



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Groupe de recherche sur l'immunopathologie
des maladies infectieuses

de l'Université de la Réunion



Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Groupe de recherche sur l'immunopathologie
des maladies infectieuses

de l'Université de la Réunion



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 : Groupe de recherche sur l'immuno-pathologie des maladies infectieuses

Label demandé : Equipe d'accueil

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Philippe GASQUE

Université ou école principale :

Université de la Réunion

Date de la visite :

23 Mars 2009



Membres du comité d'experts

Président :

M. Eric CAUMES (Université Paris 6)

Experts :

M. Jean-Sebastien SAULNIER-BLACHE (Université Toulouse 3)

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

Aucun

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Bernard DASTUGUE

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Mohamed ROCHDI, Université de La Réunion

M. Dominique STRASBERG, Université de La Réunion Mr. Christian Mériaux, CYROI

M. Joachim MARTINEZ, CHR de la Réunion

M. Christian MERIAUX, CYROI



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

Effectif total : 15 personnes dont

- 3 enseignants - chercheurs
- 4 praticiens hospitaliers permanents : 4
- 2 praticiens hospitaliers non-permanents
- 1 post-doctorant
- 2 doctorants
- 3 ingénieurs, techniciens et personnels administratifs

Nombre de publiants parmi les enseignants-chercheurs : 3 sur 3

Nombre de thèses soutenues au cours des 4 dernières années : 2

Nombre de HDR : 1

2 • Déroulement de l'évaluation

La visite s'est déroulée le 23 Mars 2009 de 14 heures à 17h30. Après un tour d'horizon du comité à huis clos, elle a commencé par une présentation scientifique où sont intervenus les porteurs du projet passé et à venir et les responsables des thématiques. Elle s'est poursuivie par la rencontre des enseignants-chercheurs, des étudiants, des techniciens et agents techniques. Un bilan de la visite a ensuite été fait par le comité à huis clos.

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

Le projet de l'équipe s'inscrit dans le cadre de l'émergence d'une nouvelle unité issu du LBG (Laboratoire de biologie génétique et moléculaire). Une demande de labellisation INSERM a été déposée en octobre 2007. Le directeur de l'unité a été auditionné lors d'une visite à Paris en février 2008. A cette époque, la Réunion se relevait tout juste d'une très importante épidémie d'infection par le virus Chikungunya, épidémie aujourd'hui disparue.

Le travail effectué en un an, suite aux souhaits de l'équipe d'expertise, est remarquable témoignant d'une belle capacité d'adaptation. Les travaux présentés prennent en compte le recentrage sur le Chikungunya avec des données cliniques et épidémiologiques en plus des données sur l'immunité.

L'équipe est très soutenue par l'Université de La Réunion. Elle est bien intégrée localement au sein d'une fédération « Biodiversité et Santé », en gestation, dont le thème principal de recherche sera la valorisation de la biodiversité existante dans l'île de la Réunion, patrimoine unique.



L'unité a un bon positionnement français attesté par un rattachement à l'INSERM U543 à Paris. D'autres partenaires nationaux sont identifiés : Pharo, IMTSSA, Institut Pasteur de Paris, INSERM U503, Lyon, CEA Joliot, IRD24, Montpellier, IFRMP, INSERM U567, Paris, et l'Institut de Médecine Tropicale de Bordeaux.

Le partenariat international le mieux développé est celui avec l'Université de Bangalore en Inde avec l'accueil de doctorants et des échanges réguliers. Les autres partenaires internationaux sont la Cardiff University (neurosciences) et la John Hopkins, Baltimore (virus Sindbis).

Au cours des quatre années passées (15/10/2004-15/10/2008), l'équipe a publié 71 articles dans des journaux à comité de lecture, dont 11 revues de la littérature. Elle a participé à 38 conférences et à la rédaction de 4 livres et ouvrages portant notamment sur l'infection par le virus Chikungunya.

La thématique centrale de l'unité est celle de l'immunopathologie chronique des maladies infectieuses par une approche translationnelle (cellule au patient) et avec le développement de modèles chez l'animal (knockout pour les récepteurs de l'immunité innée). L'objectif est d'étudier les rôles de l'immunité innée (TLR, RIG, complément), soit bénéfique dans l'activité anti-infectieuse, soit délétère par l'apparition de pathologies chroniques post infectieuses (par des mécanismes encore obscurs).

Des travaux originaux de l'équipe ont porté sur :

- les protéines immuno-régulatrices (NIRegs/SAMPs) mobilisées par plusieurs virus en phase chronique post-infectieuse (CD46, CD55, fH, CD200)
- la composante tissulaire (rôle du fibroblaste et des cellules neuronales/virus, cellules endothéliales / leptospiroses, cellules dites amatrices mais néanmoins capable de mobiliser une réponse immunitaire innée efficace).

La survenue de l'épidémie de Chikungunya dans l'île de la Réunion a été valorisée au mieux par des travaux qui ont combiné des données épidémiologiques, cliniques, immunologiques, thérapeutiques et évolutives. Ces travaux ont été publiés ou sont en cours de l'être. Des PHRC sont encore en cours de réalisation.

Même si le virus Chikungunya est considéré comme un très bon modèle, le laboratoire pense aussi utiliser le virus Sinbis et MCMV (en collaboration avec un laboratoire aux USA) et au gré des pathologies virales émergentes dans la région, les virus West Nile, et de la fièvre de la vallée du Rift (en collaboration avec le CNR) et les autres laboratoires de la fédération 'biodiversité-santé' pour tester de nouvelles substances avec une activité anti-infectieuse non toxique.

4 • Analyse de la vie de l'unité

L'unité est apparue soudée autour de son directeur d'unité et d'un projet commun impliquant les cliniciens et les chercheurs, l'infection par le virus Chikungunya. Toutefois, les cliniciens ont d'importantes charges hospitalières et leur temps dédié à la recherche, autre que clinique, est limité. L'encadrement épidémiologique est également limité au sein de l'unité mais l'aide épidémiologique extérieure a suffi à combler cette lacune.

Le problème de la thématique principale de recherche de l'équipe va se poser à bref délai, en raison de la multiplicité des thématiques possibles telles qu'annoncées au cours de l'audition :

- immunopathologie chronique des maladies infectieuses, pour le moment centré sur le Chikungunya, pour le futur, recentré sur d'autres virus possiblement émergents ;
- infections dite « émergentes », terme manquant de précision ;
- valorisation de la biodiversité par la recherche de substances anti-infectieuses actives.



5 • Conclusions

Points forts

Capacité de gouvernance, compétence et reconnaissance, nationale et internationale, du chef d'équipe ;

Excellente capacité d'adaptation au changement thématique demandé lors de l'expertise précédente en février 2008 du fait de la survenue de l'épidémie de Chikungunya sur l'île ;

Très bonne interaction entre cliniciens et biologistes sur l'infection par le virus Chikungunya permettant une vision pluridisciplinaire, de la clinique au fondamental

La bonne cohésion des enseignants-chercheurs et cliniciens chercheurs autour du projet Chikungunya a été un facteur de réussite ;

L'intérêt des travaux publiés et à venir est incontestable ;

L'équipe dispose d'un plateau technique remarquable avec deux laboratoires P3 ;

L'unité a développé un partenariat avec d'autres unités de recherche en France métropolitaine mais également dans les pays étrangers (Inde notamment).

Points faibles :

Le financement de l'équipe repose beaucoup sur l'obtention de PHRC et d'autres crédits de recherche, probablement facilité par la survenue de l'épidémie de Chikungunya qui est survenue sur l'île de la Réunion. La disparition de cette épidémie dans l'île peut faire craindre la non pérennisation des crédits de recherche allouée à cette thématique d'autant qu'il ne s'agit pas d'une maladie extrêmement répandue dans le Monde.

Dispersion apparente des projets qui peut nuire à la performance de l'ensemble. De fait plusieurs thématiques très différentes sont abordées (neuro immunopathologie virale avec le virus Sindbis, pathologies « émergentes » regroupant le chikungunya, le West Nile, la fièvre de la vallée du Rift, biodiversité microbologique dans le cadre de la valorisation de la biodiversité), ce qui entraîne la nécessité de développer des modèles variés dont la maîtrise apparaît longue et coûteuse.

Ressources humaines très limitées. Les praticiens hospitaliers travaillant au CHR de Saint Denis de la Réunion sont avant tout des cliniciens s'étant engagés dans la recherche (clinique) à l'occasion de l'infection par le virus Chikungunya. Le travail effectué a été remarquable mais la vision de l'avenir ne peut se résumer aux maladies dites « émergentes » car cette thématique ne recoupe rien de suffisamment précis. De plus, s'il y a une pathologie virale pouvant être considérée comme émergente dans le monde tropical (en dehors de l'infection par le VIH), il s'agit de la dengue et aucune étude n'est prévue sur ce virus.



Recommandations

Les membres de l'unité devront focaliser leurs thématiques et à réfléchir sur la thématique future post-Chikungunya de l'unité.

L'étude du rôle de l'immunité innée dans l'activité anti-infectieuse (qui peut être bénéfique mais pourrait aussi conduire à des pathologies chroniques, notamment articulaires ou neurologiques) représente la thématique collant le mieux au domaine de compétence du porteur de projet. Elle repose sur le pari que ce qui est observé avec le virus Chikungunya au niveau articulaire (rhumatisme inflammatoire chronique) pourrait être observé avec d'autres virus au niveau neurologique par exemple. Cette thématique est très originale et potentiellement riche de promesses. Mais elle n'apparaît pas être vraiment en concordance avec les thèmes affichés au niveau du pôle biodiversité santé (diversité microbologique, valorisation de la biodiversité). Une clarification assoirait mieux l'émergence de l'unité.



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

	<p>Groupe de Recherche sur l'immunopathologie des maladies Infectieuses</p> <p>UFR Sciences et Technologies Université de la Réunion 15 avenue René Cassin, BP 7151 97715 Saint Denis Messag Cedex 09 La Réunion - France</p>	
---	--	---

Saint Denis, le 19 mai 2009

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de recherche
AERES

Monsieur le Directeur,

La jeune unité de recherche hospitalo-universitaire de l'Île de la Réunion (GRI) se félicite du rapport d'expertise de l'AERES et remercie les experts pour le travail de concertation avéré. Les points forts sont éloquentes en termes de l'intérêt incontestable des travaux accomplis, de gouvernance, d'excellence dans la capacité d'adaptation au changement thématique, de collaborations entre cliniciens et scientifiques, et de la vision pluridisciplinaire bien que centrée sur de la problématique Chikungunya. Le thème central de l'unité concerne l'immunopathologie chronique des maladies infectieuses en s'intéressant particulièrement aux rôles des molécules et cellules de **l'immunité innée** en collaboration avec plusieurs laboratoires nationaux et internationaux. Ce programme s'inscrit parfaitement dans plusieurs objectifs de la fédération de recherche 'Biodiversité et santé' portée par l'Université de la Réunion avec notamment l'identification de nouvelles substances anti-infectieuses et anti-inflammatoires capables par exemple de contrôler le stress oxydant et qui sont issues de la biodiversité régionale. De plus, nos travaux permettront d'offrir une meilleure compréhension des interactions hôtes pathogènes et des mécanismes ancestraux de l'immunité innée chez les invertébrés (moustique). Cette structuration de la recherche hospitalo-universitaire est un élément déterminant pour la mise en place d'un CHU à la Réunion et d'une faculté de médecine bien qu'aujourd'hui les praticiens hospitaliers du CHR n'ont pas la possibilité de consacrer beaucoup de leur temps à la recherche. C'est indéniablement un point faible de l'unité naissante mais il faut cependant souligner l'engagement considérable de mes collègues cliniciens dans la gestion de plusieurs PHRC sur les maladies infectieuses, dans la préparation de master et doctorats et dans les activités de recherche clinique et fondamentale. J'espère que cet engagement sera récompensé au sein du CHR par des décharges horaires et nous serons extrêmement proactifs pour obtenir des contrats d'interface par exemple. Les PHRCs ne constituent pas les seules sources de financements puisque nous avons obtenu des fonds Européens (CFER/FEDER 2007-2013), du Secrétariat d'Etat à l'Outre Mer (SEOM), de la Région Réunion, de l'ANR et nous avons soumis des demandes auprès du Wellcome Trust et de la fondation pour la recherche biomédicale.

Le GRI est également partenaire de deux projets Européens (REGPOT 'RUNEMERGE' et FP7 'InnateARBO'). En ce qui concerne le dernier point faible, qui est d'ailleurs repris dans les recommandations comme une 'thématique très originale et potentiellement riche de promesses', nous sommes convaincus que l'étude des mécanismes protecteurs de l'immunité innée dans le contexte des pathologies infectieuses (chikungunya et autres virus) ouvrira des champs d'investigations sur le long terme sachant que l'unité est leader dans ce domaine. Nous ne pensons pas qu'un travail sur la Dengue soit très justifié à la Réunion par rapport aux travaux de grande envergure menés dans d'autres centres nationaux et internationaux avec qui nous collaborons sur la problématique de l'immunopathologie des arbovirus (Flavi- et alpha-). Nous avons été les premiers à nous intéresser aux molécules immunorégulatrices de l'immunité innée ('self associated molecular patterns', SAMPs). L'intérêt thérapeutique est indéniable dans le cadre des pathologies infectieuses mais également pour le cancer et les pathologies neurodégénératives dans le cadre de projets collaboratifs avec les équipes du cyclotron recherche (CYROI).

A ce titre, notre objectif au sein de la fédération est double :

- i. identifier des substances avec des propriétés immunorégulatrices directes ou indirectes appliquées notamment aux maladies infectieuses et inflammatoires
- ii. Comprendre l'origine ancestrale de ces molécules immunorégulatrices innées en analogie aux travaux sur les molécules immunostimulatrices telles que TLR (Toll chez la drosophile) par des techniques de clonage/expression/fonction chez les invertébrés.

En conclusion, les membres du GRI remercient chaleureusement les experts de l'AERES pour les conseils avisés et les vœux de réussite pour le prochain contrat quadriennal.

Pr Philippe GASQUE

Directeur du GRI.