



HAL
open science

VIM - Virologie et immunologie moléculaires

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. VIM - Virologie et immunologie moléculaires. 2009, Institut national de la recherche agronomique - INRA. hceres-02032923

HAL Id: hceres-02032923

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032923v1>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Virologie et Immunologie Moléculaires

de l'Institut National

de la Recherche Agronomique



Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Virologie et Immunologie Moléculaires

de l'Institut National

de la Recherche Agronomique



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009



Rapport d'évaluation



L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Unité de Virologie et Immunologie Moléculaires

Label demandé : Unité propre INRA

N° si renouvellement : UR 892

Nom du directeur : M. Bernard DELMAS

Organisme de rattachement :

Institut National de Recherche Agronomique

Date de la visite :

28 Janvier 2009



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Noël TORDO, UBIVE, Institut Pasteur, Lyon et Paris, France

Experts :

Mme Johanna CHLUBA, Université de Bourgogne, Dijon, France

M. Alain BRISSON, Université de Bordeaux, France

M. Christophe CULLIN, IBGC, Bordeaux, France

M. Denis GERLIER, Université Lyon 1, France

M. Bernard LABEDAN, IGM, Université Paris 11, Orsay, France

M. François PENIN, Université Lyon 1, France

M. Artur SUMMERFIELD, IVI, Mittelhäsern, Suisse

M. Alain Van Der PLASSCHEN, Université de Liège, Belgique

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

Aucun représentant des CSS de l'INRA ne pouvait être présent le jour de la visite.

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. François-Loïc COSSET, Lyon, France

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

M. Thierry PINEAU, INRA



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

Cette unité est constituée de 94 personnes dont:

- 24 chercheurs permanents: dont 21 INRA (9 DR ; 12 CR), 2 INSERM (CR1) et 1 CR1 CNRS (équipe P1)
- 18 chercheurs non permanents dont 1 chercheur invité (Package INRA)
- 8 post-doctorants
- 9 doctorants
- 8 ingénieurs INRA
- 22 techniciens INRA
- 5 administratifs INRA (pour 4,1 ETP)

Les doctorants et post-doctorants sont d'origine française ou étrangère (Pakistan, Liban, Hollande). Les doctorants sont majoritairement inscrits à l'Université Versailles-St-Quentin.

On compte 14 HDR parmi les 24 chercheurs permanents. Le ratio Thèse/HRD de 9/14 est très favorable et présume d'un excellent potentiel d'encadrement. Phénomène classique, certains chercheurs montrent plus de dynamisme que d'autres à encadrer des thèses.

Au cours du dernier quadriennal, 16 Thèses (dont 5 encadrées partiellement par un chercheur de l'unité) ont été soutenues. Neuf sont en cours (dont 1 en encadrement partiel). La durée des Thèses a été de 3 à 4 ans, il n'y a pas eu d'abandon, tous les thésards étaient financés (bourses du Ministère, bourses INRA, autres).

Tous les chercheurs statutaires de l'unité sont publiants: 24 sur 24.



2 • Déroulement de l'évaluation

Les membres du comité se sont rencontrés le soir précédant l'évaluation. L'initiative était bienvenue puisque cette première rencontre a permis de préparer efficacement la journée « chargée » du lendemain qui s'est déroulée selon le plan suivant.

Time	Duration	Item		
9h	30 min.	Welcome		
9h30-9h45	15 min.	Door-closed meeting : Committee members + AERES representative		
9h45-10h15	30 min.	Door-closed meeting : Committee members + AERES representative + Unit Director		
10h15-10h45	30 min.	Presentation by the director: past activity and projects of the Unit		
10h45-11h00	15 min.	Coffee break		
11h00-13h00	2 hours	Three meetings at the same time Presentation by team leaders of past activity and projects (each presentation will include at least 10 min. of questions):		
		Theme I : "Molecular virology "	Theme II : "Immunovirology"	Theme III : "Prions"
		(45 min) Team: "Molecular virology of fishes"	(45 min) Team: "Immunobiology of viral respiratory diseases"	(60 min) Team: "Physicochemistry of prions"
		(45 min) Team: "Influenza"	(30 min) Team: "Virus, Immunity and Signaling"	(60 min) Team: "Prion infection"
		(30 min) Team: "Molecular biology of paramyxovirus"	(45 min) Team: "Fish infection and Immunity"	
13h00-14h15		Lunch		
		Three meetings at the same time		
14h15-14h45	30 min	Meeting with engineers, technicians and administrative assistants	Meeting with researchers with permanent position	Meeting with PhD students and postdoctoral fellows
14h45-15h15	30 min	Door-closed meeting : Committee members, AERES, INRA representative		
15h15-15h30	15 min	Coffee break		
15h30-17h30	2 hours	Door-closed meeting : Committee members and AERES representative		
17h30		Departure		

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

Cette unité est une unité-phare du Département de Santé Animale (DSA) de l'INRA. De ce contexte, elle jouit d'un potentiel scientifique et de plateaux techniques privilégiés au sein du DSA. En retour il lui est demandé de garder de la flexibilité et de la réactivité pour s'adapter aux demandes spécifiques de recherche « finalisée » de sa tutelle en cas de crise sanitaire majeure ou de défi sociétal. Ainsi, au cours des 10-15 dernières années, certains chercheurs de l'unité ont dû abandonner le pathogène sur lequel ils avaient établi leurs réputations pour s'engager dans de nouveaux axes de recherches. C'est ainsi que les coronavirus, dont la pression sur la santé animale avait diminué, furent abandonnés au profit des prions. De la même manière, dans le quadriennal qui nous intéresse, la recherche sur les birnavirus a été fortement diminuée pour laisser émerger une nouvelle thématique capitale pour la santé aviaire et humaine, l'étude des Orthomyxovirus et notamment le virus Influenza. Cette mutation a d'ailleurs concerné d'autres équipes comme celle travaillant sur les virus de poissons qui a entrepris d'étudier en parallèle un orthomyxovirus de poisson (ISAV). Cette équipe a d'ailleurs



aussi « réagi » à la crise du Chikungunya à la Réunion en recherchant un réservoir potentiel du virus dans la faune sauvage, en collaboration avec des épidémiologistes du DSA.

L'Unité est spécialisée dans l'étude des pathologies provoquées par les virus animaux et les prions. Elle les aborde tant sous l'angle du virus (relations structure/fonction des éléments viraux, facteurs de virulence, échappement aux défenses de l'hôte) que sous celui de l'hôte (pathogénicité, réponse immunitaire innée ou acquise, susceptibilité ou résistance, barrière d'espèce, etc.). Sur ce mode de fonctionnement, 8 équipes étudient les interactions entre les virus/prions et leurs hôtes poissons, oiseaux, bovins, ovins, porcins, etc. Dans plusieurs de ces domaines, notamment en virologie/immunologie des poissons, en études des encéphalites spongiformes transmissibles ou des effecteurs immunitaires des espèces cibles (cellules dendritiques de ruminants), les équipes de l'unité occupent clairement une position de leader au niveau national et sont bien reconnues au niveau international comme le montrent les collaborations qu'elles ont noué (programmes ANR, EU, autres). Pour d'autres équipes, comme l'équipe V2 qui vient de s'engager sur le domaine très concurrentiel de la grippe, le quadriennal lui a déjà permis de trouver des portes d'entrée peu explorées dans cette thématique compétitive à partir desquelles elle va pouvoir exprimer son potentiel.

Le rayonnement national de l'unité passe aussi par l'animation de réseaux comme le « réseau français d'immunologie des animaux domestiques » ou la gestion du « Fonds DGAL Influenza Aviaire ». A l'international, outre les collaborations propres des équipes (voir ci-dessous) on peut noter l'organisation régulière de congrès internationaux, ainsi que l'hébergement du périodique « Veterinary Research » qui est devenu en quelques années le n°1 des revues vétérinaires avec un IF > 4.

L'unité dispose de plateaux techniques importants soit en propre (biophysique, transcriptome) soit présents sur le site de Jouy-en-Josas. Dans le cadre de sa restructuration thématique, une demande de rénovation d'un laboratoire de biosécurité P3 (travaux sur les prions) et une autre de construction d'un laboratoire P3+ (travaux sur l'Influenza aviaire) ont été faites. En outre l'unité souhaite développer d'autres plateformes, notamment une plateforme d'expression de protéines recombinantes. Concernant les analyses structurales plus poussées telles que la microscopie électronique ou la cristallisation, elles sont réalisées et continueront de se faire en collaboration avec des équipes/unités expertes du campus Saclay (UMR CNRS-INRA VMS de Gif-Sur-Yvette, Ecole Polytechnique) ou d'Ile de France (Unité de Virologie Structurale de l'Institut Pasteur). Des interactions encore à intensifier se développent toutefois avec le pôle-Est de virologie où l'INRA investit aussi en Ile de France, l'UMR Virologie (INRA-AFSSA-ENV Alfort).

De par la qualité de l'environnement scientifique et des équipements l'unité est attractive pour les Chercheurs, les stagiaires Post-Doctoraux et les Doctorants. En revanche, elle a perdu deux enseignants chercheurs durant le quadriennal ce qui rend moins facile les interactions avec l'Université (Masters, ED...).

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

L'unité se subdivise en 8 équipes scientifiques qui se répartissent en trois thèmes :

- le premier s'intéresse plus spécifiquement au virus lui-même et comprend trois équipes ciblées respectivement sur (V1) les paramyxovirus, (V2) le virus influenza et (V3) les virus de poissons ;
- le second est plutôt concerné par la réponse de l'hôte qui se décline en trois équipes intéressées par (H1) l'immunobiologie des viroses respiratoires, (H2) l'immunité innée et la signalisation en réponse aux herpesvirus, (H3) l'immunité des poissons ;
- le troisième est consacré aux prions et comprend deux équipes dont l'une est une jeune équipe (P1) étudiant la physico-chimie des prions et l'autre (P2) est plus concernée par les paramètres physiologiques de l'infection

Equipe V1 : Biologie Moléculaire des Paramyxovirus

La thématique de l'équipe consiste en une analyse structurale des protéines du complexe de réplication du virus respiratoire syncytial et leur exploitation en vaccinologie et « drug-design ». L'équipe s'est notamment illustrée par la purification d'anneaux de 10-11 nucléoprotéines encapsidant un ARN actuellement en phase de



cristallisation. L'utilisation de ces anneaux (1) en vaccination anti-RSV ; (2) comme plateforme pour présenter des épitopes/antigènes étrangers ; (3) comme cibles pour la recherche de molécules antivirales ; est en cours. En outre, les autres protéines du complexe de replication sont étudiées (phosphoprotéine P, protéine M2-1, polymérase L), l'étude structurale de cette dernière, secteur très compétitif, étant présentée comme un des objectifs du prochain quadriennal.

Points forts :

Très bonne biochimie des protéines virales nucléoprotéine, phosphoprotéine et M2-1 et de leurs interactions qui devraient permettre prochainement la résolution de plusieurs structures originales.

Collaborations pertinentes avec deux équipes de structuralistes pour la cristallogénèse et l'analyse RMN dont l'une est sur le campus voisin de Gif-sur-Yvette.

Exploitation judicieuse et originale des préparations de nucléocapsides pures à visée vaccinale en collaboration avec l'équipe H1 de l'unité.

Très bonne valorisation socio-économique des travaux cognitifs.

Points faibles :

Un nombre de publication modeste dans des journaux à facteurs d'impact moyens lié en partie à la très petite taille de l'équipe (un recrutement en CR2 est néanmoins acquis pour 2009).

Encore trop faible lisibilité internationale.

Recommandations:

La contrepartie fonctionnelle des observations biochimiques et structurales est un enjeu majeur pour la valorisation des travaux. Les limitations inhérentes à la technique de génétique inverse avec expression d'un gène rapporteur à partir d'un « minigénome » devront être surmontées.

La montée en puissance de l'équipe avec le recrutement d'un CR2 en 2009 devra être l'occasion de renforcer la visibilité internationale de l'équipe avec des publications dans des journaux de premier plan.

La poursuite de la collaboration avec l'équipe H1 doit être encouragée.

Nom de l'équipe : Biologie Moléculaire des Paramyxovirus (V1)

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	B	B	A

Equipe V2 : Virus Influenza

En réponse à une demande de la tutelle INRA pour mieux saisir les problèmes sociétaux actuels concernant le virus de la grippe, cette équipe a consenti un double effort : (1) abandonner sa thématique antérieure sur les (pico)birnavirus sur laquelle elle était reconnue au plan international (voir la liste des publications des 4 dernières années, notamment un Cell en 2005) ; (2) en parallèle, se restructurer sur la thématique Influenza à partir de 2006. Ainsi, une jeune chercheuse (35 ans) a rejoint l'équipe par mobilité interne pour étudier le rôle des protéases cellulaires et des « proteases activated receptors PAR » dans la multiplication et la pathogénicité des virus Influenza. Ceci a permis la publication du premier article original de l'équipe sur la thématique influenza (rôle de l'Annexine 2 comme facteur de virulence ; J Virol 2008). Deux autres jeunes chercheurs (32 et 34 ans) prometteurs et complémentaires ont été recrutés comme CR1. Ils étudient la protéine virale PB1-F2 nouvellement identifiée, sous le triple aspect structure/fonction, réponse cellulaire induite et déterminisme de



la virulence associée (disposition d'un outil de génétique inverse, transcriptome). De plus, la caractérisation par microscopie des déterminants de l'assemblage des particules virales et des complexes de fusion impliquant la protéine HA (ANR MIME) est poursuivie en collaboration avec les microscopistes de l'UMR VMS de Gif-sur-Yvette. Dans le futur, l'un des jeunes chercheurs propose de créer une jeune équipe INRA autour de ses thématiques protéases cellulaires / PAR / Annexine 2.

Points forts :

L'équipe a montré une forte réactivité et une capacité d'adaptation au nouveau sujet, tout en poursuivant la valorisation du précédent (Birnavirus). L'équipe a réussi à ce jour ce changement thématique sans impact majeur sur sa productivité.

Les sujets sont innovants et importants en termes de santé humaine et aviaire. Les projets autour PB1-F2 constituent indéniablement une porte d'entrée originale pour se faire identifier dans la thématique Influenza très compétitive.

Le noyau dynamique et complémentaire constitué par deux jeunes chercheurs autour de PB1-F2 est prometteur.

Points Faibles :

La demande de jeune équipe émanant de l'un des 3 jeunes chercheurs apparaît prématurée car elle pourrait porter préjudice à l'équipe encore en phase de transition thématique et un temps de maturation supplémentaire serait certainement bénéfique à l'intéressé.

Recommandations :

Soutenir cette équipe de jeunes chercheurs dynamiques qui devra également trouver des financements complémentaires.

L'équipe devrait logiquement profiter de son expertise en santé animale pour aborder le modèle Influenza chez l'hôte aviaire (en collaboration avec des généticiens du poulet ?), modèle a priori plus pertinent que le modèle murin en interface avec les études chez l'humain.

Nom de l'équipe : Virus Influenza (V2)

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

Equipe V3 : Virologie Moléculaire des Poissons

Cette équipe a bénéficié d'un recrutement CR2 récent en biologie moléculaire. Le point fort est le développement d'outils de génétique inverse des virus de poissons qu'elle décline sur plusieurs modèles viraux : le vNHI (brevet) est le modèle phare utilisé comme vecteur de gènes qui sert désormais de plateforme à plusieurs applications, notamment vaccinales mais aussi fondamentales, comme la mise en évidence des sites d'infection primaires du virus chez la truite. Un ADNc infectieux de l'alphavirus de la maladie du sommeil (VMS) a aussi été construit et des anticorps monoclonaux produits pour le diagnostic. L'équipe est réactive et capable de répondre aux urgences du moment, présentant en ce sens pleinement la caractéristique « finalisée » de l'INRA. D'une part, elle s'est investie à sa façon dans l'effort global de l'unité sur les orthomyxovirus à travers l'étude du virus de la maladie infectieuse du saumon ISAV pour lequel elle a mis au point des outils et de modèles expérimentaux en vue de développer la génétique inverse de ce virus. D'autre part, elle a répondu à la crise nationale du Chikungunya à la Réunion (2005, projet ANR) en analysant des prélèvements de la faune sauvage locale, ce qui a permis d'exclure à ce jour l'existence d'un tel réservoir animal pour ce virus et de



constituer une collection potentiellement très utile d'échantillons/sérum. Une spécificité de l'équipe est le maintien d'une connexion forte avec la filière et les industriels du secteur (soutien financier d'Intervet). Les projets proposés pour le prochain quadriennal sont dans la lignée des précédents, multiples et ambitieux, centrés sur la pathogenèse chez le poisson (sites d'entrée, rôle de la protéine NV) mais avec une ouverture vers des applications chez l'homme (utilisation du vNHI comme plateforme vaccinale « universelle ») ou le développement de modèles de pathologies humaines (VMS comme modèle des lésions musculaires).

Points forts :

Sait rester à la limite entre le fondamental et l'application ce qui permet la recherche de financements alternatifs (plusieurs brevets)

Sait tirer profit des installations piscicoles de Jouy-en-Josas, bien intégrée dans la filière et connectée aux industriels du secteur (Intervet).

Réactivité face aux problèmes de santé du moment (valence « finalisée » INRA).

Bonne dynamique du recrutement, des axes de recherche nouveaux sont apparus à l'oral (réponse immune innée antivirale chez la truite) non présentés à l'écrit.

Points Faibles :

Les publications sont bonnes mais peuvent encore être améliorées en nombre et facteur d'impact.

Attention à la dispersion sur les multiples sollicitations autour de la plateforme vNIH. Choisir des antigènes d'intérêt sur des critères les plus pertinents et s'y tenir (changement de modèles entre le document écrit et la présentation orale).

Recommandations :

Bien cadrer les programmes, les adapter aux forces disponibles.

Poursuivre le développement des interactions et de la complémentarité avec la partie « interaction virus-hôte » de l'équipe H3.

Nom de l'équipe : Virologie Moléculaire des Poissons (V3)

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

Equipe H1 : Immunobiologie des Virus Respiratoires

La caractéristique de cette équipe depuis plusieurs années est de s'intéresser à l'immunologie fondamentale et appliquée des espèces animales domestiques cibles des infections virales. Ils ont notamment étudié (1) la biologie des cellules dendritiques et leurs interactions avec les virus et les vaccins ; (2) l'immunopathogenèse du virus respiratoire syncytial chez les nouveau-nés ; (3) l'utilisation des nanoparticules de nucléoprotéine RSV comme plateformes vaccinales en collaboration avec l'équipe V1 (brevets). La gamme des virus étudiés s'étend du virus Bluetongue, aux virus respiratoires syncytial humain et bovin ainsi qu'au virus de l'Influenza A. Les programmes proposés pour le prochain quadriennal s'inscrivent dans la continuité des programmes construits et sur les mêmes modèles : biologie des cellules dendritiques des tissus (lymphatiques, peau) ; les infections respiratoires du nouveau-né (souriceau, agneau, veau) ; vaccins contre les virus respiratoires (RSV, Influenza). La recherche fondamentale et appliquée proposée est pertinente, audacieuse et technologique, avec un bon potentiel d'applications multiples à l'échelle socio-économique.



Points forts :

Le fait de se centrer sur les paramètres immunologiques des espèces animales cibles des infections, sans être rebuté par la difficulté des modèles. En particulier, le système de canulation de la lymphe permettant d'étudier les cellules dendritiques dans le contexte même de l'infection ou de la vaccination chez le mouton, le porc est unique et de toute première qualité pour produire une recherche à fort impact en immunologie/vaccinologie/santé vétérinaire ou humaine.

L'équipe est bien managée, étoffée et expérimentée (1 DREX, 2 DR2, des CR prometteurs), la liste des publications, communications, brevets est excellente. Le nombre de Masters/Thèses encadrés est également soutenu.

L'équipe collabore bien au niveau international, national et est bien intégrée au sein de l'unité où elle interagit beaucoup avec les autres, notamment de virologie (V1, V2...). Ces collaborations tendent à s'intensifier.

Points faibles :

Les programmes sont ambitieux et réclament des financements adaptés. Certains financements ANR ou EU sont en fin de course.

Recommandations:

Les scientifiques seniors de l'équipe devraient contribuer à rechercher des financements additionnels.

Les interactions avec les équipes de virologie (V1 et V2) devraient être maintenues et amplifiées, notamment sur la thématique Influenza.

En comparaison des autres larges équipes de l'unité, l'équipe pourrait être renforcée par un technicien/ingénieur supplémentaire.

Les étudiants devraient présenter plus fréquemment leurs résultats en anglais au cours des réunions de laboratoire (recommandation générale reprise pour l'ensemble de l'unité)

Nom de l'équipe : Immunobiologie des Virus Respiratoires (H1)

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

Equipe H2 : Virus, Immunité innée et signalisation

La thématique principale est l'étude des interactions hôte-pathogène dans le contexte de modèles d'infection in vitro par l'herpèsvirus de la maladie d'Aujeszky dont l'équipe maîtrise la génétique inverse. Divers modèles cellulaires ont été développés dont les cellules dendritiques immatures différenciées in vitro. A l'aide notamment d'une approche transcriptomique globale (viral et cellulaire conjointement), cette équipe étudie les effets d'up/down régulation induits par l'infection virale, ce qui l'a notamment conduite à étudier le rôle de la voie des MAP kinases ERK1/2 dans la réplication virale. A cette fin, l'équipe a acquis la maîtrise des microarrays. Par ailleurs, elle contribue également à deux autres projets collaboratifs, l'un visant au développement de nouvelles approches vaccinales basées sur l'utilisation de bactéries lactiques, l'autre axé sur la sécurité alimentaire (PathogenCombat) dans lequel le responsable d'équipe est impliqué au plan managérial. Pour les années à venir, l'équipe propose de développer au sein de l'unité un pôle de « biologie des systèmes et réponse de l'hôte à l'infection virale » basé sur la transcriptomique.



Points forts :

La production scientifique personnelle du chef d'équipe est bonne, mais surtout collaborative.

Grâce aux nombreux virus recombinants produits par des laboratoires internationaux, l'équipe pourrait poursuivre la thématique sur le virus de la maladie d'Aujeszky qui est fondamentalement très intéressante mais...

Points faibles :

... il est de la responsabilité de l'INRA d'évaluer si cette thématique principale reste un modèle fondamental sur lequel il faut continuer d'investir attendu que cette maladie est en cours d'éradication.

On peut regretter un manque de collaboration entre cette équipe et les autres de l'unité VIM, comme par exemple pour l'étude de l'effet de l'infection des DC (dont l'équipe H1 est grande spécialiste) par le virus de la maladie d'Aujeszky. De même, une collaboration avec les équipes sur l'aspect transcriptome paraît aller de soi.

Enfin, point majeur, la taille de l'équipe est très limitée ce qui la fragilise.

Recommandations :

Fusionner l'équipe H2 avec une autre équipe possédant une taille critique suffisante et capable d'intégrer et de valoriser les compétences apportées (transcriptome, génétique inverse) autour de ses propres thématiques. Ceci permettrait de favoriser des interactions synergiques. Les développements de ressources en transcriptome / génétique inverse Influenza /poulet de l'équipe V2 pourrait être une piste. Le renforcement de l'équipe V1 autour de la génétique inverse du RSV pourrait en être une autre, bien que, dans ce cas, l'utilité de la compétence transcriptome soit moins évidente a priori. D'autres possibilités sont envisageables avec l'équipe H1 sur les cellules dendritiques.

Nom de l'équipe : Virus, Immunité innée et signalisation (H2)

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

Equipe H3 : Infection et Immunité des Poissons

Cette équipe regroupe actuellement deux grandes thématiques complémentaires : (i) la génomique des interactions virus-hôte, (ii) la génomique des Flavobactéries. Il faut souligner le haut niveau atteint dans les deux thématiques et leurs efforts pour maintenir une « unité » qui n'est pas que de façade entre l'étude de la réponse immunitaire à l'infection virale et celle de ces bactéries pathogènes particulières. Le groupe qui étudie les interactions virus-hôte se focalise surtout sur la compréhension des mécanismes immunitaires (immunité innée et adaptative) chez le poisson confronté à une infection virale en utilisant des technologies telles que le transcriptome ou l'immunoscope. Ces recherches ont un but fondamental et appliqué. Les principaux modèles sont la truite, un poisson d'intérêt agronomique, et le poisson zèbre comme modèle d'étude complémentaire. Les travaux des dernières années ont apporté d'intéressants résultats dans le domaine de l'immunologie comparée, notamment fondamentale, mais contribuent aussi au développement de la protection des poissons d'aquaculture contre des infections virales et bactériennes. Les publications sont de très bon niveau. En ce qui concerne le groupe Flavobactéries, le séquençage du génome d'une des souches les plus virulentes puis à son annotation progressive ont constitué un apport de connaissance capital. Le séquençage en cours d'autres espèces devrait permettre d'autres avancées spectaculaires dans la compréhension de ce genre bactérien mal connu sur le plan fondamental (relations évolutives, mécanismes d'adaptation à des biotopes variés, plus ou moins extrêmes) qu'appliqué (identification d'ilots de pathogénie et autres facteurs de virulence et de leurs



mécanismes de flux entre souches et espèces proches adaptées à des niches spécialisées). Le projet mérite donc d'être fortement soutenu en favorisant l'émergence d'une individualisation officielle à court/moyen terme (voir ci-dessous). En outre, l'équipe développe des activités de soutien à la filière.

Points forts :

Les publications sont de très bon niveau et les interactions nationales et internationales importantes.

La construction d'une animalerie poisson zèbre compatible avec l'étude de pathogènes sera unique en France et constitue un atout supplémentaire pour le site.

L'équipe a réussi à obtenir un grand nombre de contrats de recherche ce qui reflète son dynamisme.

La présence d'un spécialiste reconnu de la taxonomie des Flavobactéries qui rassemble une large collection d'espèces variées, est un plus. La mise en place de collaborations avec d'autres groupes de microbiologistes devrait accélérer les études de génomique comparative qui vont être indispensables pour comprendre la nature des mécanismes de virulence.

Points faibles :

Les départs en retraite prochains de plusieurs chercheurs seniors, dont un des responsables de l'équipe, vont obliger à en repenser le nombre et la structuration des projets. Pour le moment, le sujet Flavobacterium a une place isolée et limitée parmi les autres projets. Les prochains développements - que l'on ne peut qu'encourager - devraient accentuer un hiatus déjà apparent. Il pourrait à terme être contre-productif de continuer à maintenir une unité de plus en plus artificielle, même si les membres de l'équipe font des efforts pour favoriser les interactions et garder une structure unifiée... D'où la recommandation ci-dessous.

Recommandations :

Il semble judicieux :

- d'une part de concevoir une partie (équipe ?) « immunologie » pour créer une meilleure cohésion.
- d'autre part, le petit groupe actuellement sur le Flavobacterium mérite de se renforcer et de s'individualiser progressivement, en équipe autonome à moyen terme.

La présence d'au moins deux jeunes chercheurs très dynamiques et ayant fait preuve d'une bonne capacité de management, devrait assurer la continuité de l'ensemble lors des départs en retraite, mais un recrutement de jeunes chercheurs statutaires sera souhaitable pour compenser ces départs, solidifier la(es) futures structures et permettre de mener à bien tous les projets commencés.

Quel que soit le découpage futur, cela n'empêcherait pas de maintenir des liens forts entre les deux composantes au niveau de l'étude des mécanismes de réponse cellulaire lors de l'infection, qu'elle soit virale ou bactérienne.

Enfin, il faut encourager les efforts de collaboration/synergie entrepris depuis quelques années entre cette équipe H3 (surtout la partie « interactions virus/hôte ») et l'équipe V3 qui étudie la virologie moléculaire des poissons

Nom de l'équipe : Infection et Immunité des Poissons (H3)

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	B	A	A+



Equipe P1 : Biologie Physico-Chimique des Prions

Il s'agit d'une Jeune Equipe créée en janvier 2007 qui comprend 3 chercheurs CR, dont 1 CNRS, 1 ingénieure de recherche rattachée à la plate-forme de biophysique, 2 techniciens, 1 post-doc et un chercheur du MRC bénéficiant d'un contrat de 4 ans. L'équipe étudie les mécanismes moléculaires de conversion de la protéine prion PrP recombinante en protéine infectieuse PrP^{Sc}, à l'aide de techniques biophysiques et de méthodes d'analyse numérique. Des résultats importants ont été obtenus en ce qui concerne les changements de conformation de la PrP avec l'établissement d'un schéma cinétique du changement de conformation de la protéine PrP impliquant la formation de trois types d'oligomères, dont un seul présente la propriété de former des fibres amyloïdes. L'équipe a aussi montré, par une approche rationnelle de mutagenèse, que la région H2H3 de la protéine est responsable du processus d'oligomérisation et mis en évidence le rôle spécifique de certains acides aminés dans ce processus.

Points forts :

Les recherches développées par l'équipe sont très originales et innovantes.

L'équipe a un excellent niveau de publications et un fort positionnement national et international grâce au dynamisme et à la qualité de son responsable (organisation d'ateliers, de workshops, invitations).

Le recrutement a été bon et devrait permettre à l'équipe de poursuivre des recherches de qualité sur la dynamique conformationnelle des prions et autres protéines amyloïdes avec l'arrivée d'un CR1-CNRS qui a permis d'initier un nouvel axe de recherche sur les interactions entre protéine prion et membranes ; et les renforts de deux autres chercheurs dont l'un ayant une très bonne compétence en RMN.

Points faibles :

Taille encore limitée de l'équipe mais en croissance.

Recommandations :

La demande de rénovation du laboratoire P3 utilisé par l'équipe apparaît légitime.

Intensifier la collaboration avec l'autre groupe « prion ».

Nom de l'équipe : Biologie Physico-Chimique des Prions (P1)

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	B	A	A+

Equipe P2 : Infections à prions

L'équipe a développé et utilise des outils uniques pour caractériser les souches de prion qui sont (1) des lignées murines transgéniques et (2) des systèmes cellulaires. L'équipe possède donc un savoir faire qui en fait un « référent » incontournable dans l'évaluation des souches naturelles de prions. Malgré un profond remaniement des effectifs (5 départs et 4 arrivées) durant le quadriennal, il y a un maintien des compétences et un niveau de publication quantitatif et qualitatif de premier plan (environ 30 articles et 4 demandes de brevets pour une dizaine de titulaires, dont la moitié sur des postes techniques). Au delà de ce haut niveau scientifique, l'équipe joue un rôle indiscutable pour offrir aux tutelles un argumentaire scientifique en réponse à des problèmes de santé animale et potentiellement de santé publique.

Les projets proposés sont en continuité avec les outils développés. Il s'agit de caractériser des souches de prion et d'analyser la distribution tissulaire de l'agent infectieux en relation avec la souche utilisée. Outre l'utilisation de souris transgéniques, l'équipe disposera comme moyen de « mesure » de la PMCA qui rend



réaliste cette approche. Un projet très excitant est la démarche visant à caractériser par ARN interférent des cibles nécessaires à la réplication de l'agent infectieux à l'intérieur de la cellule. Cette approche repose sur des outils cellulaires déjà développés et/ou semblant bien maîtrisés.

Points forts :

Dualité production de connaissances /d'outils.

Implication forte dans des collaborations.

Production quantitative et qualitative.

Capacité d'adaptation montrée par le renouvellement des cadres sans perte d'efficacité.

Points faibles :

La dissolution du GIS-prion pose la question de l'avenir des recherches qui resteraient strictement cantonnées sur ce pathogène et sans ouverture vers d'autres pathologies relevant d'un mécanisme moléculaire similaire.

Recommandations :

Rester vigilant à maintenir une collaboration active avec l'autre groupe « prion » afin d'offrir un plateau de compétences allant de la physiopathologie à la physicochimie.

La demande de soutien d'un histopathologiste pour caractériser les souches au niveau des lésions cérébrales apparaît justifiée.

Nom de l'équipe : Infections à prions (P2)

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+	B	A

5 • Analyse de la vie de l'unité

Management :

La gestion de l'unité s'opère sur un mode collégial avec l'intervention de différentes instances de décisions : (1) le conseil d'unité consultatif (> 3 fois/an : responsables d'équipes + élus) compétent pour la vie de l'unité (compte-rendu diffusé) ; (2) le conseil scientifique (< 3 fois/an : scientifiques et ingénieurs) débattant de manière informelle des orientations scientifiques ; (3) le conseil des responsables d'équipes (mensuel) qui traite de tout problème qui se pose à l'unité ; (4) les réunions de vie commune (annuelle : tous les agents).

En dépit de cette organisation, les doctorants et post-doctorants ne perçoivent pas clairement de ligne directrice de l'unité vis-à-vis de leur communauté.

Les ressources financières de l'unité ont globalement augmenté au cours du quadriennal en raison des contrats (ANR, EU, appels d'offre spécifiques). Les commandes sont gérées de manière commune ce qui permet des économies. Les contrats sont en volume suffisant pour que sur chacun d'eux, 50% soit réservé au fonctionnement collectif, une mutualisation qui permet le démarrage en interne de nouveaux projets.



Animation scientifique :

L'animation scientifique par l'invitation de conférenciers extérieurs est très appréciée des chercheurs, doctorants et post-doctorants. Par contre, la présentation par les doctorants, post-doctorants et chercheurs des travaux de l'unité en réunion interne est considérée comme insuffisante.

Ressources humaines :

Chercheurs : Sont conscients d'être dans un environnement scientifique et technique privilégié, sans problème d'accès particulier aux formations ou congrès.

Regrettent qu'il n'y ait plus d'enseignants-chercheurs dans l'Unité ce qui faciliterait les interactions avec l'université (attire pour les « bons » étudiants).

Certains sont préoccupés par les restructurations actuelles du monde de la recherche, notamment à l'INRA avec la création du « consortium » à partir du noyau INRA-CIRAD.

Les chercheurs des organismes non-INRA (INSERM, CNRS) se sont facilement intégrés.

Doctorants et post-doctorants : Ils apprécient très favorablement la qualité de l'environnement scientifique, des moyens mis à leur disposition et l'accès à des formations externes. La formation des doctorants repose quasi exclusivement sur les chercheurs de l'équipe à laquelle ils appartiennent. Il n'y a pas actuellement de comité de thèse pour assurer leur suivi. La possibilité de présenter leurs travaux dans des congrès se limite généralement à des participations à des congrès en France. Dans la majorité des cas, les doctorants ne sont pas incités à écrire les premières ébauches de leurs publications.

Les doctorants/post-doctorants sont préoccupés par leur avenir professionnel aux perspectives floues (succession de post-docs ; concours de chercheur sélectifs).

Les ITA sont globalement satisfaits de leur conditions de travail. Ils s'inquiètent du départ prochain de personnels en retraite et souhaitent leur remplacement.

Ils aimeraient avoir un soutien plus fort de la hiérarchie lors des possibilités de promotion de carrières.

Le traitement des ITA en tant que co-signataires des publications est inégal selon les équipes.

Communication :

La communication interne dans l'Unité est assurée au moyen de "VIM INFOS" (bimensuel) et du site web.

Des insuffisances en communication sont vécues différemment par différentes catégories de personnels :

Les ITA souhaitent une meilleure communication avec la direction et les chefs d'équipes : organisation de réunions (régulières ou exceptionnelles) pour anticiper tout dysfonctionnement (par exemple lié aux départs en retraite) et apporter leurs compétences dans les projets d'équipement (par ex. laboratoires P2, P3), information (compte rendu) des décisions prises par les chefs d'équipes.

Les doctorants et post-doctorants sont globalement satisfaits de la communication intra-équipe mais ignorent les travaux et les techniques maîtrisées par leurs collègues des autres équipes et certains disent s'être découverts, sinon connus, à l'occasion de la préparation de la visite du Comité.

Conditions de travail :

Toutes catégories confondues s'accordent à reconnaître la qualité de conditions de travail :

- Du point de vue technique, les équipements sont performants même si le poste P3 demeure actuellement un problème : le P3 « prion » est à rénover, le P3 « grippe aviaire » à construire. En outre, les plateformes du site sont nombreuses et leur accès aisé.
- Globalement, les ITA consacrent 80% de leur temps aux travaux de leur équipe et 20% à des tâches communes. Ils sont très impliqués dans la gestion collective de l'Unité (stocks, réactifs, matériels, ateliers techniques spécifique, qualité, formation/sensibilisation à la sécurité biologique, chimique, radioactive) et souhaitent conserver cette gestion autonome qui les responsabilise.



Points forts :

Très bon équipement et moyens scientifiques (plateformes).

Bon ratio chercheurs/ITA

Très bonne politique d'accès aux formations spécifiques

Points à améliorer :

Améliorer la communication scientifique entre les équipes.

Associer plus fortement les doctorants et les post-doctorants à la vie de l'Unité (représentation au Conseil d'Unité, incitation à la création de journal-club(s) inter-équipe)

Recommandations :

Amélioration de l'animation scientifique de l'Unité (intra-unité) pour permettre aux équipes de mieux se connaître pour faciliter les échanges et mieux interagir.

Divulguer en interne des comptes rendus des réunions (décisions prises) des chefs d'équipes.

Développer une politique d'accompagnement des doctorants et post-doctorants (création de comité de thèse, présentation des travaux à l'échelle de l'Unité si possible en anglais, présentation des travaux dans des congrès à l'étranger, information sur les projets de carrière dans l'académique et le privé).

Inciter aussi les doctorants et post-doctorants à se prendre en main dans ces domaines (journal-club intra-unité, inter-unités, etc.).

Demandes spécifiques lors de entretiens avec les ITA : (1) il apparaît urgent de recruter un Ingénieur informaticien qui gèrerait l'ensemble du parc d'ordinateurs + logiciels de l'Unité (actuellement maintenu par l'équipe administrative) ; (2) les personnels souhaiteraient suivre des formations appropriées à une meilleure prise en compte des demandes de prévention des risques encourus à leur poste spécifique.

La commission considère que la demande prioritaire de la direction de l'Unité concernant les laboratoires P3+ (à créer, crédits obtenus IdF + INRA) et P3 (à rénover) sont justifiées.

6 • Conclusions

Points forts :

L'Unité VIM jouit incontestablement d'une réelle spécificité et d'une grande compétence thématique dans le paysage de la recherche nationale et européenne.

Elle fait preuve d'une excellente réactivité vis-à-vis de la demande sociétale (notamment ces 4 dernières années avec les virus Influenza et Chikungunya), une démarche finalisée qui n'oublie cependant pas d'aborder aussi les nouveaux sujets à un niveau scientifique très fondamental. Il est important de noter que cette restructuration importante des thématiques de recherche (concernant particulièrement l'équipe V2) s'est bien déroulée sans effet majeur sur la productivité.

Les publications produites sont régulières, avec une différence selon les équipes, mais sont globalement de très bon à excellent niveau. On note 1 « Cell » en 2005 (équipe V2), 1 « Nature Biotechnology » en 2007 (équipe H3, 1ère et dernière position), 2 « PNAS » en 2005 (équipe P2, 1ère et dernière position) et 2007 (équipe P1, 1ère et dernière position), 2 « Plos Pathogens » et 4 « Plos One » (équipes P1, P2, H1) ainsi que de nombreux (environ 40) « J. Virol », « J. Immunol », « J. Gen. Virol », « Vaccine », « Vet Res », « J. Mol Biol. », « J. Biol. Chem » qui soulignent bien les thématiques fortes de l'unité. Environ 2/3 des publications de l'Unité paraissent dans des journaux dont l'IF est supérieur à 3, des membres de l'Unité y figurent en position clé dans environ 2/3 des cas aussi et le taux de citation est bon avec une certaine variation selon les équipes. L'ensemble vaut



à l'unité une reconnaissance internationale indéniable qui peut aussi s'évaluer (du moins parmi les séniors) par de bons facteurs H et des invitations régulières à donner des conférences nationales et internationales.

L'unité développe une forte expertise conceptuelle et technique, et elle a accès à d'excellentes plateformes technologiques permettant en particulier d'expérimenter sur les animaux cibles des pathogènes étudiés. D'autre part, elle collabore productivement avec des équipes aux compétences complémentaires, notamment dans le domaine structural.

Points à améliorer :

Accroître les échanges scientifiques entre les équipes afin de concrétiser les forts potentiels collaboratifs et de mettre les compétences en meilleure synergie.

Poursuivre la politique bien engagée de rajeunissement afin de compenser les nombreux départs de cadres scientifiques et techniques. Ce rajeunissement est un atout pour pouvoir restructurer les équipes et finir d'apaiser les tensions anciennes entre certaines fortes personnalités.

Développer une politique de formation doctorale à l'échelle de l'unité.

La mise en place des plateformes proposées doit se faire dans un souci de développement d'une politique de qualité au diapason des efforts globaux du site pour le label IBISA.

Recommandations :

Cette unité a démontré son efficacité et son utilité tant au niveau de son apport cognitif sur des pathogènes animaux à fort impact économique (élevages piscicoles, ovins caprins et bovins) que sur l'aspect sociétal avec les risques de dissémination de ces agents à l'homme (prions, Influenza).

Les recherches de l'unité ont conduit à un très bon, voire un excellent niveau de publication. Elle a toujours fait preuve d'une réactivité exemplaire face aux urgences sociétales et au cours du dernier quadriennal ceci s'est traduit par son implication dans la recherche sur le virus grippal et le chikungunya. Cette structure mérite donc pleinement d'être maintenue et renforcée dans le cadre de ses compétences en pathologie animale et de ses atouts technologiques (animalerie piscicole de type L3).

Le rajeunissement des cadres scientifiques est un atout à implémenter plus encore pour remodeler certaines équipes. L'évolution de sa gouvernance doit être poursuivie vers un développement concerté de projets transversaux entre les équipes de virologie et d'immunologie (poissons, virus respiratoires) ainsi qu'entre les équipes abordant la même thématique par des approches différentes (prions).

Afin d'assurer une meilleure lisibilité des « petites » équipes actuelles, elles devront, selon le cas, soit être renforcées pour atteindre une masse critique suffisante, soit être fusionnées à d'autres équipes qu'elle enrichiront de leur compétence. Un partenariat renforcé avec les universités voisines (Versailles - StQuentin, Orsay) avec l'accueil d'un ou plusieurs enseignant(s)-chercheur(s) favoriserait le recrutement d'étudiants et nouerait une collaboration plus active avec les masters de biologie.

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



REPUBLIQUE FRANCAISE
Etablissement public à Caractère Scientifique et Technologique
placé sous la tutelle conjointe des ministres
chargés de la recherche et de l'agriculture

Unité de Virologie et Immunologie Moléculaires

Réponse de l'Unité de Virologie et Immunologie Moléculaires au rapport d'évaluation

L'unité VIM a perçu comme très positif le rapport du comité de visite. Le rapport souligne notamment l'efficacité de l'unité pour aborder des questions scientifiques d'intérêt sur des pathogènes viraux (et bactériens) et sur la réponse de l'hôte du ressort de la santé animale et de la santé publique. La réactivité de ses équipes face aux urgences sociétales (comme l'étude des virus influenza) y est également soulignée. La partie du rapport traitant des équipes présente des disparités dans la rédaction et les points analysés. Il s'agit vraisemblablement d'une conséquence de la présentation orale des équipes devant trois sous-comités de visite différents.

La réponse de l'Unité portera sur les points analysés comme plus critiques.

Concernant l'Unité :

Le comité demande d'améliorer la communication scientifique entre les équipes ainsi que l'intégration des doctorants et post-doctorants à l'Unité. Nous partageons cette analyse et augmenterons le nombre de séminaires de présentation des travaux des équipes ainsi que celui des journées VIM pour accroître les échanges scientifiques en interne. Nous veillerons à ce que les doctorants et post-doctorants aient l'opportunité de présenter régulièrement leurs travaux dans l'unité. La plupart des doctorants de l'unité bénéficient d'un comité de thèse selon la charte des doctorants de l'INRA. Nous veillerons à ce que tous soient suivis par un comité de thèse. Les post-doctorants seront associés au conseil d'unité. Nous poursuivrons également notre effort de développement concerté de projets transversaux entre équipes et scientifiques de l'Unité.

Concernant les équipes :

La commission s'interroge sur la lisibilité de la petite équipe « Virus, immunité innée et signalisation » (H2) et sur la pertinence de maintenir, à terme et dans une seule entité, les thématiques développées dans l'équipe « Infection et immunité des poissons » (H3):

Equipe H2 : Virus, immunité innée et signalisation

Le comité pose la question de l'intérêt pour l'INRA de poursuivre des recherches sur la maladie d'Aujeszky qui est éradiquée en France. Le comité propose une fusion de cette équipe ne comportant qu'un scientifique avec une équipe de l'unité (V1, V2 ou H1).

Comme mentionné dans la partie projet du rapport d'unité, un autre modèle viral sera choisi pour servir de support à la thématique de l'équipe au dépend du modèle actuel, le virus de la maladie d'Aujeszky (VMA). Ce choix s'orientera vers les modèles de virus respiratoires étudiés dans l'unité. Les études en cours concernant le VMA seront menées à leur terme avec la fin de l'encadrement d'une thèse et leur finalisation en termes de publications et de valorisation des projets de recherches associés. Suivant le nouveau modèle viral choisi par l'équipe, la question de sa fusion au cours du prochain quadriennal avec une autre équipe de l'unité sera posée.

Equipe H3 : Infection et immunité des poissons

Le comité propose de mieux formaliser l'existence de deux groupes au sein de cette équipe pour les individualiser à moyen terme. Il n'est envisagé à court terme aucune restructuration de cette équipe qui comme le souligne le rapport possède une « unité » qui n'est pas que de façade. Cette équipe fera face au cours du prochain quadriennal à plusieurs départs de scientifiques et ingénieurs à la retraite. Les scientifiques devant assumer à moyen terme de nouvelles responsabilités dans l'équipe sont identifiés.



Fait à Jouy-en-Josas, le 09/04/09

Bernard Delmas
Directeur de l'Unité