

## Stratégie Nationale de Recherche 2013

# La Recherche en Microbiologie et Maladies Infectieuses

Partie 1 : Défis et Propositions

Partie 2: Les Grands enjeux et Etat des lieux

Jean-François Delfraissy  
Bernadette Murgue  
Evelyne Jouvin-Marche

### Ce document est issu de discussions avec les experts de l'IMMI

AUTRAN Brigitte	LECUIT Marc
BRODIN Priscille	PINEAU Thierry
COSSET François-Loïc	PONTIER Dominique
de LAMBALLERIE Xavier	QUINTANA-MURCI Lluis
DESENCLOS Jean-Claude	SANSONETTI Philippe
ELIASZEWICZ Muriel	TOURNIER Jean Nicolas
FONTENILLE Didier	TRANOY Emanuelle
GAUDIN Yves	VIARI Alain
GUTMANN Laurent	VIDAL Laurent
HOEN Bruno	YAZDANPANAH Yazdan
LE GRAND Roger	

## Partie 1 : Défis et Propositions

- Les maladies infectieuses incluant les maladies parasitaires sont un problème majeur de santé publique puisqu'elles représentent encore la deuxième cause de mortalité et de morbidité dans le monde (environ 26% de la mortalité globale: 17M de décès/an: source OMS), avec des niveaux différents selon les localisations géographiques et le niveau de développement. La mondialisation, les changements environnementaux, sociétaux, culturels et climatiques modulent l'évolution et l'émergence des maladies infectieuses.
- Les maladies infectieuses ont pour origine un ou plusieurs agents infectieux. Cependant, leur expression est fonction du pouvoir pathogène de ces agents, modulé par un ensemble de facteurs variables dans le temps et l'espace: susceptibilité de l'hôte, facteurs génétiques, environnementaux, immunitaires, culturels et sociaux, interaction avec d'autres pathogènes etc...
- Les découvertes en microbiologie et maladies infectieuses ont des retombées majeures et multiples dans l'identification de nouveaux microorganismes, de microorganismes nouveaux ou connus, dans des maladies sans étiologie connue y compris dans l'implication d'affections chroniques types cancer. Elles contribuent de façon centrale aux avancées des connaissances dans tous les domaines des sciences fondamentales depuis la découverte même de l'origine infectieuse des maladies.

### Les nouveaux défis à affronter

- Dans les pays du Nord, si le contrôle de l'épidémie du VIH et des hépatites peut être envisagé à moyen terme avec une visibilité forte des équipes françaises dans ce domaine, il n'en est pas de même pour d'autres infections qui représentent un problème majeur:
  - les infections dites émergentes, très souvent d'origine zoonotique: risque de pandémie liée au virus H5N1, au nouveau coronavirus hCoV-EMC ou au virus H7N9 comme en témoigne une actualité récente.
  - les infections ré-émergentes liées à l'apparition de nouveaux vecteurs ou à leur résistance aux insecticides.
  - les infections nosocomiales et les résistances aux anti-infectieux: résistance bactérienne, souches multirésistantes de BK etc.
- Dans les pays à faible revenu, l'infection à VIH, les hépatites, la tuberculose et le paludisme, les infections émergentes, et/ou les infections négligées restent encore un problème majeur de santé publique et sont très associées aux problèmes de développement et d'environnement. De même les infections respiratoires et digestives qui affectent essentiellement les enfants, constituent un défi majeur, soulignant l'importance d'une approche « syndromique ».

Au Nord ou au Sud, se pose également le problème des maladies chroniques non considérées comme infectieuses mais dont la physiopathologie implique le microbiote: cancers, obésité, inflammation, diabète, certaines maladies cardio-vasculaires et neuro-psychiatriques.

## Une recherche ambitieuse pour répondre à ces défis

La recherche en microbiologie est à la fois de nature cognitive et appliquée. Il s'agit de fédérer et de développer une capacité de recherche **multidisciplinaire** et intégrée sur un champ très vaste de microorganismes et de maladies touchant tout aussi bien l'homme que l'animal et pouvant interagir de manière complexe avec les écosystèmes, dans un contexte de développement du concept « One Health » porté par l'OMS et la FAO.

### Parmi les champs thématiques à développer/améliorer :

- Caractérisation approfondie des microorganismes existants et découverte de nouveaux pathogènes : microbiologie/génomique/métabolomique/protéomique/phénomique à haut débit, biologie moléculaire cellulaire et structurale, microbiologie cellulaire, physiopathologie, immunopathologie, diagnostic, point of care;
- Biologie synthétique : synthèse de novo de génomes viraux et de gènes bactériens avec toute altération désirée ;
- Biologie systémique et intégrative des processus infectieux (cellule, animal d'expérience, homme) ;
- Biologie prédictive par essence transdisciplinaire (biologistes, mathématiciens etc.): amélioration de la connaissance des déterminants de pathogénicité et de spécificité d'hôtes des agents pathogènes et identification de cibles microbiennes pour la construction d'anti-infectieux ou des vaccins.
- Infection dans son environnement: sciences de l'environnement, écologie des espèces réservoirs et/ou vectrices des micro-organismes, dynamique des agents pathogènes hors hôtes (survie dans le milieu extérieur et maintien du pouvoir infectieux), sciences vétérinaires, entomologie, sciences humaines et sociales (comportements, perception du risque, nouveaux réseaux de communication, gestion des crises, communication, économie de la santé, éthique... etc.) ;
- Analyses « globales » : épidémiologie, analyse du risque, modélisation ; biodiversité, évaluation ;
- Recherche translationnelle : modèles animaux, approches translationnelle et systémique, finalité diagnostique, thérapeutique, vaccinale, pronostique, agents anti-infectieux, modulateurs de l'immunité;

## Des propositions pour les cinq prochaines années

### 1. Une meilleure organisation de la recherche pour :

- **Animer, coordonner et mettre en place les outils favorisant la participation des équipes de recherche françaises aux programmes européens** dans le cadre de H2020 (IMI, EDCTP2...etc).
- **Favoriser le décloisonnement entre les disciplines**, mais aussi entre santé humaine et santé animale et entre les agences de surveillance et la recherche, **et mobiliser les compétences pour stimuler une approche de recherche intégrée**;
- **Soutenir la recherche d'amont pluridisciplinaire et progresser vers la modélisation des processus complexes** (biologie des systèmes, biologie prédictive) dans tous les domaines de l'infectiologie, y compris la transmission et la vaccinologie ;

- **Favoriser les découvertes et innovations thérapeutiques et préventives:** la recherche publique, en lien avec le secteur privé (non seulement les grandes firmes pharmaceutiques mais aussi les petites plates-formes de biotechnologie), doit contribuer à lever le verrou qui pèse sur le domaine particulier des anti-infectieux et promouvoir une innovation pharmacologique volontariste (IMI : ND4BB et COMBACTE). C'est un enjeu de santé publique crucial.
- **Favoriser la mise en réseau et l'utilisation de plateformes technologiques** dotées d'équipements de haute technicité (imageries diverses, etc.), ou développant des modèles animaux infectieux, plus particulièrement en milieux confinés de niveau 3 (laboratoires et animaleries BSL3).
- **Soutenir et coordonner sur quelques objectifs partagés, les pôles d'excellence** et notamment les projets issus des Investissements d'Avenir;
- **Simplifier les contraintes administratives et réglementaires**, obstacles importants à l'innovation et à la revendication de propriété intellectuelle.

## 2. Une stratégie scientifique inter-institutionnelle et inter-ITMOs pour améliorer:

- **La visibilité, l'efficacité de la recherche française en partenariat avec les pays du Sud**, par l'intégration et l'optimisation des moyens disponibles dans ces pays et notamment des réseaux existants; l'obtention de financements dédiés; la valorisation et le développement des opportunités offertes par les sites français ultra-marins et le renforcement du leadership scientifique autour de la Méditerranée.

- **La réponse au risque pandémique** par la mise en place d'un nouveau concept de coordination de la recherche au niveau national et international incluant les pays du Sud, capable de s'adapter rapidement à toute nouvelle situation et disposant d'infrastructures pérennes durant la période inter-épidémique et de financements rapidement mobilisables en situation de crise.

## 3. Des domaines scientifiques à développer/renforcer:

- **Mécanismes fondamentaux de l'infection** en favorisant notamment le développement des approches à haut débit et des nouveaux outils de la physique, notamment de l'imagerie, qui changent notre vision des microorganismes et permettent des interactions avec d'autres disciplines, notamment les physiciens, chimistes et mathématiciens. Développer des approches globales d'étude du processus d'infection dans le contexte de tissus ou d'organes et de l'analyse des interactions de la flore microbienne et du métagénome ;

- **Recherche multidisciplinaire sur les conditions, les mécanismes, les bases cellulaires, moléculaires et génétiques fondamentales de l'émergence et de la transmission** de l'infection entre vertébrés ou entre vecteurs et vertébrés, prenant en compte les dimensions sociales et environnementales, afin de renouveler les bases fondamentales et les concepts sur lesquels pourraient reposer de nouveaux outils de prévention et de lutte. Parmi les thématiques prioritaires (i) Transfert inter-espèces et transmission ; (ii) Saisonnalité et périodicité de la transmission ; (iii) Comportements (des hôtes vertébrés, des vecteurs et des pathogènes), aspects mécanistiques de la transmission ; et (iv) Interventions (e.g. vaccination, traitement, etc.), évolution et transmission (sélection, adaptation, génération de variants, plasticité, fitness, etc.);

- **Recherche fondamentale innovante sur les mécanismes et la gestion des résistances** et de ses conséquences sur la santé publique par: (i)le développement de réseaux de surveillance avec en particulier une coopération étroite entre les différents acteurs de la santé animale, de la santé humaine (surveillance et recherche), des sciences humaines et sociales et des sciences de l'environnement; (ii) l'amélioration d'outils de détection rapides et de diagnostic des résistances; (iii) la recherche de nouvelles cibles et de nouvelles molécules ainsi que l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques;

- **Contrôle ou éradication des maladies virales chroniques** telles que le VIH/Sida et les Hépatites B et C, domaine d'excellence pour les équipes françaises, mais également recherche en prévention y compris dans le cadre des cancers viro-induits;

- **Recherche vaccinale** (à travers le réseau COREVAC), depuis les aspects très fondamentaux (immunogénicité des vaccins aux périodes extrêmes de la vie, échappements vaccinaux, nouveaux vaccins) jusqu'à la recherche clinique et de santé publique (évaluation a priori des stratégies vaccinales, déterminants sociaux et psychosociaux de la résistance à la vaccination).

## Partie 2: Les Grands enjeux et Etat des lieux

- La recherche en Microbiologie et Maladies Infectieuses est la discipline qui a su attirer au plan financier la plus grande part des Investissements d'Avenir favorisant la constitution de pôles d'excellence et de réseaux avec une masse critique importante (IHU, Institut Pasteur, IRT, etc.)
- Cette recherche a 2 composantes particulières :
  - l'importance des relations hôtes/pathogènes/environnement/milieu animal,
  - les infections émergentes qui peuvent conduire à des crises sanitaires mais également sociales et économiques.
- Le contrôle de l'épidémie du VIH et des hépatites virales est envisageable à moyen terme avec une forte visibilité des équipes françaises dans ce domaine.
- L'interaction avec les big pharma et les groupes de biotechnologies débute, mais reste encore difficile et doit être encouragée

L'impact des découvertes dans le champ de la microbiologie et des maladies infectieuses est considérable et a des répercussions multiples sur:

- le rôle pathogène de microorganismes nouveaux ou connus dans des maladies sans étiologie connue
- le rôle d'agents infectieux dans des affections chroniques: cancer etc.
- la découverte de mécanismes biologiques fondamentaux par l'étude des microorganismes et/ou de leurs interactions avec l'hôte et l'environnement.

D'autres domaines de recherche bénéficient de ces découvertes, que ce soit la biologie cellulaire et moléculaire (exemple du VIH qui s'est avéré un excellent outil au niveau épigénétique, transcriptionnel et des voies de signalisation de la cellule de l'Hôte), ou la génétique (présence de nouvelles espèces tels les mini virus, les virophages; remise en question de l'évolution de certains microorganismes comme les bactéries).

### Les Grands Enjeux

#### 1. Enjeux Scientifiques et Biomédicaux

##### 1.1 La nouvelle microbiologie: de nouveaux défis

Les nouvelles avancées conceptuelles et 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 « omics » qui vont conduire à un véritable changement de notre vision du monde microbien et des interactions hôtes pathogènes.

Quelques équipes françaises dans le domaine de l'infectiologie sont impliquées dans le séquençage à haut débit, il est essentiel de les conforter et de favoriser l'émergence de nouvelles équipes.

Cependant si ces avancées technologiques sont incontestables, il est à souligner que leur réalisation est le plus souvent faite à l'extérieur, en particulier dans le secteur privé, alors que la gestion et l'exploitation des données issues de ces techniques et en particulier la bioinformatique, sont très en retard voire indisponibles. Plus généralement, ces évolutions technologiques nécessitent de nouveaux paradigmes pour la construction d'un modèle global favorisant le

traitement et l'intégration des données (bioinformatique, biologie systémique, etc.) ainsi que l'intégration du secteur académique et du secteur privé pour le développement de nouveaux vaccins, traitements et biomarqueurs.

**Un autre domaine en très rapide évolution est l'étude du microbiome humain défini comme** l'ensemble des espèces microbiennes (de leurs gènes et de leurs produits) colonisant durablement un hôte donné (tube digestif, surface, externes ou muqueuses, de la drosophile de l'homme). L'analyse de leurs gènes, i.e. de ce metagénome, renvoie à un univers qui reste encore à explorer, d'une complexité considérable et d'une dimension très largement supérieure à celle du génome humain, soit plus de 3 millions de gènes à identifier et à comprendre. Ce domaine en évolution rapide nécessite un couplage des approches métagénomiques, protéomiques, métabolomiques et-phénomiques à haut débit.

A côté de l'infectiologie classique (un germe, une maladie), les relations entre hôte et microbiote sous tendent des processus biologiques complexes impliqués dans l'obésité, le syndrome métabolique, la sensibilité aux infections, les pathologies inflammatoires et auto-immunes, voire neuro psychiatriques. L'impact du microbiote bactérien, viral, parasitaire et fongique sur le développement de l'immunité innée et adaptative est également un sujet majeur.

### **1.2 Transmission et contagion : une science oubliée**

Moteur de la diffusion des maladies infectieuses et de leurs conséquences humaines et sociales, la transmission des agents infectieux, en tant que telle, est curieusement peu étudiée. La transmission inter- et intra-spécifique, notamment interhumaine, est liée à de nombreux déterminants : biologiques (microbiologiques, immunologiques, liés à la génétique de l'hôte, etc.), environnementaux (écosystèmes, climat, vecteurs, spectre d'hôtes, etc.) et psychosociaux (connaissance, comportements, perception des risques, etc.). Elle nécessite un réservoir, une population d'hôtes susceptibles et le passage entre hôtes de microorganismes qui doivent s'adapter à différents environnements physiques, chimiques et biologiques, ainsi que des interactions à différentes échelles - entre hôtes, entre cellules et pathogènes, entre molécules, entre différents groupes de populations-.

Elle intervient au niveau des populations de microorganismes, les flux de transmission contribuant à la sélection de quasi-espèces en leur sein. Les interactions telles que les recombinaisons, les réassortiments ou les transferts horizontaux de gènes ont un impact sur la transmission des populations de microorganismes. Les modalités d'excrétion, la stabilité et l'adaptation des microorganismes dans l'environnement jouent un rôle déterminant mais encore trop mal compris. Enfin, par ses pratiques, ses comportements, les interventions médicales, la modification de l'environnement ou son organisation sociale, l'Homme joue un rôle de plus en plus important dans la transmission des agents infectieux, leur sélection et leur émergence ou réémergence (i.e. transport d'agents infectieux ou de vecteurs, infections nosocomiales, infection chez les immunodéprimés, etc).

L'approfondissement de la connaissance des mécanismes de la transmission a donc un potentiel fort de découvertes de nouvelles cibles de traitement et de nouveaux moyens de lutte contre les maladies infectieuses. Le caractère multifactoriel et pluridimensionnel de la transmission des agents infectieux exige des approches multidisciplinaires et complémentaires, en particulier l'épidémiologie et la modélisation mathématique et informatique, la physique (pour la construction de modèles théoriques dynamiques et multi-échelles de la diffusion, analogues aux réseaux sociaux) et les sciences de l'environnement.

### **1.3 Les relations Hôte-Pathogene: un créneau porteur**

Cette thématique, qui comprend l'hôte vertébré, homme en premier lieu, et les vecteurs invertébrés, reste un enjeu majeur pour la compréhension des mécanismes des processus biologiques fondamentaux, ainsi que pour le développement de stratégies thérapeutiques et vaccinales. Ceci s'est vérifié de façon constante depuis la découverte de l'origine microbienne des maladies et beaucoup d'avancées en microbiologie et infectiologie ont abouti à des découvertes fondamentales majeures. Dans le même temps, la compréhension des mécanismes infectieux est un outil indispensable à la mise en place d'approches thérapeutiques et préventives ciblées. Pour exemple, la compréhension des différentes étapes de replication du VIH, du VHC et du VHB a été un élément essentiel dans la découverte des différentes classes d'antiviraux. De même, l'analyse structurale des cibles de ces molécules a permis de progresser dans la découverte de nouveaux antirétroviraux. Les recherches sur le passage de la barrière d'espèces représentent également un domaine majeur, comme on l'a vu pour l'émergence du virus H1N1 nord-américain.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques, à la base du processus infectieux, passe également par une recherche fondamentale s'intéressant aux bases moléculaires de la susceptibilité aux infections, (incluant l'étude de la génétique de l'hôte et du pathogène, dans une approche "genome-to-genome", qui offre une puissance d'analyse considérable) et qui doit être soutenue.

Il faut également insister sur l'étude de la sensibilité/résistance aux maladies infectieuses, en particulier aux âges extrêmes de la vie, chez le nouveau-né/nourrisson et chez les personnes âgées (maturation du système immunitaire, immunosenescence, maturation et altération du microbiome, efficacité vaccinale). L'étude des relations hôte-pathogène est un domaine très compétitif sur un créneau très porteur et à fort impact fondamental, translationnel et clinique. La France dispose d'une visibilité historique dans ce domaine qui doit cependant être impérativement développée en concertation étroite avec les autres instituts. C'est aussi un élément de renforcement des collaborations Nord-Sud.

### **1.4 L'émergence des microorganismes un besoin de réactivité**

Le nombre connu de micro-organismes pouvant infecter l'homme et éventuellement d'exercer un pouvoir pathogène, a augmenté de façon considérable au cours des 20 dernières années, et ne va cesser d'augmenter dans les prochaines années. Le besoin de réactivité concernant ces pathogènes émergents en cas d'évènement cliniques (H5N1, SARS, coronavirus, etc...) est donc essentiel de façon à pouvoir mettre en place le plus tôt possible des tests diagnostiques faciles, rapides et spécifiques de l'agent en cause.

Les techniques d'identification des micro-organismes susceptibles d'infecter l'homme ou l'animal sont en constante évolution: séquençage haut débit réalisé à partir d'échantillons cliniques ; critères d'imputabilité ( étude cas-témoins, sérodiagnostic, histologie, imagerie).

La microbiologie environnementale qui prend en compte la biodiversité des agents infectieux, des réservoirs et vecteurs et des conditions du milieu doit être encouragée car elle permet de comprendre comment les interactions pathogènes-vecteurs-réservoirs-hôtes et les nouveaux modes d'utilisation/perturbations de l'environnement, peuvent aboutir à la transmission à l'homme. Les forces scientifiques existent, elles ne sont pas suffisamment interactives.



### **1.5 Emergence et diffusion des résistances: un enjeu mondial**

La découverte des agents pathogènes de l'homme et de l'animal s'est accompagnée de la découverte et du développement d'anti-infectieux dont l'utilisation à grande échelle, en particulier chez l'animal, mène constamment à la sélection de la résistance des microorganismes. De même, les vecteurs deviennent de plus en plus résistants aux biocides.

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

- Pour les antibiotiques, la mise en oeuvre d'une politique du bon usage des antibiotiques entraîne une réduction de leur usage mais n'encourage pas les industriels à développer de nouveaux antibiotiques. A l'inverse dans les pays du Sud, la prescription non contrôlée d'antibiotiques est un facteur majeur d'émergence de la résistance.

- 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 (echinocandines), une augmentation récente de la résistance aux azoles a été rapportée chez les champignons filamenteux (*Aspergillus*).

- Pour les antiparasitaires, la résistance de *Plasmodium falciparum* et de *P. vivax* aux antipaludiques pose des problèmes importants, tant pour la chimioprophylaxie que pour le traitement, dans les Territoires ultra-marins et dans les pays d'endémie. La résistance de *Giardia lamblia* et de *Leishmania* pose aussi des problèmes thérapeutiques 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 mais à un niveau plus faible que celui attendu. Dans le cas de la grippe, pour laquelle peu de molécules antivirales existent, le risque d'une résistance spontanée chez certains variants doit être mis en perspective de l'éventualité toujours possible d'une pandémie où le vaccin ne serait pas immédiatement disponible.

Ces résistances doivent être (i) 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 ; (ii) comprises sur le plan moléculaire pour pouvoir élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques et diagnostiques et développer de nouvelles molécules ; et (iii) surveillées, sachant que des résistances touchent aussi bien l'homme que l'animal et qu'elles ont un coût, ce qui justifie une coopération étroite entre les différents acteurs qui en ont la responsabilité. La surveillance s'inscrit ici comme un élément de recherche opérationnelle.

### **1.6 Vaccins et nouvelles stratégies vaccinales : un enjeu économique et sociétal**

Les vaccins restent le meilleur outil de santé publique alors que leur perception par la société devient de plus en plus critique imposant une nouvelle dynamique de recherche. Il s'agit de développer des vaccins efficaces contre de nouveaux agents infectieux émergents ou ré-émergents dans un concept de « Santé Globale », ou contre des maladies non infectieuses, mais également d'adapter les vaccins existants aux besoins de nouvelles populations -nouveaux-nés, femmes enceintes, sujets âgés et immuno-déprimés- qui imposent d'amplifier l'immunogénicité tout en garantissant la bonne tolérance des vaccins. Enfin les aspects sociétaux sont un des domaines de recherche vaccinale où les besoins sont les plus pressants.

Un fort potentiel de recherches en vaccinologie existe en France, ce dont atteste la représentation française dans 2/3 des programmes européens de recherches vaccinales du FP7. Cependant la visibilité internationale de l'ensemble de ces recherches reste médiocre. Aucun « grand vaccin » n'a émergé d'un laboratoire français depuis le vaccin anti-HBV et les relations

sont encore insuffisantes entre partenaires académiques et industriels, hormis dans le domaine du VIH avec l'ANRS.

Des domaines insuffisamment développés doivent être stimulés, notamment par des approches transversales, c'est le cas du mécanisme d'action des adjuvants, des constructions vaccinales, de l'amélioration de l'immunogénicité vaccinale. La création de Réseaux ou de Plateformes virtuelles de Vectorologie-Formulation vaccinale et d'Immunogénicité/Immuno-génomique vaccinale doit être soutenue ainsi que les **Modèles animaux**, avec des plateformes murines et de primates non humains (IDMIT Fontenay aux Roses).

En recherche translationnelle, le réseau national d'**Evaluation clinique des vaccins** (REIVAC) coordonne de nombreux essais cliniques, en parallèle au réseau ANRS. Les études **d'épidémiologie et de santé publique** doivent être renforcées, notamment en interaction avec les grandes cohortes établies. Enfin, une politique de recherche sur l'impact des recommandations vaccinales doit être mise en place.

Le consortium de recherches Vaccinales **COREVAC** est issu d'une réflexion de l'IMMI en partenariat avec d'autre ITMOS. Ces objectifs sont d'animer et de dynamiser les recherches françaises en vaccinologie. COREVAC a individualisé un axe prioritaire de recherches transversales autour des « Stratégies d'amélioration de l'immunogénicité et de l'acceptabilité vaccinale ». COREVAC est intégré dans des réseaux européens et internationaux de recherche.

### **1.7 Agents infectieux et maladies chroniques: conséquences et impacts**

Des agents infectieux et en particulier viraux, sont probablement impliqués dans la physiopathologie de pathologies chroniques qui ne sont pas encore identifiées comme des maladies infectieuses au sens classique du terme : cancers, obésité, inflammation, diabète, certaines pathologies cardio-vasculaires et neuro psychiatriques. Le rôle du microbiote intestinal sur la régulation de la réponse immune et/ou l'inflammation est également essentiel.

Les approches de recherche pour aborder cette nouvelle vision des maladies chroniques liées à un agent infectieux doivent être multiples. Cela implique notamment (i) le suivi d'approches syndromiques, (ii) une vision nouvelle de la surveillance, impliquant des mathématiciens, des modélisateurs et des chercheurs en santé publique, (iii) une interaction forte entre les équipes impliquées dans la génomique évolutive microbienne et la microbiologie clinique, mêlant de nouveaux outils de métagénomique et un suivi longitudinal de cohortes en population.

## **2. Enjeux Technologiques/plateformes**

### **2.1 Biologie structurale**

L'étude des agents infectieux a bénéficié des progrès majeur de la biologie structurale. A titre d'exemple, une recherche dans la Protein Data Bank en utilisant le mot clé « virus » donne accès aux structures de presque 4700 macromolécules et assemblages.

#### **Les apports de la biologie structurale sont multiples:**

- La connaissance de la structure des protéines d'un microorganisme est un outil irremplaçable car elle constitue la base rationnelle indispensable à une mutagenèse dirigée interprétable. La biologie structurale contribue de plus en plus à la mise au point de drogues dirigées contre un ou une famille de microorganismes. Il faut aussi souligner le caractère complémentaire de la biologie structurale et de l'épidémiologie moléculaire. La première permet de prévoir certaines évolutions d'un agent infectieux soumis à une contrainte (traitement par un antiviral par exemple, vaccin ciblant un épitope particulier) mais aussi de comprendre le rôle d'acides aminés clés dans le franchissement des barrières d'espèces.

- La détermination de la structure d'une protéine de micro-organisme débouche sur de nouveaux concepts et ouvre presque toujours de nouveaux horizons à la recherche avec 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, développement de médicaments, optimisation d'un vaccin).
- La biologie structurale qui amène à considérer les virus comme 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 immunitaire non spécifique, etc.) a changé notre vision de l'évolution virale. Il est clair que la détermination de nouvelles structures virales augmentera nos connaissances en identifiant des chaînons manquants et en établissant ainsi des liens de parenté entre différents modules viraux.

### **De nouvelles technologies :**

Ces dernières années les développements de la microscopie électronique ont été importants. L'apparition de microscopes électroniques de plus en plus performants permettant l'acquisition automatisée d'un grand nombre d'images sur un échantillon et le développement de la tomographie et de logiciels de traitements d'images permettent de déterminer la structure d'objets de plus en plus complexes. Dans le domaine des agents infectieux, il est maintenant possible d'avoir de l'information structurale sur des virus complets non symétriques (donc non cristallisables) ou de petites bactéries à des résolutions variant de quelques Å à quelques nanomètres. Force est de constater que dans ce domaine, la France a pris du retard et possède peu de microscopes électroniques de pointe.

#### **2.2 Plateformes et grands outils**

L'analyse moléculaire et cellulaire des processus infectieux repose de façon croissante sur des technologies sophistiquées. Nous ne couvrirons pas ici toutes les technologies de pointe, mais prendrons un certain nombre d'exemples pour lesquels tout retard pourrait diminuer 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.

- « 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. L'analyse du développement tissulaire des processus infectieux ne s'arrête pas à la microscopie biphotonique. L'IRM, le PET-Scan et la 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.

- Bibliothèques tissulaires par pathologie ou syndrome (sur le modèle des tumorothèques).

**La capacité d'extinction à haut débit de gènes de cellules de l'hôte**, éventuellement pan-génomique, permet d'identifier des effecteurs souvent inattendus pour générer des avancées originales dans l'analyse des interactions microbes-cellules.

**La capacité de criblage à haut débit de molécules**, mais aussi de phénotypes métaboliques d'interaction protéines-protéines et de RNAi apporte des éléments importants dans la

compréhension du déroulement des processus infectieux ou d'évènements qui sont étroitement associés comme la réponse inflammatoire.

Sous réserve d'accessibilité (problème majeur qui se heurte encore à d'interminables problèmes de propriété intellectuelle) à des banques riches et bien construites et annotées, incluant la mise au point de lectures très sophistiquées et 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 (biomarqueurs diagnostique et de thérapeutique).

### **2.3 Les plateformes de Recherche Translationnelle**

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, cohortes) qui sont indispensables et doivent être soutenus et renforcés pour le développement de modélisations à haute valeur prédictive. Les différentes émergences récentes ont largement démontré que des cohortes en population, le renforcement des liens avec l'EFS, l'aménagement des textes régissant l'usage des prélèvements biologiques et la mise en place de règles de bioéthiques opérationnelles, méritent un effort accru et prioritaire. En effet, la situation actuelle est catastrophique, c'est donc un point crucial. L'intégration des Sciences Humaines et Sociales au dispositif est également un besoin criant.

La complexité croissante de la réglementation, résultant en partie d'une application insuffisamment pensée du principe de précaution, aboutit à une évolution alarmante des contraintes expérimentales. Des procédures d'agrément ou d'autorisation longues peuvent aboutir à des délais très importants pour la réalisation des études. Le coût de leur application augmente de manière constante et sans rapport avec l'évolution du financement de la recherche. Certaines applications sont parfois contradictoires. De fait, il devient impossible de réaliser certains programmes sur le territoire national ou européen, ceci est particulièrement vrai dans le domaine des maladies infectieuses. Aux contraintes habituelles liées à la santé et à la sécurité au travail, s'ajoutent la réglementation - sur les agents pathogènes, les MOT, les OGM et l'expérimentation animale- supervisée par des organismes distincts et sans coordination ou concertation. A court terme, la compétitivité de nos laboratoires à l'échelle internationale pourrait être affectée de manière inquiétante.

### **2.4 Stratégies innovantes de diagnostic : Point of care (POC)**

Décentraliser le diagnostic en dehors des laboratoires d'analyses et notamment dans les cabinets médicaux est tout l'enjeu des tests rapides. Grâce à leur souplesse et leur facilité d'utilisation, ces tests réalisables en moins de 10 minutes favorisent une prise en charge rapide des patients et la prescription immédiate de traitements adaptés. Le potentiel de développement des tests de biologie moléculaire, « Point-of-care », ou de la médecine personnalisée est en pleine expansion. L'industrie pharmaceutique, et notamment française, qui s'était éloignée du diagnostic, y revient avec la médecine personnalisée et les tests compagnons.

### **2.5 Réseaux de surveillance**

Les réseaux de surveillance des maladies infectieuses en milieu urbain constituent un enjeu de santé publique de plus en plus important. Si la tendance à l'urbanisation croissante se poursuit, on estime que d'ici une trentaine d'années 70% des citoyens vivront dans des mégalo-poles ou grands centres urbains. La densité de population et l'utilisation intensive des moyens de transports de masse dans ces grands centres urbains sont des facteurs favorisant la transmission des maladies infectieuses, notamment pour celles à contamination respiratoire. A cette évolution de la distribution humaine s'ajoutent les autres changements globaux, qui

risquent de modifier la répartition des vecteurs et des réservoirs (insectes et vertébrés), et donc la distribution géographique des maladies vectorielles et des zoonoses, pouvant entraîner une « urbanisation » de nouvelles maladies infectieuses. Ainsi, le dimensionnement et la représentativité des réseaux de médecins «sentinelles» pour ces maladies infectieuses, sont à évaluer et le cas échéant à compléter/modifier afin de permettre à ces réseaux d'assurer à la fois une détection rapide des événements épidémiques (veille efficace), mais aussi de cumuler des données pertinentes permettant de modéliser les épidémies. In fine, grâce au recueil de ces données, il sera possible de modéliser l'évolution des épidémies en milieu urbain puis de mettre en place des outils et des moyens de gestion préventive en réponse à ces épidémies. Dans cette optique des liens plus étroits entre Science et Société sont à développer.

### **3. Enjeux de Santé Publique et recherche en partenariat avec les pays du Sud**

#### **3.1 Risque sanitaire**

Un bilan des épidémies d'origine infectieuse apparues au cours des 8 dernières années montre qu'au moins six d'entre elles peuvent être définies comme des crises sanitaires et/ou sociales et/ou économiques: pandémie liée au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), épidémies de *Clostridium difficile* 027 et à virus *Chikungunya*, pandémie H1N1, dengue et syndrome hémolytique et urémique dû à *E.Coli*. Il est certain que d'autres épidémies surviendront. L'objectif est donc de préparer la recherche pour faire face à une menace qui n'est pas encore arrivée et qui est par nature imprévisible, pour pouvoir répondre de manière efficace et rapide à ces crises. Cela passe par (i) une organisation de la recherche, plus particulièrement en santé humaine et santé animale, en lien avec les agences de surveillance et (ii) des collaborations internationales, notamment avec les pays du Sud.

Les besoins de connaissances théoriques nécessaires à la préparation de plans de réponse à une épidémie/pandémie sont énormes. Ils concernent tous les disciplines de la recherche, depuis la surveillance et l'anticipation jusqu'aux sciences humaines et sociales et à l'éthique, sans oublier l'importance de développer une meilleure capacité à mettre en place des essais d'intervention, y compris en période de crise.

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.


#### **3.2 La recherche en partenariat avec les pays du Sud**

La gestion des risques infectieux, avec la multiplication des échanges mondiaux et de la circulation des agents infectieux (les exemples les plus récents étant la diffusion du virus H1N1 nord-américain et la progression du moustique tigre, vecteur des virus de la dengue et du chikungunya) qui ajoute une dimension supplémentaire spécifique aux risques infectieux, nécessite de renforcer les collaborations européennes et internationales dont celles avec les pays du Sud.

La recherche en partenariat avec les pays du Sud doit se conduire selon les mêmes critères d'excellence et de publications qu'au Nord, tout en étant par nature transdisciplinaire et translationnelle. Elle nécessite une approche globale, incluant la recherche, la formation, le renforcement des capacités et un transfert opérationnel des technologies. La recherche au Sud s'inscrit de plus en plus dans la compétition scientifique internationale. Cependant, en dépit de

la qualité des recherches que la France conduit dans ces pays, elle ne joue plus le rôle majeur qu'elle avait auparavant dans ce domaine. Plusieurs raisons expliquent cette dégradation, dont les plus importantes sont un effort financier insuffisant sur des priorités scientifiques fortes et une absence de coordination entre les acteurs. Concernant ce dernier point on note une nette amélioration de la coordination interinstitutionnelle et de la mise en commun des moyens, avec la création en 2009 du groupe Aviesan-Sud qui regroupe les principaux acteurs impliqués dans cette recherche en partenariat. Les premières actions d'Aviesan Sud portent sur le développement de projets de recherche sur des enjeux de santé publique (lancement en octobre 2012 d'un projet sur les encéphalites en Asie du Sud-Est) et la mise en place de plateformes régionales de recherche dont la première est en cours de construction au Cambodge. Les actions de ce type doivent être soutenues

Les enjeux de la recherche en partenariat avec les pays du Sud sont de trois ordres : humains, scientifiques et géostratégiques. Si la France veut conserver une place dans cette compétition internationale, il est fondamental de pouvoir pérenniser des moyens humains et financiers (cf modèle du Wellcome Trust).



## Une structuration optimisée en grands pôles par les Investissements d'Avenir

La communauté scientifique en microbiologie et maladies infectieuses a été très réactive. Au total 7 Labex, 6 Equipex, 2 Infrastructures, un IRT et un IHU ont été sélectionnés pour un montant total de 345 M€. Six grandes régions bénéficient principalement de ces financements : Paris, Rhône-Alpes, la région PACA, Midi-Pyrénées, Aquitaine et Alsace.

Parmi ces projets,

- L'Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection créé en 2012 est entièrement dédié aux maladies infectieuses. Il est organisé autour de trois grands axes : (i) Innovation de services cliniques spécialisés avec la mise en place de trois services de maladies infectieuses à Marseille ; (ii) Attraction des chercheurs les plus performants au niveau international ; et (iii) Développement de produits diagnostiques ou thérapeutiques.

- L'Institut de Recherche Technologiques BIOASTER (Lyonbiopôle-Institut Pasteur) est un partenariat public-privé dédié aux maladies infectieuses et organisé autour de programmes de recherche pour le développement de nouveaux produits (diagnostic, traitement, vaccin) et de plateformes technologiques.

Un autre point fort du domaine est l'excellence scientifique avec 20 ERC starting grants, 8 ERC advanced grants entre 2007 et 2012. A noter également 8 équipes labellisées ATIP-Avenir de 2009 à 2012.

Il faut signaler que le domaine de la microbiologie et des maladies infectieuses compte deux prix Noble récents et deux derniers grands prix Inserm.

Les financements nationaux des projets proviennent en grande partie de l'ANR, du PHRC et de l'ANRS. L'ANR durant la période 2005-2011 a financé, tous domaines et tous appels d'offres confondus, 567 projets impliquant plus de 1000 chercheurs et pour un montant total de 205M€, soit environ 20 à 30M€/an. Le financement du PHRC dans le domaine de l'infectiologie est d'environ 15 à 20M€/an. Enfin l'ANRS consacre un budget de 45M€/an à des projets sur le VIH/Sida et les hépatites.

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 se sont nettement optimisées au cours des quatre dernières années avec une stratégie de « projet partagé ». Elles restent insuffisantes avec les Biotech et se construisent autour de l'IRT BIOASTER. En vaccinologie, le renforcement des partenariats initié avec les grands industriels du domaine Sanofi, Novartis, BioMérieux doit s'accroître afin de redonner à la France sa place historique de leader mondial.