



Service d'immuno-virologie

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Service d'immuno-virologie. 2009, Université Paris-Sud. hceres-02032940

HAL Id: hceres-02032940

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032940>

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 :

Service d'Immuno-virologie
de l'Université Paris 11



Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Service d'Immuno-virologie
de l'Université Paris 11



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 : Service d'Immuno-virologie

Label demandé : UMR_E

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Roger LE GRAND

Université ou école principale :

Université Paris 11

Autres établissements et organismes de rattachement :

CEA

Date de la visite :

3 Décembre 2008



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Frédéric TANGY, Institut Pasteur, Paris

Experts :

M. Luc WILLEMS, Université de Liège, Belgique

M. Gerard WAGEMAKER, Erasmus University Rotterdam

Mme Armelle PHALIPON, Institut Pasteur, Paris

M. Francis BARIN, Université François Rabelais, Tours

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

Mme Marie-Christine BENE, représentante du CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. François-Loïc COSSET

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Dominique EMILIE, représentant de l'Université Paris 11

M. Michael DUBOW, représentant de l'Université Paris 11

Représentants des organismes tutelles de l'unité :

M. Philippe LEBOULCH, représentant du CEA

Mme Anne FLURY-HERARD, représentante du CEA



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

- L'Unité comprend 32 personnes dont :
 - 7 chercheurs : 2 DR CEA et CNRS, 5 CR CEA et INSERM
 - 1 ingénieur
 - 6 doctorants
 - 5 post-doctorants
 - 13 techniciens et administratifs du CEA
- L'Unité dénombre 4 HDR dont 4 encadrant des thèses
- 5 thèses ont été soutenues au cours des 4 dernières années
- Tous les chercheurs sont publiants : 7 sur 7

2 • Déroulement de l'évaluation

La visite de l'UMR E1/Service d'Immuno-virologie s'est déroulée le 3 décembre 2008 à Fontenay-aux-Roses. Elle a débuté par une rencontre entre les experts et un rapide entretien du Comité avec les représentants des organismes (Université Paris 11 et CEA) qui ont exposé leur politique scientifique et l'intégration de l'Unité dans cette politique. La visite s'est poursuivie par une présentation générale d'une heure par le directeur en présence de tous les chercheurs de l'Unité. Cette présentation a décrit l'organigramme de l'Unité, son intégration dans les organismes, ses sources de financement, ses activités scientifiques au cours des 4 dernières années et ses projets pour les 4 ans à venir. La qualité de la présentation et la participation de tous les chercheurs aux questions ont permis au Comité d'évaluer de façon très satisfaisante l'activité de recherche. Les thématiques des 5 groupes qui composent l'Unité ont été abordées au cours de cette première partie. L'évaluation du plateau technique s'est faite sous la forme d'une visite du site. Le Comité s'est ensuite partagé pour rencontrer séparément les chercheurs, les doctorants et post-doctorants, les ITA. Ensuite un buffet était organisé autour des posters des différents groupes permettant d'aborder plus en détail les problématiques scientifiques. Le Comité s'est ensuite réuni avec les représentants de l'Université Paris Sud et du CEA qui ont réaffirmé leur soutien à l'Unité et leur désir de s'y investir encore plus (création d'un poste MCU, nouveaux locaux CEA). Après un rapide entretien avec le directeur de l'Unité pour faire le bilan, le Comité a délibéré deux heures. De l'avis général du Comité, le document écrit (rapport/projet) aurait gagné à être plus synthétique et présenté plus clairement quant à la composition des équipes et l'harmonisation des programmes, mais ces points ont été largement éclaircis lors des différentes étapes de la visite.

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

Cette unité est située sur le site du CEA à Fontenay-aux-roses. Récemment restructurée par la Direction des Sciences de la Vie du CEA et nommée "service d'immunovirologie", c'est une UMR qui fait partie de l'Institut des maladies émergentes et des thérapies innovantes (IMETI) du CEA.



Historiquement, cette Unité a toujours focalisé ses activités sur l'étude des interactions hôte-pathogènes, plus particulièrement dans le cadre de l'infection expérimentale du macaque par le virus SIV, un modèle de SIDA. L'Unité se présente sous la forme d'une mono équipe de recherche dirigée par Roger LEGRAND. Elle est composée de 5 groupes dirigés par des chercheurs qui encadrent les étudiants et les post-docs, et d'une équipe de support technique composée essentiellement d'un ingénieur de recherche et de techniciens dirigés.

Les différentes thématiques abordées par les sous-groupes de l'équipe de recherche sont parfaitement intégrées et cohérentes avec la thématique générale de l'Unité. Elles visent à l'exploration des corrélats de protection de l'infection et de la maladie à travers l'étude de la réponse naturelle de l'hôte à l'infection et à la vaccination (immunité innée, adaptative, et mécanismes de pénétration de dissémination et de persistance du virus). Les technologies développées par l'équipe core-technique sont tout à fait adaptées aux besoins de l'équipe de recherche. Elles concernent l'expérimentation animale et les analyses cellulaires, virales et immunologiques les plus performantes nécessaires aux projets. Le plateau technique est bien équipé (cytométrie, biologie moléculaire et cellulaire), l'Unité a accès à l'animalerie primate du CEA ainsi qu'à la plateforme d'imagerie MIRCEN. Le savoir-faire internationalement reconnu et développé au cours des années par l'Unité sur le modèle SIV/macaque a été récemment étendu à d'autres infections virales, en particulier la grippe et des arboviroses.

Au cours des 4 dernières années (2005-2008), les membres de l'Unité ont publié 57 articles dans des revues à comité de lecture. Bien que la recherche vaccinale et expérimentale sur modèle animal soit difficile à publier dans des revues de premier plan, les impacts facteurs moyens des publications de l'Unité sont assez bons. Néanmoins, le Comité a noté l'amélioration de la production scientifique, qualitative et quantitative, au cours des deux dernières années, témoignant d'une bonne dynamique.

Sur le plan local, l'Unité participe de façon très active à la formation de jeunes chercheurs puisque 5 thèses ont été soutenues ces 4 dernières années et 6 sont en cours. L'Unité accueille également de nombreux post-doctorants et étudiants en master. Cependant, le Comité note que les membres de l'Unité ne sont pas assez impliqués dans l'enseignement au sein de l'Université Paris Sud.

Sur le plan national et international, l'Unité est donc reconnue comme un laboratoire de référence pour l'étude du modèle SIV/macaque, ce qui la conduit à être partenaire et souvent leader de programmes de recherche collaboratifs financés par l'ANRS, la Communauté Européenne ou le NIH. Ces collaborations sont effectuées avec les plus grands laboratoires Français et Européens du domaine. Forte de cette reconnaissance, du remarquable réseau et des moyens générés, l'Unité développe d'ambitieux programmes qui vont de la caractérisation des facteurs cellulaires et moléculaires des réponses antivirales de l'animal au développement d'approches thérapeutiques et vaccinales très convaincantes.

Le budget global de l'Unité est de 2,289 millions d'€ pour 2008, dont 66% provient de contrats externes institutionnels obtenus sur concours, 29% du CEA (salaires du personnel permanent du CEA) et 5% de revenus de contrats privés. Les budgets prévisionnels des 4 ans à venir sont couverts par de nombreux contrats de longue durée (Européens en particulier).

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

L'ensemble des activités de l'Unité de Recherche est partagé en 5 projets bien identifiés qui visent à étudier les différents facteurs de l'hôte mis en jeu au cours de l'infection virale aiguë et chronique à l'aide du modèle macaque. Ces programmes débouchent tous sur des essais précliniques de thérapies ou vaccinations nouvelles. Tous les projets bénéficient de l'infrastructure technique et animale mise en place dans l'Unité.

Projet 1. Ce projet est développé par 1 chercheur CEA et 1 post-doc. Il consiste à poursuivre les recherches précédentes du groupe sur les réponses innées induites pendant les phases précoces de l'infection du macaque par le SIV pathogène. Plus particulièrement le rôle de l'IFN de type I et des cellules dendritiques plasmacytoïdes et myéloïdes dans l'induction de l'activité de l'indoleamine-2,3-dioxygénase (IDO), enzyme associée à la suppression de la réponse adaptative. Le projet se propose de déterminer si l'induction de l'IDO au cours de la primo-infection est délétère ou bénéfique. Le modèle macaque permet de tester si le blocage pharmacologique de cette enzyme peut limiter la progression vers le SIDA. Le projet propose aussi d'étudier la cinétique de production des INF- en relation avec l'activité IDO et l'activation des pDC. Enfin, l'effet du



blocage de l'activité IFN par traitement des animaux avec un anticorps neutralisant anti-INF- sera analysé. Ce projet est original et tout à fait nécessaire à la compréhension de la pathogenèse du SIDA. Il peut déboucher sur des résultats de premier ordre et des possibilités de traitement précoce. Le comité souligne la bonne connaissance du domaine et les outils adaptés développés par le groupe.

Projet 2. Ce projet est développé par 1 chercheur DR2 CNRS titulaire d'une HDR, 2 doctorants et 1 post-doc. Il s'intéresse aux cellules B et à leurs dysfonctionnements au cours de l'infection aiguë et chronique du macaque par le SIV. Il vise à préciser le rôle de STP, des chimiokines et des molécules d'adhésion dans le "homing" des cellules B dans la rate et l'intestin, ainsi que le rôle du couple BAFF/APRIL dans l'hyper activation des muqueuses et la production locale d'immunoglobulines. Ce projet très descriptif manque d'un objectif et d'hypothèses plus claires. Son point fort est toutefois l'approche tissulaire in situ inaccessible chez l'homme et qui apporte des informations précieuses sur le microenvironnement immunitaire. Il conviendrait de mieux lier ce projet aux projets vaccinaux de l'unité.

Projet 3. Ce projet est développé par 1 chercheur CEA titulaire d'une HDR, 1 doctorant et 2 étudiants en master. Basé sur la solide expérience du groupe dans l'étude des macrophages recrutés dans le cerveau lors des infections virales, en particulier le VIH, ce projet ambitieux propose d'évaluer la faisabilité de l'utilisation des macrophages autologues, génétiquement modifiés, comme outils de thérapie génique. Le projet propose dans un premier temps d'analyser le transcriptome des macrophages invasifs du cerveau lors d'infections virales (macaque/SIV et CHIK, souris/WNV), et d'identifier les facteurs environnementaux qui orientent les macrophages vers la neurotoxicité ou la neuroprotection. Dans un deuxième temps, les macrophages seront modifiés génétiquement pour exprimer les gènes identifiés comme marqueurs de différenciation, puis réinjectés aux animaux pour tester leurs effets thérapeutiques. Le projet est bien exposé et les jalons principaux identifiés. Il est très innovant et peut déboucher sur un large éventail d'applications. La connaissance approfondie de ces cellules par l'équipe est un atout pour sa réussite.

Projet 4. Ce projet est développé par 1 chercheur CEA titulaire d'une HDR, 1 doctorant et 2 post-doctorants, en collaboration avec une équipe de l'IGH (CNRS Montpellier). Ce groupe étudie la latence du génome viral SIV chez le macaque et les facteurs responsables de la répression de son expression. Le modèle macaque est utilisé pour caractériser le profil d'expression de miRNA dans différents tissus au cours de l'infection aiguë et chronique. Des résultats préliminaires intéressants confirment que certains miRNA impliqués dans la régulation du complexe transcriptionnel viral sont activés au cours de l'infection. Ce programme est tout à fait intéressant et permettra d'identifier les facteurs cellulaires responsables de la latence du SIV chez le macaque. En ciblant par la suite ces facteurs, il pourrait être possible de purger les réservoirs du SIV/VIH sous traitement ART. Ce projet dont les objectifs sont clairement exposés est tout à fait intégré dans la thématique générale de l'Unité. Il bénéficie comme les autres projets de l'infrastructure technique et animale existante.

Projet 5. Ce projet est développé par 3 chercheurs dont 1 titulaire d'une HDR (2 CEA, 1 CR Inserm), 2 doctorants et 2 post-doctorants. C'est le plus gros projet de l'Unité qui bénéficie de nombreuses collaborations nationales et internationales pour évaluer un ensemble de stratégies vaccinales anti-VIH et anti-influenza basées sur le ciblage des cellules dendritiques de la peau. Ce programme est au cœur de l'activité de l'Unité et utilise toutes les compétences et données scientifiques et techniques générées par l'ensemble des groupes. Les moyens techniques sont bien décrits, le Comité note l'interaction avec la plateforme d'imagerie Mircen du CEA pour l'étude originale de la dynamique de la vaccination in vivo. L'ensemble du projet est cohérent et ses jalons sont bien définis. Il repose sur l'expertise internationale de l'Unité dans ce domaine et bénéficie d'importants financements Nationaux et Européens.

5 • Analyse de la vie de l'unité

– Management :

Les différents groupes fonctionnent de manière à la fois indépendante et collaborative au sein d'une monoéquipe (réactifs, outils et animaux de la plateforme expérimentale sont utilisés en commun). Une difficulté potentielle de l'Unité est de concilier les activités d'un laboratoire de référence pour l'étude du modèle SIV/macaque avec la recherche indépendante des sous-groupes qui utilisent le même plateau technique. L'organisation actuelle semble le permettre. Toutefois, Il serait souhaitable d'augmenter l'autonomie des chercheurs et de mettre en commun les ressources générées par la plateforme expérimentale. Le Comité note que les réunions scientifiques avec l'ensemble du personnel de l'Unité ne sont pas assez fréquentes.



– Ressources humaines :

L'ensemble des ressources humaines est assez bien équilibré au sein des différents groupes, excepté l'équipe du projet 2 qui demande à bénéficier de personnel technique. Le Comité considère que la taille des différents sous-groupes est un peu faible. Il est nécessaire de stabiliser le personnel en CDD et d'augmenter le recrutement de jeunes doctorants. Le Comité a noté qu'un plan de recrutement actif était en cours avec le projet de recruter 1 scientifique sur un poste de cytométrie (profil à redéfinir) et 1 MCU. Les étudiants sont bien encadrés, soutenus et satisfaits. On pourrait les inciter davantage à participer à des conférences et congrès. Le Comité a noté que les ITA qui font fonctionner le plateau technique aimeraient être plus impliqués dans les projets des chercheurs et l'organisation du travail.

– Communication :

Elle est bonne ; plus de réunions impliquant l'ensemble du personnel l'améliorerait.

6 • Conclusions

– Points forts :

Expertise et leadership européen dans un modèle unique d'étude de l'infection du macaque par le SIV. Ce modèle ouvre des perspectives vers d'autres types d'étude des relations hôte-environnement et du fonctionnement du système immunitaire, au-delà de la thématique SIV/HIV. Les projets développés génèrent à la fois des résultats fondamentaux de pathogénèse et des thérapies innovantes.

– Points à améliorer :

Fédérer davantage de chercheurs autour d'un nombre plus limité de projets.

Faire mieux profiter les équipes du modèle animal.

Améliorer la communication interne par la mise en place de réunions obligatoires pour tous et traitant des aspects scientifiques ainsi que de l'organisation du laboratoire.

– Recommandations :

Le Comité recommande fortement de continuer à soutenir cette Unité. Son déménagement dans les nouveaux locaux du CEA en 2009-2010 devrait lui conférer un impact plus grand.

Le Comité recommande également qu'au cours des années à venir l'Unité se réorganise en plusieurs équipes indépendantes dont les activités soient plus clairement distinctes de celles du plateau technique.

| 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 | B | A |