



HAL
open science

Virologie de l'hépatite C

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Virologie de l'hépatite C. 2009, Université Paris Descartes. hceres-02032556

HAL Id: hceres-02032556

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032556>

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 report

Research unit :

Hepatitis C Virology

University Paris 5



February 2009



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

Section des Unités de recherche

Evaluation report

Research unit :

Hepatitis C Virology

University Paris 5



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009



Evaluation report



The research unit :

Name of the research unit : Hepatitis C virology

Requested label : EA

N° in case of renewal :

Head of the research unit : Mrs Arielle ROSENBERG

University or school :

University Paris 5

Date of the visit :

January, 21th 2009



Members of the visiting committee



Chairman of the committee :

Mr Philippe ROINGEARD, University Tours

Other committee members :

Mr Philip MEULEMAN, Ghent University, Belgium

Mr Camille SUREAU, INTS, Paris

Mr Christian TRÉPO, University Lyon 1

CNU, CoNRS, CSS INSERM, INRA, INRIA, IRD... representatives :

Mr Jacques IZOPET (CNU)

Observers



AERES scientific representative:

Mr François-Loïc COSSET

University or school representative:

Mr Bruno VARET, University Paris 5



Evaluation report



1 • Short presentation of the research unit

- Number of permanent lab members : 3 including
 - Number of researchers with teaching and hospital duties (PU-PH) : 1
 - Number of researchers with hospital duties (PH) : 2
- Number of HDR : 2
- Number of PhD students currently in the research unit : 2
- Number of PhD students who have obtained their PhD during the past 4 years : 3
- Average length of a PhD during the past 4 years : 3.5
- Number of lab member who have obtained the PEDR : 1
- Number of « publishing » lab members : 1 out of 1

The permanent members of the team are a teacher-researcher-hospital practitioner (head of the team) and two hospital practitioners (involved for about 30% of their time in research : one hepatologist and one virologist).

One of the two hospital practitioners holds an HDR and supervises PhD students. One PhD defended during the last 4 years ; 1 being planned for defense in September 2009.

The two PhD students currently in the team are funded by ANRS. One team member is a beneficiary of PEDR (this is the only possibility, as this grant is exclusive for faculty members).

2 • Preparation and execution of the visit

The preparation and execution of this half-day visit were excellent. The committee first had a short individual meeting with the team leader, before a complete presentation of the recent striking results and research projects by the team leader, in presence of all team members. This presentation generated an interesting discussion with the committee members, who were impressed by the quality of some recent results. Also, a specific project on hepatitis C virus and alcohol was presented by the hospital practitioner HDR. The whole committee had then a meeting with the university representatives before to split into three small groups to (i) visit the laboratory premises with the head of the team (ii) meet separately with the PhD students and technician-students (iii) meet separately with the hospital practitioners involved in the project (unfortunately one of them could not attempt to this meeting and it was then difficult to evaluate his involvement in the project).



3 • Overall appreciation of the activity of the research unit, of its links with local, national and international partners

This application for an « Equipe d'Accueil » (EA) follows the end of the team's contract with INSERM ("Avenir" Team) and no further association with INSERM and the Cochin Institute.

The scientific review at the end of this Avenir contract shows an honorable level of publications, with 31 international publications. Numerous publications are related to the routine virological diagnosis and/or collaborative projects, but several good publications are the results of the team's research project and are related with the proposed project (JBC 2006, J Viral Hepat 2006, J Med Virol 2007, J Med Virol 2008, J Viral Hepat 2009). Although the team leader has an excellent scientific background and keeps a high motivation, the limited size of the team is obviously a critical point which makes questionable its short and middle-term survival. As the team was not able to grow during the Avenir contract, it will probably be more difficult to achieve this goal being an EA.

However, the committee would like to strongly emphasize that some parts of the submitted project are excellent (see next paragraph for more details and advices on its different aspects). The team has recently established a model for HCV propagation in primary cultures of human hepatocytes showing a very high level of viral production. More importantly, the viral particles produced with this model are highly infectious as compared to those produced in hepatoma cell lines. In addition, while the composition of viral particles produced by hepatoma cells differs from serum-derived particles, viral particles produced by primary hepatocytes seem to have the same buoyant density as particles isolated from infected patients. This approach is original and represents a real success over many attempts made by other laboratories around the world, reflecting the determination of this team. This model will be a powerful tool to study the infectious cycle of HCV, still poorly understood, and will be of interest for the HCV research community.

The committee has been informed that the team's localization in its current premises is not assured, as this team is no longer associated with the INSERM and the Cochin Institute. This localization appears however critical for the research program (or any part of it), the access to a Level 3 laboratory facility being essential for its realization.

4 • Specific appreciation team by team and/or project by project

Regarding the structure of the team and its actual difficulties to increase rapidly, the committee feels that too many projects are proposed.

The committee advises to focus on the model of primary hepatocytes infected with HCV (a true originality of the team), rather than trying to use and compare different models, and to address with this model the most relevant questions. These include the ultrastructural and biochemical analyses of the intracellular and extracellular viral particles produced by these cells, which represent a very important goal to achieve in the HCV field. The study of the viral morphogenesis including its investigation with different core mutants and its relationship with host cell factors such as the VLDL is also particularly interesting. The collaboration with a group having already established powerful siRNA against host cell proteins involved in the retroviruses budding appears also very promising to explore the pathways involved in HCV assembly and release.

The project on the aggravation of HCV infection physiopathology by alcohol is interesting but appears more preliminary and difficult to achieve at this time, considering the size and expertise of the team. Also, the screening of antiviral molecules, neutralizing antibodies or inhibiting peptides is a research aim that will be difficult to reach considering the high level of competition in this field.



5 • Appreciation of resources and of the life of the research unit

– Managements :

The head of the team provides a good scientific leadership, with regular lab meetings. The students are well trained and the two members of the team holding a HDR provide a good management of the research projects. The 3 students who have obtained their PhD during the last 4 years ended up to get a research appointment, including two with a post-doctoral position (France, USA), and one hired as an assistant professor / hospital practitioner in another university hospital in Paris.

– Human ressources :

The two members of the team holding an HDR have also teaching and/or hospital duties (outside of Paris for one of them). Despite the quality of their management, their constant efforts to be present in the research laboratory as much as they can, this is a weak point for the efficient development of the research projects. The team would need to be reinforced by permanent members including research scientists, teacher-researchers and engineers/technicians.

– Communication strategy :

The scientific staff members, as well as the non-permanent students, are involved in the communication to the scientific community by participating in national or international meetings.

6 • Recommendations and advice

– Strong points :

The committee emphasizes the determination and the scientific qualities of the team leader. The team has developed an outstanding « know-how » in the infection of primary hepatocytes with HCV, leading to the establishment of an efficient model to study the HCV infectious cycle. Some parts of the project addressed with this model would help to answer important questions regarding the HCV infectious cycle.

– Weak points :

The team leader is isolated and will be in difficulty to carry all the different parts of the project. The structure of the team is definitely too small and this could become a problem at short or middle-time for the students hired in the PhD formation. There are no signs from the institution for a possible strengthening of the team. The team is not assured to keep its actual premises.

– Recommendations :

The committee recommends that this program be carried out, focusing on its most interesting and promising aims. If a relocation of the team occurs, this must guarantee an access to a L3 facility, to avoid jeopardizing the project. Because it appears difficult at this time to strengthen the team with additional human resources from the institution, the committee would recommend to fuse/associate this small team to a larger one. A discussion with a group working in the HCV field should be undertaken. Other possibilities such as an association with a group working on viral morphogenesis with other models such as retroviruses might be also considered.

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

Le Président
Axel KAHN

Paris, le 3 avril 2009

DRED 09/n° 136

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

Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport du comité de visite concernant l'équipe « **Hepatitis C virology** » rattachée à mon établissement.

L'Université Paris Descartes est consciente de la situation de l'équipe "*hepatitis C virology*", de la qualité de sa responsable, de la faiblesse créée par sa très petite taille et de l'importance de ses résultats sur la production de particules virales infectieuses par les hépatocytes humain en culture primaire.

L'Université Paris Descartes étudiera sans tarder avec les intéressés toutes les possibilités de rapprochement avec des équipes de virologie plus importantes, comme recommandé par le comité AERES.

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

Le Président de l'Université



Axel Kahn

Réponse au rapport d'évaluation par l'AERES de l'Equipe : « Virologie de l'hépatite C », Université Paris Descartes (site Cochin)

Par Arielle Rosenberg, responsable de l'équipe

Nous venons de prendre connaissance du rapport d'expertise du comité de visite AERES correspondant à notre demande de labellisation comme Equipe d'Accueil Universitaire, et remercions sincèrement les experts pour leur évaluation sérieuse et, à bien des égards, lucide.

Nous adhérons à la quasi-totalité du constat « diagnostique » formulé sur notre équipe, et ce sur chacun de ses trois principaux aspects : 1) activité scientifique, 2) direction de l'équipe et 3) moyens issus de la structure tutélaire. Nous souhaitons simplement ici apporter quelques commentaires afin d'en faciliter l'éclairage, et y donner les réponses qui sont de notre ressort.

1) Activité scientifique

a) Bilan scientifique

La production scientifique a été jugée bonne (“honorable level of publications”), incluant des publications émanant de collaborations, mais aussi de l'activité scientifique propre à l'équipe (“several good publications are the results of the team's research project”).

Nous aimerions ajouter ici que plusieurs publications de niveau supérieur peuvent être raisonnablement attendues en 2009, incluant notamment notre manuscrit décrivant l'établissement d'un modèle de propagation du VHC en culture primaire d'hépatocytes humains. Ces travaux viennent d'ailleurs d'être accueillis avec ferveur par la communauté internationale lors de communications orales dans des congrès majeurs (AASLD, ISVHLD), et cette prédiction ne sera certainement pas démentie par les membres du comité de visite (“who were impressed by the quality of some recent results”). De plus, deux manuscrits issus de projets collaboratifs sont actuellement en révision dans des journaux de facteur d'impact supérieur à 10 (*J. Exp. Med. et Hepatology*).

b) Projet scientifique

Le comité de visite souligne avec force l'originalité et l'excellence d'une grande partie du programme de recherche que nous avons proposé. Suivant sa recommandation, nous avons à cœur de nous focaliser sur les projets fondés sur le nouveau modèle expérimental que nous avons développé, dont les experts soulignent la compétitivité internationale (“represents a real success over many attempts made by other laboratories around the world”), l'attractivité (“a powerful tool (...) of interest for the HCV research community”) et la pertinence (“would help answer important questions regarding the infectious cycle of HCV, still poorly understood”).

Finalement, la seule critique d'ordre scientifique dans le rapport de l'AERES porte sur le trop grand nombre de projets proposés en regard de la petite taille de l'équipe, et nous en convenons bien volontiers. De fait, les applications thérapeutiques n'ont été présentées que sous forme de perspectives. Il n'a jamais été dans notre intention de nous lancer dans le criblage (“screening”) de molécules quelles qu'elles soient ; nous disons simplement que notre modèle est disponible à l'étape pré-clinique pour la validation ultime *in vitro*, dans un contexte hautement pertinent, de drogues déjà sélectionnées. Le projet concernant les anticorps neutralisants n'a pas reçu de subvention, et a de fait été complètement abandonné. En revanche, le projet concernant la co-morbidité infection par le VHC/alcool (“interesting but

preliminary and difficult to achieve at this time”), qui aurait sans doute mérité d’être explicité plus clairement lors de la visite, a été soutenu par plusieurs contrats de recherche à l’occasion de divers appels d’offres (ANRS, IREB, partenariat sur PNR alcool). Une collaboration avec des spécialistes en alcoologie (UMRS-747) renforce maintenant ce projet en lui apportant l’expertise complémentaire nécessaire à sa réussite.

2) Direction de l’équipe

a) Management

Nous notons avec plaisir qu’après discussion séparée avec les étudiants en thèse, techniciens en formation et PH, le comité de visite souligne la qualité de la direction d’équipe (“The committee emphasizes the determination and the scientific qualities of the team leader” ; “the head of the team provides a good scientific leadership, with regular lab meetings”).

Hormis la constatation objective que les étudiants sont financés, aucun commentaire particulier n’est fait sur la capacité à lever des fonds. Aussi nous paraît-il important de souligner que les statutaires de l’équipe ont toujours su obtenir des contrats (INSERM, ANRS, privé) lui permettant de faire vivre ses projets de manière autonome financièrement, et dont certains courent jusqu’à la fin 2010.

b) Direction de thèses

En dépit des activités hospitalières des deux directeurs de thèses de l’équipe, le comité de visite reconnaît clairement leur investissement dans la conduite des travaux des étudiants (“provide a good management of the research projects”) et leur formation (“the students are well trained”). L’occasion est donnée aux étudiants de présenter eux-mêmes leurs résultats dans des congrès nationaux et internationaux.

De fait, une de nos plus grandes fiertés est la réussite de nos étudiants. Les trois étudiants qui ont déjà obtenu leur diplôme de doctorat au cours des années précédentes n’ont manifestement pas pâti de la petite taille de notre équipe : non seulement ils ont soutenu leur thèse dans de bonnes conditions, avec des publications internationales en premier auteur, mais surtout ils ont pu poursuivre leur carrière dans la recherche (avec même pour l’une un poste de MCU-PH), comme souligné dans le rapport. Ce bilan en lui-même suffit à dissiper toute inquiétude éventuelle concernant la formation et le destin des étudiants dès lors que notre équipe serait maintenue. Ajoutons encore qu’un doctorant devrait pouvoir soutenir sa thèse d’ici la fin de l’année avec trois publications, et qu’une étudiante ayant débuté son doctorat à la rentrée peut déjà s’enorgueillir de compter un article accepté en tant que deuxième auteur.

3) Moyens issus de la structure tutélaire

a) Tutelle

En le mentionnant à deux reprises dans le rapport, le comité de visite semble déplorer que notre équipe ne soit plus présentée sous la tutelle de l’INSERM et de l’Institut Cochin.

Nous sommes au regret de devoir confirmer que lors du changement de direction de l’Institut Cochin en 2008, notre équipe a soudainement été exclue de son projet de récréation au 1-1-2010, et ce à l’encontre d’un engagement écrit pris par le Conseil de Direction de l’Institut trois mois plus tôt. Nous avons proposé de composer une équipe avec l’autre groupe de l’Institut Cochin travaillant dans le domaine de l’hépatite C (Stanislas Pol), pensant qu’il pourrait être intéressé par notre modèle de culture du VHC en hépatocytes primaires. Mais notre proposition fut déclinée de manière péremptoire et irrévocable.

Cependant, notre équipe pourrait tout à fait poursuivre l'activité de recherche qu'elle a engagée dans le cadre d'une labellisation sous forme d'Equipe d'Accueil s'il ne se posait la question cruciale de sa localisation physique ("This localization appears however critical for the research program (or any part of it)" ; voir plus loin).

b) Ressources humaines

Le comité de visite ne peut que constater la petite taille de notre équipe, comme nous l'avions fait nous-mêmes dans l'auto-évaluation de nos points faibles. A l'Institut Cochin, elle n'a jamais bénéficié de personnel technique, ni de l'INSERM dans le cadre de sa labellisation Avenir, ni de l'Université qui m'emploie. Le rapport souligne à juste titre à la fois la nécessité de lui affecter des personnels statutaires ("The team would need to be reinforced by permanent members including research scientists, teacher-researchers and engineer/technicians") et l'absence totale de soutien de la tutelle en ce sens ("There are no signs from the institution for a possible strengthening of the team").

Si notre équipe s'est tout de même étoffée depuis que je l'ai fondée avec à mes côtés une première étudiante, nous avons indiqué qu'une de nos priorités serait de recruter encore un ou deux statutaires lors du prochain quadriennal. Considérant l'attractivité scientifique liée à nos récents développements, cela n'aurait pas été unimaginable dès lors que nous aurions obtenu une labellisation. Il reste que les collaborations de grande qualité que nous avons su engager à l'échelle nationale et internationale, et qui se sont encore étendues et consolidées sur le plan pratique depuis la présentation de notre projet, élargissent d'ores et déjà le potentiel humain de notre petite équipe, et lui apportent les expertises complémentaires nécessaires à ses ambitions.

b) Locaux

Le comité de visite exprime les plus vives inquiétudes concernant la mise à disposition de locaux pour notre équipe ("The committee has been informed that the team's localization in its current premises is not assured"). Jusqu'à présent, nous avons pu utiliser pour notre recherche une petite pièce de laboratoire, et avons accès à un L3 disposant d'une ultracentrifugeuse. Cette configuration rendait possible les analyses des particules virales que les experts considèrent comme un projet prioritaire, d'où leur recommandation : "If a relocation of the team occurs, this must guarantee an access to a L3 facility, to avoid jeopardizing the project".

A l'occasion de cette évaluation, je ne peux que reconnaître avec les membres du comité de visite que j'ai porté cette équipe à bout de bras, composant sans cesse pour tirer le meilleur des quelques moyens disponibles — pour l'essentiel une affectation et une surface minimale de locaux. Parce que cette détermination soulignée à plusieurs reprises dans le rapport porte maintenant ses fruits, j'étais prête à persévérer ainsi, c'est-à-dire en continuant d'oublier toute perspective de promotion personnelle et fût-ce sans moyens humains accordés par les tutelles. Mais si à toutes les autres questions du comité nous pouvons certes tenter d'apporter des réponses, à la question des locaux, en revanche, nous n'avons pas le pouvoir de lever les incertitudes entretenues par la structure qui avait pourtant décidé de présenter notre équipe à l'évaluation par l'AERES (après une première expertise favorable diligentée par le Conseil Scientifique de l'Université).

Au terme de ce bilan, qui souligne clairement le fossé entre d'une part les qualités de l'activité scientifique et de la direction d'équipe et d'autre part l'absence flagrante de moyens issus de la structure tutélaire, le comité de visite suggère d'associer notre petite équipe à un groupe travaillant soit dans le domaine de l'hépatite C, soit sur la morphogénèse virale dans d'autres modèles tels que les rétrovirus, afin de former une plus grande entité.

Cette proposition vise manifestement à préserver la recommandation principale du comité de visite qui est le maintien coûte que coûte de notre activité de recherche (“The committee recommends that this program be carried out”) en dépit de l’abandon de la structure tutélaire (“**Because** it appears difficult at this time to strengthen the team with additional human resources from the institution”). Un tel regroupement pourrait être un objectif à atteindre au cours du prochain quadriennal si et seulement si :

a) il devient possible :

Les seuls groupes de l’Université Paris Descartes travaillant soit dans le domaine de l’hépatite C, soit sur la morphogénèse virale dans d’autres modèles tels que les rétrovirus, sont localisés au sein de l’Institut Cochin, dont, comme rappelé plus haut, notre équipe a été brutalement exclue, et ce malgré notre proposition de présenter justement une telle association.

Et b) il répond à sa finalité première :

Bien que le regroupement en grandes unités soit à la mode, il n’en demeure pas moins que l’unité fonctionnelle dans laquelle se réalise concrètement la recherche sur une thématique donnée reste l’équipe d’environ 4 à 8 personnes. L’expérience prouve que les collages artificiels sur le plan scientifique et/ou improbables sur le plan humain sont du reste souvent rejetés lors des évaluations. Les montages ne sont viables que s’ils garantissent l’octroi de moyens à chacune des équipes partenaires, ce pourquoi d’ailleurs les équipes déjà étoffées ne sont pas enclines à accueillir en leur sein un autre groupe. En l’occurrence, l’association de notre équipe ne résoudrait pas *de facto* le problème des moyens en locaux et personnels dévolus à notre programme de recherche, dont le comité de visite se préoccupe justement d’assurer spécifiquement la continuation. C’est aussi dans cet esprit que la visibilité de notre équipe devrait impérativement être préservée dans un tel regroupement, pas seulement parce qu’il serait injuste de la réduire eu égard à ses accomplissements, mais surtout parce que cela est nécessaire au maintien de son autonomie financière, à l’engagement de partenariats, et finalement à la pérennité de sa thématique propre.

Ainsi, bien que jeune et de taille très modeste, notre équipe est parvenue à former des étudiants en préservant toutes leurs chances pour l’avenir, à développer un modèle concurrentiel dans un domaine d’importance biomédicale majeure et à se distinguer dans la communauté scientifique internationale par une expertise spécifique (“The team has developed an outstanding « know-how »”). C’est sur cette base qu’est construit notre projet pour le prochain quadriennal, et pour lequel des collaborations ont été engagées et des fonds déjà réunis. Nous ne pouvons malheureusement que partager la désespérance du comité de visite vis-à-vis du manque d’appui tutélaire, et constater que, dans les conditions actuelles et les délais impartis, ses recommandations ne pourront aboutir à une solution raisonnable, condamnant dès lors notre équipe à disparaître corps et biens au moment précis de récolter les fruits de ses investissements.

Fait à Paris, le 1-4-2009


Arielle Rosenberg
MCU-PH Virologie, Université Paris Descartes (site Cochin)