

**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-Septembre 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 début septembre 2009, plus de 300 000 cas mondiaux environ et plus de 3000 décès.

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) 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. Ce groupe se réunit depuis sur une base mensuelle.

Les objectifs de ces réunions sont (i) de faire un état des lieux actualisé des connaissances sur ce nouveau virus, (ii) de réfléchir aux actions de recherches prioritaires et (iii) d'assurer l'animation, la coordination et le financement des projets de recherches.

**2.** Parallèlement, l'IMMI a 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.

Il est apparu également nécessaire de réfléchir de manière plus transversale aux questions posées d'une part par les stratégies vaccinales et d'autre part par l'implication dans les pays du Sud. Ainsi, un sous-groupe transversal « vaccins » a été mis en place. Un deuxième sous-groupe « recherche en partenariat avec les pays du Sud » va être constitué dès octobre 2009.

**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.

Les objectifs de la première réunion du comité de pilotage du 25 mai 2009 étaient (i) de faire le point sur l'état d'avancement des projets et (ii) des financements que chacun des acteurs peut apporter pour la mise en place des projets.

**4.** Le total des financements disponibles, s'élève pour 2009, à environ 2 M€ (tous programmes confondus) auxquels s'ajoutent 5 postes de CDD.

D'autres contributions sont attendues dans les prochaines semaines ainsi que pour 2010.

## **5. Le bilan au 7 septembre 2009**

### **5.1 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.

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 prêts à initier une réflexion pour envisager des moyens dédiés afin de répondre rapidement à ces situations d'urgence.

## 5.2 Lancement des projets prioritaires

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, vont se mettre en place dès la mi-septembre

### 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 = 2000) en partenariat avec l'Ecole Haute Santé Publique (EHSP).

Ce projet de cohorte a été étendu à La Réunion qui a démarré les inclusions dès le mois de juillet.

La mise en place d'un consortium international est en cours impliquant des partenaires du Nord (Suède, UK, USA et Taiwan) et du Sud (Sénégal, Laos, Maroc, Cameroun, Cambodge et Madagascar) ainsi que l'Ukraine et la Serbie.

- 2. cohorte prospective 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)
- 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).
- 4. Observatoires des cas d'infection H1N1 chez les patients séropositifs pour le VIH à partir d'une file active de 45 000 patients (en partenariat avec l'ANRS).

## **Essais vaccinaux**

Plusieurs formulations vaccinales (principalement GSK, Novartis, Sanofi), adjuvantées ou non, sont en cours d'évaluation et des résultats seront disponibles fin septembre pour les Phases 1-2.

Par contre il est indispensable d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité de ces vaccins dans certaines populations à risque et, dès le 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 ( n = 150).
- essai vaccinal, sans adjuvant, chez des transplantés rénaux (n = 150).
- essai vaccinal, avec adjuvant, chez les patients HIV positifs en fonction du nombre de CD4 (n = 200).
- cohorte d'études des réponses immunitaires résiduelles et mémoires après vaccination « saisonnière » ou « pandémique » chez les personnels hospitaliers (n = 100).
- observation des réponses vaccinales chez les patients ayant une maladie auto immune.

La mise en place des cohortes et des essais vaccinaux s'est faite grâce à l'étroite collaboration avec la Direction de la recherche clinique de l'Inserm, les CIC, l'ANRS et l'Invs.

**Diagnostic :** Ce groupe s'appuie largement sur les CNR grippe et les laboratoires hospitaliers de virologie.

- 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

## **Formes graves :**

Compte tenu du problème très particulier posé par ces formes graves, un groupe de travail vient d'être mis en place tout début septembre sur les aspects physiopathogéniques et thérapeutiques avec des représentants des réanimateurs médicaux.

## **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.

## **Etude en génomique et transcriptomique (sur les deux thèmes que sont la réceptivité à l'infection, la gravité de l'infection**

**Circulation des virus dans la faune sauvage** : recherche de réassortiments entre souches d'influenza A de canards sauvages et de sangliers en Camargue

### **Sciences Humaines et Sociales**

- évaluation médico-économique des stratégies antivirales
- évaluation des pratiques et des conditions d'exercice des médecins généralistes

D'autres projets sont en cours de réflexion, notamment en recherche plus fondamentale (études des transcriptomes, développement d'inhibiteurs dirigés contre ces protéines cellulaires, évolution virale en relation avec la réponse immunitaire, modélisation, physiopathologie et modèle animal de la pneumopathie virale).

### **4.3 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). 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 délaissées jusqu'à l'émergence du virus H5N1.

Un aspect reste à développer, celui des collaborations internationales, notamment européennes et 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 permettant de répondre aux enjeux.

### **Contacts**

Pr Jean François Delfraissy : Directeur de l'IMMI

[jf.delfraissy@anrs.fr](mailto:jf.delfraissy@anrs.fr)

Dr Bernadette Murgue : Adjointe

[bernadette.murgue@inserm.fr](mailto:bernadette.murgue@inserm.fr)

Pr Laurent Gutmann : [laurent.gutmann@egp.aphp.fr](mailto:laurent.gutmann@egp.aphp.fr)

Pr Christian Perronne : [c.perronne@rpc.aphp.fr](mailto:c.perronne@rpc.aphp.fr)



## Principaux investigateurs :

Brigitte Autran : <a href="mailto:brigitte.autran@psl.aphp.fr">brigitte.autran@psl.aphp.fr</a>	essais vaccinaux
Fabrice Carrat : <a href="mailto:fabrice.carrat@u707.jussieu.fr">fabrice.carrat@u707.jussieu.fr</a>	Cohortes
Antoine Flahault : <a href="mailto:Antoine.Flahault@ehesp.fr">Antoine.Flahault@ehesp.fr</a>	Copanflu
Odile Launay : <a href="mailto:odile.launay@cch.aphp.fr">odile.launay@cch.aphp.fr</a>	Coflupreg, essais vaccinaux, grossesse, VIH, observatoire VIH
Catherine Leport : <a href="mailto:catherine.leport@bch.aphp.fr">catherine.leport@bch.aphp.fr</a>	Fluco
Bruno Lina : <a href="mailto:BRUNO.LINA@recherche.univ-lyon1.fr">BRUNO.LINA@recherche.univ-lyon1.fr</a>	Virologie fondamentale CNR
Jean Paul Moatti : <a href="mailto:jean-paul.moatti@inserm.fr">jean-paul.moatti@inserm.fr</a>	SHS
Sylvie van der Werf : <a href="mailto:sylvie.van-der-werf@pasteur.fr">sylvie.van-der-werf@pasteur.fr</a>	Virologie fondamentale CNR

Et aussi X. Duval, G. Chêne, J-P Aboulker, M. Dupon, X. de Lamballerie, C. Rouzioux, F. Brun-Vezinet, F. Bricaire