

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-Novembre 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, 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^{er} groupe ciblé sur les aspects cliniques, épidémiologiques et de sciences humaines et sociales (groupe ECS)

- 2^{ème} groupe ciblé sur les aspects de diagnostic (groupe DIAG) avec l'aide de l'Institut des Sciences et Technologies pour la Santé

- 3^{ème} 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 15aine 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: pathogenèse, 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 des projets.

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.

A l'issue de cette réunion, le total des financements disponibles, s'élevait pour 2009, à environ 2 M€ (tous programmes confondus) auxquels s'ajoutent 5 postes de CDD.

4. Le bilan au 2 décembre 2009

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

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

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 **MUCOFLU** (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 coordonné 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...etc

Biothèque

La mise en place d'une infrastructure centralisée pour la gestion des différents échantillons biologiques (cohorte, 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 pour les projets COFLUPREG, PREFLUVAC et une partie de la cohorte FluCo.

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).

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

4.4 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 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. Un budget spécifique devra être mis en place en 2010.