



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Entérovirus et Pathologies Cardiaques Humaines
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université Champagne Ardenne

UFR de médecine

IFR53

CHU de REIMS

Janvier 2011



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Entérovirus et Pathologies Cardiaques Humaines
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université Champagne Ardenne

UFR de médecine

IFR53

CHU de REIMS

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Janvier 2011



Unité

Nom de l'unité : Enterovirus et Pathologies Cardiaques Humaines

Label demandé : Création d'une EA

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Laurent ANDREOLETTI

Membres du comité d'experts

Président :

M. Bernard CHARLEY, INRA, Jouy-en-Josas

Experts :

M. Edouard BINGEN, Hôpital Robert Debré, Paris

M. Pierre LEBON, Hôpital Cochin -Saint Vincent de Paul, Paris

M. Jean-Claude SIRARD, Institut Pasteur, Lille

M. Yanis TSELENTIS, Université de Crète, Héraklion, Grèce

M. Jean DUPOUY-CAMET, Hopital Cochin, Paris

Mme Dominique WACHSMANN, Faculte Pharmacie, Strasbourg

M. Michel SIMONET, IBL Lille, Institut Pasteur, représentant CNU

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Gérard CORTIER

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

M. Richard VISTELLE, président de l'URCA

M. Yannick REMION, vice-président du conseil scientifique URCA

M. Dominique PLOTON, UFR Médecine IFR 53, Responsable du Pole biologie santé



Rapport

1 • Introduction

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

La visite a eu lieu le mardi 11 Janvier. M. Laurent ANDREOLETTI a exposé le projet de création d'équipe d'accueil. Le candidat directeur a fait preuve d'un grand dynamisme et d'une grande clarté dans sa présentation puis a répondu aux questions du comité avec facilité. Le comité a ensuite discuté séparément pendant 45 min avec les enseignants chercheurs et doctorants, puis rencontré les tutelles avant délibération.

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

Cette demande de création fait suite à la dissolution de l' EA 4303. L'unité sera basée dans la faculté de Médecine et travaillera conjointement avec le laboratoire hospitalier de virologie, les service de cardiologie et d'anatomie pathologique.

- **Equipe de Direction :**

L. ANDREOLETTI.

- **Effectifs de l'unité (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :**

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	2	4
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)	0	3
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	0	0.8
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	1	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	3



2 • Appréciation sur l'unité

- **Avis global:**

L'équipe coordonnée par L. ANDREOLETTI est une équipe à effectif réduit mais très homogène et uniquement Hospitalo-universitaire. La présentation orale fut très claire et didactique.

Le bilan a porté sur l'équipe 4 de l'EA4303. Le thème était le rôle des virus dans le développement des mécanismes inflammatoires localisés à l'épithélium respiratoire humain. Dans ce cadre un peu vaste, l'équipe a su se focaliser essentiellement sur les picornavirus et plusieurs publications cliniques ont été le point de départ de travaux de physiopathologie virale en recherche fondamentale.

En dehors des publications axées sur le diagnostic, le niveau et le nombre de publications fondamentales, focalisées sur les picornavirus, sont bons compte tenu de l'effectif réduit de l'équipe. Les facteurs d'impact sont de bon niveau, avec quelques articles plus ambitieux dans Clin Inf Dis (IF 8) et Emerging Inf Dis (IF 6) .

Le projet: L'équipe souhaite se constituer en EA indépendante dans le prochain contrat et propose un nouveau thème de recherches sur picornavirus et myocardiopathies aiguës et chroniques sur lequel il a des données antérieures publiées (2 publications dans la période). Ce projet (détection et séquençage des génotypes viraux à partir d'explants cardiaques, recherche de formes virales délétées, impact en clinique, modèle animal de réplication et de recherche d'antiviraux) est original, bien ciblé, très compétitif, intégrant les cliniciens, les anatomo-pathologistes et virologistes du campus. Il bénéficie de l'accès à une collection unique d'échantillons de biopsies cardiaques et des collaborations nationales et internationales de qualité.

- **Points forts et opportunités :**

L'unité maîtrise les techniques de virologie moléculaire, de cultures cellulaires et un modèle animal original d'infections à entérovirus. Les collaborations nationales sont nombreuses.

Le DU est d'un grand dynamisme et a la capacité de fédérer des compétences complémentaires et synergiques. La future unité aura un positionnement unique au moins en France sur cette nouvelle thématique. Elle a accès à une banque unique : la banque de tissus cardiaques de l'HEGP et de Reims. Le projet inclut un anatomopathologiste reconnu pour ses publications en cardiologie analysée au niveau cellulaire (physiologie et modèle animal).

L'unité est très active dans la recherche de contrats à la fois au niveau français et européen. Elle a établi un partenariat industriel fort sur une technologie innovante. L'unité est engagée dans une dynamique très positive de création d'un réseau national « myocardites », de dépôt d'un dossier CNR Entérovirus, d'insertion dans l'axe Santé du futur SFR.

Elle s'est récemment ouverte à l'international dans le domaine des cardiopathies, en établissant des collaborations avec des équipes italiennes (M. FRUSTACI, Rome) et américaines (M. TRACY et CHAPMAN, Univ. Nebraska, USA).

- **Points à améliorer et risques :**

Il faudra veiller à une bonne répartition du temps entre activités de recherche et de diagnostic de routine.

Il serait bon de recruter un post doc en particulier pour la mise en oeuvre rapide du modèle animal.

- **Recommandations au directeur de l'unité :**

Il serait bon d'augmenter le nombre de thèses du fait de l'arrivée dans l'unité de 2 HDR supplémentaires, soit un total de 4 sur le projet.

Il serait bon de développer des relations avec la Faculté des Sciences (discussion, conférences, enseignement) afin d'élargir le recrutement de stagiaires M2 et de doctorants.



- **Données de production pour le bilan :**

(cf. http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf)

Production de 15 ACL pour deux E-C, avec quelques publications dans des journaux à facteur d'impact supérieur à 6.

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2	4
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5	2
A3 : Taux de producteur de l'unité [$A1 / (N1+N2)$]	1
A4 : Nombre d'HDR soutenues	0
A5 : Nombre de thèses soutenues	1

3 • **Appréciations détaillées**

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

L'Unité a mis en évidence le rôle des picornavirus dans les infections respiratoires aiguës, 2ème cause de bronchiolites de l'enfant, par analyses d'épidémiologie moléculaire ; identification des virus impliqués dans les BPCO.

Le niveau de publications est bon : 15 publications ; 4 communications orales internationales et 2 nationales, 19 posters dont 6 dans des congrès internationaux, une thèse et une autre en préparation.

L'Unité bénéficie de plusieurs contrats ANR, PHRC et d'un partenariat industriel bien établi. L'Unité a été invitée à donner 4 conférences dont deux à l'étranger

L'Unité a accueilli temporairement puis a demandé un poste de professeur associé pour M. TRACY (Department of Pathology and Microbiology, the University of Nebraska Medical Center; USA). L'unité a la capacité à fédérer dans la nouvelle unité plusieurs hospitalo-universitaires et praticiens du campus. En ce qui concerne les encadrements il faut noter : une thèse soutenue en 2008, une autre thèse commencée en 2009, un ancien doctorant parti en stage post-doctoral.

Plusieurs contrats ont été obtenus: un financement régional CA, un contrat ANR Bioscope, un PHRC grippe, une bourse DGA 3ans, donc le bilan est très positif vu la taille de l'équipe.

L'Unité a mis en place une collaboration avec l'université du Nebraska. Au niveau national: PHRC grippe, STIC entérovirus et méningites.

L'Unité a validé un test de diagnostic génomique (Espagne), essai d'un test Abbott pour la détection et l'identification des entérovirus.

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

L'ensemble du personnel de l'équipe affiche une grande cohésion et soutient sans équivoque le DU dans sa demande.



L'Unité a mis en place des réunions de travail hebdomadaires de l'unité.

L'Unité a de nombreuses tâches d'enseignement de la virologie à Reims (Médecine et Sciences ; M1 Virologie et M2 Biomolécules), au Liban, en Algérie, au Tchad.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet concerne l'étude des caractères génétiques et phénotypiques des entérovirus responsables de pathologies cardiaques humaines aiguës et chroniques. Il prévoit la mise en place d'une collaboration locale multidisciplinaire avec déjà une grande expérience dans ces domaines. Le projet est réalisable à moyen terme (4 ans).

Le projet prend des risques sur la partie mise évidence de formes délétées du génome viral et de leur culture, puisqu'il y a une seule publication à ce jour (Chapman 2008).

- **Conclusion :**

Le Comité soutient la création de la nouvelle équipe dont le bilan et le projet sont bons.

- **Points forts et opportunités :**

Points forts : équipe multidisciplinaire locale compétente, avec un équipement en virologie adapté, l'accès à une animalerie confinée, ayant mis en place des collaborations nationales et internationales, sur une thématique originale ayant un impact médical avéré.

Opportunités : demande de poste de Professeur associé pour M. TRACY (USA) ; acquisition de la technique de génétique inverse.

- **Points à améliorer et risques :**

A améliorer : utilisation d'animaux dont la résistance antivirale est diminuée pour l'étude de la forme délétée CVB2 de Chapman sur souris. Il y a nécessité de vérifier sérologiquement quand le génotype viral est identifié dans les tissus.

- **Recommandations :**

Le Comité recommande l'étude des défenses de l'hôte en parallèle à la recherche de mutations génétiques virales ainsi que la création d'une banque de cellules immortalisées pour études génétiques ultérieures.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
ETUDE DES CARACTÈRES GÉNÉTIQUES ET PHÉNOTYPIQUES DES ENTÉROVIRUS RESPONSABLES DE PATHOLOGIES CARDIAQUES HUMAINES AIGUES ET CHRONIQUES	A	A	A	A+	A

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

Reims, le 13 AVR. 2011

Le Président de l'Université de Reims
Champagne-Ardenne

à

Mesdames, Messieurs les Membres du
Comité de l'AERES

Référence à rappeler
Secrétariat de la Présidence
presidence@univ-reims.fr
N/Réf. : 79 /11/PRES/RV/MG

Objet : S2UR120001896 - Etude des caractères génétiques et phénotypiques des Entérovirus responsables de pathologies cardiaques humaines aiguës et chroniques - 0511296G

Mesdames, Messieurs,

L'Université de Reims tient au nom du porteur du projet et de ses collègues à vous faire part des éléments suivants :

Appréciation de l'unité; page 4
Points à améliorer et risques:

Il faudra veiller à une bonne répartition du temps entre activités de recherche et de diagnostic de routine.

Réponse : Les Effectifs HU de notre unité sont un atout pour le caractère clinico-biologique de notre recherche. Il faudra en effet que le DU veille à ce que les activités hospitalières ne deviennent pas prépondérantes sur le travail de recherche virologique et clinique. En ce sens une réunion d'unité est programmée toute les semaines avec les virologues, anatomopathologistes et les techniciens alors qu'une réunion bimensuelle est prévue avec les cliniciens « cardiologues et infectiologues ».

Il serait bon de recruter un post doc en particulier pour la mise en oeuvre rapide du modèle animal.

Réponse: Le financement de futurs postes de doctorants et post doctorants pourra s'intégrer dans les dépôts de projet de recherche au niveau régional (CPER, bourses régions CA) national (FRM, ANR, DGA, Fondation Mérieux) et international (Européens PCRD, NIH, Fondation Glaxowellcome). Le premier post doctorant recruté pourra piloter la mise en place du modèle animal.

Conclusions: page 6

Points à améliorer et risques :

A améliorer : utilisation d'animaux dont la résistance antivirale est diminuée pour l'étude de la forme délétée CVB2 de Chapman sur souris. Il y a nécessité de vérifier sérologiquement quand le génotype viral est identifié dans les tissus.



Réponse: Un programme de développement d'un modèle de souris DBA/2-SCID plus sensible à l'infection virale cardiaque par des formes délétées pourra être programmé sous la direction d'un Post doctorant comme suggéré par les experts. Ce point est maintenant programmé pour le début de la mise en place de l'unité EA. Par ailleurs nous avons deux personnes possédant une habilitation pour l'expérimentation animale (niveau I) dans notre groupe ; l'animalerie de la faculté de médecine possède un secteur L2 infectieux et des incubateurs avec air filtré pour les souris immunodéprimés (SCID).

Comme suggéré par le comité d'experts, pour chaque sujet étudié et présentant une détection positive par biologie moléculaire d'un enterovirus cardiotrope, des tests sérologiques par séroneutralisation permettront de rechercher dans le plasma les anticorps correspondant au génotype entéroviral identifié (Andreoletti et al., CID 1995).

Recommandations :

Le Comité recommande l'étude des défenses de l'hôte en parallèle à la recherche de mutations génétiques virales ainsi que la création d'une banque de cellules immortalisées pour études génétiques ultérieures.

Réponse: Pour chaque patient inclus dans notre étude clinique (phase II), une plasmathèque, une sérothèque et une DNA-thèque seront systématiquement réalisées. Ainsi dans une deuxième phase de recherche clinique, les éléments de la réponse immunitaire de l'hôte et des caractères génétiques en relation avec la réponse immunologique antivirale (Th1 et Th2) pourront être explorés. Comme proposé par les experts, pour chaque patient positif pour la détection des enterovirus au niveau des tissus cardiaques, une immortalisation des cellules du sang périphériques (lymphocytes) pourra être programmée et elle permettra des études immunologiques, génétiques et épi-génétiques ultérieures sur les facteurs de susceptibilité aux infections persistantes par ces virus cardiotropes. Cette phase sera complémentaire de l'étude clinico-virologique actuellement proposée dans le projet.

Je vous prie d'agréer, Mesdames, Messieurs, l'expression de mes sincères salutations.

Laurent ANDREOLETTI
Porteur du Projet



Richard VISTELLE
Président de l'Université
De Reims

