



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Epidémiologie et pathogénie des infections à
entérovirus

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Clermont-Ferrand 1

Mars 2011



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Epidémiologie et pathogénie des infections à
entérovirus

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Clermont-Ferrand 1

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mars 2011



Unité

Nom de l'unité : Epidémiologie et pathogénie des infections à entérovirus

Label demandé : EA

N° si renouvellement : 3843

Nom du directeur : M. Jean-Luc BAILLY

Membres du comité d'experts

Président :

M. Noël TORDO, Institut Pasteur, Paris, France

Experts :

Mme Françoise STOLL-KELLER, Université de Strasbourg, France

M. Antoine GARBARG-CHENON, Université de Paris 6, France

M. Francis DELPEYROUX, Institut Pasteur - Inserm, Paris, France

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Yves GAUDIN

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

M. Alain ESCHALIER, Université d'Auvergne

M. Claude DUBRAY, CHU de Clermont-Ferrand

Le membre du CNU n'a pas pu se déplacer



Rapport

1 • Introduction

- **Date et déroulement de la visite :**

La visite a eu lieu le mardi 8 mars selon le programme suivant :

- 08h15-09h30** Bilan / Questions (Présentation par l'ancienne directrice puis par le futur directeur).
- 09h30-11h15** Projet de l'unité / Questions (Présentation par le futur directeur).
- 11h30-12h30** Réunions successives avec les étudiants, le personnel technique et les scientifiques en l'absence de la Direction.
- 12h30-13h00** Réunion avec les représentants des tutelles.
- 13h00-14h00** Buffet avec les membres de l'unité.
- 14h00-14h30** Réunion à huis clos avec l'équipe de direction.
- 14h30-16h40** Réunion à huis clos du comité et rédaction du rapport.

- **Historique et localisation géographique de l'unité et description synthétique de son domaine et de ses activités :**

L'unité ne comprend qu'une seule équipe. Elle est attachée à la Faculté de médecine de l'Université d'Auvergne et collabore avec le « Centre de Biologie » du CHU de Clermont-Ferrand. Elle a été labellisée en 2004 (entérovirus), cette labellisation a été reconduite en 2008 (entérovirus + virus de l'Hépatite C).

A partir d'isolats provenant de patients, l'équipe étudie la variabilité génétique des entérovirus (génotypage, phylogéographie, recombinaison) et sa relation avec la pathogénicité des souches virales. Elle développe les outils et compétences nécessaires à ces études (analyse bioinformatique, PCR multilocus ou PCR quantitative pour mesurer la charge virale).

- **Equipe de Direction :**

L'unité est de taille restreinte (une dizaine de membres). Elle a été dirigée jusqu'à aujourd'hui par Mme Hélène PEIGUE-LAFEUILLE qui transmet la direction à M. Jean-Luc BAILLY pour le prochain quadriennal. La passation de pouvoir se déroule de façon harmonieuse.

- **Effectifs de l'unité :**

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	7	5
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	3	3
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1,75	1,75
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	1	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	3

2 • Appréciation sur l'unité

- **Avis global sur l'unité:**

Cette équipe d'accueil est reconnue au plan national comme spécialiste des entérovirus, responsables d'épidémies saisonnières de la maladie pied-main-bouche, de méningites ou d'encéphalites. Elle a notamment des compétences dans l'étude de leur variabilité génétique et de leur phylogéographie. Elle est composée d'enseignants chercheurs et s'adosse au laboratoire du CHU de Clermont-Ferrand. L'équipe a mis au point des outils diagnostiques de détection et de typage rapide permettant d'améliorer la prise en charge des patients. Elle développe une recherche descriptive en collaboration avec d'autres équipes françaises (CNR-Entérovirus). Elle met actuellement en place des contacts européens. La production scientifique est bonne, en progression notable depuis le précédent quadriennal, et se caractérise par des publications dans des journaux de spécialité. En dépit d'un nombre important d'HDR et de la qualité des encadrants, l'attractivité de l'unité est modeste pour les Thésards (une Thèse d'Université dans le quadriennal) et il n'y a pas de post-doctorant. Néanmoins, le personnel est motivé et adhère solidairement à un projet commun bien focalisé, de dimension cohérente et adaptée à la taille et aux compétences actuelles de l'unité. Le projet s'inscrit globalement dans la continuité et met à profit les acquis du quadriennal. Il propose par ailleurs de s'investir dans l'étude in vitro du franchissement de la barrière hématoencéphalique ce qui représente une ouverture vers une nouvelle thématique plus fondamentale. L'Unité doit être encouragée à poursuivre dans cette voie de recherche plus ambitieuse en n'hésitant pas à engager les collaborations nécessaires.

- **Points forts et opportunités :**

- Expertise reconnue sur les entérovirus au plan national, contacts en développement avec des équipes européennes ;
- Soutien de l'Université d'Auvergne (poste MCU) et du CHU (bourse CIFRE) ;



- Excellent ancrage hospitalier à Clermont-Ferrand et ailleurs en France (accès aux prélèvements et aux données cliniques, mise en place de la qualité) ;
- Opportunité d'association au Centre National de Référence des entérovirus (Lyon) ;
- Cohérence et focalisation du projet de recherche ;
- Excellente gouvernance, passage de relais réussi au niveau de la Direction, équipe soudée ;
- Bonne capacité (HDRs) et qualité d'encadrement ;
- Compétence croissante en analyse bioinformatique et phylogénie, souci d'amélioration constant grâce à des formations régulières de niveau international (école de Leuven).

- **Points à améliorer et risques :**

- Attractivité vis-à-vis des thésards et des post-doctorants ;
- Obtention de contrats pour assurer le développement et la pérennité des nouveaux thèmes ;
- Améliorer les collaborations nationales et internationales pour le développement des nouveaux thèmes, la création de réseaux, la reconnaissance de la base de données ;
- Plus d'ambition dans le facteur d'impact des publications.

- **Recommandations:**

- Formaliser et développer les contacts européens dans le but de proposer (piloter) un programme Européen (FP7/8) sur la phylogénie des entérovirus qui permettrait aussi d'obtenir des financements pour les Thésards / Post-Doc ;
- Dépasser le stade descriptif de la recherche, notamment en ce qui concerne les thèmes 3 (facteurs viraux associés aux manifestations neuro-méningées) et 4 (franchissement de la barrière hémato-encéphalique) qui devraient permettre d'explorer des questions/hypothèses. S'assurer des collaborations nécessaires ;
- Même si le présent projet est bien focalisé, l'équipe est encouragée à prendre des contacts avec l'(es)autre(s) équipe(s) qui travaille(nt) sur la virologie à l'Université Blaise Pascal. Un tel rapprochement s'inscrirait dans la logique des organismes de tutelle universitaire qui est actuellement de fédérer localement les forces en virologie/microbiologie .

- **Données de production :**

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	7
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	3
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	1.4
A4 : Nombre d'HDR soutenues	0
A5 : Nombre de thèses soutenues	1

3 • Appréciations détaillées

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

Au cours du dernier quadriennal l'équipe a étudié la variabilité et la phylogéographie des entérovirus et de l'HCV, mettant en évidence des phénomènes de recombinaison chez les entérovirus grâce à une méthode de génotypage multi-locus. Les résultats marquants sont : (1) la dissémination récente (depuis 1994) en Europe de 2 variants de l'entérovirus 71 humain (EV-71), virus responsable d'épidémies de maladie pied-main-bouche et d'atteintes neurologiques sévères en Asie ; (2) une étude phylogéographique et longitudinale sur 50 ans de l'échovirus 30 (E-30) montrant que la variation moléculaire n'obéit pas à un modèle de sélection positive mais que la recombinaison joue un rôle dans l'émergence ; (3) l'origine « auvergnate » d'un cluster d'infection par le HCV-5 transmis par voie iatrogène par un médecin généraliste en 1972. En outre, l'équipe a amélioré la prise en charge des patients atteints de méningites à entérovirus en développant un test de diagnostic prospectif par RT-PCR en temps réel ainsi qu'en tentant d'établir des corrélations entre les génotypes viraux et la pathogenèse des méningites à entérovirus. Ces outils de détection quantitative ont permis une étude de la dissémination des entérovirus dans l'environnement hospitalier.

Ces travaux se sont traduits par 32 publications dont 16 directement sur les thèmes de l'équipe (J. Gen. Virol., J. Clin. Microbiol., Antiv. Ther., Infect. Gen. Evol.). Cette production, en amélioration constante et significative, est bonne vu la taille de l'équipe. Les journaux ciblés sont honorables dans la spécialité. Le comité a néanmoins estimé que certains travaux avaient, du fait de leur qualité, le potentiel pour être publiés dans des journaux de meilleur IF. Une Thèse d'Université, 5 Thèses de Pharmacie et 4 Thèses de Médecine ont été soutenues au cours de la période, de nombreux stagiaires (environ 20) de BTS, DUT, Licence, Masters 1/2 ont été formés.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement :**

L'unité est reconnue au niveau national pour son travail sur les entérovirus. Des contacts ont été établis avec des unités européennes conduisant à une publication commune (ACL-2 sur HEV-71). Ces collaborations mériteraient d'être mieux formalisées pour une meilleure visibilité internationale. La reconnaissance de la compétence de l'équipe sur l'HEV-71 est attestée par la participation du futur directeur à une mission d'expertise internationale en Chine, à la demande de l'InVS.

L'unité n'a pas accueilli de post-doc, une seule thèse a été soutenue durant le quadriennal, une autre thèse et un M2 sont en cours. Pourtant, l'unité est très active et appréciée dans l'encadrement d'étudiants de L1 à M1 et de diverses formations (IUT...). Il est apparu au comité que le nombre de bourses de doctorat était limité au sein de l'ED. Si cette situation venait à évoluer, le nombre d'HDR et la qualité des encadrants permettraient certainement d'augmenter le nombre de Thésards au sein de l'unité. Il serait souhaitable que l'unité, qui comprend un grand nombre d'enseignants chercheurs, soit associée aux instances de l'ED pour une meilleure représentativité de la virologie.

En dehors de la dotation récurrente de l'Université d'Auvergne (augmentation de 43% en 2011), l'unité a bénéficié d'un contrat ANRS (HCV - 41k€) et d'une subvention du conseil régional (20 k€) ainsi que divers contrats industriels (5-10k€).

- **Appréciation sur la gouvernance et la vie de l'unité:**

L'unité s'apprête à vivre un changement de direction qui se déroule de manière transparente et harmonieuse. A travers les discussions avec les différentes catégories de personnels, il est apparu que tous ont été associés à la construction du projet et y adhèrent avec enthousiasme.

La communication est très bonne, l'animation scientifique s'articule autour de réunions plénières hebdomadaires. La création d'un journal club autour des thématiques nouvelles du projet serait souhaitable.

L'unité comprend un grand nombre d'enseignants-chercheurs (MCU, PU-PH) ayant des charges d'enseignement variables mais globalement importantes. Trois d'entre eux sont impliqués dans la création de deux nouvelles UE de M2 au sein du Master Tech-Bio (diagnostic et phylogénie). Ceci devrait être un moyen d'attirer des étudiants.



Certains techniciens de l'unité se plaignent de ne pas pouvoir obtenir des formations continues pourtant reliées à leurs missions dans l'Unité (culture cellulaire...).

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

Les thèmes proposés sont bien focalisés et en adéquation avec les moyens humains de l'unité.

Les thèmes 1 et 2 (épidémiologie, génotypage et phylogénie moléculaires des entérovirus responsables d'infections neuroméningées et de la maladie pied-main-bouche) sont dans la continuité logique des thématiques du précédent quadriennal et mettent à profit l'expertise et les outils déjà disponibles. Ils devraient permettre de développer : (1) l'ancrage clinique de l'unité sur le plan national et européen (programmes FP7/8) afin de bénéficier d'un accès à un grand nombre de souches et aux données cliniques des patients. Dans ce cadre, la demande de CNR associé formulée par l'unité est tout à fait opportune et encouragée ; (2) les compétences en biologie évolutive (phylogénie) déjà bien implantées dans l'unité.

Les thèmes 3 et 4 (facteurs viraux associés aux infections neuroméningées à entérovirus et étude du franchissement de la barrière hémato-encéphalique) ont été bien appréciés par le comité. A travers des approches plus fondamentales, ils cherchent à explorer des questions physiopathologiques importantes comme l'identification des sous-populations virales dans différents tissus ou les mécanismes de franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Ces thèmes en émergence manifestent une prise de risque de l'équipe avec une orientation vers la virologie moléculaire et la biologie cellulaire. L'équipe est toutefois encouragée à développer l'expertise et les outils nécessaires dans le cadre de collaborations avec des équipes expertes : en biologie moléculaire pour construire des virus chimères permettant de tester in vitro des associations génétiques observées in vivo et d'en évaluer le pouvoir infectieux en biologie et imagerie cellulaires pour l'étude des interactions avec les cellules endothéliales et microvasculaires cérébrales.

Pour l'ensemble de ces travaux, l'équipe devra trouver des sources de financement autres que le budget récurrent, tant pour le fonctionnement que pour l'attrait de Thésards et Post Docs qui pourraient enrichir le panel de compétences disponibles.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
EPIE: EPIDÉMIOLOGIE ET PATHOGÉNIE DES INFECTIONS À ENTÉROVIRUS	B	B	A	A	B

- C1 Qualité scientifique et production
- C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement
- C3 Gouvernance et vie du laboratoire
- C4 Stratégie et projet scientifique



Statistiques de notes globales par domaines scientifiques (État au 06/05/2011)

Sciences du Vivant et Environnement

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2_LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
Total	42	5	20	26	36	59	5	17	29	239
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

* Les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences du Vivant et Environnement

- **SVE1 Biologie, santé**
 - SVE1_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
 - SVE1_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
 - SVE1_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
 - SVE1_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
 - SVE1_LS5 Neurosciences
 - SVE1_LS6 Immunologie, Infectiologie
 - SVE1_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- **SVE2 Ecologie, environnement**
 - SVE2_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
 - SVE2_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
 - SVE2_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal



Clermont-Ferrand, le 13 juillet 2011

Le Président

et

Le Vice-président du Conseil Scientifique

à

Monsieur Pierre Glorieux
Directeur de la section des unités de recherche
AERES
20 rue Vivienne
75002 Paris

OBJET : Rapport d'évaluation S2UR120001920 - EPIE: Epidémiologie et Pathogénie des Infections à Entérovirus - 0631262E

Direction de la Recherche

Dossier suivi par :
Isabelle RHIT

Tél. : 04 73 17 72 15
Fax. : 04 73 17 72 01

isabelle.rhit@u-clermont1.fr

N/réf. :DR-IR/AL/2011 N°216

Monsieur le Directeur,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint les observations de portée générale concernant le rapport d'évaluation de l'unité « EPIE » dirigée par Jean-Luc Bailly, envoyé le 13 juillet 2011, observations que j'approuve bien évidemment.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de mes sentiments les plus cordiaux.

Professeur Philippe Dulbecco
Président de l'Université d'Auvergne

Professeur Alain Eschaliér
Vice-président du Conseil Scientifique



UNIVERSITÉ
D'Auvergne
www.u-clermont1.fr

Unité « Epidémiologie et pathogénie
des infections à entérovirus »

Université d'Auvergne, Faculté de Médecine
Bâtiment R2, 3^{ème} étage
28 place Henri-Dunant
63001 Clermont-Ferrand cedex, France
Tel. 33.1.(0)4.73.178.142
j-luc.bailly@u-clermont1.fr

à Monsieur Pierre Glorieux
Directeur de la Section 2, Unités de recherche

Clermont-Ferrand, le 06 avril 2011

Objet : réponse au rapport de l'AERES sur l'Unité, visite du comité d'évaluation du 08 mars 2011

Monsieur le Directeur,

Nous avons pris connaissance avec beaucoup d'intérêt du rapport du comité d'experts de l'AERES chargé de l'évaluation de notre unité.

Au nom des membres de l'unité, nous remercions le comité de visite pour l'expertise détaillée qui a été réalisée et la qualité du rapport qui reflète fidèlement la réalité de notre équipe de recherche, dans son contexte géographique.

Le rapport souligne en particulier les points suivants « *la bonne production scientifique, la cohérence du projet de recherche, l'excellente gouvernance avec un passage de relais réussi au niveau de la direction, la qualité de l'encadrement et les compétences en analyse bioinformatique* ».

Concernant les points à améliorer, l'équipe a d'ores et déjà initié plusieurs collaborations internationales en épidémiologie moléculaire et, suivant les recommandations des experts, nous veillerons à les pérenniser dans le cadre d'un programme Européen.

Enfin, nous apprécions l'encouragement à continuer d'engager des contacts avec d'autres équipes travaillant dans le domaine de la virologie sur le site Clermontois.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de nos salutations distinguées.

Jean-Luc Bailly

Hélène Peigue-Lafeuille