

# **Institut thématique multi-organismes**

## **Microbiologie et maladies infectieuses**

### **Orientations stratégiques**

# **SOMMAIRE**

## **SYNTHESE**

## **INTRODUCTION**

## **ORGANISATION de la RECHERCHE en FRANCE**

- 1- Etat des lieux
  - 1.1 Les acteurs et les structures
  - 1.2 Les grands domaines de recherche
    - 1.2.1 Recherche fondamentale
    - 1.2.2 Recherche d'interface et clinique
    - 1.2.3 Recherche en santé publique
  - 1.3 Collaborations avec les pays du Sud
  - 1.4 Collaborations Européennes et Internationales
- 2- Forces et Faiblesses
  - 2.1 Les forces
  - 2.2 Les faiblesses

## **ENJEUX**

- 1- Une nouvelle vision de la microbiologie
  - 1.1 La connaissance du monde microbien
  - 1.2 Les conditions et les mécanismes de transmission et de contagion
  - 1.3 Agents infectieux et maladies chroniques
  - 1.4 Les relations hôte-pathogène
- 2- Biologie structurale
- 3- Plateformes et grands outils
- 4- Le risque sanitaire : santé publique, surveillance, veille
- 5- Les collaborations internationales

## **GRANDES ORIENTATIONS**

- 1- Les infections émergentes ou ré-émergentes
- 2- Environnement et risque infectieux
- 3- Les maladies oubliées, négligées
- 4- Infections chroniques
- 5- La résistance aux anti-infectieux
- 6- Les infections associées aux soins
- 7- Vaccination et politiques publiques vaccinales
- 8- Recherche en partenariat avec les pays du Sud

## **OBJECTIFS, STRATEGIE et PROPOSITIONS pour l'IMMI**

### 1- Propositions générales

1.1 Structuration des équipes, des centres et des plateformes

1.2 Programmation de la recherche

1.3 Animation et coordination

### 2- Propositions à court et moyen terme

2.1 Vaccinologie

2.2 Transmission

2.3 Mécanismes fondamentaux de l'infection

2.4 Inventaire des grands outils et des plateformes

2.5 Innovations thérapeutiques

2.6 Aide à la construction du centre d'infectiologie de Lyon

## **COMPOSITION du GROUPE d'EXPERTS**

### **UN EXEMPLE CONCRET**

Alliance en Biologie et Santé : Institut de Microbiologie et Maladies Infectieuses. Animation et coordination des recherches face à l'émergence du virus A/H1N1 (mai 2009-janvier 2010)

### **CONCLUSION**

## SYNTHESE

L'Institut de Microbiologie et des Maladies Infectieuses (IMMI) regroupe un peu plus de 1300 chercheurs et autant d'ingénieurs et de techniciens, répartis principalement entre l'Institut Pasteur, l'Inserm, le CNRS, l'INRA, l'IRD et le CEA. La totalité des différents acteurs représente environ 12% de l'ensemble des forces françaises en biologie et santé et 20% de l'ensemble des publications françaises dans le Top 1%.

Malgré un très bon potentiel de recherche, avec de grands groupes leaders dans leurs domaines, la visibilité internationale des recherches menées en France dans le domaine de la Microbiologie et des Maladies infectieuses est insuffisante, principalement liée à la multiplicité des acteurs, des financements et à une insuffisance de programmation concertée.

Le domaine de la microbiologie et des maladies infectieuses est par essence très multidisciplinaire puisque, et sans vouloir être exhaustif, il concerne aussi bien la biologie structurale que la microbiologie cellulaire, la virologie, la bactériologie, l'immunologie, la santé animale, l'environnement, la santé publique, les SHS... Il est donc essentiel de favoriser l'interaction entre les différentes démarches disciplinaires qui ont toutes une dynamique d'évolution importante. Cependant en dehors du domaine du VIH et des hépatites dont l'animation, la coordination et la stratégie scientifique sont assurés par l'ANRS, les autres thématiques « souffrent » d'un manque de concertation entre les équipes et les disciplines pour la mise en place de projets de recherche structurants (recherche fondamentale, translationnelle..).

Dans l'objectif d'améliorer et de renforcer les recherches en microbiologie et maladies infectieuses l'IMMI propose 3 types d'action:

### **1. Aide à la structuration des équipes, des centres de recherche et des plateformes**

- Coordonner et dynamiser les recherches effectuées au sein des organismes de recherche, universités, pôle de compétitivité, RTRS/RTRA/CTRS, fondations etc pour les organiser de façon souple au niveau national en réseau et les rendre plus visibles au niveau européen.

- Impulser de jeunes équipes excellentes

- Encourager et soutenir la prise de risque des équipes sur des projets innovants et /ou d'interfaces

- Favoriser la mobilisation de compétences multidisciplinaires couvrant le domaine de la microbiologie fondamentales et des maladies infectieuses

- Soutenir les défis technologiques en particulier le développement de nouveaux systèmes et procéder pour mieux exploiter les données

- Accentuer une politique de site en contribuant à la construction de nouveaux grands centres en concertation avec les stratégies locales. Une des premières actions sera l'aide à la mise en place du centre de recherche en infectiologie de Lyon et l'intégration voire le regroupement d'équipes dans des unités/centres de recherches existants.

- Faire un inventaire commun et une classification détaillée des outils et des plateformes ouverts à la communauté de manière à pouvoir disposer d'un annuaire consultable par tous.

Améliorer la connection entre ces outils pour en permettre une meilleure utilisation et réfléchir aux besoins (criblage de chimiothèque, bio-informatique, génétique, vaccinologie.etc). Proposer les moyens de pérenniser ces outils. Réfléchir à la conception de nouvelles animaleries pluri-pathogènes, intégrant des outils modernes (imagerie explorationnelle, banque de données haut débit. etc) adossées aux outils d'analyses et à des compétences scientifiques.

## **2. Programmation de la recherche**

A défaut de financement spécifique pour le lancement d'appels d'offres, l'IMMI jouera un rôle de proposition et de consultance dans la mise en place de programmes par l'ANR. En bref cela implique une participation active de l'IMMI dans les propositions de nouveaux programmes (par exemple cette année l'IMMI a fortement encouragé l'ANR à ouvrir un programme sur l'Inflammation) et une implication forte, dans les comités scientifiques et de pilotages des différents programmes (Inflammation et blanc notamment), des experts qui devront faire remonter de grandes orientations débattues lors des réunions de l'IMMI.

D'autres sources d'appels d'offres et de financements régionaux existent, notamment à travers les PHRC, des pôles de compétitivité, les RTRA comme celui de Finovi, le CTRS Infectiopole Sud, ou le secteur privé (Fondation Total, Fondation Mérieux, Sanofi-Aventis : Accès aux médicaments, etc). Un inventaire détaillé de ces différentes sources de financement est en cours d'élaboration.

Concernant le domaine de l'infection par le VIH et les hépatites, la programmation et le financement resteront gérés par l'ANRS qui vient d'être prolongé de deux ans

Une attention particulière devra être portée sur la recherche translationnelle et les recherches en partenariat avec les pays du Sud.

## **3. Animation et coordination**

- Constitution de groupes de travail/actions concertées, animés par 2 ou 3 experts chargés de rassembler et d'animer la communauté scientifique autour de grandes orientations ou de situations émergentes comme par exemple H1N1. Dans ce dernier cas l'IMMI pourrait assurer la programmation d'appels d'offre et soutenir financièrement des projets sélectionnés par des experts compétents des domaines concernés. L'IMMI désire à très court terme soutenir des projets sur des axes stratégiques en particulier sur des thématiques ciblées aux interfaces et favoriser la réactivité, l'imagination et la prise de risque.

- Réflexion sur la parasitologie et notamment la paludologie, discipline qui souffre d'un manque de coordination depuis la fin du programme Pal+, en insistant sur le partenariat avec le Sud. Le même exercice sera conduit pour la mycologie.

- Recherches en partenariat avec le Sud : celles-ci sont actuellement très dispersées entre les différents acteurs de la recherche française. Une meilleure coordination doit passer par la définition d'une politique stratégique de collaboration, notamment concernant l'espace géographique et les priorités thématiques. La réflexion, initiée par les représentants des principaux organismes de recherche impliqués dans ce partenariat, devra être portée par l'IMMI.

- Réactivité en période de crise de telle que l'émergence du virus A/H1N1v. L'IMMI a coordonné et animé la mise en place de groupes d'un programme de recherche multidisciplinaire et inter-

institutiionnels de recherche, en lien avec les acteurs opérationnels, le Ministère de la Santé et le Ministère de la Recherche.

#### **4. Propositions à court terme :**

1. Mise en place de trois groupes de travail dans les prochains mois

- Vaccinologie
- Transmission
- Mécanismes fondamentaux de l'infection

Deux autres groupes de travail seront mis en place avant la fin de l'année 2009, l'un portant sur les Innovation thérapeutiques et l'autre sur la recherche en partenariat avec le Sud.

2. Inventaire des grands outils et des plateformes pour une meilleure utilisation (plateforme d'imagerie, de protéomique, de biologie structurale d'animaleries..)

3. Aide à la construction de centre d'infectiologie (exemple Lyon en concertation avec Grenoble) ou en création (Lille)

## INTRODUCTION

Les maladies infectieuses incluant les maladies parasitaires sont la deuxième cause de mortalité et de morbidité dans le monde (environ 26% de la mortalité globale: 17M de décès/an: Source CDC), mais avec des niveaux différents selon les localisations géographiques et le niveau de développement.

Dans les pays du Nord, après une nette amélioration durant les années 70 liée à l'hygiène, à la prévention et aux antibiotiques, de nouvelles questions se sont posées au cours des 20 dernières années : diffusion mondiale de l'infection à VIH et d'autres infections virales chroniques comme l'hépatite B et C par exemple ; les infections à prion, les infections dites « émergentes » dont le SRAS et le risque de pandémie grippale ou « ré-émergentes » comme celles liés à l'introduction de nouveaux vecteurs ou à leur résistance aux insecticides, mais aussi les résistances aux anti-infectieux et les infections acquises lors des soins. Il est à noter que les patients qui suivent des traitements lourds et en continu pour faire face à une infection montrent des signes évident de vieillissement prématuré du système immunitaire, ce qui soulèvera des problèmes de santé mais aussi d'une prise en charge plus importante des patients.

Dans les pays en développement, l'infection par le VIH, la tuberculose et le paludisme, les infections émergentes, ré-émergentes et/ou les infections méconnues restent un problème majeur de santé publique et sont très associées aux problèmes de développement et d'environnement.

Les maladies infectieuses ont une origine unique, l'agent infectieux, bien qu'il soit apparu récemment que la modification de la composition du microbiome humain et de son équilibre avec son hôte peut être à l'origine de la cause de maladies infectieuses, compliquant le paradigme de l'agent infectieux.

Le processus infectieux au niveau de la population implique une co-adaptation et une interaction entre l'agent pathogène, son vecteur et/ou réservoir éventuel, et les susceptibilités génétiques ou acquises des populations, dans un environnement en constante évolution. La dynamique des maladies infectieuses au niveau populationnel résulte donc de facteurs multiples et de leurs interactions, ce qui implique une approche de recherche allant des aspects de santé publique aux aspects très fondamentaux et vice et versa.

## ORGANISATION de la RECHERCHE en FRANCE

### 1. Etat des lieux et commentaires

#### 1.1 Les acteurs et les structures

Environ 35 Unités INSERM et autant d'Unités CNRS, principalement des UMR, travaillent dans le domaine de la microbiologie fondamentale et appliquée. Il faut y ajouter 3 à 4 Unités d'Epidémiologie et/ou Sciences Humaines et Sociales. L'Institut Pasteur, avec plus de 80 unités/équipes de recherche

dont une trentaine d'unités/équipes propres, ainsi que le réseau des Instituts Pasteur, contribuent pour une part importante à ce domaine de recherche. A ces trois principaux acteurs, il faut ajouter une quinzaine d'Unités de l'Inra, une dizaine d'équipes universitaires non labellisées, l'IRD avec plus de 10 Unités dont les recherches sont en partenariat avec les pays du Sud, 3 à 4 unités du CEA, 3 à 5 laboratoires de recherche militaires sur les agents militarisables et les maladies infectieuses naturelles auxquelles sont exposés les militaires en opération, mais aussi le CIRAD, l'AFSSA et les écoles vétérinaires pour ce qui concerne la santé animale. Au total, cela représente plus de 1300 chercheurs et autant d'ingénieurs et techniciens.

Il existe un certain regroupement des Unités de Recherche au niveau géographique. Ce regroupement est encore incomplet et a fait l'objet de différentes labellisations au cours des dernières années, Pôles de compétitivité, RTRS/RTRA/CTRS, IFR,...

Les principaux « pôles de regroupement » sont:

- L'institut Pasteur qui est un acteur dominant (avec environ 40% de la recherche consacrée à l'infectiologie)

- la Région Parisienne, en dehors de l'Institut Pasteur, peut schématiquement être divisée en 3 grandes zones plus ou moins liées entre elles : Paris-Nord (Bichat, Saint-Louis), Paris-Centre (Cordeliers, Necker, Pitié, Cochin), Paris-Sud (Mondor, Bicêtre, Paul Brousse, Chatenay, Gif sur Yvette, Orsay, CEA),

- Infectiopôle Sud (Marseille, Montpellier, Nice),

- Biopole (Lyon-Grenoble)

- et dans une moindre mesure, Strasbourg, Lille, Bordeaux, Toulouse.

Il faut souligner la place importante de la Province, la distinction parfois difficile entre les thématiques Infectiologie et Immunologie, les liaisons fonctionnelles plus ou moins étroites avec les hôpitaux. Plusieurs grandes plateformes technologiques : génomique, protéomique, ciblage de nouvelles molécules, évaluation de la réponse immune existent ou sont en voie de constitution.

Les financements des projets proviennent en grande partie de l'ANR et de l'ANRS. D'autres sources de financements existent, que ce soit à travers les pôles de compétitivité, les fondations, les régions, les domaines d'intérêt majeur (DIM), mais dont il est difficile de faire un inventaire exhaustif.

Les relations avec les partenaires industriels sont encore insuffisantes. En vaccinologie on note cependant des relations assez fortes avec Sanofi, Novartis, BioMérieux.

## **1.2 Les grands domaines de recherche**

### **1.2.1 Recherche Fondamentale**

Au cours des dernières années, de nombreux laboratoires se sont engagés dans des axes de recherche thématiques. C'est le cas par exemple en Virologie où les mécanismes très fondamentaux sur l'intégration ou la régulation de l'expression virale (tous virus confondus) ne sont étudiés que par un nombre restreint de laboratoires. A noter que dans le domaine du VIH et des hépatites, l'ANRS a joué un rôle majeur de coordination et d'animation. Cependant les recherches fondamentales non directement ciblées sur un pathogène spécifique sont encore insuffisamment développées.

Quelques grands centres de biologie structurale se sont mis en place, notamment à Grenoble, Marseille, la région parisienne (Institut Pasteur, Gif sur Yvette et Orsay) et Strasbourg et à un moindre niveau à Lille et Bordeaux. Dans ces grands centres, les aspects structuraux sont abordés soit sous l'angle de la génomique structurale soit à partir d'un sujet défini, en association entre les structuralistes et les biologistes, les différences entre ces deux approches tendent malgré tout à s'estomper. Il faut cependant se méfier des associations de façade en favorisant davantage les projets intégrant réellement structuralistes et infectiologues, et éviter de créer des niches écologiques pouvant conduire à une multitude de projets interchangeable.

Dans le domaine de la virologie fondamentale, le nombre croissant de structures d'origine virale identifiées a un impact considérable sur cette discipline et sur les concepts qui amènent les équipes de recherche à les utiliser. Force est de constater que la culture en biologie structurale n'est pas assez répandue dans nos laboratoires. Il est donc essentiel de former les étudiants en virologie mais aussi plus généralement en microbiologie à l'utilisation des programmes d'observation et de comparaison des structures pour exploiter au maximum l'information obtenue, condition indispensable pour que la biologie structurale devienne un outil à part entière en microbiologie.

### **1.2.2 Recherche d'Interface et clinique**

Plusieurs disciplines cliniques au sein des CHU sont impliquées dans le domaine : Infectiologie, Parasito-bactério-Virologie, Réanimation Médicale, et Chirurgicale, Immunologie (l'immunologie biologique et clinique), Hépatologie, Pneumologie, Dermatologie, ORL.

Parmi les Unités INSERM-CNRS associées à des services hospitaliers, la plupart sont issues de Laboratoires de Parasitologie, de Bactériologie ou de Virologie, très peu de Services d'Infectiologie. La situation est différente dans le domaine du VIH et des hépatites où les relations sont plus étroites. Par contre, le domaine de l'infectieux est bien représenté au niveau des PHRC en particulier dans le domaine de l'antibiothérapie et des infections nosocomiales, ou du sepsis grave en Réanimation.

La définition de priorités thématiques dans le cadre de cette recherche d'interface a été insuffisamment menée ce qui peut expliquer en partie une visibilité internationale insuffisante. La relation avec d'autres disciplines commence à se faire, en particulier dans le domaine des infections chez l'immunodéprimé ou secondaire aux nouvelles approches thérapeutiques de l'immuno-intervention. La prévention de l'infection, en particulier au niveau de l'hôpital, est devenue progressivement un thème de recherche prioritaire, mais s'appuyant encore insuffisamment sur des équipes de santé publique et/ou de surveillance spécialisée (voir les enjeux).

La vaccinologie qui n'est pas une discipline nouvelle en France, pays de l'école Pasteurienne, doit faire l'objet d'une préoccupation particulière. Un fort potentiel et un large spectre de recherches en vaccinologie des maladies infectieuses existe en France regroupant des forces croissantes à la fois académiques et industrielles, dont atteste l'augmentation des publications françaises dans le domaine depuis 2008 (109 Publications /an en 2000 à 253 /an en 2008). Ces recherches sont effectuées sur quelques sites « historiques » comme l'Institut Pasteur de Paris, les centres de Lyon, Strasbourg et Lille, ou l'INRA. D'autres sites émergents, en Ile de France notamment : Cochin/Mondor, Pitié-Salpêtrière.

Cependant: i) Aucun « grand vaccin » récent n'a émergé d'un laboratoire français ou n'a été évalué dans un centre français. ii) L'isolement des thématiques de recherche vaccinale reste important car il

n'existe pas de réelle communauté scientifique dans ce domaine où les recherches sont très morcelées, et caractérisées par des relations insuffisantes avec les partenaires industriels (sauf au niveau du Biopole Lyon/Grenoble. iii) Enfin la coordination et l'animation scientifique restent insuffisantes à l'exception du Club de Vaccinologie de la SFI.

Cette recherche est cependant mieux coordonnée dans le cadre de l'infection VIH des hépatites grâce au réseau de sites cliniques et d'interface qui s'est mis en place au cours des dernières années sous l'égide de l'ANRS. Cette recherche d'interface doit comporter outre des Centre d'Investigations Clinique, des « Plateformes d'Evaluation Immunologique ». Deux ou trois Centres Parisiens ont commencé à s'organiser dans le domaine de la création d'un CIC et d'un réseau de centres cliniques. Cet effort doit être poursuivi y compris en Pays du Sud compte tenu des enjeux internationaux.

Globalement, les thématiques transversales comme dans d'autres domaines de la biologie ont du mal à émerger car notre système est souvent centré sur des groupes travaillant sur un microorganisme, un système d'interaction hôte-pathogène, etc.... Il faut encourager la capacité d'ouverture vers des thématiques ciblées aux interfaces et mettre des moyens à la hauteur des challenges. Le développement d'outils diagnostiques innovants, de nouvelles approches thérapeutiques et vaccinales, nécessitent de faire reculer les frontières de la recherche fondamentale et translationnelle.

### **1.2.3 Recherche en Santé Publique**

Une dizaine d'unités sont impliquées dans le domaine des maladies infectieuses, principalement dans celui du VIH. Cependant il y a peu d'activités de recherche en santé publique que ce soit au sein de l'INSERM ou dans d'autres organismes ou Universités qui concernent spécifiquement les risques infectieux (notamment l'épidémiologie clinique des maladies infectieuses et l'évaluation des essais thérapeutiques). Par ailleurs, il n'existe pas de groupes en France qui rassemblent l'ensemble des disciplines discutées dans les paragraphes ci-dessus. S'il est raisonnable de reconnaître que la masse critique nécessaire doit être pensée au niveau Européen ou international, des efforts importants n'en demeurent pas moins nécessaires au niveau national, tout particulièrement dans le champ des approches populationnelles sur grands échantillons, les cohortes, les schémas expérimentaux, la modélisation et les sciences humaines. Il y a donc lieu de créer à la fois les conditions d'émergence d'équipes nouvelles sur ces champs et de favoriser des projets et des équipes mixtes. Ceci nécessite de développer activement des partenariats structurés et incitatifs entre les organismes français (en particulier l'Institut Pasteur, l'Inserm, l'INRA, l'IRD, le CNRS, les Universités... mais aussi l'InVS) et Européens (MRC, Wellcome Trust) ou Américains (NIH) sous des formes adaptées aux thématiques prioritaires retenues.

### **1.3 Collaborations avec les Pays du Sud**

Les institutions françaises, spécialisées dans la recherche pour le développement (IRD, CIRAD, Institut Pasteur), s'appuient sur un large réseau d'implantations avec du personnel expatrié sur les trois continents en développement. En dehors de ces institutions spécialisées, les collaborations entre les équipes de recherche françaises et les équipes de chercheurs et/ou de médecins du Sud se sont établies directement entre chercheurs et sans véritable stratégie globale.

Ces collaborations Nord-Sud portent sur la génétique, la nutrition et les cancers mais les maladies infectieuses et émergentes représentent la thématique largement prédominante : SIDA en collaboration étroite avec l'ANRS, l'Institut Pasteur et l'IRD, paludisme, tuberculose, grippe aviaire, maladies parasitaires, arboviroses, hépatites, principalement en collaboration avec l'Institut Pasteur, l'IRD, le CNRS et le Service de Santé des Armées. Trop souvent, il s'agit de recherches fondamentales conduites par des équipes du Nord à partir de spécimens recueillis en pays du Sud et non en réel partenariat avec les équipes de ces pays. Il faut cependant signaler que plusieurs collaborations en sciences humaines et sociales ainsi qu'en épidémiologie (cohortes, constitution de bases de données...) ont été mises en place depuis une vingtaine d'années avec une interaction plus étroite avec les équipes de chercheurs du Sud.

Ces efforts sont malgré tout insuffisants, notamment en termes de formation et de transfert technologique, et doivent s'amplifier afin de mobiliser tout le potentiel scientifique nécessaire pour contribuer à cette priorité.

#### **1.4 Collaborations Européennes et internationales ?**

## **2. Forces et Faiblesses**

### **2.1 Les Forces :**

- un très bon potentiel de recherche dans certains domaines, avec des équipes de très bon niveau au plan international, souvent leaders dans leurs domaines
  - nombreuses collaborations entre chercheurs de différents organismes, à travers des appels d'offres nationaux et internationaux ;
  - très bonne visibilité de la communauté travaillant sur le VIH et les hépatites, grâce à l'effet structurant de l'ANRS;
  - rôle majeur dans le domaine des maladies infectieuses joué par l'Institut Pasteur ainsi que la fédération d'équipes dans l'infectiopôle Sud (RTRS) ;
  - collaborations avec les hôpitaux à travers les PHRC
- il me semble que les chercheurs qui travaillent sur le palu entretiennent un réseau d'échanges performant et sont très soudés. Les laboratoires qui participent à ce réseau sont ceux de l'Institut Pasteur, Bordeaux et Montpellier, les leaders sont Vial, Scherf et Baltz

### **2.2 Les faiblesses :**

#### **Sur un plan général organisationnel on note :**

- une communication insuffisante entre les acteurs : de la recherche académique et de la recherche clinique et/ou de santé publique et entre le secteur public et le secteur privé. Ce défaut de communication est en partie lié aux barrières institutionnelles
- une insuffisance d'animation interdisciplinaire et d'interactions entre les disciplines : immunologie, biologie structurale, microbiologie cellulaire, physiopathologie...
- une visibilité faible du fait de la multiplication des acteurs et des structures : pôles de compétitivité, RTRS/RTRA/CTRS, fondations...
- des relations insuffisantes avec le milieu industriel

### **En termes de recherche, on note :**

- une formation et une carrière en biologie peu attractive
- une recherche translationnelle insuffisante
- des liens trop limités entre la recherche fondamentale et la recherche clinique
- le manque de pathologistes
- la difficulté de passer de la recherche académique au stade pré-industriel ou industriel
- une sous-utilisation des données biologiques et l'absence de valorisation de ces données
- un développement insuffisant de nouveaux concepts/approches : approche syndromique, mécanismes communs entre pathogènes, interactions entre pathogènes..
- peu de recherche sur le thème de la transmission et de la contagion
- un manque de projets structurants (en dehors du VIH et des Hépatites)
- des liens encore insuffisants entre santé humaine et santé animale
- l'insuffisance de recherche sur les problèmes de l'immunité aux âges extrêmes de la vie et de ses conséquences sur l'exposition aux infections et la réponse aux vaccins
- absence de réelle stratégie en matière de recherche en partenariat avec les pays du Sud

### **Au niveau des plateformes:**

- un déficit en plateformes (génomique, protéomique, métabolomique, imagerie exploratoire ) mais aussi méconnaissance et sous-utilisation des plateformes existantes
- le problème de la pérennisation des plateformes
- le manque de réflexion, de transparence et coût élevé des recherches conduites dans le laboratoire P4 de Lyon.
- le manque de laboratoires P3+
- la recherche en bio-informatique et bio-mathématique, encore peu développée/utilisée
- au niveau des animaleries : un manque de coordination et un besoin d'équipements en imagerie
- un déficit en insectarium, notamment de niveau 3

### **Plus spécifiquement**

#### Santé publique :

- pas de grande école type London School
- insuffisance du translationnel
- besoin de grandes cohortes en population générale
- peu de recherche d'intervention
- interface veille sanitaire et recherche, mal gérée

#### Virologie, en dehors du VIH et des hépatites:

- très fragmentée, faible et peu soutenue
- manque de nouvelles approches (voies de signalisation)
- manque d'intégration avec la biologie structurale
- manque de réactivité au niveau des financements

## Mycobactéries

- déclin de cette discipline en France, vieillissement des équipes
- pas de recherche originale, et domaines délaissés (inflammation)
- manque de passage des données de recherche au secteur médical

## Santé animale/microbiologie/environnement

- manque de réseau (y compris au Sud) et d'organisation pour l'anticipation des émergences
- manque de formation en entomologie et paludologie
- difficulté de trouver des financements
- absence de projets structurants et éclatement des équipes en paludologie depuis la fin du programme Pal+

## LES ENJEUX

Les enjeux de la recherche sur les maladies infectieuses sont à la fois de nature cognitive et appliquée. Il s'agit de fédérer et de développer une capacité de recherche multi disciplinaire alliant l'approche clinique, la microbiologique, l'immunologie, la biologie moléculaire et cellulaire, la génomique, la biologie des populations, l'entomologie, l'épidémiologie, la modélisation mathématique ou informatique, l'éthologie (étude des comportements), l'ethnologie, la sociologie, l'économie de la santé et l'écologie, sur un champ très vaste de maladies touchant tout aussi bien l'homme que l'animal et pouvant interagir de manière complexe avec les écosystèmes.

### 1. Une nouvelle vision de la microbiologie

Les nouvelles avancées technologiques dans le domaine de la génomique, de la génétique, de la structure de macromolécules sont à l'origine de l'explosion des connaissances du monde des micro-organismes qui constitue une étape nouvelle de l'approche de la microbiologie. On doit insister sur l'importance majeure de ces nouvelles approches qui vont conduire à un véritable changement de notre vision du monde microbien et des interactions hôtes pathogènes.

Peu d'équipes françaises dans le domaine de l'infectiologie sont impliquées dans le séquençage à grande échelle. Il sera donc essentiel de conforter les rares équipes déjà impliquées dans ce domaine.

#### 1.1 La connaissance du monde microbien

**Le microbiome humain :** Ceci concerne l'ensemble des gènes des espèces microbiennes vivant ensemble chez l'homme, par exemple dans son tube digestif, à la surface cutanée ou dans différents orifices naturels. L'analyse de leurs gènes, i.e. de ce métagénome renvoie à un univers pratiquement inconnu, d'une complexité considérable et d'une dimension sans doute plus de 100 fois supérieure à celle du génome humain, soit plus de 3 millions de gènes à identifier et à comprendre. Cette étude de l'ensemble des micro-organismes vivants en association avec l'homme est l'objet d'un très grand programme NIH. L'idée générale est d'analyser directement les génomes de tous les micro-organismes vivants au sein d'une niche écologique. Après extraction de la population

microbienne de sa niche, l'ADN est purifiée et séquencée par des méthodes à haut débit. L'analyse informatique des séquences devrait permettre ensuite d'identifier les fonctions des gènes bactériens puis d'explorer les interactions normales ou pathologiques entre la flore et l'hôte. On peut s'attendre à des résultats assez inattendus pour étudier par exemple les possibles corrélations entre flore intestinale et obésité ou maladie inflammatoire digestive et/ou la mise en évidence de nouveaux agents infectieux. On peut aussi s'attendre à ce que la notion d'agent infectieux soit parfois remplacée par celle de flore microbienne pouvant tantôt être pathogénique ou symbiotique, selon sa composition, son équilibre, sa dynamique et ses interactions avec son hôte. Ce peut être le cas des maladies diarrhéiques ou des pneumonies qui sont les principales tueuses par infection. Avec la prise en compte de la flore microbienne, la complexité de l'étude des maladies infectieuses passerait d'une dimension d'ordre deux (l'hôte et l'agent pathogène unique) ou trois (avec son vecteur et/ou son réservoir) à un niveau beaucoup plus élevé, déterminé par le nombre de microorganismes impliqués.

**La métagénomique environnementale :** Dans son environnement, l'homme est exposé à une flore microbienne encore plus importante que celle qui le colonise. Une grande partie des bactéries "environnementales" ne sont pas cultivables par les méthodes conventionnelles et sont donc inconnues et peu étudiées. Il en est de même des autres familles de microorganismes. On sait déjà que près de 70% des séquences d'ADN extraites de l'environnement identifiées ne peuvent être reliées à aucune des structures connues du vivant posant évidemment une série de questions d'ordre très fondamental.

**Les pathogènes émergents.** Les techniques permettant d'identifier les microorganismes susceptibles d'infecter l'homme ou d'être pathogènes sont en cours de développement. Le besoin de réactivité concernant ces pathogènes émergents est essentiel de façon à pouvoir définir rapidement des tests diagnostiques (voir chapitre suivant). L'augmentation du nombre connus de microorganismes pouvant infecter l'homme et éventuellement d'être pathogènes a augmenté de façon considérable au cours des 20 dernières années. Le nombre de bactéries connues (dans l'environnement, chez l'animal et chez l'homme) a été multiplié par 5. Le nombre de bactéries connues capables d'infecter l'homme, identifiées au niveau moléculaire, va être multiplié par 10 et plus dans les années qui viennent. Le nombre de virus connus pour infecter l'homme devrait, au minimum, augmenter dans les mêmes proportions. Nul ne sait de ce qu'il en sera pour les microorganismes eucaryotes infectant l'Homme.

Le développement des techniques de diagnostic moléculaire ou immunologique, par sérologie ou analyse des réponses cellulaires, dépendra de la capacité des chercheurs à identifier rapidement, probablement essentiellement au niveau moléculaire, les nouveaux pathogènes émergents. Le développement de ces techniques aura un impact économique et sanitaire.

La microbiologie environnementale qui prend en compte la diversité des agents infectieux, des réservoirs et vecteurs et des conditions du milieu doit être une démarche à encourager car elle permettra de comprendre comment et à quels niveaux de l'interaction pathogènes - vecteurs/réservoirs-hôtes, les nouveaux modes d'utilisation ou les perturbations de l'environnement peuvent aboutir à la transmission à l'homme

Les relations entre une recherche à la fois clinique ciblant des syndromes à caractères infectieux pour lesquels les étiologies sont inconnues pour une grande part (encéphalite, infections respiratoires, infections entériques...), et une recherche très fondamentale avec une approche de type RD et une réactivité accrue sont des enjeux essentiels.

## **1.2 Les conditions et les mécanismes de transmission et de contagion**

Le caractère transmissible des maladies infectieuses, que ce soit de personne à personne, à partir d'une source commune, ou les deux, leur donne une dimension populationnelle unique. Le contrôle de la transmission a été le premier moyen de prévention et de lutte contre les maladies infectieuses. Il le reste encore dans de nombreux cas, en particulier lorsque l'on ne dispose pas de médicament ou de vaccin efficace. Paradoxalement, les conditions, les mécanismes et les conséquences de la transmission apparaissent insuffisamment étudiés.

La transmission d'agents infectieux entre hôtes de la même espèce ou d'espèces différentes, peut être directe ou indirecte. Elle est liée à de nombreux déterminants, en premier lieu biologique, et fait intervenir, l'environnement, les écosystèmes, des vecteurs, les taux de contact entre hôtes, et les comportements. Elle nécessite un réservoir et le passage de microorganismes entre des hôtes impliquant leur adaptation à différents environnements physiques, chimiques et biologiques, et des interactions à différentes échelles, entre hôtes, entre cellules et pathogènes, et entre molécules. La transmission intervient aussi au niveau des populations de pathogènes puisque des mécanismes génétiques de résistance aux anti-infectieux, antibiotiques en particulier, peuvent être transmis horizontalement entre bactéries.

La transmission participe à la diffusion des pathogènes. L'épidémiologie et la modélisation, mathématique des maladies infectieuses explorent la dimension populationnelle et les conséquences sanitaires de la transmission du point de vue des hôtes. La biologie des populations se fait du point de vue des agents infectieux et des vecteurs. L'entomologie explore les bases de la compétence et de la capacité vectorielle.

La transmission est déterminée par différents facteurs :

- la virulence des agents infectieux et leur résistance ou échappement aux contre-mesures que l'Homme leur oppose,
- les comportements des hôtes et des vecteurs, leur densité et leur mobilité, leur sensibilité génétique et immunologique à l'infection,
- les interactions microbiologiques, les caractéristiques éco-climatiques de l'environnement à petite et grande échelle,
- le contexte socio-économique.

Par ses pratiques, ses comportements, la modification de son environnement, l'Homme joue souvent un rôle majeur dans la transmission des agents infectieux, que ce soit dans le sens de sa réduction ou de son émergence ou réémergence. Une meilleure connaissance de ces conditions et des mécanismes moléculaires en jeu est nécessaire à une meilleure compréhension de l'épidémiologie des maladies infectieuses, à un meilleur contrôle de la transmission des agents infectieux, et par conséquent crucial pour la protection de l'homme et la mise au point de nouveaux types de médicaments, de vaccins ou de dispositifs de protection.

### **1.3 Agents infectieux et maladies chroniques**

Des agents infectieux et en particulier viraux, sont probablement impliqués dans la physiopathogénie initiale de nombreuses pathologies chroniques qui ne sont pas encore identifiées comme des maladies infectieuses au sens classique du terme. Ceci est vrai en cancérologie par exemple où l'on sait déjà qu'environ un tiers des cancers serait lié, en tout cas dans les mécanismes initiaux, à un agent infectieux viral ou bactérien. Ceci a des conséquences majeures en termes de prévention et en particulier de mise au point de vaccins préventifs. Les exemples de l'HPV et d'*H. pylori* sont très significatifs à cet égard. Les relations existant entre l'obésité et les modifications du microbiome intestinal constituent un autre exemple. Le diabète et certaines pathologies cardio-vasculaires sont aussi liés à des infections.

L'étude de l'origine ou de la composante infectieuse de ces maladies chroniques implique des approches multiples et nouvelles, tant en microbiologie classique ou moléculaire, en recherche clinique, en épidémiologie et en modélisation des interactions moléculaires ou cellulaires.

Les approches de recherche pour aborder cette nouvelle vision des maladies non infectieuses liées à un agent infectieux doivent être multiples. Cela veut dire par exemple d'avoir une approche syndromique, une vision nouvelle de la surveillance avec l'association constructive de biomathématiciens sans a priori et de chercheurs en santé publique, une interaction plus forte entre les équipes impliquées dans la nouvelle génomique microbienne et la microbiologie plus classique.

### **1.4 Les relations Hôte-Pathogène**

Ce chapitre est un enjeu majeur pour la compréhension de la pathogenèse des infections aiguës et chroniques et le développement de stratégies thérapeutiques et vaccinales. Il s'agit d'un domaine très compétitif qui doit impérativement être développé en concertation étroite avec les autres domaines de l'Institut et les autres instituts. De nombreuses Unités de Recherche française sont impliquées sur ce thème et doivent être stimulées pour développer une recherche innovante et concertée. Les recherches sur le passage de la barrière d'espèces représentent également un domaine majeur, d'autant plus important dans le contexte de l'émergence du virus H1N1 nord-américain.

## **2. Biologie structurale**

Le nombre de macromolécules d'intérêt biologique dont la structure a été déterminée à haute résolution a doublé depuis 2007. Cela reflète les énormes progrès technologiques qui ont été réalisés dans le domaine de la radiocristallographie des protéines. L'utilisation de robots dans les étapes de clonage, de production, de purification et de cristallisation des protéines a permis d'augmenter le nombre d'entités mises à cristalliser et, pour une même quantité de protéine produite, d'explorer dix à vingt fois plus de conditions de cristallisation. Ensuite, l'amélioration des lignes de lumière sur les synchrotrons (en particulier, l'apparition des lignes dites « microfocussées ») a permis de travailler sur des cristaux de très petite taille, d'une dizaine de micromètres, ce qui était impensable il y a seulement dix ans. Enfin, l'automatisation des étapes de résolution de la structure utilisant des programmes de plus en plus efficaces et conviviaux, fonctionnant sur des ordinateurs de plus en plus puissants, a permis des gains de temps considérables et de s'attaquer à des problèmes particulièrement difficiles. La

virologie a particulièrement bénéficié de ces progrès : une recherche dans la Protein Data Bank en utilisant le mot clé « virus » donne accès aux structures de presque 2 500 macromolécules et assemblages. Bien évidemment, il y a une certaine redondance dans toutes ces structures : de nombreuses équipes ont cristallisé des variants et des mutants ponctuels d'une même protéine. Néanmoins, une fois regroupées les protéines possédant une identité de séquence en acides aminés supérieure à 90 %, on trouve plus de 900 structures originales parmi lesquelles celles d'une quarantaine de virus complets.

Les apports de la biologie structurale :

- la connaissance de la structure d'une protéine d'un microorganisme est un outil irremplaçable car elle constitue la base rationnelle indispensable à une mutagenèse dirigée interprétable. On ne recensera pas ici toutes les théories, basées sur des mutants construits à l'aveugle, qui se sont effondrées lorsque la structure des protéines impliquées a enfin été connue. Ensuite, il convient de rappeler que la biologie structurale contribue de plus en plus à la mise au point de médicaments antiviraux. Il faut aussi souligner le caractère complémentaire de la virologie structurale et de l'épidémiologie moléculaire. La première permet de prévoir certaines évolutions au sein d'une population virale soumise à une contrainte (traitement par un antiviral par exemple) mais aussi de comprendre le rôle d'acides aminés clés dans le franchissement de barrière d'espèces.

- la détermination de la structure d'une protéine de microorganisme débouche sur de nouveaux concepts et ouvre presque toujours de nouveaux horizons à la recherche et à des retombées majeures en biotechnologie (comme le développement de nanoparticules permettant l'encapsulation puis la libération contrôlée de protéines ayant par exemple des propriétés biopesticides ou thérapeutiques, ou le développement d'antiviraux).

- la virologie structurale change notre vision de l'évolution virale. La classification actuelle des virus s'appuie sur notre capacité à identifier un lien de parenté, c'est-à-dire l'existence d'un ancêtre commun, entre deux virus. Il arrive un moment où la divergence des séquences devient telle que les programmes deviennent incapables de détecter l'origine commune de deux gènes viraux. C'est alors la biologie structurale qui prend le relais en permettant de découvrir des liens de parenté insoupçonnés entre différents gènes viraux. La biologie structurale amène à considérer les virus comme étant des associations de plusieurs modules essentiels auxquels s'ajoutent des gènes impliqués dans des interactions spécifiques avec un hôte donné (reconnaissance d'un récepteur, inhibition de la réponse immune non spécifique, etc.). Il est clair que la détermination de nouvelles structures virales dans les prochaines années facilitera cette tâche en identifiant des chaînons manquants et en établissant ainsi des liens de parenté entre différents modules viraux.

### **3. Plateformes et grands outils**

L'analyse moléculaire et cellulaire des processus infectieux repose de façon croissante sur des technologies sophistiquées. Une difficulté intrinsèque et de fait un facteur limitant est la nécessité, lorsque le pathogène est présent dans le protocole expérimental, du respect de conditions de niveau P2, voire P3 selon la classification du microorganisme, ce qui nécessite un équipement dédié.

Lorsqu'il s'agit de l'observation prolongée d'un animal, l'adjonction d'une animalerie adjacente à l'appareil utilisé (ex. : IRM) peut même devenir nécessaire.

Nous ne couvrirons pas ici toutes les technologies de pointe, mais prendrons un certain nombre d'exemples pour lesquels le retard à en disposer risque d'être détrimental à la compétitivité de notre recherche dans un domaine où la France a été en pointe ces dernières années.

**L'imagerie cellulaire photonique et électronique** a été le « cheval de bataille » de la microbiologie cellulaire. Les besoins évoluent actuellement dans deux directions :

- « Microbiologie subcellulaire », l'augmentation de la résolution des techniques dans l'analyse des interactions microbe-cellule doit permettre d'atteindre l'échelon moléculaire. C'est ce qui se développe par traitement mathématique de signaux acquis en microscopie confocale, type « technique PALM », ou par plusieurs techniques comme la microscopie de force atomique. C'est aussi ce qui ressort de la « résurrection » de la microscopie électronique avec deux approches : la cryomicroscopie structurale et la tomographie. Cette dernière est quasi inabordable dans l'état actuel des choses faute des équipements nécessaires et de personnels formés. On doit anticiper qu'elle sera, en dépit d'une certaine lourdeur, le lien naturel entre la microscopie photonique la plus avancée et la microscopie électronique. Il convient d'insister aussi sur les aspects quadridimensionnels de l'imagerie, et sur la nécessité de développer des approches « cellule unique » qui améliore considérablement la résolution temporelle des événements observés. Une nouvelle imagerie dynamique se développe actuellement, étudiant, grâce à des « molecular beacons » des événements comme la translocation d'effecteurs microbiens dans des cellules eucaryotes, ou la cinétique d'expression de gènes sélectionnés en présence d'un événement d'interaction entre pathogène et cellule concernée.

- « Microbiologie tissulaire », le besoin est croissant d'intégrer les événements d'interaction pathogène-cellule au sein du vaisseau, du tissu, ou de l'organe concerné. Au delà des nécessités de renforcer l'histopathologie, en particulier dans sa dimension moléculaire (besoin de plates-formes et de spécialistes), une nouvelle forme d'analyse quadridimensionnelle du tissu infecté est en train de se développer grâce à la microscopie bi-photonique qui préserve microbes et cellules, et peut jouer sur l'autofluorescence tissulaire et la fluorescence de microbes ou cellules exprimant un transgène codant pour un chromophore.

En conclusion, l'analyse du développement tissulaire des processus infectieux ne s'arrête pas à la microscopie biphotonique, IRM, PET-Scan, tomographie vont prendre une place croissante, à côté de la bioluminescence, dans l'analyse en temps réel du développement d'un processus infectieux. La combinaison à des « smart probes » permettant de suivre pathogènes et cellules est le grand challenge actuel dans ce domaine.

**La capacité d'extinction à haut débit de gènes de cellules de l'hôte**, éventuellement pangénomique, permet d'identifier des effecteurs souvent inattendus de voies de signalisation, de complexes moléculaires, d'éléments transcriptionnels (etc...) impliqués dans l'interaction pathogènes cellules. Il s'agit de techniques encore lourdes, compliquées une fois de plus par la nécessité de réaliser la plupart des expériences dans des conditions de sécurité microbiologique. Un réseau européen s'est mis en place, mais il est insuffisant en regard des besoins croissants. Se priver de ces

approches causera à terme un handicap majeur pour générer des avancées originales dans l'analyse des interactions microbes-cellules.

**Il en va de même pour la capacité de criblage à haut débit de molécules** affectant le déroulement des processus infectieux ou d'évènements qui leur sont étroitement associés comme la réponse inflammatoire. Sous réserve d'accessibilité à des banques riches et bien construites et annotées incluant la mise au point de lectures très sophistiquées pouvant inclure un suivi transcriptionnel d'un ou plusieurs gènes impliqués dans le processus infectieux, ces approches sont prometteuses tant en recherche fondamentale que translationnelle. Le ciblage transcriptionnel, par exemple, doit permettre de bâtir une véritable pharmacologie génétique et épigénétique qui, jointe à l'extinction génique mentionnée au dessus devrait fournir un degré de résolution inégalé dans la compréhension des régulations cellulaires induites par les effecteurs des pathogènes.

Il est à souligner que les recherches en Microbiologie et sur les Maladies Infectieuses, notamment en recherche clinique ont nécessité la mise en place de réseaux de bases de données (collections biologiques, de cohortes) qui sont indispensable à soutenir et à renforcer pour le développement de modélisations à haute valeur prédictive.

#### **4. Le risque sanitaire: Santé publique, Surveillance, Veille**

Le potentiel émergent et épidémique des maladies infectieuses nécessite une certaine forme d'organisation de la recherche en particulier en santé publique, qui soit adaptable à cette réalité. Tout en distinguant bien ce qui relève des activités de recherche et des activités de surveillance, l'interface de la recherche avec les Agences de Veille et de Sécurité Sanitaire est une nécessité tout en distinguant bien ce qui relève des activités de recherche et des activités de surveillance. La programmation et l'organisation de recherches spécifiques vis à vis des maladies émergentes et l'aide à la décision sont un aspect important en particulier dans le domaine des maladies infectieuses : recherches sur la surveillance syndromique, capacités en modélisation mathématique et informatique des maladies infectieuses, développement et généralisation (dans les hôpitaux) des capacités de diagnostic moléculaire et d'identification des agents non cultivables par les méthodes conventionnelles.

Cependant, les préoccupations de sécurité sanitaire, si elles justifient le développement d'axes de recherche nouveaux, pour répondre de façon plus coordonnée aux nouvelles urgences infectieuses ne doivent pas faire sous-estimer les immenses besoins de recherche sur le long terme : politique vaccinale, résistance aux anti-infectieux, infection à VIH et aux virus des hépatites, tuberculose multi résistante, paludisme, infections nosocomiales, diarrhées et pneumonies infectieuses.

Par conséquent, on se doit d'insister sur l'importance de développer une meilleure capacité à mettre en place des essais d'intervention, y compris en période de crise, La compréhension des conditions des épidémies et de leur contrôle devra davantage faire appel aux sciences humaines et sociales (en

particulier sur l'observance des mesures prophylactiques ou thérapeutiques) et à la modélisation. L'exemple de la mise en place de nouveaux vaccins, de la difficulté d'atteindre les couvertures vaccinales cibles et de leur impact est à cet égard un bon exemple de réflexion et de besoin de réorganisation de la recherche.

## **5. Les collaborations internationales**

La gestion des risques infectieux, avec la multiplication des échanges mondiaux et de la circulation des agents infectieux (l'exemple le plus récent étant la diffusion du virus H1N1 nord-américain) qui ajoute une dimension supplémentaire spécifique aux risques infectieux, nécessite de renforcer les collaborations européennes et internationales mais également avec les pays du Sud. L'exemple de l'infection à VIH en est un très bon exemple. Les questions de recherche auront à l'avenir une gestion de plus en plus européenne et internationale

Cette évolution mettra à l'épreuve la compétitivité du dispositif de recherche français et sa capacité à s'insérer dans de grands projets internationaux tant au plan fondamental (métagénomique) que plus appliqué (vaccin anti-VIH par exemple).

La recherche en partenariat avec les pays du Sud est effectuée à plus de 70% dans la thématique maladies infectieuses. C'est déjà le cas pour le VIH, la tuberculose, le paludisme. D'autres infections tropicales émergentes ou négligées, la résistance aux antibiotiques dont les anti-tuberculeux (tuberculose, MDR), aux antiparasitaires dont les antipaludiques et aux antiviraux, sont aussi des thématiques d'intérêt.

Les endémies ou épidémies infectieuses des pays du Sud peuvent affecter par diffusion les régions voisines ou les pays du Nord. L'exemple du Chikungunya, de la Dengue et du paludisme est d'actualité dans les DOM-TOM et, actuellement ou à terme, en métropole.

Ces deux aspects internationaux doivent donc être intégrés dans la réflexion sur la finalité, les perspectives et la définition des priorités thématiques par les différentes organisations de Recherche Françaises, comme cela a été réalisé par exemple au niveau Anglo-saxon.

## **GRANDES ORIENTATIONS THEMATIQUES**

### **1. Les infections émergentes ou ré-émergentes**

Le concept d'infections émergentes n'est pas parfaitement arrêté. Un consensus s'établit à l'usage sur des infections se manifestant dans deux contextes :

Le premier correspond au développement d'une maladie nouvelle, conséquence d'un agent pathogène nouveau, dans sa nature même, dans son mode de transmission, dans son expression et/ou son adaptation aux espèces hôtes.

Le second correspond à une maladie déjà identifiée, mais dont les manifestations sont nouvelles, associées à une augmentation brusque de son incidence ou de sa gravité ou survenant dans une aire géographique différente.

Les infections émergentes, qui concernent l'ensemble de la planète, peuvent avoir des conséquences majeures en termes de santé publique, de sécurité sanitaire, d'équilibre de filières agroalimentaires et d'échanges économiques. Elles influent déjà fortement sur les décisions politiques locales, nationales ou internationales alors que les stratégies et les outils spécifiques adaptés à ces fléaux sont peu efficaces ou n'existent pas.

L'émergence de maladies nouvelles est un phénomène complexe et dynamique qui amène à s'intéresser aussi bien aux maladies elles-mêmes, qu'aux conditions de leur émergence et de la diffusion des agents infectieux responsables, sans oublier le rôle majeur joué par les changements, de tous ordres, qui interviennent dans les sociétés et leur environnement.

Une particularité des maladies émergentes réside dans la difficulté d'appréciation des risques qui y sont associés. On constate parfois leur faible importance en santé humaine, vétérinaire ou agronomique et leur impact considérable sur l'économie mondiale et sur les mentalités et les peurs collectives. À l'inverse, la sous-estimation de la dangerosité des émergences constitue un facteur aggravant le danger.

L'étude des infections émergentes ; zoonotiques ou non zoonotiques, transmises ou non par des arthropodes vecteurs ; nécessite aussi une recherche transdisciplinaire, à la fois fondamentale et finalisée, en collaboration avec des équipes internationales du Nord et du Sud, et intégrant les partenaires économiques et industriels.

#### **- *les infections émergentes zoonotiques***

Le monde animal est pour l'homme une source importante de maladies infectieuses (plus de 1400 agents infectieux pathogènes pour l'homme, dont environ 60 % d'origine animale). Les animaux sont à l'origine de près de trois quarts des agents responsables d'infections considérées comme émergentes ou ré-émergentes chez l'homme. Cependant, un très petit nombre de ces agents ont montré leur capacité à causer des épidémies majeures chez l'homme. Plus encore que pour les autres maladies infectieuses, les interactions entre l'hôte animal, l'homme, l'agent pathogène, l'éventuel vecteur, les écosystèmes et l'environnement jouent un rôle primordial dans la dynamique de la zoonose.

Durant les 10 dernières années l'introduction du virus West Nile en 1999 aux Etats-Unis, l'épidémie de SRAS en 2002, la diffusion de l'épizootie H5N1 depuis 2003, l'épidémie de Chikungunya à La Réunion en 2006, ainsi que l'augmentation de l'exposition aux tiques et des pathogènes qu'ils transmettent, pour ne citer que des exemples très médiatisés, ont montré le besoin de développer nos connaissances, notamment en matière de diagnostic et de surveillance ; de compréhension des mécanismes à l'origine de ces émergences, de leurs diffusions et du franchissement de la barrière inter-espèces ; d'innovations thérapeutiques et vaccinales ; d'analyse des conséquences d'ordre écologique, sociale, politique et économique de ces émergences.

#### **- *Les infections émergentes non zoonotiques***

Ces infections, bien que moins nombreuses, sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes. Parmi elles, les maladies diarrhéiques (shigellose, choléra ;etc), les pathologies respiratoires, le paludisme, la rougeole sont parmi les plus dévastatrices.

Parmi les axes de recherche à développer : l'étude des interactions hôtes-(vecteurs)-pathogènes, l'analyse des différents sous-types génomiques de l'agent pathogène, la biologie des populations, la génomique fonctionnelle et la génétique des micro-organismes, l'étude des réponses immunitaires de l'hôte, les mécanismes physiopathologiques, les recherches vaccinales et thérapeutiques, les recherches en sciences humaines et sociales.

#### **- *préparation pandémique***

Les besoins de connaissances à la fois théoriques et nécessaires à la préparation des plans de réponse pandémiques sont énormes et concernent tous les disciplines de la recherche: recherche fondamentale, génomique, facteurs de susceptibilité génétique, relations agents-hôtes, facteurs d'adhésion, marqueurs de pathogénie, antiviraux, vaccination, outils de détection du passage à la pandémie; aspects organisationnels et politiques; aspects économiques; transmission des virus grippaux chez l'animal et à l'homme; relations internationales (équité Nord-Sud; menace de valorisation financière des souches par les pays du Sud vs collaboration OMS); propriété des souches; capacité d'adaptation du système de soin; développement, évaluation et validation de critères d'alerte; capacité d'évaluation des mesures en temps réel; évaluation de l'efficacité; de la faisabilité et de l'efficacité des mesures proposées dans le cadre des épidémies saisonnières; modélisation et validation de ceux-ci; « proof of concept » des résultats des modélisations lors d'épidémies saisonnières; acceptabilité, efficacité et efficacité des masques dans la transmission de la grippe dans différents lieux (de soins; foyers; travail...) et pour différentes population (soignants; soignés...); aspects éthiques; représentation; perception des différents corps sociaux...

## **2. Environnement et risque infectieux**

Qu'il s'agisse d'infections zoonotiques ou non-zoonotiques, l'étude de l'impact des changements environnementaux (déforestation, urbanisation incontrôlée, modifications des pratiques agricoles, variations climatiques .etc) ainsi que des comportements humains constitue une priorité de recherche. Comprendre les conséquences, directes ou indirectes, des perturbations environnementales anthropisées ou non sur la diversité des agents infectieux et la dynamique de dissémination des maladies infectieuses est l'une des clefs qui permettra une meilleure gestion des risques épidémiques. Les actions nécessaires à mener comprennent :

- l'identification des modifications environnementales qui pourraient engendrer des réassortiments génétiques des agents infectieux et des phénomènes de changement d'hôtes conduisant à des émergences chez l'homme.
- la caractérisation des interactions multipartenaires agents infectieux-hôtes-vecteurs-réservoirs dans l'environnement où ils évoluent.
- l'analyse de la diversité des paramètres biotiques et abiotiques qui constituent les systèmes pathogènes et qui conditionnent l'expression de la maladie (virulence, pathogénie), son niveau de dangerosité et d'endémicité.

### 3. Maladies oubliées, négligées

Ces infections sont perçues à tort comme inoffensives, bénignes ou contrôlées. Ces oublis, négligences ou perceptions décalées d'un risque de santé publique sont dûs à deux causes principales :

- La maladie ne concernant pas (ou plus) les pays occidentaux. Par exemple, la rage avec ~50000 décès par an à travers le monde. On mentionnera aussi les gastroentérites d'origine virales (rota-, calici- et astro-virus). Certes, les épidémies hivernales récurrentes continuent à embouteiller les services d'urgence mais elles sont plutôt considérées comme banales par la population des pays occidentaux qui ignore que celles-ci sont à l'origine de plusieurs centaines de milliers de décès par an. Il est de même pour la rougeole qui bien qu'en net recul en Afrique (baisse de 90% de la mortalité entre 2000 et 2006) a tué 242000 enfants de par le monde en 2007. Dans ce cas précis, le fait de considérer que la rougeole ne concerne plus le monde occidental a conduit à un recul de la vaccination qui a eu des conséquences sérieuses en Angleterre.
- Le contact permanent avec la maladie ou la récurrence des épidémies nous font considérer que celles-ci sont bénignes comme la grippe largement considérée comme banale. Ceci peut d'ailleurs poser problème au niveau du comportement de la population dans le cas d'une nouvelle pandémie. On mentionnera aussi les infections respiratoires d'origine virale (impliquant le Virus respiratoire syncytial ou d'autres paramyxovirus). Les herpesvirus doivent aussi être signalés. Certaines infections chroniques dont ils sont responsables peuvent être extrêmement handicapantes (herpes génital par exemple). L'herpes oculaire (150 000 personnes atteintes en France) causé par HSV1 conduit dans 30% des cas à la cécité.

### 4. Infections chroniques :

Les infections chroniques ne se limitent pas aux VIH et VHC, mais impliquent de nombreux pathogènes : viraux (Herpès Virus, HPV...), bactériens (*H. pylori*, mycobactéries...), parasitaires (leishmanioses, schistosomiase, trypanosomoses...). Ces infections posent des problèmes particuliers en termes de réponse immunitaire, de développement de vaccin, d'efficacité thérapeutique médicamenteuse, de persistance de réservoir, de contrôle de la transmission. En exerçant un stress chronique, elle peuvent être à l'origine d'une proportion d'importance inconnue des maladies chroniques considérées jusqu'à présent comme "non transmissible" : cancers, maladies cardiovasculaires, maladies inflammatoires du tube digestif, pathologies psychiatriques (démences...),... Les recherches dans ce domaine doivent inclure l'étude des relations hôte-pathogène, les développements vaccinaux, les recherches cliniques thérapeutiques et l'épidémiologie particulièrement dans les domaines où les unités françaises sont impliquées

Dans le domaine du VIH et des hépatites, la recherche est promue, animée et soutenue par l'ANRS avec une vision multidisciplinaire (ce chapitre est volontairement limité car il fait l'objet du plan stratégique de l'ANRS). La France se situe au 2<sup>ème</sup> rang mondial dans la production scientifique tant dans le domaine du VIH que des hépatites.

### **Les sujets d'actualité principaux sont :**

- L'observance des traitements et qualité de vie des patients sous traitement au long cours
- L'évaluation des nouveaux traitements VIH ou VHC, VHB prenant en compte dans les critères d'évaluation, non seulement l'efficacité clinique et biologique mais aussi les effets secondaires, la qualité de vie et l'observance. Evaluation de l'intégration de ces critères dans les critères de jugements des essais thérapeutiques
- L'analyse des stratégies de dépistage du VIH et des virus des hépatites chroniques dans le contexte épidémiologique actuel
- La mise au point de nouvelles stratégies de prévention
- La contribution à la mise au point de nouveaux outils vaccinaux dans le cadre d'une collaboration internationale
- La compréhension du réservoir viral et la régulation virale par le système immunitaire, les mécanismes de la latence virale (pré-intégration et régulation post-transcriptionnelle)
- Les Récepteurs cellulaires impliqués dans l'entrée du VHC
- La recherche opérationnelle au Sud

### **5. La « Résistance » aux anti-infectieux**

La découverte des agents pathogènes de l'homme s'est bientôt accompagnée de la découverte d'anti-infectieux dont l'utilisation à grande échelle mène inéluctablement à la résistance due à l'adaptation impressionnante des microorganismes. L'ensemble doit être intégré selon le lieu et à la capacité de diffusion de ces microorganismes.

#### **Des situations paradoxales sont à mettre en exergue en fonction des agents infectieux :**

- Pour les antibiotiques, la mise en œuvre de politique du bon usage des antibiotiques entraîne une réduction de l'usage des antibiotiques mais n'encourage pas les industriels à développer de nouveaux antibiotiques dont ils ne sont pas assurés qu'ils seront rentables. A l'inverse dans les pays du Sud, la prescription non contrôlée d'antibiotiques ou la capacité de se les procurer sans prescription médicale est un facteur favorisant majeur d'émergence de la résistance. De plus la capacité de développer des génériques pour des antibiotiques à très large spectre va devenir un facteur supplémentaire de sélection de la résistance dans ces pays où ces antibiotiques étaient trop coûteux et qui n'ont pas les moyens de mettre en place une politique de bon usage.

- Pour les antifongiques, les nouvelles molécules ont été un apport réel. Si les résistances acquises sont déjà bien connues chez les *Candida* spp et incluent depuis peu des résistances aux nouvelles classes d'antifongiques (échinocandines), une augmentation récente de la résistance aux azolés a été rapportée chez les champignons filamenteux (*Aspergillus*).

- Pour les antiparasitaires, la résistance de *Plasmodium falciparum* et de *P. vivax* aux antipaludiques posent des problèmes importants dans les DOM et dans les pays d'endémie tant pour la chimioprophylaxie que pour le traitement. La résistance de *Giardia lamblia* et des *Leishmania* posent aussi des problèmes cliniques sérieux.

- Pour les antiviraux, les pathologies virales de l'immunodéprimé, les hépatites et le VIH ont été ces vingt dernières années un moteur essentiel du développement de nombreuses molécules antivirales. Leur utilisation a entraîné des résistances toutes aussi nombreuses en particulier pour les pathologies virales chroniques. Dans le cas de la grippe, pour laquelle peu de molécules antivirales existent, le risque d'une résistance spontanée chez certains variants (H1N1 notamment) doit être mis en perspective de l'éventualité toujours possible d'une pandémie ou le vaccin ne serait pas immédiatement disponible.

### **Les conséquences directes de l'émergence de ces résistances sont de plusieurs ordres :**

- Elles doivent être détectées pour être contenues, impliquant un soutien important des réseaux de surveillance et la création d'outils pour en assurer une détection encore plus rapide. La vulgarisation des tests génotypiques capables de détecter les mutations impliquées dans la résistance ainsi que les modélisations de l'épidémiologie de ces résistances, dont les causes de diffusion sont multifactorielles, sont des voies de réponse au suivi de l'émergence de ces résistances et d'adaptation des réponses thérapeutiques. Les récents progrès de la génomique et de la métagénomique devraient permettre de comprendre l'origine de certaines résistances et d'approfondir les mécanismes d'échanges génétiques à l'intérieur de l'espèce ou entre les espèces.

- Elles doivent être comprises sur le plan moléculaire pour pouvoir élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques, diagnostiques, et concevoir de nouvelles molécules. Cela implique la recherche permanente de nouvelles molécules anti-infectieuses spécifiques actives sur des cibles déjà connues, mais aussi la recherche de nouvelles cibles aptes à être inhibées par de nouveaux agents anti-infectieux. A cet effet et en fonction des différents microorganismes, les interfaces entre la biologie moléculaire, la biologie cellulaire, la biologie structurale, la biochimie, la chimie et l'immunologie doivent être encore renforcées.

Bien que plus complexe il faut encourager la recherche sur le développement d'associations entre des molécules ayant une action directe sur des cibles du microorganisme et d'autres molécules qui faciliteraient leur pénétration dans le microorganisme ou dans la cellule, ou qui réverseraient les processus de résistance. De même la recherche de facteurs (molécules ou autres), interférant à toutes les étapes des processus impliqués dans la virulence, mérite d'être explorée pour prévenir en complément des molécules anti-infectieuses les évolutions vers des pathologies plus sévères.

- Elles doivent être sous surveillance sachant que des résistances touchent aussi bien l'homme que l'animal et justifie une coopération étroite entre les différents acteurs qui en ont la responsabilité. Elle implique en particulier dans le monde bactérien (et viral) un approfondissement des facteurs impliqués dans les voies de passage inter espèces et une stratégie thérapeutique permettant d'éviter l'introduction de résistances croisées avec des produits utilisés en thérapeutique humaine. Le même type de réflexion devant être approfondi pour les produits anti-infectieux utilisés dans l'environnement.

Dans ce cadre la formation des soignants reste le facteur majeur à même de prévenir la diffusion des résistances dans les pays développés mais aussi les pays en développement. On pense ici à la mise en place de règles du bon usage et de stratégies d'utilisation des anti-infectieux, la prévention des infections nosocomiales, l'identification et le suivi des résistances pour les microorganismes impliqués dans les pathologies les plus fréquentes. Ceci souligne encore la nécessité de mise à disposition de

tests d'utilisation facile pour identifier ces résistances et de centres de référence susceptibles de colliger leur évolution ; ensemble qui doit s'inscrire dans une politique locale, nationale et internationale.

## **6. Les infections associées aux soins**

Les infections liées aux soins touchent près de 5% des patients hospitalisés, un tiers d'entre elles pourraient être prévenues. Des besoins de connaissances manquent encore cruellement et leur comblement permettra d'optimiser et d'améliorer les stratégies de lutte, de prévention et de prise en charge actuelles. Ce champ de recherche rejoint partiellement celui de la résistance aux anti-infectieux. Vu les enjeux de santé publique et sociaux, les besoins de recherche sont avant tout de nature finalisée (recherche et développement biomédical, recherche translationnelle, nouveaux outils de dépistage, nouvelles stratégies de prévention, recherche clinique, recherche en santé publique, organisation des soins). Cependant, des besoins de recherches fondamentales s'expriment également sur la compréhension de l'interaction entre les agents infectieux, l'hôte, l'environnement, l'écologie des lieux de soins...

### **Les axes suivants peuvent être considérés comme des priorités :**

- La recherche dans le domaine du sepsis grave et du choc septique est en train de devenir dans d'autres pays une thématique dominante. Un programme dédié est indispensable afin d'intégrer les données fondamentales, de mettre en place une perspective translationnelle et d'intéresser les industriels.

- Mesure et suivi de la morbidité et de la mortalité ainsi que des travaux portant sur la performance et l'efficacité des systèmes de surveillance.

- Evaluation des différentes stratégies de maîtrise, et notamment leur analyse coût-bénéfice, notamment de l'impact des techniques de diagnostic rapides des infections nosocomiales sur la morbidité et mortalité ainsi que l'évaluation de nouveaux outils biomédicaux et de stratégies de prévention, notamment des infections invasives, des infections respiratoires (vaccination du personnel, exclusion des soignants malades, efficacité, acceptabilité de l'utilisation des masques en période épidémique...), les infections entériques et les crypto-infections responsables de processus inflammatoire auto-immuns et dégénératifs. Ici encore la constitution de cohortes prospectives de patients exposés aux soins, de patients touchés par une infection nosocomiale ainsi que le développement d'essais d'intervention ou quasi expérimental s'imposent pour évaluer les stratégies de prévention.

- Les conditions (malnutrition, stress, flore microbienne environnementale et humaine, ventilation, défaut d'hygiène corporelle, limitation de l'expectoration et perturbation du transit intestinal,...) et les mécanismes (brèches cutanées, adaptation microbienne aux pratiques et aux dispositifs médicaux, ...) de la transmission en milieu de soins.

- Recherche sur les modes d'organisation du travail et des différents aspects de Sciences Humaines et Sociales.

- Développement d'outils électroniques permettant d'enregistrer automatiquement les contacts entre soignants et soignés et d'intégrer ces données dans les études de cohorte...

- Augmenter les modèles mathématiques permettant d'estimer les paramètres de transmission des agents pathogènes, en particulier des BMR, de valider les modèles, et de simuler leur transmission en milieu de soins, et d'évaluer les stratégies de contrôle et de prévention

## **7. Vaccination et politiques publiques vaccinales**

Les politiques vaccinales menées par les pouvoirs publics rencontrent de plus en plus de difficultés dans leurs mises en œuvre. On est passé d'un paradigme collectif autoritaire illustré par la vaccination obligatoire à celui de la décision individuelle de chacun d'accepter de se faire vacciner en fonction des éléments d'information donnée par les professionnels de santé.

La crise de la vaccination hépatite B en France a révélé une grande incertitude des autorités de santé publique et des professionnels de santé face à la vaccination. Ce contexte, qui peut contribuer à remettre en question des programmes de prévention parmi les plus efficaces, offre de nombreuses opportunités de recherche en santé publique dans différents champs disciplinaires, tout particulièrement celui des sciences sociales et humaines (sociologie, économie, histoire, science politique...). Par ailleurs, dans ce contexte de nouveaux vaccins sont mis sur le marché et imposent de disposer des évaluations en population intégrant à la fois le bénéfice épidémiologique, les éventuels effets secondaires et des considérations sociétales, notamment économiques (coût-efficacité).

La recherche en vaccination comporte en premier lieu le développement de nouveaux vaccins. La France n'a pas créé de nouveaux vaccins dans les dernières décennies. Le développement de nouveaux vaccins implique, d'une part l'utilisation de nouvelles technologies recombinantes (vecteurs viraux ou bactériens, ADN) et, d'autre part, une meilleure connaissance des mécanismes fondamentaux de la vaccination. Cette recherche est à l'heure actuelle peu coordonnée, souvent empirique, peu abordée par les immunologistes fondamentaux. Elle nécessitera certainement une action coordonnée, multidisciplinaire associant recherche fondamentale, biotechnologies, recherche en santé publique et en sciences sociales et associant partenaires académiques et privés.

### **Les axes de recherches à promouvoir sont:**

- La compréhension de la faible immunogénicité des vaccins aux périodes extrêmes de la vie (nouveau né, nourrissons et vieillard) avec notamment le rôle des infections virales chroniques au cours du vieillissement immunitaire, en particulier des virus de la famille Herpes, nécessite de relancer la recherche sur la vaccination contre ces virus responsables d'infection chronique.

- L'évaluation a priori des stratégies vaccinales pour les nouveaux vaccins en terme d'efficacité et coût-efficacité sur la base combinée d'essais d'intervention et de modélisation mathématique.

- La compréhension des phénomènes immunologiques d'échappements vaccinaux et de remplacements de souches sous l'effet de la vaccination, ainsi que leur impact potentiel sur les politiques publiques (ce point rejoint la partie échappement aux anti-infectieux)

- La compréhension des déterminants sociaux et psychosociaux de la résistance à la vaccination dans la population et chez les professionnels de santé.

- L'importance de la vaccinologie avec une approche très multidisciplinaire est encore insuffisamment perçue comme une priorité de recherche et justifie une meilleure coordination opérationnelle.

- Le développement et l'évaluation de nouveaux vaccins concernant des infections fréquentes. Par exemple, un vaccin contre la dengue est en cours d'évaluation (phase 3).

## 8. Recherche en partenariat avec les pays du Sud

L'approche multidisciplinaire nécessite la mise en place de collaboration transversale avec les équipes et institutions de recherche sur les thématiques prioritaires. Dans le champ du VIH et maintenant des hépatites B et C, le modèle développé par l'ANRS, sous la forme de politique de site impliquant de manière équilibrée des équipes du Nord et du Sud, est à ce titre un exemple intéressant à développer ; le même modèle existe à l'IRD. Les initiatives à prendre en France devraient être élargies aux autres grands « tueurs » (tuberculose, paludisme, infections évitables par la vaccination...) L'initiative française dans ce champ doit impliquer une coordination inter-établissements de recherche et s'intégrer dans une politique Européenne plus globale.

Les thématiques délaissées par l'industrie pharmaceutique pour cause de non rentabilité doivent être abordées en priorité. Cela concerne le développement de nouveaux médicaments mais tout autant la production et la distribution de médicaments efficaces, quelquefois anciens, dont la rentabilité n'est plus assurée et dont la fabrication est abandonnée (antiparasitaires...). Il est crucial que la recherche en santé publique garde une capacité de définir un agenda de recherche qui ne soit pas guidé par une politique de marché. Une recherche s'inscrivant dans l'initiative « drug for neglected diseases initiative » (DNDI) semble une orientation à privilégier. Dans ce cadre une attention toute particulière sur l'émergence et la diffusion des résistances aux anti-infectieux apparaît urgente.

Il faudra assez rapidement préciser la politique stratégique de collaboration avec le Sud, définir « l'espace géographique » et les priorités thématiques de la recherche au Sud sur les risques infectieux, en privilégiant: l'excellence scientifique, 2 ou 3 thématiques, dont les maladies infectieuses et émergentes, un nombre de sites limité pour obtenir une masse critique et une répartition géographique permettant de prendre en compte les principaux écosystèmes. Cette stratégie devra être partagée entre les organismes de recherche et en particulier avec l'IRD et l'Institut Pasteur. Des réflexions sur l'éthique de la recherche en particulier dans les pays du Sud et en situation de crise devront être conduites par les différents partenaires.

## OBJECTIFS, STRATEGIE et PROPOSITIONS POUR l'IMMI

### 1. Propositions générales

L'objectif principal de l'IMMI est d'améliorer, de renforcer la coordination et la visibilité des recherches en microbiologie et maladies infectieuses.

**Dix champs d'action sont envisagés:**

- En termes d'organisation
  - le renforcement en pôle de Microbiologie fondamentale et/ou Centre d'Infectiologie
  - le renforcement des relations avec l'industrie pharmaceutique et les grandes fondations
  - la coordination de la recherche en partenariat avec les pays du Sud
- En termes de recherche
  - le soutien à la taxonomie moléculaire et aux nouvelles techniques d'exploration du vivant et de diagnostic
  - l'appui aux études sur la pathogénie des infections et relation hôtes-agents infectieux
  - le développement des recherches sur l'échappement aux anti-infectieux (médicaments et vaccins)
  - l'appui aux études sur l'immunité aux âges extrêmes de la vie et les conséquences sur l'exposition aux infections et la réponse aux vaccins
  - l'amélioration des recherches sur la surveillance et l'anticipation du risque infectieux
  - le soutien à la vaccinologie
  - le soutien de la recherche dans le domaine de la vectorologie et du paludisme

### **1.1 Aide à la structuration des équipes, des centres de recherche et des plateformes**

- Coordonner et dynamiser les recherches effectuées au sein des organismes de recherche, universités, pôle de compétitivité, RTRS/RTRA/CTRS, fondations .etc pour les placer dans un contexte national et en réseau puis au niveau européen.
- Impulser de jeunes équipes excellentes
- Encourager et soutenir la prise de risque des équipes sur des projets innovants et/ou d'interfaces
  - favoriser la mobilisation de compétences multidisciplinaires couvrant le domaine de la microbiologie fondamentale et des maladies infectieuses
  - soutenir les défis technologiques en particulier le développement de nouveaux systèmes et procéder pour mieux exploiter les données.
  - Accentuer une politique de site en contribuant à la construction de nouveaux grands centres en concertation avec les stratégies locales. Une des premières actions sera l'aide à la mise en place du centre de recherche en infectiologie de Lyon et l'intégration voir le regroupement d'équipes dans des unités/centres de recherche existants.
  - Faire un inventaire et une classification détaillés des outils et des plateformes ouverts à la communauté, de manière à pouvoir disposer d'un annuaire consultable par tous. Améliorer la connexion entre ces outils pour en permettre une meilleure utilisation et réfléchir aux besoins (criblage de chimiothèque, bio-informatique, génétique, vaccinologie. modélisation etc). Proposer les moyens de pérenniser ces outils. Réfléchir à la conception de nouvelles animaleries multi-pathogènes, intégrant différents outils (imagerie, haut débit.etc) et adossées aux outils d'analyse et à des compétences scientifiques.

### **1.2. Programmation de la recherche**

- A défaut de financement spécifique pour le lancement d'appels d'offres, l'IMMI jouera un rôle de proposition et de consultance dans la mise en place de programmes par l'ANR. En bref cela implique une participation active de l'IMMI dans les propositions de nouveaux programmes (par exemple cette année l'IMMI a fortement encouragé l'ANR à ouvrir un programme sur l'Inflammation) et une implication forte, dans les comités scientifiques et de pilotages des différents programmes (Inflammation et blanc notamment), des experts qui devront faire remonter de grandes orientations débattues lors des réunions de l'IMMI. A très court terme, l'IMMI désire soutenir des projets sur des axes stratégiques, en particulier sur des thématiques ciblées aux interfaces et favoriser la réactivité, l'imagination et la prise de risque.

- Une attention particulière devra être portée sur la recherche translationnelle et les recherches en partenariat avec les pays du Sud.

### **1.3. Animation et coordination**

- Constitution de groupes de travail/actions concertées, animés par 2 ou 3 experts chargés de rassembler et d'animer la communauté scientifique autour de grands orientations, pouvant se traduire à terme par le lancement d'appels d'offres.

- Réflexion sur la parasitologie et notamment la paludologie, discipline qui « souffre » d'un manque de coordination au niveau national en insistant sur le partenariat avec le Sud. Les thématiques compétitives à développer, car reposant sur des compétences solides, sont les relations hôte-environnement (équilibres symbiotiques et associations préférentielles, co-évolution hôte-parasite) et les interactions hôte-pathogène (côte de l'hôte : mécanismes moléculaires de reconnaissance des pathogènes et cascades protéolytique conduisant à la réponse anti-microbienne ; côte du pathogène : processus membranaire lors de l'invasion de la cellule hôte par un parasite, dynamique et rôle de compartiment membranaire mis en place par le parasite dans la cellule de hôte, facteurs de virulences). Ces deux grands champs de recherche permettront de renforcer notre socle de connaissance sur la mycologie et la paludologie mais aussi de découvrir de nouvelles méthodes de protection de l'homme contre les agents microbiens et parasitaires

- Recherches en partenariat avec le Sud : celles-ci sont actuellement très dispersées entre les différents acteurs de la recherche française. Une meilleure coordination doit passer par la définition d'une politique stratégique commune, notamment concernant l'espace géographique et les priorités thématiques. La réflexion, initiée par les représentants des principaux organismes de recherche impliqués dans ce partenariat, devra être portée par l'IMMI.

## **2. Propositions à court et moyen terme :**

Dans les prochaines semaines 3 groupes de travail/actions concertées portant sur la vaccinologie, sur la transmission et sur les mécanismes fondamentaux de l'infection, seront mis en place, un 4<sup>ème</sup> sera le sera avant la fin de l'année 2009.

### **2.1 Vaccinologie**

Le bilan des forces de recherche française en vaccinologie qui montre que de nombreux domaines sont explorés, parfois insuffisamment, nécessite d'être mieux soutenu et coordonné. Les actions devront porter sur :

- Les développements en Vaccinologie dans les domaines suivants :

Vaccinologie générale : de nombreuses recherches sont identifiées mais non coordonnées en constructions vaccinales, adjuvants et récepteurs des cellules dendritiques, voies d'administration vaccinale.

Vaccins spécifiques : de nombreuses recherches sont identifiées portant sur des pathogènes spécifiques qu'il s'agisse de vaccins préventifs (HIV, Paludisme, TB, Dengue, Grippe, HCV, Méningocoque, Shigella Coqueluche, SARS, Chikungunya, etc) ou thérapeutiques (infections virales chroniques) mais sans communication entre pathogènes. De plus, les recherches industrielles sont importantes mais communiquent peu avec le tissu académique.

Immunité vaccinale: plusieurs équipes académiques se sont impliquées dans ces domaines mais sans véritable coordination (Immunité Innée, définition d'antigènes cibles et de corrélats immuns de protection y compris micosal, étude de la mémoire vaccinale).

Modèles animaux : Ceci pose le problème de l'accessibilité aux animaleries infectieuses et plateformes technologiques et du rapprochement avec les travaux sur les vaccins vétérinaires

Evaluation vaccinale clinico-biologique : de rares centres français se sont impliqués dans l'évaluation clinique de nouveaux vaccins, à l'exception d'un CIC biothérapies- vaccins ou avec l'ANRS, et quelques sites développent des Plateformes d'évaluation immunologique

Epidémiologie en infectiologie et Modélisation mathématique de l'impact potentiel des vaccinations et du statut immunitaire lié aux infections naturelles, restent des domaines peu explorés si ce n'est par l'InVS

- Les recherches vaccinologiques post-autorisation

Les recherches à ce niveau restent insuffisantes et nécessitent de développer des études de terrain et des études immunologiques sur les problématiques de société, notamment le vieillissement, en liaison avec les recommandations vaccinales :

Impact des ages extrêmes de la vie sur l'induction, le maintien ou la ré-induction de l'immunité vaccinale en période de vieillissement et immunosénescence, et période de néo-natalité ...

Efficacité vaccinale chez l'immunodéprimé : VIH, transplantation ou autre condition

Etudes de phase IV comportant notamment :

- l'évaluation du statut vaccinal des populations vaccinées dans des domaines à fort impact de santé publique, notamment anti-HBV, anti-grippe anti-coqueluche,
- l'impact des vaccinations sur l'écologie microbienne / phénomène d'échappement.

Un effort important de dynamisation et de communication devrait donc être réalisé dans le cadre de l'IMMI:

- entre les centres et équipes engagées dans ces recherches, voire de nouveaux sites
- en relation avec
- les autres acteurs institutionnels : Instituts (Immunologie, Cancer, Biotechnologies, Epidémiologie), InVS, Ministère de la Santé, ...

- les partenaires industriels
- les Financeurs: nationaux (ANR, ANRS, I Pasteur...) et internationaux (UE, Gates...)
- les sociétés savantes SFI, SFM....

Une groupe de travail en Vaccinologie entre différents partenaires permettra de réunir les acteurs et d'attirer l'intérêt des financeurs et institutions sur ces thématiques et de favoriser le développement de recherches fondamentales, translationnelles et de santé publique, à haut potentiel. Ceci se fera en lien avec l'Institut d'Immunologie/Hématologie/Pneumologie.

## 2.1 Transmission

Les conditions et les mécanismes la transmission (et de la contagion), sont mal connus et sont assez peu étudiés en comparaison des conditions et des mécanismes de l'infection.

L'étude de la transmission fait appel à des approches multiples (biophysique, biochimie, biologie moléculaire et cellulaire, microbiologie, entomologie, épidémiologie, modélisation mathématique et informatique) et des efforts doivent être faits pour en assurer une meilleure coordination.

Les efforts devront porter en priorité sur :

- Les agents pathogènes transmis par voie aérienne. Il s'agit par exemple des virus de la grippe, saisonnière ou d'origine aviaire, mais aussi de la plupart des agents d'usage bioterroriste. Les caractéristiques physiques des particules capables d'atteindre les muqueuses respiratoires, les interactions initiales, cellulaires et moléculaires, des agents avec l'hôte, le contournement et parfois l'utilisation des effecteurs de l'immunité sont des déterminants de la transmission souvent insuffisamment connus pour assurer un contrôle de ces agents.

- Les maladies infectieuses entériques sont une des principales causes de mortalité. Pour un petit nombre de leurs agents seulement, la transmission a été disséquée au niveau moléculaire et cellulaire. Les interactions entre microorganismes entériques apparaissent comme un des déterminants importants de leur pathogénie mais ont encore été trop peu étudiées. Ces microorganismes sont aussi impliqués dans l'obésité ou dans le cancer de l'estomac. Leur élimination médicamenteuse est difficile, des vaccins ne sont pas encore disponibles et les mécanismes et conditions de leur transmission restent mal connus.

- Les infections associées aux soins (IAS) touchent 5% des patients hospitalisés. Une part croissante d'infections bactériennes acquises à l'hôpital est due à des germes multi-résistants aux antibiotiques, voire pan-résistants. Les hôpitaux français sont particulièrement touchés par les IAS à bactéries multirésistantes (BMR) avec une forte prédominance des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). Depuis quelques années, on assiste à une réduction progressive de l'incidence et de la prévalence des infections à SARM en France. Cependant, dans le même temps l'incidence des infections à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) a augmenté dans les hôpitaux, parallèlement à leur implantation dans la communauté, posant ainsi la question de mécanismes spécifiques à différentes BMR, des bases biologiques de la transmission pour différentes bactéries, des modèles de diffusion, et de l'impact différentiel des mesures mises en place dans les programmes de lutte sur la diffusion des BMR.

- Les maladies transmises par des vecteurs comme la maladie de Lyme et les rickettsioses, le paludisme et la leishmaniose, la dengue, Chikungunya, l'encéphalite à virus West-Nile, la fièvre catarrhale, la fièvre de la vallée du Rift et la fièvre jaune, peuvent concerner une grande part du territoire national et pas seulement ses DOM-TOM. Elles peuvent revêtir un caractère explosif et avoir des impacts sanitaires, sociaux et économiques majeurs. Le seul moyen de lutte contre ces maladies passe par le contrôle, cependant les vaccins et anti-infectieux efficaces ne sont pas toujours disponibles contre ces maladies et, lorsqu'ils le sont, ils ne permettent pas toujours de les contrôler. La lutte antivectorielle, souvent la seule méthode utilisable, garde toujours un intérêt malgré l'apparition de phénomènes de résistance aux insecticides chimiques. Son amélioration mais aussi une meilleure compréhension des déterminants de la transmission et de l'épidémiologie de ces maladies devraient donc reposer sur la vectorologie. Dans ce contexte, le rôle encore peu étudié du compartiment microbien comme auxiliaire des capacités adaptatives des vecteurs mérite d'être exploré

Des molécules aux populations, une meilleure compréhension des mécanismes et des conditions de la transmission devrait faire appel à la biophysique, la biochimie, la biologie moléculaire et cellulaire, la microbiologie des agents pathogènes et environnementaux, la génétique et l'immunologie, la biologie et la génétique des populations, l'entomologie, les sciences humaines et sociales, l'épidémiologie, la modélisation mathématique et informatique. Le caractère multifactoriel et pluridimensionnel de la transmission des agents infectieux exige donc des approches multidisciplinaires et complémentaires.

### **2.3 Mécanismes fondamentaux de l'infection**

Le développement des approches haut débit en biologie (séquençage massif de génomes voire de métagénomés, analyse du transcriptome, du protéome, de l'interactome, etc.) et les progrès techniques en imagerie ont conduit à une accumulation de données sans précédent. L'exploitation de celles-ci, bien qu'encore très limitée, a déjà ouvert de nouveaux champs d'investigations dans l'étude des microorganismes et des relations qu'ils entretiennent avec leurs hôtes. Ainsi :

- Les nouveaux outils de la physique (imagerie haute résolution) changent notre vision des microorganismes et ont renouvelé l'intérêt des chercheurs, notamment des physiciens, pour l'étude des bactéries en tant que telles.

- Le concept initial de microbiologie cellulaire, fondé sur l'analyse des mécanismes d'adhésion et d'invasion, voit de nouvelles ouvertures se dégager avec l'étude des mécanismes de régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives et la mise en place d'approches globales visant à étudier le processus d'infection non plus dans le contexte cellulaire, mais dans le contexte d'infection de tissus ou d'organes.

Plus récemment, dans le domaine des interactions entre virus et cellule hôte, les approches à haut débit ont permis d'identifier des partenaires cellulaires correspondant à des protéines impliquées dans la régulation de la traduction auxquels on peut ajouter des facteurs de transcription très divers, des protéines impliquées dans le transport et le trafic vésiculaire et bien d'autres. Enfin, un nouveau pas dans la complexité de ces interactions a été franchi avec la mise en évidence des micro-ARN et de

leur capacité de régulation de la réplication virale. Certains des partenaires cellulaires ainsi identifiés n'ont pas encore de fonction cellulaire connue et la microbiologie fournit alors des outils d'investigations précieux aux biologistes cellulaires.

Les nouveaux défis auxquels est confrontée la microbiologie structurale sont ceux de la biologie structurale en général. Il s'agit de déterminer la structure de complexes de plus en plus gros (y compris ceux constitués de protéines membranaires) et d'avoir accès à la dynamique de fonctionnement des machineries qu'ils forment. Ceci fait certes appel à des approches de cristallographie et/ou de RMN en association avec de la cryo-microscopie électronique (avec des appareils équipés pour la tomographie) et/ou de l'AFM mais cela ne peut être réalisé sans l'implication directe de microbiologistes. Ce sont eux qui vont d'abord produire et caractériser fonctionnellement les différents complexes (qu'éventuellement, ils vont piéger dans des états intermédiaires) puis ensuite valider les hypothèses issues des travaux structuraux par la construction de mutants appropriés. Rappelons ici que la microbiologie structurale (en association avec des études *in silico*) contribue de plus en plus à l'identification de molécules ayant potentiellement une activité antivirale ou antibiotique.

Grâce au développement récent en imagerie une vision intégrée des interactions hôte-pathogène est désormais possible. Mais l'identification des partenaires cellulaires des protéines des microorganismes et l'éventuelle détermination de la structure des complexes qu'ils forment ne sont que des premières étapes qui restent encore essentiellement descriptives. Il faut ensuite comprendre les fonctions de ces interactions ainsi que le subtil réseau qu'elles forment les unes avec les autres. Au niveau expérimental, de nombreux tests permettant par exemple, l'utilisation à haut débit de siRNA ou de mutants dominants négatifs, doivent être développés. Par ailleurs, force est de constater que certains microorganismes mutants affectés dans leur capacité à interagir avec un partenaire protéique (en particulier lorsque ce partenaire est un acteur du système immunitaire) n'ont pas de phénotype particulier en culture de cellules. La mise au point de modèles animaux plus ou moins sophistiqués est donc indispensable. Les modèles animaux constituent également une étape essentielle pour l'étude des microorganismes dans la complexité de l'environnement que représente l'organisme hôte. Au niveau théorique, des compétences dans le domaine mathématique permettant de corréler ou réconcilier les données obtenues par les approches haut débit (transcriptome, protéome, interactome) devront aussi être développées afin de conférer à ces études un caractère prédictif.

A un niveau toujours plus complexe d'intégration, l'analyse des interactions de la flore microbienne humaine et des autres vertébrés et invertébrés, et du métagénome n'en est qu'à ses débuts. Ces symbioses extrêmement complexes sont à l'origine de phénomènes d'immunotolérance et d'immunostimulation dont le dérèglement peut avoir des conséquences pathologiques majeures.

## **2.4 Inventaire des grands outils et des plateformes**

Sans revenir sur les enjeux dans ce domaine, l'inventaire devra porter également sur les capacités de séquençage à haut débit et de toutes les méthodologies transcriptomiques d'aval, les capacités de tri cellulaire en environnement P2 ou P3, la capacité de microdissection LASER qui représentent une autre composante analytique essentielle en microbiologie tissulaire. Il faudra réfléchir aussi tout ce qui

tourne autour de la protéomique et en particulier l'adaptation de l'outil mass-spec. à l'analyse directe, qualitative (et si possible quantitative) des tissus infectés, à l'intégration de la biologie structurale, issue naturelle des travaux en cours.

Concernant les animaleries, il y a une réelle nécessité i) de réfléchir autour du concept de clinique de la souris dans le domaine des maladies infectieuses, incluant bien sûr extinction de gènes et transgène, et ii) de faire le bilan des capacités en animalerie axéniques.

## 2.5 Innovations thérapeutiques et résistance

Pour nombre d'infections, qu'elles soient virales, bactériennes ou parasitaires, les méthodes prophylactiques sont inexistantes, inefficaces ou insuffisantes, et la thérapie est le seul recours. Si depuis leur découverte au 20<sup>e</sup> siècle, les antimicrobiens ont permis de réduire considérablement l'impact des maladies infectieuses ils affichent aujourd'hui leurs limites.

En outre, la grande plasticité des microorganismes, l'usage massif et parfois impropre des anti-infectieux, la faible diversité des familles de composés ont conduit à l'apparition rapide de résistances, voire de multirésistances, tant dans les pays en développement que dans les régions les plus industrialisées. L'émergence de la résistance aux antimicrobiens concerne la plupart des agents infectieux, qu'ils soient bactériens, parasitaires (*Plasmodium falciparum* multirésistant, y compris aux antipaludéens les plus récents, *P. vivax* résistant à la chloroquine, *Leishmania* résistant aux anti-leishmaniens) et viraux (VIH résistant aux anti-rétroviraux, virus de la grippe).

Les conséquences des résistances sont multiples et graves. Les délais de guérison augmentent, et avec eux le risque de transmission et de décès. Des traitements plus toxiques et plus chers doivent alors être mis en place. Le fait le plus alarmant concerne les maladies pour lesquelles des résistances se développent vis-à-vis de quasiment tous les médicaments disponibles, aboutissant à une impasse thérapeutique, ce qui fait craindre, pour certaines maladies, l'avènement d'une ère « post-antibiotique ».

Dès lors, des efforts doivent être largement consentis à l'identification de nouvelles thérapeutiques et au moyen à mettre en œuvre pour garantir leur efficacité à long terme.

- La découverte de nouveaux anti-infectieux requiert une compréhension approfondie des mécanismes de la pathogénie mais aussi d'échappement aux traitements, impliquant la génétique, la physiologie microbienne, l'immunologie, la biologie cellulaire... De grandes avancées ont été faites dans ce sens en France, mais trop peu d'outils nécessaires à leur valorisation ont été créés. Les capacités de criblages moléculaires et cellulaires devront être renforcées et s'adosser aux interfaces de la chimie, de la biologie structurale, de la biophysique, de la pharmacologie pour favoriser l'émergence rapide des meilleurs candidats vers le développement clinique et l'industrie pharmaceutique.

- L'innovation thérapeutique doit tirer les leçons du passé, et à ce titre plusieurs angles de recherche devront être explorés pour assurer une meilleure pérennité des nouveaux traitements : le développement de molécules présentant peu d'effets secondaires afin de favoriser l'observance des patients, des stratégies de stimulation de l'immunité innée, de réduction de la résistance naturelle ou d'inversion de la résistance acquise, de techniques de diagnostic rapide de la résistance. L'étude de la biologie des populations des agents infectieux est essentielle pour comprendre les mécanismes et les

conditions de leur dynamique et de leur sélection. Les sciences humaines et sociales peuvent aussi permettre de mieux comprendre les bases des comportements thérapeutiques et des pratiques qui concourent à la pression médicamenteuse et à la diffusion des résistances.

## **2.6 Aide à la construction du centre d'infectiologie de Lyon**

L'IMMI coordonne, au nom des autres partenaires institutionnels du projet (CNRS, Institut Pasteur, Inserm, ENS et UCB) et en partenariat avec la fondation Finovi, la réflexion sur la mise en place d'un centre d'infectiologie à Lyon. Un groupe de travail a été constitué, chargé de proposer en novembre 2009, un projet scientifique et une stratégie de recherche.

### **Composition du groupe d'experts à la date du 20 janvier 2010**

**Brigitte Autran** : Hôpital de la Pitié Salpêtrière, UMR 945 UPMC/AP-HP/Inserm

**René Bally** : Université Claude Bernard Lyon 1, UMR 5557CNRS/Lyon1/Inra/ENVL

**Alain Baulard** : Institut Pasteur Lille, U 629 Inserm

**François-Loïc Cosset** : ENS Lyon, U 758 Inserm

**Jean Claude Desenclos** : Directeur scientifique Invs

**Yves Gaudin** : CNRS Gif sur Yvette, UMR 2472 CNRS/Inra

**Laurent Gutmann** : HEGP (Hôpital Européen Georges Pompidou) Unité 10 UMR 872

**Roger Le Grand** : Institut des maladies émergentes et thérapies innovantes CEA

**Jean-Paul Moatti** : Inserm/IRD/Université Aix Marseille UMRS 12

**Christian Perrone** : Hôpital Raymond Poincaré, UVSQ

**Thierry Pineau** : directeur département santé animale Inra

**François Renaud** : Centre IRD Montpellier, UMR 2724 CNRS/IRD/Université Montpellier

**Christophe Rogier** : IMTSSA Le Pharo Marseille, UMR 6236 CNRS/IRD/Université de la Méditerranée

**Philippe Sansonetti** : Institut Pasteur, U 786

**Sylvie van der Werf** : Institut Pasteur, URA 3015 CNRS/Institut Pasteur

### **Institut de Microbiologie et des Maladies Infectieuses**

**Jean François Delfraissy** : directeur de l'IMMI

**Evelyne Jouvin-Marche** : Directrice Scientifique Adjointe à l'Institut des Sciences biologiques du CNRS

**Bernadette Murgue** : Adjointe du Directeur de l'IMMI

**Au titre de CSS5 de l'Inserm** : Christine Tuffereau

## **UN EXEMPLE CONCRET : la mise en place du programme de recherches A/H1N1v**

**Mai 2009-Décembre 2009**

Le 21 avril 2009, le CDC rapporte deux cas d'infection par un virus influenza A/H1N1 atypique d'origine porcine. Très rapidement le lien est établi avec des cas similaires survenus au Mexique dans les semaines précédentes.

Depuis fin avril, le virus (A/H1N1v) s'est propagé sur tous les continents avec plusieurs millions de personnes touchées à l'automne 2009.

Dès l'annonce de l'émergence de ce nouveau virus et du risque pandémique qu'il représentait, l'IMMI (Institut de Microbiologie et de Maladies Infectieuses), en partenariat avec l'Institut de Santé Publique, et au nom de l'Alliance Biologie Santé regroupant l'ensemble des organismes de recherche s'est mobilisé de la manière suivante :

**1.** Organisation d'une réunion le 5 mai 2009, rassemblant une quarantaine de scientifiques de toutes disciplines, spécialistes de la santé humaine et animale. La plupart des organisations de recherches étaient représentées ainsi que les ministères de la santé et de la recherche, le secteur privé et les fondations.

Les objectifs de cette première réunion étaient (i) de faire un état des lieux actualisé des connaissances sur ce nouveau virus, (ii) d'identifier des actions de recherches prioritaires et (iii) de réfléchir à l'animation, la coordination et le financement des projets de recherches.

Trois autres réunions ont eu lieu depuis le 5 mai : le 3 juin, le 9 juillet et le 18 septembre. La prochaine sera organisée début 2010.

**2.** Parallèlement, l'IMMI a rapidement mis en place trois groupes de travail, ciblés sur des aspects plus spécifiques :

- 1<sup>er</sup> groupe ciblé sur les aspects cliniques, épidémiologiques et de sciences humaines et sociales (groupe ECS)

- 2<sup>ème</sup> groupe ciblé sur les aspects de diagnostic (groupe DIAG) avec l'aide de l'Institut des Sciences et Technologies pour la Santé

- 3<sup>ème</sup> groupe ciblé sur les aspects plus fondamentaux et de vaccinologie (groupe FONDAVA)

Ces groupes pilotés par un comité de 4 personnes ont été chargés de rassembler autour d'eux une dizaine de scientifiques représentatifs des différentes disciplines, impliquant également les laboratoires hospitaliers et si possible le secteur privé.

L'objectif confié à chacun de ces groupes étant d'aboutir rapidement, à des propositions concrètes de projets de recherche, pouvant bénéficier de la mise en place de financements.

Les membres du groupe FONDAVA au cours de la dernière réunion fin novembre ont jugé que, du fait de l'hétérogénéité des disciplines représentées, ce groupe pouvait difficilement aller plus loin dans la définition des axes de recherches prioritaires. La décision a donc été prise de scinder le groupe en 3 sous-groupes plus spécifiques :

- Immunité et vaccins,
- Ecologie et modélisation
- Interactions virus-hôtes: pathogénèse, modèles animaux des formes graves, aspects moléculaires et structuraux.

Il est apparu également nécessaire de réfléchir de manière plus transversale aux questions posées par les recherches en partenariat avec les pays du Sud. Cependant, au cours d'une réunion organisée le 3 novembre sur ce thème, les participants ont conclu qu'en l'absence de financements dédiés, il serait très difficile de monter de nombreux projets. Deux projets ont donc été retenus (voir plus loin).

**3. Constitution d'un comité de pilotage, composé de représentants des différents établissements de recherches et des agences, du Ministère de la Santé, du Ministère de la Recherche, du secteur privé et des fondations.**

Ce comité a pour missions de :

- valider les actions de recherches prioritaires
- formaliser les participations financières de chacun des acteurs
- déterminer les modalités de financement

Deux réunions, en juin et décembre ont permis de finaliser les participations de chacun.

#### **4. Le bilan au 20 janvier 2010**

##### **4.1 Animation et coordination**

En quelques semaines, l'IMMI a pu développer au nom de l'Alliance, un réseau composé de scientifiques et d'institutionnels sur lequel s'appuyer pour essayer de répondre rapidement aux questions de recherches posées par l'émergence de ce nouveau variant du virus de la grippe.

La communauté scientifique dans son ensemble (recherche en santé humaine et en santé animale) a très rapidement répondu aux propositions de l'IMMI pour l'animation, la programmation et la coordination des activités de recherches, en lien avec les ministères de la santé et de la recherche. Ce type d'action préfigure du positionnement des ITMO dans le contexte de la recherche française.

Face aux enjeux de recherches posés par cette crise sanitaire, l'IMMI a mis en place *de novo*, une organisation permettant de répondre à la fois aux critères d'exigences de qualité scientifique, de transparence et de réactivité dans une situation d'urgence.

Il faut noter que l'ANR contactée plusieurs fois n'a pas pu mettre en place un financement spécifique d'urgence H1N1, compte tenu de ses contraintes budgétaires.

Le risque pandémique est une réalité du monde actuel, hier le SRAS, H5N1, aujourd'hui A/H1N1v. Les conditions pour que de nouveaux virus et/ou variant émergent sont réunies du fait de notre mode de vie. Il est donc important de disposer d'une structure souple et réactive, en lien avec la santé animale, puisque la grande majorité de ces émergences sont des zoonoses. Les ministères de la

santé et de la recherche se disent prêt à initier une réflexion pour envisager des moyens dédiés afin de répondre rapidement à ces situations d'urgence.

#### **4.2 Lancement des projets prioritaires (Annexe 1)**

Compte-tenu des nombreuses incertitudes concernant l'ampleur de la pandémie et le degré de sévérité de l'épidémie dans les prochains mois, il était indispensable de pouvoir disposer rapidement d'informations pouvant avoir un impact direct sur la gestion de l'épidémie en France. Cependant, faute du temps qu'aurait demandé le lancement d'un appel d'offres spécifique et afin d'éviter tout manque de transparence, le directeur de l'IMMI a fait parvenir aux directeurs des différents organismes de recherches, un courrier leur demandant de bien vouloir informer leurs équipes potentiellement intéressées par cette thématique, de la démarche en cours et de leur indiquer la possibilité de faire remonter d'éventuelles propositions de recherche aux coordonnateurs de chacun de ces groupes de travail.

Ainsi la priorité a été donnée, dans un premier temps à des projets de cohortes, mais aussi à des projets concernant le diagnostic, les risques de réassortiments, la réponse immunitaire au vaccin et la circulation des virus influenza dans la faune sauvage.

La plupart de ces projets, qui ont été évalués scientifiquement par des experts extérieurs, ont été mis en place entre septembre et décembre 2009

#### **4.3 Etat d'avancement et évolution des projets**

Le 5 janvier 2010, l'IMMI a réuni les principaux investigateurs des projets de recherche clinique pour :

- faire le point sur l'état d'avancement des projets et des éventuelles difficultés rencontrées lors de leur mise en place et/ou leur poursuite
- réfléchir aux nouvelles orientations à donner à certains projets

##### **Le point au 5 janvier:**

- Essais vaccinaux : les inclusions sont terminées depuis fin décembre, les analyses sérologiques sont en cours et des données sont déjà disponibles pour l'essai HIFLUVAC
- Cohortes vaccinales : encore en cours d'inclusions pour la plupart
- Cohorte formes symptomatiques ou graves et essai thérapeutique : peu d'inclusions à ce jour
- Cohortes en population générale, cohortes ciblées sur des populations à risque, enquêtes sérologiques: les inclusions se poursuivent. A noter que l'étude COPANFLU Réunion est terminée (inclusions de juillet à octobre 2009).

##### **Nouvelles orientations**

Compte-tenu des nombreux résultats déjà publiés dans d'autres pays (qui ont connu une 1<sup>ère</sup> vague au printemps dernier), de la fin de la 1<sup>ère</sup> vague épidémique en France et des données préliminaires dont nous disposons, les points suivants ont été soulevés lors de la discussion:

- formes asymptomatiques, plus fréquentes que prévues
- grossesse : infections symptomatiques et morbidité chez les femmes enceintes, en-deçà des résultats publiés aux USA
- faible adhésion à la vaccination dans certaines populations à risque
- formes graves et décès, « relativement » peu fréquents

Ainsi, certaines cohortes et enquêtes sérologiques pour lesquelles le nombre d'inclusions est faible, devront soit être mis en veille, soit évoluer vers des questions plus pertinentes.

Des études transversales seront développées entre certains projets en cours :

- prévalence des formes asymptomatiques vs symptomatiques et gènes de susceptibilité
- inventaire des formes graves et études spécifiques chez des patients ayant présenté un SDRA : recherche différée de marqueurs de susceptibilité (immunologiques et génétiques), suivi et qualité de vie à long terme
- adhésion à la vaccination
- efficacité de la vaccination

#### **4.4 Les actions sur le moyen et long terme**

Les trois groupes de travail se réunissent régulièrement et vont proposer dans les prochains mois et en fonction de l'évolution de la pandémie, des projets sur le plus long terme qui pourront s'inscrire en réponse à des appels d'offres nationaux (ANR) ou internationaux (FP7).

Cependant il sera nécessaire d'apporter un financement de démarrage, notamment pour les projets de recherche fondamentale, permettant de disposer de résultats préliminaires ou de faisabilité, avant de répondre à des appels d'offres.

#### **4.5 Projets soumis au PHRC 2010**

Certains des projets de cohortes déjà mis en place en 2009 dans le cadre de la coordination des recherches H1N1 par l'IMMI, vont pouvoir bénéficier pour 2010 d'un financement complémentaire à travers l'appel d'offres du PHRC National 2010. Pour les autres projets, ils seront soumis directement au PHRC et l'évaluation sera réalisée à travers l'IMMI.

## **CONCLUSIONS**

Les recherches sur la grippe vont « bénéficier » indirectement de cette crise et l'on voit déjà de nouvelles équipes s'investir sur ce thème longtemps délaissé, jusqu'à l'émergence du virus H5N1.

**Un aspect reste à développer, celui des collaborations européennes et surtout avec les pays du Sud.** Pour ce dernier point, Les principaux acteurs français impliqués dans la recherche en partenariat avec ces pays (Institut Pasteur, IRD CIRAD et ANRS), devront se coordonner pour pouvoir proposer des actions et disposer d'un budget permettant de répondre aux enjeux.

De grandes incertitudes persistent : le virus A/H1N1v va-t-il continuer à circuler dans les prochains mois, notamment dans l'hémisphère Sud, le virus va-t-il muter, se réassortir avec un autre virus influenza (H1N1 saisonnier résistant au Tamiflu, autre)?

### Annexe 1 : Projets mis en place en 2009

#### Cohortes:

- 1. cohorte nationale en population générale dont l'objectif est d'identifier, au niveau de l'individu, les déterminants épidémiologiques, immunologiques et virologiques du risque d'infection par le virus H1N1 : **COPANFLU** (n = 2500).

Ce projet coordonné par Fabrice Carrat, vient de démarrer les inclusions

- o 1.1. projet **COPANFLU Réunion**, coordonné par Koussay Dellagi, s'est mis en place dès le mois de juillet. Il est en phase finale et les premiers résultats sont en cours d'analyse.
- o 1.2. projet international, en partenariat avec des équipes des pays du Sud : **COPANFLU International Consortium**. Ce projet, coordonné par Antoine Flahault, va impliquer des équipes de Bolivie, Laos, Sénégal, Djibouti, Maroc et le Mali.

- 2. cohorte prospective nationale des patients atteints de grippe A/H1N1v dont l'objectif est d'identifier les facteurs de risque, cliniques, virologiques épidémiologiques, et immunologiques...) associés au développement des formes graves d'infection : **Cohorte FLUCO** (n = 1500). Cette cohorte comporte un module SHS ainsi qu'une étude ancillaire « **FluCo THER** » dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements antiviraux, et des autres traitements des formes graves de la grippe.

Ce projet coordonné par Catherine Leport, vient de démarrer.

- 3. cohorte de femmes enceintes dont les objectifs sont de mesurer l'incidence de la grippe pandémique dans cette population et d'évaluer les conséquences maternelles et périnatales de l'infection **COFLUPREG** (n = 2000).

Projet coordonné par Odile Launay, début des inclusions le 12 octobre.

- 4. Observatoires national des cas d'infection H1N1 chez les patients séropositifs pour le VIH à partir d'une file active de 45 000 patients. **Etude 2H** (n = 2500)

Projet coordonné par Geneviève Chêne, les inclusions vont débiter

- 5. Etude « Génome entier » des facteurs génétiques de la contamination par H1N1v, de l'expression clinique de la maladie et de l'efficacité de sa prévention et de son traitement sur une cohorte ISIS d'enfants atteints de diabète type I génotypés (génome entier) **GENOGRIP** (n = 2000).

Projet coordonné par Pierre Bougnières, inclusions en cours.

### Enquêtes sérologiques

1. Estimation de la séroprévalence des anticorps IHA vis-à-vis du nouveau virus de la grippe A(H1N1) tout au long de l'épidémie attendue (octobre 2009 - juin 2010), à partir d'échantillons prélevés chez femmes enceintes : **SéroGrippe Hebdo** (n = 1000 échantillons/semaine).

Projet coordonné par Xavier de Lamballerie, les premiers tests ont été réalisés la semaine du 9 novembre.

2. Définition des niveaux de séroconversion lors de l'infection par le virus A(H1N1)v à partir d'échantillons de patients infectés identifiés dans le réseau des GROG : **GROGSéro** (n = 200).

Projet coordonné par Vincent Enouf

### Cohortes vaccinales

- 1. cohorte d'études des réponses immunitaires résiduelles et mémoires après vaccination « saisonnière » ou « pandémique » chez les personnels hospitaliers **FluHop** (n = 100).

Projet coordonné par Béhazine Combadière, début des inclusions fin octobre.

- 2. observation des réponses vaccinales chez les patients ayant une maladie auto immune **MAIVAX** (n = 200).

Projet coordonné par Loïc Guillevin dont les inclusions sont en cours.

- 3. étude de cohorte évaluant l'efficacité clinique, la tolérance et l'immunogénicité à la vaccination antigrippale pandémique chez les patients atteints de mucoviscidose et, le cas échéant, l'expression clinique de la grippe A(H1N1) et les facteurs associés à la survenue de formes sévères dans cette population **MUCOFU** (n = 1000).

Projet coordonné par Isabelle Sermet, inclusions en cours.

- 4. Etude de l'immunogénicité et de la tolérance d'un vaccin contre le virus influenza A (H1N1)v chez des patients suivis pour un Lupus Systémique : **FluLS** (n = 150).

Projet coordonné par Zahir Amoura, inclusions en cours.

- 5. Etude de l'immunogénicité et de la tolérance d'un vaccin contre le virus influenza A (H1N1)v après greffe de cellules souches hématopoïétiques : **FluGreffe CSH** (n = 150)

Projet coordonné par Nathalie Dhédin

### Essais vaccinaux

Plusieurs formulations vaccinales (principalement GSK, Novartis, Sanofi), adjuvantées ou non, sont en cours d'évaluation. Les premiers résultats montrent que les vaccins adjuvantés et non-adjuvantés induisent une réponse immunitaire satisfaisante, y compris après la première injection.

Cependant il est indispensable d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité de ces vaccins dans certaines populations à risque et, dès la fin du mois d'octobre des essais vaccinaux seront initiés dans les populations à risque suivantes :

- essai vaccinal, sans adjuvant, chez la femme enceinte en fonction du terme de la grossesse **PREFLUVAc** (n = 120).

Projet coordonné par Odile Launay, les inclusions sont terminées.

- essai vaccinal, sans adjuvant, chez des transplantés rénaux **TRANSFLUVAC** (n = 120).

Projet coordonné par Benoît Barrou, les inclusions sont terminées.

- essai vaccinal, avec et sans adjuvant, chez les patients HIV positifs en fonction du nombre de CD4 **HIFLUVAC** (n = 300).

Projet coordonné par Odile Launay, les inclusions sont terminées.

### **Formes graves :**

- Caractérisation immuno-virologique *in situ* des formes pulmonaires graves de la grippe pandémique chez des patients ventilés en réanimation : **FLUBAL** (n=100)

Projet coordonnée par Amélie Guihot

- Evaluation des bénéfices et risques d'un traitement précoce par faibles doses de corticoïdes des pneumonies graves associé à un traitement antiviral va se mettre en place **CORTIFLU** (n = 438).

Projet coordonné par Djillali Annane

### **Sciences Humaines et Sociales**

- évaluation médico-économique des stratégies antivirales
- évaluation des pratiques et des conditions d'exercice des médecins généralistes
- enquête en population générale sur les préférences individuelles entre les différentes stratégies de prévention contre le risque d'infection grippale

### **Diagnostic :**

- évaluation des tests de diagnostic rapides : Antigènes et RT-PCR
- évaluation des tests de résistance aux antiviraux et pyroséquençage
- mise au point d'une technique rapide d'extraction de l'ARN
- évaluation des tests de détection des Anticorps

L'ensemble de ces études est coordonné par Bruno Lina

### **Recherche fondamentale**

- Réassortiment génétique des virus influenza : détermination in vitro (laboratoire P4) du potentiel de réassortiment entre le virus pandémique A/H1N1v et, d'une part le virus A/H1N1 saisonnier résistant au Tamiflu, d'autre part avec le virus A/H5N1. Projet coordonné par Bruno Lina

- Développement de nouveaux inhibiteurs de la NP. Projet coordonné par Bertrand Delmas et Rob Ruigrock

- Circulation des virus dans la faune sauvage : recherche de réassortiments entre souches d'influenza A de canards sauvages et de sangliers en Camargue. Projet coordonné par François Renaud

- Mesure des contacts et prévention de la transmission nosocomiale de la grippe A/H1N1, à l'aide de capteurs. Projet coordonné par Philippe Vanhems

- Signature transcriptomique de l'infection par le virus (A(H1N1)v) pandémique en vue de la caractérisation de nouvelles molécules antivirales à large spectre **FLUNEXT**.

Ces projets ont reçu une aide financière de démarrage, mais d'autres propositions émergent à travers le groupe de travail : modèles animaux des formes graves de grippe, saisonnalité des épidémies et modélisation, immunité mémoire...

### **Biothèque**

La mise en place d'une infrastructure centralisée pour la gestion des différents échantillons biologiques (cohortes, essais cliniques et vaccinaux, recherche fondamentale..etc) permettant de sécuriser la conservation des échantillons et de garantir leur qualité mais aussi de pouvoir offrir aux équipes un accès rapide à l'information et à leurs échantillons pour faciliter les recherches en cours et en susciter de nouvelles au-delà de la fin des études, s'est avérée nécessaire

Les prélèvements seront conservés dans la biothèque centralisée de l'ANRS à l'EFS-RA à Lyon. A ce jour, seront inclus dans la biothèque les prélèvements de FluCo, CoFluPreg, des 3 essais vaccinaux et de la cohorte VIH/H1N1.

### **Plateformes de sérologie**

Les tests utilisés (IHA, séroneutralisation) représentent une charge de travail importante pour les laboratoires (400 prélèvements analysables par semaine et par technicien). Les CNR ne peuvent pas assumer cette charge. Le laboratoire de X. de Lamballerie a une grosse capacité en IHA et va assurer le suivi de la cohorte CoPanFlu et de SéroGrippeHebdo.

Une autre plateforme se met en place à Saint Vincent de Paul.