



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Virologie

de l'École Nationale de Vétérinaire  
d'Alfort (ENVA)



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

de l' Ecole Nationale de Vétérinaire  
d' Alfort (ENVA)



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 : Virologie

Label demandé : UMR

N° si renouvellement : 1161

Nom du directeur : M. Stéphan ZIENTARA

## Université ou école principale :

Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

## Autres établissements et organismes de rattachement :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

Institut National de la Recherche Agronomique

## Date de la visite :

2 Février 2009



# Membres du comité d'évaluation

## Président :

M. Jean-Claude MANUGUERRA, Institut Pasteur, Paris, France

## Experts :

M. Henri AGUT, Université Paris 6, France

M. Daniel DUNIA, INSERM, Toulouse, France

M. Jean-Pierre GANIERE, ENV Nantes, France

M. Etienne THIRY, Université de Liège, Belgique

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

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

Aucun représentant des CSS INRA n'était disponible à la date de la visite.

# Observateurs

## Délégué scientifique de l'AERES :

M. François-Loïc COSSET

## Représentants de l'université ou école, établissement principal :

M. Henri-Jean BOULOUYS, ENVA

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

M. André JESTIN, AFFSA

M. Paul MARTIN, AFFSA

M. Thierry PINEAU, INRA

M. Abdel BENMANSOUR, INRA



# Rapport d'évaluation



## 1 • Présentation succincte de l'unité

L'unité comprend un total de 38 personnes dont :

- 3 enseignants-chercheurs
- 9 chercheurs dont deux en CDD
- 4 ingénieurs
- 4 doctorants
- 16 techniciens
- 2 administratifs

Parmi les chercheurs et enseignants-chercheurs:

- 4 ont une HDR et encadrent chacun une thèse
- 1 bénéficie d'une PEDR
- 11 sont publiants (dont 9 sur 9 parmi les statutaires)

3 thèses ont été soutenues d'une durée moyenne de 3,3 ans lors des 4 dernières années, 4 thèses en cours, pas d'abandon, les doctorants proviennent de plusieurs Ecoles Doctorales (Créteil, Paris 6, Paris 7, Versailles) et sont ou ont été financés par des bourses d'origines diverses (Ministère, AFSSA, Ile de France, Inra, Pakistan).

## 2 • Déroulement de l'évaluation

La visite d'évaluation s'est déroulée selon le programme ci-après :

### Programme :

9h - 9h30	Réunion du comité de visite (huis clos) dans l'amphithéâtre d'Honneur
9h 30 - 10h	Présentation générale de l'Unité (DU) (20 min + 10 min discussion)
10h - 12h00	Audition équipes : bilan et projets (comité en deux groupes)

### Groupe 1 :

- Equipe Adénovirus : bilan et projets (30 min + 10 min questions)
- Equipe « Brève présentation du bilan de VE et Physiopathologie des orbivirus » (30 min + 10 min questions)
- Equipe « Biologie des picornavirus (30 min + 10 min questions)

### Groupe 2:

- Présentation du bilan de VBE et projet vaccin prions » (20 min + 10 min questions)
- Equipe « Virus entériques et barrière d'espèce » (30 min + 10 min questions)
- Equipe « neurovirologie des zoonoses » (30 min + 10 min questions)



« Projet vaccin prions » (Marc Eloit) (15 min+ 10 min questions)

13h30 - 14h30 Posters + buffet

14h30 - 15h30 :

- Réunion avec les ITA
- Réunion avec les étudiants et les post-doctorants

15h30 - 16h15 Discussion avec les représentants des tutelles (INRA, AFSSA, ENVA)

15h15 - 16h00 Réunion avec le directeur de l'UMR et son adjointe

16h00 - 18h45 Délibération du comité de visite

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

Cette unité a été créée en 2002 et a fonctionné sur la base de trois équipes thématiques pour la période couverte par cette évaluation. Elle vient très récemment de muter pour décliner les mêmes axes de recherche en 5 équipes qui représentent la structure de l'UMR présentée au renouvellement : « Neurovirologie de zoonoses », « virus entériques et barrière d'espèces », « biologie des picornavirus », « vaccins adénovirus » et « physiopathologie des orbivirus ». Cette mutation a rendu l'analyse du bilan et celle des projets quelquefois redondantes ou difficiles, si l'on voulait éviter les oublis.

L'unité a été dirigée d'abord par un premier directeur (jusqu'au 31/12/2007) puis par un second (depuis le 01/01/2008). La modification de l'organigramme et du nombre d'équipes et donc de l'organisation interne de l'UMR ne porte que sur les projets de recherche et pas sur les activités de référence. L'UMR abrite en effet trois LNR (Fièvre Catarrhale Ovine (FCO) ; Fièvre Aphteuse (FA) et Peste Equine) ainsi que depuis le 01/07/2008 le Laboratoire Communautaire de Référence (LCR) des maladies équine (virus de la fièvre du Nil occidental, virus de l'anémie infectieuse des équidés, virus de l'artérite virale et virus de la stomatite vésiculeuse), le reste de l'activité de virologie équine ayant été transféré à l'AFSSA Dozulé. L'existence des activités de LNR et LCR positionne l'UMR nationalement et internationalement. Elle lui donne une grande visibilité à plusieurs niveaux comme cela est détaillé dans la grille d'évaluation de l'Unité annexée au présent rapport. Par ailleurs, l'UMR est engagée dans des projets de recherches spécifiques financés par l'Union Européenne et l'ANR, certaines fois comme équipe coordinatrice.

L'Unité dépend de trois tutelles : l'INRA, l'AFSSA et l'ENVA. Cette situation est le résultat de l'intérêt des thématiques traitées pour ces trois institutions qui ont, toutes, intérêt à la pérennité du laboratoire dans son ensemble : pour l'AFSSA, cette UMR « entre complètement dans le champ du plan stratégique de développement scientifique d'établissement » ; pour l'INRA, il existe « une cohérence parfaite entre les thèmes de cette UMR et les schémas stratégiques de l'Institut » ce qui conduit à une situation dérogatoire où l'UMR dépend d'une multiplicité de tutelles. Quant à l'ENVA, il a été souligné que les thèmes de cette UMR « s'inscrivent dans les thématiques prioritaires définies » pour cet établissement. Il en résulte des statuts très différents pour les personnels concernés, ce qui n'empêche pas les équipes de fonctionner 'sans frontières statutaires'.



## 4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Des trois équipes qui constituaient l'UMR lors de la période passée, cinq sont désormais constituées pour la période à venir. Elles sont présentées individuellement ci-après.

### Equipe : Physiologie des orbivirus

L'équipe « Physiologie des *Orbivirus* » est co-dirigée par deux responsables. Elle comprend sept agents de l'AFSSA et un agent de l'INRA. Elle s'intéresse à trois maladies épizootiques sévères, la fièvre catarrhale ovine (FCO), la peste équine et la maladie épizootique hémorragique des cervidés, toutes trois inscrites dans la liste des maladies animales réputées contagieuses du Code rural. Ce programme, conjointement aux programmes « fièvre aphteuse » (FA) et « fièvre du Nil occidental », était antérieurement traité par l'équipe « Virus émergents ». La thématique principale de l'équipe porte sur la FCO. Les premières études de l'équipe (qui avait déjà acquis une expérience des *Orbivirus* en travaillant sur le virus de la peste équine) remontent à l'incursion du sérotype 2 en Corse en 2000. L'équipe a été, en outre, énormément sollicitée ces dernières années, en tant que laboratoire national de référence (LNR), pour encadrer le diagnostic en France et confirmer l'identité des souches isolées. Les activités de recherche ont porté notamment sur l'analyse et la comparaison des séquences des segments génomiques codant pour diverses protéines virales. Des résultats significatifs ont été obtenus en épidémiologie moléculaire, montrant notamment le regroupement des souches en fonction de leur lieu géographique d'isolement. La détermination des séquences génomiques de nombreux isolats, et de souches vaccinales d'Afrique du Sud, lui a permis de sélectionner des amorces spécifiques et de développer des outils moléculaires d'une grande utilité pour faire face aux épizooties actuelles, en France, mais aussi en Belgique, en Hollande et en Allemagne. L'équipe a travaillé, en collaboration avec le CIRAD, au développement d'un vaccin à vecteur Capripox exprimant certaines protéines du virus de la FCO (sérotype 2). Elle a étudié en outre, pour répondre à certaines objections en Corse, l'influence sur la spermatogénèse de la vaccination de béliers par un virus atténué contre le sérotype 2.

Les projets de la nouvelle équipe tiennent compte de l'émergence de nouveaux sérotypes (notamment le sérotype 8) et des besoins du terrain. Ils portent sur 5 points : le développement de vaccins marqueurs contre la FCO (vaccin à vecteur Adenovirus en collaboration avec l'équipe « Adenovirus », et vaccin à base de VLP), la variabilité génétique des *Orbivirus*, la poursuite du développement d'outils et de méthodes de détection, la physiopathologie de l'infection et les bases moléculaires de la virulence. Par son actualité et son impact socio-économique majeur, en France comme en Europe, la FCO constitue donc un sujet prioritaire. Cela justifie le choix de l'UMR d'individualiser et renforcer l'équipe se consacrant à son étude (passage de 3 à 7 personnes), d'autant qu'elle supporte deux LNR, celui de la FCO, et celui de la Peste équine.

### Points positifs

Une vraie compétence dans l'étude des *Orbivirus* (aspects antigéniques et génétiques) ;

La cohérence des axes de recherche au vu de l'actualité et des besoins inhérents à la gestion de la FCO sur le terrain ;

L'atout, en tant que LNR, et grâce à un large réseau de collaboration, de disposer de nombreux isolats viraux servant de substrat aux activités de recherche ;

Le dynamisme des responsables de l'équipe, qui ont su développer et maintenir un important tissu de collaborations nationales et internationales ;

Une grande lisibilité internationale ;

Le maintien d'un potentiel de recherches très fort pour les 4 années à venir, avec un financement assuré via le réseau français de santé animale, et une participation à plusieurs financements européens.



### Points à améliorer

Eviter une trop grande dispersion des thèmes de recherches, d'autant que l'équipe est déjà énormément sollicitée, en tant que LNR, pour des actions de diagnostic ;

Privilégier les actions dont l'équipe est le maître d'œuvre par rapport aux participations à des actions générées par d'autres équipes.

### Nom de l'équipe : Physiopathologie des Orbivirus

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	B

### Equipe : Biologie des picornavirus

Cette équipe est issue d'une partie des programmes de l'ancienne équipe ' Virus émergents' (programme fièvre aphteuse) et de l'ancienne équipe « Virus et barrière d'espèce. L'équipe comprend aujourd'hui exclusivement des agents de l'AFSSA (une CR, deux IR, une IE, une AI et une AJT) ainsi qu'une doctorante. Les thématiques principales concernent d'une part l'étude du virus de la fièvre aphteuse (VFA) et d'autre part le virus de l'encéphalomyocardite (VEMC) du porc, deux *Picornaviridae*. Par son potentiel impact socio-économique majeur, en France comme en Europe, la FA constitue toujours un sujet prioritaire. Cela justifie le choix de l'UMR de conserver une équipe se consacrant à son étude, d'autant qu'elle héberge un LNR. De nombreux départs à la retraite des membres de l'équipe pourraient déstabiliser cette équipe mais la direction de l'AFSSA, volontaire sur ce dossier, a annoncé que chacun de ces postes serait remplacé. Pour ce qui concerne le VFA, les activités scientifiques se déclinent en 4 axes :

- La production d'un virus recombinant chimère VEMC-VFA et son évaluation comme vaccin marqueur contre la FA. Ce projet fait partie d'un programme européen du 7ème PCRD qui débute maintenant en 2009 et fait l'objet d'une thèse de doctorat qui a débuté fin 2008. L'objectif de ce projet vise à développer un virus atténué recombinant bâti sur le VEMC et ne comportant que les protéines de capsid du VFA, le reste des protéines étant celles du VEMC qui peuvent être utilisées comme marqueur vaccinal grâce aux anticorps spécifiques qu'elles auront suscités.
- Le développement d'un test de diagnostic de la FA basé sur la technologie Luminex. Ce projet fait partie du même programme européen du 7ème PCRD évoqué ci-avant. L'objectif de ce projet vise à développer un test sérologique multiplex pour le diagnostic de la FA permettant en une seule réaction la détection en parallèle d'anticorps dirigés contre plusieurs antigènes viraux.
- La production d'antigènes recombinant pour le diagnostic sérologique de la FA. Ce projet a fait partie d'un programme européen du 6<sup>ème</sup> PCRD (2004-2007). Deux approches ont été explorées en parallèle : la production de particules chimériques virus de la bursite infectieuse (VBI) et VFA d'une part et d'autre part la production de VLP du VFA en cellules de drosophile.
- La détermination des « épitopes non neutralisants » du VFA. Ce projet a aussi fait partie du programme européen du 6<sup>ème</sup> PCRD (2004-2007) susmentionné.

Pour ce qui concerne le VEMC, les activités scientifiques se déclinent en un axe principal : L'identification des bases moléculaires de la virulence du VEMC. L'objectif est la détermination des marqueurs de la neurovirulence au niveau moléculaire dans un modèle murin d'infection.

### Points positifs

Une réelle compétence dans l'étude des Aphotavirus (aspects génétiques et antigéniques) avec des résultats originaux très intéressants comme l'obtention de VLP de VFA.





La cohérence des axes de recherche au vu des événements relativement récents en Europe (Grande-Bretagne) et des besoins inhérents à l'éventuelle gestion de la FA sur le terrain.

L'atout, en tant que LNR.

Le dynamisme des responsables de l'équipe, qui ont su développer et maintenir un important tissu de collaborations nationales et internationales.

Une grande lisibilité nationale et internationale.

Le maintien d'un potentiel de recherches avec un financement assuré pour la FA grâce à un financement européen dans le cadre du 7<sup>ème</sup> PCRD.

#### Points à améliorer

L'intérêt d'un vaccin chimère VEMC-VFA comme vaccin vivant marqueur doit apparaître plus clairement et dans le contexte opérationnel éventuel.

Les études sur la base moléculaire du VEMC ne semblent pas pertinentes au regard de la faible importance en santé animale du VEMC chez le porc et en santé humaine, même si de bonnes publications ont couronné les travaux effectués sur cet axe thématique. On a l'impression que le sujet est une « niche » et un vestige de la virologie porcine dans cette UMR.

#### Nom de l'équipe : Biologie des Picornavirus

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

#### Equipe : Neurovirologie des zoonoses (NVZ)

Cette équipe est issue de la restructuration des équipes « Virus et barrière d'espèce (VBE) » et « Virus émergents (VE) » au sein de l'UMR 1161. Les équipes VBE et VE ont affiché un bilan globalement très positif au terme du contrat 2006-2009 mais avaient à gérer un éclatement thématique important, inhérent à l'affichage de leurs thématiques respectives. La restructuration a abouti, en particulier, à l'abandon du programme « Vaccin prions » malgré des résultats prometteurs et au regroupement des thématiques concernant deux virus zoonotiques, ayant en commun leur neurotropisme et l'existence d'un réservoir équin, au sein d'une même équipe. Le programme "vaccin Prions", a été rapidement exposé par le chercheur qui a animé ce programme jusqu'à son arrêt. Celui-ci a rapidement rappelé les résultats prometteurs obtenus par immunisation avec des cellules dendritiques transduites par un vecteur adénoviral exprimant la PrP humaine. Ce chercheur prévoit désormais de se consacrer à un projet de séquençage à haut débit pour l'identification de nouveaux agents infectieux, dans le cadre d'un programme transversal de recherche (PTR) à l'Institut Pasteur. Il sera encore relativement présent sur le site de l'ENVA, notamment pour ses enseignements et l'on ne peut que souhaiter qu'il puisse continuer à jouer un rôle de conseil pour l'UMR. Le projet "Virus Borna" animé par une CR INRA se propose d'évaluer la prévalence des infections à *Bornavirus* (Borna disease virus - BDV) chez les chevaux en France par recherche des marqueurs de l'infection par RT-PCR en temps réel. Par ailleurs, cette équipe met en place diverses études basées sur l'utilisation de cellules souches neurales humaines infectées par le *Bornavirus*, visant à tester notamment les effets de l'infection sur la neurogenèse et/ou d'autres altérations cellulaires. Associé au projet « Virus de Borna », le projet « Virus du Nil occidental ou West Nile (WNV) », une IFR AFSSA s'appuie sur le travail initié sur ce virus dans l'équipe VE (enquêtes épidémiologiques dans le Sud de la France et en Guadeloupe) et sur les compétences acquises dans le domaine des cellules neurales par l'équipe VBE. La culture de ces cellules au laboratoire va en effet permettre d'étudier les interactions entre neurones et WNV, en particulier l'impact de la réplication virale sur le fonctionnement des cellules hôtes. Elle permettra



également d'étudier la relation entre le tropisme neurologique du WNV et sa variabilité génétique. L'étude initiée sur culture cellulaire sera étendue à un modèle aviaire développé en collaboration avec le LNR de Belgique. Le déterminisme moléculaire de cette neurovirulence sera analysé plus précisément grâce à l'analyse génétique fondée sur un clone infectieux développé en collaboration avec une équipe de l'Institut Pasteur à Paris.

D'une façon générale, l'association entre les projets Virus de Borna et WNV est justifiée en termes d'épidémiologie et de neurotropisme. L'utilisation conjointe dans les deux projets des cellules neurales va tout à fait dans ce sens. Il est cependant à craindre à terme que les différences physiologiques entre les deux modèles (infection chronique paucisymptomatique vs infection aiguë lytique), la faiblesse actuelle des effectifs de l'équipe NVZ, les pressions exercées par l'actualité dans le domaine du WNV ne conduisent à privilégier une des thématiques. Cette évolution doit faire l'objet d'une attention soutenue lors du prochain contrat quadriennal.

#### Points positifs

Pour le sujet portant sur les "vaccin Prions", les résultats obtenus par immunisation avec des cellules dendritiques transduites par un vecteur adénoviral exprimant la PrP humaine sont prometteurs.

Pour le sujet portant sur le « virus Borna », les points forts de cette équipe sont la pertinence des matériels et modèles mis en place. Les contacts bien établis avec la filière équine au niveau national et le développement de tests de détection adaptés (sur matériel cérébral) placent ce groupe dans la meilleure situation possible permettant de dépister les éventuelles infections à BDV en France. L'utilisation de cellules souches neurales humaines représente également un atout certain.

Pour le sujet portant sur le « Virus du Nil Occidental », les points forts sont la pertinence médicale et vétérinaire actuelle du sujet, l'association au Laboratoire Communautaire de Référence sur le WNV qui assure en particulier la surveillance épidémiologique des infections aviaires et équines, sur le développement parallèle de projets vaccinaux, sur un modèle murin et sur le cheval ainsi que l'existence d'un réseau performant de collaborations.

#### Points à améliorer

Pour le sujet portant sur le « virus Borna », les points faibles sont un isolement important de cette équipe dans un domaine déjà peu représenté en France et une certaine imprécision dans les projets fondamentaux. La taille réduite de cette équipe est un autre handicap. Il serait désirable que cette équipe re-définisse plus clairement les objectifs poursuivis en adaptant l'envergure des projets à la taille réelle des forces en présence.

Pour le sujet portant sur le « Virus du Nil Occidental », les points faibles sont le peu d'effectifs de l'équipe actuelle et son arrivée récente sur le sujet qui lui donne, pour l'instant, une faible visibilité. Le développement de la thématique WNV, qui apparaît très pertinente, dans l'unité pose donc la question d'une montée en puissance prévisible et de son accompagnement.

#### Nom de l'équipe : Neurologie de Zoonose

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	B



### Equipe : Virus Entériques et Barrière d'Espèce

Cette jeune équipe est une partie de l'équipe «virus et barrière d'espèce ». Elle regroupe deux sous-équipes se focalisant respectivement sur l'étude de deux virus d'importance vétérinaire et zoonotique qui utilisent préférentiellement la voie entérique pour se transmettre : le virus de l'hépatite E (VHE) et les coronavirus (CoV). La cohérence de l'équipe réside notamment dans son approche parallèle permettant de mettre en commun expérience (et éventuellement quelques outils) : enquêtes épidémiologiques (sérologie et épidémiologie moléculaire) chez l'animal et l'homme afin d'évaluer le potentiel de passage interspécifique (CoV félins et canins) et notamment zoonotique (CoV + VHE); amélioration des outils diagnostics (nouveaux génotypes ; recombinants) ; étude de la dissémination naturelle ou expérimentale in vivo chez l'animal réservoir (porc pour le VHE ; chien-chat pour les CoV) ; développement de modèles pertinents d'infection in vitro pour étudier les déterminants de la spécificité d'espèce (hépatocytes primaires de porc pour le VHE ; monocytes primaires félins pour les CoV ; réplicons) ; développement de vaccins en collaboration avec l'équipe « vaccins adénoviraux ».

L'équipe « VHE » traite un important problème de santé publique. En quelques années, elle a réussi à s'insérer de façon très significative dans le tissu français d'étude du VHE : enquêtes séro-épidémiologiques sur tout le territoire national, programme Européen MedVetNet ; Cette équipe est coordinatrice d'un programme ANR. En outre des contacts internationaux permettent de bénéficier d'outils de choix pour les études plus fondamentales. Le rythme et le niveau des publications sont très bons. Le comité recommande que les tutelles continuent d'accompagner la montée en puissance de cette thématique en la consolidant, une fragilité possible de cette sous-équipe étant que son dynamisme se fonde sur des éléments en CDD (post-doc, étudiants, TR).

L'équipe « coronavirus » s'appuie sur un personnel au statut plus stable mais sa responsable est très occupée par des tâches d'enseignement ce qui est un bénéfice global pour l'Unité (visibilité pour les ED, attractivité pour les étudiants) mais peut être un handicap pour l'avancée des sujets. De fait, le niveau de publication est un peu en retrait même si les thématiques poursuivies sont indéniablement d'intérêt. Le comité recommande de prendre soin de valoriser les travaux par des publications.

D'une manière générale, le comité reconnaît que le regroupement de ces deux groupes au sein d'une même équipe obéit à une vraie logique. Elle recommande de laisser un peu de temps pour trouver un équilibre en suggérant de stimuler les interactions inter-groupes pour tendre à de la synergie.

#### **Aspects positifs**

L'approche parallèle des thématiques « VHE » et Coronavirus permettant de mettre en commun l'expérience fonde la cohérence de l'équipe dans son ensemble.

L'équipe développe des modèles pertinents d'infection in vitro pour étudier les déterminants de la spécificité d'espèce.

L'équipe interagit avec d'autres équipes de l'UMR en particulier pour le développement de vaccins en collaboration avec l'équipe « vaccins adénoviraux »

L'équipe « VHE » traite d'un virus qui constitue un important problème de santé publique.

L'équipe « VHE » non seulement est motrice dans l'ANR qui finance le projet mais elle a su tisser des contacts internationaux permettant de bénéficier d'outils de choix.

Le rythme et le niveau des publications de l'équipe « VHE » sont très bons.

L'équipe « coronavirus » s'appuie sur un personnel au statut stable.

#### **Points à améliorer**

Le comité craint une fragilité possible de la sous-équipe « VHE » étant donné que son dynamisme se fonde sur des éléments en CDD (post-doc, étudiants, TR). Il recommande que les tutelles continuent d'accompagner la montée en puissance de cette thématique en la consolidant.

Pour l'équipe « coronavirus », de fait, le niveau de publication est un peu en retrait même si les thématiques poursuivies sont indéniablement d'intérêt. Le comité recommande de prendre soin de valoriser les travaux par des publications.



### Nom de l'équipe : Virus Entériques et Barrière d'Espèce

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 « adénovirus »

Cette équipe est co-dirigée par deux personnes : une plutôt versant vectorologie et une plutôt versant immunologie depuis la dernière évaluation de l'UMR 1161, soit 2005. L'équipe comprend exclusivement des agents ENVA et INRA ainsi que des doctorants.

Les thématiques principales sont (1) l'étude des mécanismes de la réponse immune systémique et muqueuse contre le transgène et le vecteur adénovirus ; (2) le développement de l'adénovirus canin, notamment semi-répliquatif. Le but final est de développer une vaccination par voie orale chez l'animal en favorisant une réponse immune maximale tout en limitant les risques d'excrétion d'adénovirus recombinants dans l'environnement.

Les activités scientifiques se déclinent en trois axes :

- L'adénovirus canin 2 (CaV-2) comme vecteur vaccinal. La voie orale est particulièrement étudiée. Des résultats de protection partielle ont été obtenus dans un modèle de rage chez la souris. Etude du ciblage au niveau des cellules dendritiques intestinales ; étude du ciblage de récepteurs pour améliorer le tropisme du vecteur par administration par voie orale ; développement de nouveaux vecteurs ;
- L'adénovirus « single cycle », par délétion ciblée du gène codant la protéase et multiplication du virus délété en cellules transcomplémentantes ;
- L'adénovirus humain 40, virus entérotrope mieux adapté à la vaccination par voie orale, vecteur du gène codant la protéine VP6 du rotavirus ; développement de vaccins spécifiques : le CaV-2 se décline comme vecteur vaccinal envers le virus de l'immunodéficience féline (FIV) le virus de la fièvre du Nil occidental (WNV), le coronavirus félin et le virus de la fièvre catarrhale ovine.

Cette équipe est un des fondements de l'UMR car les compétences en vectorologie par l'adénovirus sont présentes depuis longtemps. Toutefois, les remarques formulées à l'équipe déjà en 2005 sont à répéter : les résultats des recherches sont insuffisamment publiés pour que l'équipe puisse se positionner et être clairement reconnue sur le plan international. De plus, on constate toujours une démarche trop isolée du monde extérieur. Il faut cependant souligner le rôle primordial que cette équipe joue au sein de l'UMR 1161. Elle assure en effet une liaison forte avec les autres équipes, en participant à des projets transversaux au sein de l'unité, concernant la mise au point de vaccins vectorisés.

### **Points positifs**

Le savoir-faire de haut niveau dans le domaine de l'adénovirus comme vecteur.

La présence de deux scientifiques seniors qui ont une compétence indéniable dans des domaines complémentaires (1 INRA et 1 ENVA).

La dynamique de réactivité de l'équipe. En effet, les résultats scientifiques sont analysés et permettent de réorienter rapidement les activités.

Cette équipe joue un rôle important de communication entre les différentes équipes de l'unité : cela se vérifie par le nombre important de projets « transversaux » de vaccinologie.



### Points à améliorer

Le basculement rapide d'une étude à l'autre prévient sans doute l'équipe d'aller jusqu'au bout de l'établissement de la preuve du concept.

Le défaut de publications des recherches, alors que la quantité et la qualité des résultats obtenus le permettent ; ce point avait déjà été soulevé dans le rapport de l'évaluation précédente.

Le manque de collaborations avec d'autres équipes tant au niveau national qu'international.

Les objectifs ou justifications sociétales de certaines études devraient résulter d'une étude.

### Nom de l'équipe : Vaccins adénoviraux

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

## 5 • Analyse de la vie de l'unité

### — Management

L'organigramme de l'UMR passé et mis à jour suite à la mutation récente de l'Unité en pas 3 mais en 5 équipes reflète une organisation claire, hiérarchisée, avec un responsable et un adjoint, que ce soit au niveau de l'UMR globalement ou au niveau de chacune des cinq équipes actuelles. Les budgets sont tenus par le directeur de l'UMR et son adjointe dans la plupart des cas mais si un chercheur est coordinateur d'un projet financé par l'ANR par exemple, il tient son budget de manière plutôt autonome.

Des réunions de direction de l'UMR (CODIR) sont organisées régulièrement pour aborder les aspects concrets de la vie de l'Unité. A ces réunions participent tous les scientifiques, des représentants des étudiants, postdoctorants et autres catégories de personnels de l'UMR. Une fois par an, se tient un CODIR ouvert à tous.

Les équipes organisent des réunions scientifiques de manière très régulière en leur sein et environ tous les 15 jours une réunion scientifique de l'UMR est tenue. Des réunions transversales peuvent aussi être organisées entre UMR du campus de l'ENVA.

### — Ressources humaines

Il se dégage des rencontres avec le personnel de l'UMR une impression d'appartenance forte à l'entité et ceci pour toutes les catégories de personnels.

Le départ de nombreux membres du personnel récent ou à venir dans les prochains mois a été souligné et peut faire craindre une déstabilisation de certaines activités. Cependant, la rencontre avec les représentants des tutelles, notamment l'AFSSA, a apaisé les possibles inquiétudes dans la mesure où le personnel partant sera intégralement remplacé au sein de l'UMR.

La rencontre des ingénieurs, techniciens et personnels administratifs de l'UMR a fait ressortir une unité de parole car ils avaient préparé l'entretien et choisi un représentant pour faire part de leur réflexion. Globalement, le personnel est très attaché à « son métier » au sein de l'UMR. Tous, y compris les membres du personnel en CDD, indiquent leur choix ou souhait de rester dans l'UMR. Ces catégories de personnel ont insisté sur la diversité d'activité et notamment la répartition variable selon les individus du temps de travail consacré



à la recherche et aux expertises. Un autre point est également ressorti de la discussion : la diversité des statuts en fonction des tutelles et au sein des tutelles, la différence entre les CDI titulaires et les CDI non titulaires avec, en corollaire, un impact sur la promotion des uns et des autres à cause des modes « d'avancement basé sur des calculs administratif d'effectifs ». Il a été regretté que l'évaluation du personnel ne soit pas homogène. Le mode, personnalisé et annuel telle que pratiqué par l'AFSSA, est le modèle que les membres des autres institutions aimeraient se voir appliquer (en particulier le personnel dépendant de l'ENVA).

Les étudiants proviennent de plusieurs Ecoles Doctorales (Créteil, Paris 6, Paris 7, Versailles). Ils bénéficient tous de bourses d'origines diverses (Ministère, AFSSA, Ile de France, Inra, Pakistan). Ils sont satisfaits de leur situation, tant à l'intérieur de leur équipe qu'entre équipes au sein de l'Unité.

#### — Communication

Le management de l'UMR et l'organisation de réunions scientifiques ou de direction d'UMR assure une bonne communication entre tous les membres de l'UMR.

En revanche, les étudiants ont tous noté l'insuffisance des interactions entre les unités du campus et ont créé un journal club de leur propre initiative. Le comité encourage vivement cet excellent moyen d'animer le campus. Il n'y a pas de problème d'encadrement au sein de l'unité et le nombre d'étudiants en Thèse correspond à celui des HDR. Les étudiants/post-docs ne sentent pas de restriction pour se rendre en congrès. Ils pensent qu'une cantine partagée entre tous les personnels favoriserait encore les interactions.

## 6. Conclusions

Cette unité est fondée sur des thématiques d'intérêt en santé animale et humaine et abrite des laboratoires de référence nationale et communautaire qui permettent l'existence d'un continuum entre les activités de soutien scientifique et technique aux tutelles et les activités de recherche scientifiques, les unes se nourrissant des autres. Les thématiques sont développées de manière cohérentes entre elles et celle traitant des « adénovirus » représente une vraie thématique transversale et « fédératrice » pour l'ensemble de l'unité.

#### — Points forts :

L'UMR traite des thématiques liées à des problèmes important de santé publique vétérinaire ou de santé publique humaine, voire les deux : en particulier, FCO, FA, Fièvre du Nil occidental, VHE.

L'atout, en tant que LNR sur la FCO, sur la FA et Laboratoire communautaire sur les maladies virales équine, et grâce à un large réseau de collaboration, est de disposer de nombreux isolats viraux servant de substrat aux activités de recherche.

Une vraie compétence dans toutes les thématiques abordées : en particulier compétences dans l'étude des Orbivirus, des Aphotavirus (aspects antigéniques et génétiques) ou savoir-faire de haut niveau dans le domaine de l'adénovirus comme vecteur.

La cohérence des axes de recherche au vu de l'actualité et des besoins inhérents à la gestion sur le terrain de la FCO, la FA, les maladies virales équine comme la fièvre à virus du Nil occidental ou l'artérite virale.

Le dynamisme des responsables de l'équipe, qui ont su développer et maintenir un important tissu de collaborations nationales et internationales dans l'ensemble des thématiques.

Une grande lisibilité internationale sur la FCO, la FA et les maladies virales équine.

Le maintien d'un potentiel de recherches très fort pour les 4 années à venir, avec un financement assuré via le réseau français de santé animale, et une participation à plusieurs financements européens ou de l'ANR.

Pour le sujet portant sur les « vaccins Prions », les résultats obtenus par immunisation avec des cellules dendritiques transduites par un vecteur adénoviral exprimant la PrP humaine sont prometteurs.



L'approche parallèle des thématiques « VHE » et Coronavirus permettant de mettre en commun l'expérience fonde la cohérence de l'équipe dans son ensemble.

Le rythme et le niveau des publications de l'équipe « VHE » sont très bons.

L'équipe « coronavirus » s'appuie sur un personnel au statut stable.

— Points à améliorer et recommandations :

Pour l'équipe « Physiologie des orbivirus » : éviter une trop grande dispersion des thèmes de recherches, d'autant que l'équipe est déjà énormément sollicitée, en tant que LNR, pour des actions de diagnostic et privilégier les actions dont l'équipe est le maître d'œuvre par rapport aux participations à des actions générées par d'autres équipes.

Pour l'Equipe « Biologie des picornavirus », l'intérêt d'un vaccin chimère VEMC-VFA comme vaccin vivant marqueur doit apparaître plus clairement et dans le contexte opérationnel éventuel. De plus, les études sur la base moléculaire du VEMC ne semblent pas pertinentes au regard de la faible importance en santé animale du VEMC chez le porc et en santé humaine, même si de bonnes publications ont couronné les travaux effectués sur cet axe thématique.

Pour le sujet portant sur le « virus Borna », les points faibles sont un isolement important de cette équipe dans un domaine déjà peu représenté en France et une certaine imprécision dans les projets fondamentaux. La taille réduite de cette équipe est un autre handicap. Il serait désirable que cette équipe re-définisse plus clairement les objectifs poursuivis en adaptant l'envergure des projets à la taille réelle des forces en présence.

Pour le sujet portant sur le « Virus de la fièvre du Nil Occidental », les points faibles sont le peu d'effectif de l'équipe actuelle et son arrivée récente sur le sujet qui lui donne, pour l'instant, une faible visibilité. Le développement de la thématique WNV, qui apparaît très pertinente, dans l'unité pose donc la question d'une montée en puissance prévisible et de son accompagnement.

Pour l'équipe « Virus Entériques et Barrière d'Espèce », le comité craint une fragilité possible de la sous-équipe « VHE » étant donné que son dynamisme se fonde sur des éléments en CDD (post-doc, étudiants, TR). Il recommande que les tutelles continuent d'accompagner la montée en puissance de cette thématique en la consolidant.

Pour l'Equipe « adénovirus », le basculement rapide d'une étude à l'autre prévient sans doute l'équipe d'aller jusqu'au bout de l'établissement de la preuve du concept. Par ailleurs, il faut souligner le défaut de publications des recherches, alors que la quantité et la qualité des résultats obtenus le permettent ; ce point avait déjà été soulevé dans le rapport de l'évaluation précédente. Cette équipe manque de collaborations avec d'autres équipes tant au niveau national qu'international.

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



# Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Dr Henri-Jean Boulouis  
Tel : 33(0)1 43 96 71 55  
Fax : 33(0)1 49 77 13 16  
[hjboulouis@vet-alfort.fr](mailto:hjboulouis@vet-alfort.fr)

A l'attention de Monsieur le  
Directeur de la section des unités  
AERES

Alfort le 10 avril 2009

Monsieur le Directeur,

Je vous prie de trouver ci-joint la réponse que le Directeur de l'UMR Virologie 1161 AFSSA-INRA-ENVA a souhaité vous transmettre. Cette réponse est organisée selon vos indications en deux fichiers attachés distincts, « Réponse de l'UMR 1161 erreurs factuelles » et « AERES - REPONSE UMR 1161 observations générales ».

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

Directeur Délégué à la Recherche  
ENVA



## Réponse de l'UMR 1161 Inra/Afssa/Enva au rapport d'évaluation (02 février 2009)

Les personnels de l'UMR 1161 Inra/Afssa/Enva ont apprécié les conclusions de l'évaluation scientifique du comité d'audit et l'importance du « continuum entre les activités de soutien scientifique et technique aux tutelles - missions des laboratoires de référence - et les activités de recherche scientifique, les unes se nourrissant des autres ». Le comité d'audit a souligné que cette situation très spécifique est « le résultat de l'intérêt des thématiques traitées pour ces trois institutions - Inra, Afssa, Enva - qui ont toutes intérêt à la pérennité du laboratoire dans son ensemble ».

De façon générale, les commentaires du comité sont très positifs à la fois eu égard aux thématiques traitées au sein de l'UMR (« thématiques d'intérêt en santé animale et humaine») mais aussi sur le potentiel de recherche et la cohérence des axes de recherche de l'UMR. Ce rapport constitue incontestablement un élément de renforcement de la poursuite de la dynamique de ces axes de recherche au sein de l'UMR.

La réponse de l'UMR portera cependant sur quelques remarques de fond et sur l'importance relative accordée par le jury à certains sujets par rapport aux thématiques de l'UMR (appréciation probablement liée à la division du comité en sous-groupes).

Contrairement à ce qui est indiqué dans le rapport (page 7, **équipe biologie des picornavirus**), les études sur le virus de l'EMC ont pour justificatif non pas la virologie porcine (même si l'EMCV entre dans le cadre du diagnostic différentiel - directive européenne - avec la fièvre aphteuse du fait des mécanismes pathogénique similaires chez les porcelets) mais parce qu'il s'agit d'une zoonose potentielle confirmée très récemment par le CDC dans une publication récente qui décrit l'isolement de ce virus chez l'homme (Human Febrile Illness Caused by Encephalomyocarditis Virus Infection, Peru, de Steven Oberste et al, 2009 dans Emerging infectious diseases).

Au cours du dernier quadriennal, l'**équipe Vecteurs Adénoviraux et Vaccins** a pris en compte les recommandations formulées lors de l'évaluation de l'UMR en 2005. Comme l'illustre la liste des publications (5 publications par chercheur depuis 2005), l'équipe a ainsi renforcé sa politique de valorisation et ses collaborations aux niveaux national et international sur les aspects d'immunologie vétérinaire et des muqueuses (VIM-UR892, UR1282 IASP, UMR Immunologie Cancérologie de l'ENVA, Université de Lausanne) et sur la vectorologie (Institut Rudjer Boskovic [Croatie], Mayo Clinic College of Medicine), mais également sur des modèles infectieux (Unité Stratégies Virales de l'Institut Pasteur, UMR CNRS2472 - INRA 1157, Université Vétérinaire de Vienne). L'impression d'une certaine « dispersion » relevée lors de la récente évaluation traduit la contribution des membres de l'équipe, en tant que spécialistes en matière de vaccins dérivés d'adénovirus, à plusieurs projets de collaboration au sein de l'UMR Virologie. Néanmoins, cette transversalité n'empêche pas l'équipe de mener des projets de recherches visant les connaissances approfondies et s'inscrivant nécessairement dans le temps.

**En conclusion**, les personnels sont très satisfaits des conclusions particulièrement positives de cette évaluation qui a bien perçu les atouts et la richesse que constitue l'association d'activités communes de référence et de recherche.

Fait à Maisons-Alfort, le 10 avril 2009

Stéphan Zientara  
Directeur de l'UMR 1161

