comité de visite (huis clos)
11h-11h15	Présentation du comité et de l'AERES par le délégué AERES devant l'unité
11h15-13h	Présentation générale de l'unité (bilan et projet) par le directeur et les responsables de projets puis discussion
14h-14h30	Rencontre avec les représentants de la tutelle (Université Paris 5) Auditoire : membres du comité, délégué AERES
14h30-14h45	Rencontre avec les ITA titulaires, ingénieurs CDD Auditoire : membres du comité, délégué AERES, sans les tutelles, ni la direction
14h45-15h	Rencontre avec les doctorants, post-doctorants et/ou CDD « chercheurs » Auditoire : membres du comité, délégué AERES, sans les tutelles, ni la direction
15h-15h30	Rencontre avec les chercheurs et enseignants chercheurs titulaires Auditoire : membres du comité, délégué AERES, sans les tutelles, ni la direction
15h30-15h45	Débriefing Présence : membres du comité, délégué AERES
15h45-16h15	Rencontre avec la direction de l'unité Auditoire : membres du comité, délégué AERES
16h15-18h00	Réunion du comité à huis clos Présence : membres du comité, délégué AERES



5 • Statistiques par domaine : ST au 10/06/2013

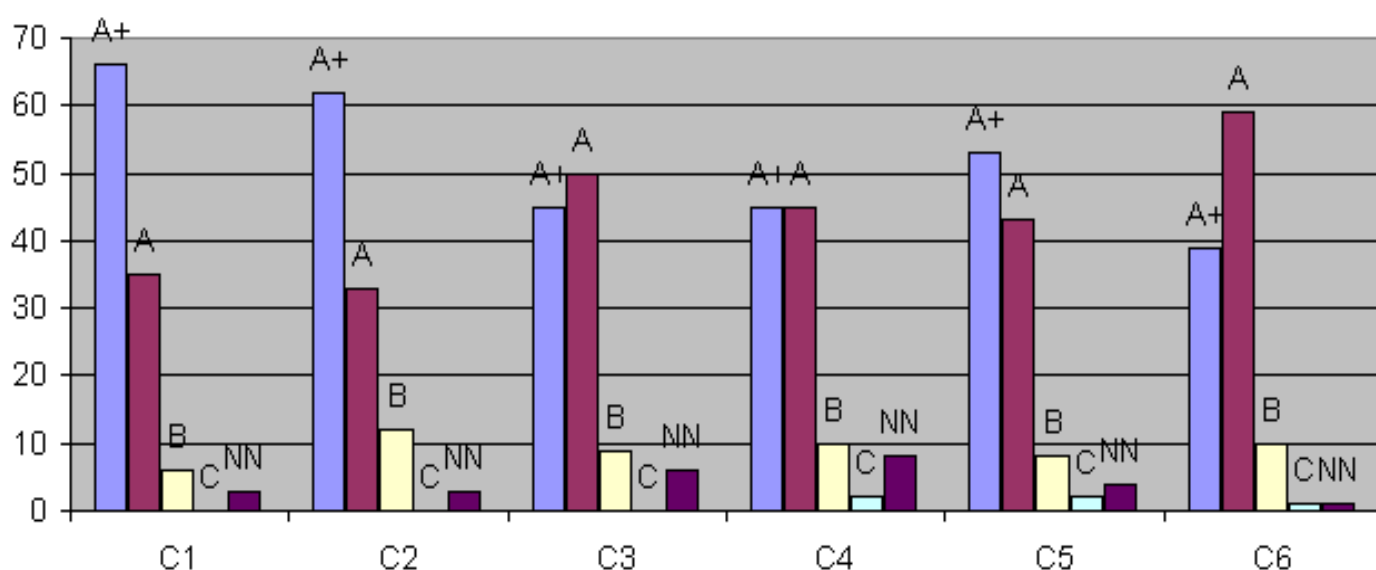
Notes

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	66	62	45	45	53	39
A	35	33	50	45	43	59
B	6	12	9	10	8	10
C	0	0	0	2	2	1
Non Noté	3	3	6	8	4	1

Pourcentages

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	60%	56%	41%	41%	48%	35%
A	32%	30%	45%	41%	39%	54%
B	5%	11%	8%	9%	7%	9%
C	0%	0%	0%	2%	2%	1%
Non Noté	3%	3%	5%	7%	4%	1%

Domaine ST - Répartition des notes par critère





6 • Observations générales des tutelles

Vice Président du Conseil Scientifique

Paris le 26.03.2013

Vos ref : S2PUR140006266 –
Infection à VIH : Réservoirs, Diversité
Génétique et Résistance aux ARV -
0751721N

Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de recherche
Agence d'Évaluation de la Recherche et de
l'Enseignement Supérieur
20, rue Vivienne
75002 PARIS

Monsieur le Directeur

Je vous adresse mes remerciements pour la qualité du rapport d'évaluation fourni à l'issue de la visite du comité d'expertise concernant l'unité « Infection à VIH : Réservoirs, Diversité Génétique et Résistance aux Antirétroviraux »

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

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

Le Vice Président du Conseil Scientifique



Stefano Marullo, DM, DesSci

Volet 2

Les membres de l'EA 3620 ont apprécié l'ensemble du rapport, tant par son contenu que par ses remarques constructives.

Deux réponses peuvent être formulées concernant les points à améliorer et les recommandations :

1 - Les difficultés organisationnelles liées à l'exiguïté des locaux risquent d'être complexes à résoudre tant que des locaux dédiés ne seront pas mis à disposition de l'équipe.

2 – La publication récente de nos travaux dans la revue Plos Pathogens (citée ce dessous et publiée après l'évaluation par l'AERES) montre que le laboratoire arrive à positionner ses publications dans des journaux à impact facteur élevé.

Saez-Cirion, A., Bacchus, C., Hocqueloux, L., Avettand-Fenoel, V., Girault, I., Lecuroux, C., Potard, V., Versmisse, P., Melard, A., Prazuck, T., Descours, B., Guergnon, J., Viard, J. P., Boufassa, F., Lambotte, O., Goujard, C., Meyer, L., Costagliola, D., Venet, A., Pancino, G., Autran, B., Rouzioux, C., ANRS VISCONTI Study Group. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy. ANRS VISCONTI study. 2013. PLoS Pathogens. doi. 10.1371/journal.ppat.1003211

(Plus de 24000 consultations, une semaine après la publication)