CONTRIBUTION DE L'INRA, DE L'INSERM ET DE L'INSTITUT PASTEUR

LA RECHERCHE SUR LES MALADIES INFECTIEUSES

LA FRANCE ET L'EUROPE DANS LA COMPÉTITION : FORCES ET FAIBLESSES, DES PISTES POUR UN FINANCEMENT PERTINENT ET ADAPTÉ¹

Philippe Kourilsky*, Christian Bréchet** et Marion Guillou***

*Directeur général honoraire de l'Institut Pasteur Paris

**Directeur général de l'Inserm

***Présidente de l'Inra

Les maladies infectieuses sont responsables des désastres sanitaires majeurs dans le monde. Plus de 17 millions d'individus, dont 5 millions d'enfants, en meurent chaque année, essentiellement dans les pays en voie de développement. De surcroît, de nouvelles menaces sanitaires apparaissent aujourd'hui avec l'émergence, voire la réémergence de pathologies humaines et animales, le développement des zoonoses, le phénomène croissant de résistance des agents pathogènes aux traitements anti-infectieux, la recrudescence des maladies nosocomiales et la montée en puissance du bioterrorisme.

Malgré les progrès importants du siècle dernier dans la lutte contre les maladies infectieuses, les inquiétudes sanitaires actuelles imposent d'accélérer la recherche, source potentielle de progrès en termes de prévention, de dépistage et de traitements. Au-delà des efforts de la recherche, l'urgence sanitaire exige la mise en œuvre, — au niveau national voire européen et, dans certains cas, mondial —, d'une coordination efficace entre les acteurs concernés : acteurs de

¹ Article rédigé avec la collaboration de Brigitte Amiranoff, directrice de recherche Inserm et de Gilles Aumont, directeur de recherche Inra, et mis à jour par Bernard Charley, directeur scientifique Animal et produits animaux, Inra.

la recherche en santé, animale et humaine, acteurs de la surveillance et de la gestion du risque, acteurs du système de santé et décideurs politiques.

Un dispositif de recherche riche et complexe

Dans le champ de la recherche sur les maladies infectieuses humaines et vétérinaires, la France dispose d'atouts puissants — humains, scientifiques et technologiques — qui lui permettent de réaliser des recherches de pointe, dans les domaines fondamental, épidémiologique, thérapeutique et clinique. Des maladies infectieuses qui touchent les pays en voie de développement, aux maladies émergentes ou réémergentes, aux zoonoses, aux risques biologiques du bio-terrorisme, le champ de la recherche est particulièrement étendu. Les progrès espérés dans la mise au point de traitements préventifs et de thérapeutiques innovantes pour l'homme et pour l'animal nécessitent aujourd'hui des évolutions dans la structure et dans le fonctionnement du dispositif de recherche.

En France, le dispositif national de recherche en sciences du vivant est particulièrement morcelé, aux plans institutionnel et géographique comme aux plans des thématiques et des disciplines. Le champ des maladies infectieuses, en particulier, ne concerne pas moins d'une dizaine d'institutions, tels l'Institut Pasteur à Paris et son Réseau international, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), le Centre national de la recherche scientifique (CNRS), l'institut Pasteur de Lille, l'Institut national de la recherche agronomique (Inra), le Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad), l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), l'Institut de recherche pour le développement (IRD), le Commissariat à l'énergie atomique (CEA), les universités, et les structures hospitalières. Pour autant, ce dispositif important ne facilite pas toujours le rapprochement des acteurs de la recherche dans les domaines médical, animal et agronomique. Des efforts sont actuellement réalisés dans ce sens. Ainsi, dans le domaine infectieux, en particulier, l'Institut Pasteur et l'Inserm ont signé un accord de coopération. De plus, à l'initiative de l'Inserm, de l'Inra, du CNRS et du CEA, une évolution de la structuration du dispositif en sciences du vivant a été amorcée autour des grandes infrastructures de recherche. Enfin, l'Inra et le Cirad organisent leurs dispositifs en totale complémentarité. Ces évolutions se concrétisent aujourd'hui par la mise en œuvre d'un véritable réseau de plates-formes technologiques ; elles posent les principes d'une politique scientifique fondée sur la cohérence thématique et la synergie des acteurs.

La recherche en infectiologie humaine

L'Institut Pasteur et l'Inserm, avec le CNRS, l'institut Pasteur de Lille, l'Université et l'Hôpital, sont les principaux acteurs de la recherche sur les maladies

infectieuses humaines. Des recherches fondamentales aux recherches finalisées axées sur la prévention, le dépistage et la thérapeutique, ces organismes coopèrent étroitement. L'existence de nombreuses unités de recherche mixtes créées en partenariat en témoigne.

L'Institut Pasteur à Paris mobilise plus de 1 000 chercheurs et ingénieurs dans la recherche sur les maladies infectieuses, — à laquelle il consacre la moitié de son budget — et dans la recherche sur des disciplines connexes, telles la biologie structurale et l'immunologie. Les recherches couvrent les maladies émergentes et réémergentes ainsi que les maladies des pays en voie de développement — dont les maladies négligées. L'Institut Pasteur coopère étroitement avec ces pays grâce au Réseau international des instituts Pasteur. Au-delà de sa mission de recherche, l'Institut Pasteur est aussi un acteur important du dispositif français en matière de surveillance sanitaire, notamment grâce aux 22 centres nationaux de référence qu'il héberge et aux 8 centres collaborateurs OMS dont il est responsable, sans compter les actions de santé publique dans le Réseau international.

À l'Inserm, une quarantaine d'unités de recherche sont impliquées dans la recherche sur les maladies infectieuses, mobilisant plus de 400 chercheurs, ingénieurs et techniciens statutaires. Le budget consacré à ce domaine représente 11,6 % du budget de l'Inserm. Dans ce champ de recherche, comme dans d'autres, l'Inserm doit faire face à la dispersion géographique des laboratoires, au manque de médecins-chercheurs et au trop grand cloisonnement entre les scientifiques et les cliniciens. Dans le cadre de la politique mise en œuvre à l'Inserm au cours de ces dernières années, un certain nombre de mesures ont été adoptées pour répondre à ces situations.

Autre acteur important dans le domaine de la recherche en infectiologie, le CNRS développe des programmes dans cinq axes majeurs, la microbiologie fondamentale, les interactions hôtes-pathogènes, la microbiologie des écosystèmes et la microbiologie à visée thérapeutique, le bioterrorisme. Pas moins de 22 % du budget du département des Sciences de la vie du CNRS sont dédiés à ces recherches.

L'IRD, pour sa part, oriente ses recherches en santé vers l'étude des moyens prophylactiques et thérapeutiques pour les grandes endémies, qu'elles soient d'origine parasitaire, virale ou bactérienne. Les maladies émergentes font également partie des priorités de l'organisme.

Le CEA, enfin, consacre une partie de ses ressources aux recherches en sciences du vivant. Celles-ci s'étendent des études sur les prions, avec notamment la mise au point du test de diagnostic de la maladie de la vache folle, aux études sur les mécanismes de défense bactérienne.

Du fait de la multiplicité des acteurs engagés dans l'infectiologie humaine, ce domaine a fait l'objet de progrès considérables cette dernière décennie, grâce à l'avènement de la génomique, en particulier. Malgré cela, de nombreux efforts restent à faire dans des domaines majeurs comme l'épidémiologie, la recherche clinique et thérapeutique, et le transfert des technologies et des savoir-faire vers l'industrie. En outre, il est essentiel de veiller à ce que ne s'étiolent pas des domaines fragilisés ou sous-représentés comme la virologie et la mycologie.

La recherche thérapeutique, qui conduit à l'élaboration de nouveaux vaccins et de nouveaux médicaments anti-infectieux, nécessite de rapprocher des disciplines complémentaires, telles la biologie structurale, l'immunologie ou encore la chimie. Le secteur de la chimie thérapeutique, particulièrement prometteur, se fonde sur une véritable collaboration entre les biologistes et les chimistes. Il connaît aujourd'hui un nouvel essor, notamment du fait du développement de plates-formes de criblage moléculaire à haut ou moyen débit, et grâce au soutien des chimiothèques, à l'échelle nationale.

La recherche clinique, réalisée chez l'homme sain ou malade, est une étape incontournable — mais onéreuse — pour tester les vaccins et les méthodes diagnostiques et thérapeutiques innovantes. En France, les 31 centres d'investigation clinique créés conjointement par l'Inserm et par le ministère en charge de la Santé, permettent la réalisation d'essais précliniques et cliniques de phase 1 et 2, des études de pharmacovigilance et d'épidémiologie clinique. Ces centres ont vocation à se multiplier dans les prochaines années.

D'autres initiatives sont en cours actuellement pour impulser le développement de la recherche clinique et thérapeutique en France. Parmi elles, le financement, par l'Inserm et par ses partenaires, de programmes de recherches en vaccinologie, incluant notamment des approches innovantes d'immunomonitorage. Citons encore la création, par l'Inserm et sa société filiale Inserm Transfert, d'une fondation dédiée aux innovations thérapeutiques. À l'Institut Pasteur, un centre de recherche clinique a récemment été mis en place pour aider à la réalisation d'essais cliniques en vaccinologie, à l'image du Centre de vaccinologie Pasteur-Cochin (hôpital Cochin, à Paris) dédié aux essais vaccinaux, anti-VIH en particulier. Par ailleurs, des plates-formes d'immunologie clinique sont en cours de développement à l'Institut Pasteur à Paris et dans certains laboratoires du Réseau international des instituts Pasteur. En outre, un projet de plate-forme « santé publique » est à l'étude pour permettre l'identification rapide des agents pathogènes ; cette plate-forme devrait permettre aux centres nationaux de référence de bénéficier des technologies de pointe.

Dans l'ensemble des secteurs de la recherche biomédicale, la traduction des avancées des recherches fondamentales et finalisées en tests diagnostiques et

en méthodes thérapeutiques nécessite leur transfert vers les secteurs biotechnologique et pharmaceutique. En matière de diagnostic et de vaccins, l'Institut Pasteur entretient des relations avec de grands groupes industriels, dont certains sont d'anciennes filiales. Tous les organismes de recherche poursuivent leurs efforts pour se rapprocher davantage du monde industriel et en nourrir le tissu par des créations d'entreprises. L'Inserm, pour sa part, s'est doté d'un « Comité d'orientation stratégique et de suivi des essais cliniques ». Celui-ci a pour mission essentielle de soutenir des projets de recherche préclinique et clinique issus des recherches menées à l'Inserm — éventuellement dans un contexte européen — et d'interagir avec les partenaires financiers et institutionnels concernés.

La recherche en infectiologie animale

L'Inra est, en France, l'acteur principal de la recherche agronomique, environnementale et alimentaire. Des recherches en sciences du vivant aux études des couverts végétaux et du climat, l'Inra contribue à prévenir et à limiter les risques infectieux d'origines alimentaire et environnementale, pour l'animal et l'homme. Il contribue à maîtriser les maladies zoonotiques ayant des impacts majeurs en santé publique vétérinaire et humaine. Grâce à son expertise dans ces domaines, l'Inra participe à l'analyse du risque sanitaire et apporte un appui à la décision politique dans le domaine de la santé publique vétérinaire.

Dans le champ de l'infectiologie animale, pas moins de six cents chercheurs et enseignants sont mobilisés : chercheurs de l'Inra et d'autres institutions, tels l'Afssa, les écoles nationales vétérinaires, le CNRS, l'Institut Pasteur et les universités. Le dispositif de recherche en santé animale de l'Inra, qui inclut ses partenaires des unités de recherche mixtes, est le plus important en France. L'expertise reconnue de l'Inra dans la recherche en infectiologie, en immunologie et en microbiologie se traduit par l'acquisition d'importantes connaissances fondamentales et par des innovations dans de nombreux domaines, concernant notamment les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles ou les agents pathogènes zoonotiques (salmonelles, *E. coli* . . .), pour n'en citer que quelques-uns.

Le dispositif de recherche en santé animale de l'Inra s'appuie sur un ensemble conséquent de ressources, en particulier sur la plate-forme d'infectiologie expérimentale pour animaux de rente, actuellement en développement à l'Inra de Tours. Celle-ci a vocation à acquérir une dimension européenne. Néanmoins, force est de reconnaître qu'aujourd'hui plusieurs facteurs contribuent à limiter l'optimisation de ce dispositif général. Ils concernent plus particulièrement la dispersion géographique et thématique des laboratoires et le trop faible développement de certaines disciplines, telles l'immunologie fonctionnelle et génétique des

animaux de rente, l'anatomie pathologique des espèces d'élevage, la parasitologie vétérinaire, l'entomologie médicale, ou encore l'épidémiologie. En outre, des espèces animales d'élevage, de compagnie ou de la faune sauvage sont aujourd'hui encore considérées comme « orphelines » en l'absence de recherches physiopathologiques et pharmacologiques. Enfin, la recherche publique française en pharmacologie vétérinaire reste peu développée, ce qui est d'autant plus préoccupant que l'industrie pharmaceutique européenne délaisse aujourd'hui ce secteur.

Une des conditions essentielles pour assurer le développement de la recherche en infectiologie animale repose sur le renforcement de la formation par la recherche des vétérinaires, et sur la capacité de les inciter à s'impliquer dans la recherche. D'ores et déjà, différentes mesures ont été prises dans ce sens, notamment avec la création d'unités de recherche Inra au sein des écoles nationales vétérinaires et leur renforcement par le recrutement de trente-deux chercheurs par l'Inra en 2001 et 2002. Enfin, l'intégration d'une formation à la recherche des vétérinaires dans le cursus des écoles nationales vétérinaires devrait aussi contribuer à cette évolution.

Une autre condition de l'essor de la recherche en infectiologie animale est le rapprochement de toutes les disciplines scientifiques — microbiologie, immunologie, biologie structurale et à haut débit, pharmacologie — et leur mise en synergie dans un dispositif coordonné et reconnu au niveau européen. Enfin, la volonté publique de renforcer la sécurité sanitaire, pour faire face à l'accroissement des menaces infectieuses animales et des zoonoses, exige aujourd'hui plus que jamais d'accroître la coordination entre les acteurs de la recherche, les agences de santé, telle l'Afssa, et les décideurs politiques. De fait, une convention-cadre a été signée entre l'Inra et l'Institut Pasteur, et l'Inra a apposé son label à des unités de recherche de l'Institut Pasteur.

Au niveau européen, par ailleurs, le rapprochement des laboratoires compétents dans le domaine des maladies émergentes est une priorité majeure pour mieux couvrir le spectre, particulièrement étendu, de cet important champ de recherches.

Des financements et des engagements nationaux

Depuis quelques années, les pouvoirs publics français font de la lutte contre les maladies infectieuses une de leurs priorités. L'effort financier consenti par l'État dans ce domaine est important. Il permet aux différents organismes de développer des recherches dans le cadre de leurs missions spécifiques et de financer des projets à vocation plus fondamentale. En outre, au cours des dernières années, un certain nombre d'initiatives ont été lancées pour répondre

aux nouveaux défis. Citons, en particulier, la création de l'Agence nationale de recherche sur le sida, dès 1992, — qui, depuis, a élargi ses financements aux recherches sur les hépatites B et C —, la création d'un groupement d'intérêt scientifique sur les prions. Plus récemment, la France, sous l'impulsion de la Fondation Mérieux, a mis en place le premier laboratoire de haute sécurité P4 en Europe. Cette structure, installée à Lyon, est placée sous la direction scientifique de l'Inserm. C'est un lieu de coopérations étroites entre les organismes de recherche impliqués, dont l'Institut Pasteur, en particulier. Elle a vocation à devenir un véritable centre de recherche européen.

Par ailleurs, plusieurs appels d'offres nationaux ont été lancés, notamment par l'Agence nationale de la recherche (ANR) en 2005 (« Maladies infectieuses et immunologie » ; « Santé-environnement Santé-travail ») pour soutenir des recherches en microbiologie, sur les maladies qui touchent les pays en voie de développement et sur la lutte contre les agents infectieux du bioterrorisme. L'Inserm, l'Institut Pasteur, l'Inra, le CNRS et l'Université se mobilisent activement dans ce domaine, en collaboration avec le service de Santé des Armées.

Un certain nombre de mesures pourraient être envisagées pour contribuer à l'évolution du dispositif français de recherche sur les maladies infectieuses. Elles concernent notamment l'identification des champs de recherches propres à chacun des partenaires impliqués en infectiologie et les financements afférents. D'autre part, les appels d'offres nationaux devraient inciter à la mise en synergie des forces vives impliquées dans la recherche chez l'homme et l'animal, en recherche cognitive ou finalisée, et dans des champs disciplinaires différents. L'augmentation de la durée couverte par ces appels d'offres et la diminution du nombre de guichets par la création de l'ANR, — en contrepartie de financements importants —, permettront d'accroître leur portée structurante au plan des coopérations inter-organismes. Une plus grande souplesse dans l'utilisation des crédits permettrait également de financer les équipements lourds de sécurité (besoin accru de dispositifs nationaux partagés respectant les règles de confinement pour la manipulation des agents pathogènes) et de recruter des scientifiques sur des contrats. En outre, les appels d'offres devront concerner des recherches finalisées et des recherches fondamentales en microbiologie, en immunologie et en épidémiologie, dans les domaines médical, animal, végétal et agro-industriel ainsi que des projets intégrés (écosystèmes pathogènes/vecteurs/organismes cibles).

Pour une recherche européenne

Au plan européen, grâce au 6^e PCRD, l'opportunité existe aujourd'hui d'organiser des recherches dans le cadre de réseaux ou de projets à l'échelle de

l'Union européenne. Force est de constater que peu de thématiques transversales aux mondes médical et vétérinaire sont affichées dans le programme-cadre. Dans le champ de l'infectiologie humaine, l'Institut Pasteur est impliqué dans dix-huit projets européens ; il est coordonnateur de cinq d'entre eux, dont un « réseau d'excellence » sur le paludisme. L'Inserm, pour sa part, coordonne trois projets, dont un réseau d'excellence consacré à l'étude des résistances aux médicaments antiviraux, un projet dédié à l'étude des résistances aux agents antibactériens et un projet dédié aux nouvelles approches thérapeutiques. L'Inserm est également partenaire de plusieurs projets européens. Sur l'ensemble de ces projets, un certain nombre associe l'Institut Pasteur et l'Inserm.

Ainsi, les thématiques du 6^e programme-cadre apparaissent plutôt orientées sur la sécurité alimentaire et sur des typologies pathologiques humaines très spécifiques, au détriment de la recherche en santé animale. Pour autant, l'implication de l'Inra dans les programmes européens est réelle, même si elle reste insuffisante. Ainsi, dans le champ des maladies infectieuses, l'Inra participe à six projets financés dans le cadre du 6^e PCRD. Il est coordonnateur de l'un de ces projets. L'Afssa et le Cirad, quant à eux, sont chacun coordonnateurs d'un projet. Cette situation témoigne à l'évidence de la dispersion institutionnelle française dans ce domaine de recherche en santé animale, peu de coordination existant entre ces programmes.

Autre outil important inscrit dans le 6^e PCRD, l'EDCTP (European and Developing Countries Clinical Trials Partnership), est un programme de partenariat à long terme entre l'Europe et les pays en développement. Quatorze pays de l'Union européenne et la Norvège y sont engagés, dont la France qui est activement représentée par l'ANRS, l'Inserm, l'Institut Pasteur et l'IRD. L'objectif de ce programme est d'accroître l'efficacité des investissements européens dans les essais cliniques dans les pays en voie de développement, essais concernant, en particulier le sida, le paludisme et la tuberculose. Il serait souhaitable que le prochain PCRD inscrive de nouvelles actions dans la continuité de ce programme dédié aux essais cliniques sur les maladies infectieuses liées à la pauvreté. Parmi ces actions, le soutien à des recherches transdisciplinaires, fondamentales et thérapeutiques, à l'échelle européenne, semble une priorité majeure. Au-delà, le 7^e PCRD pourrait contribuer à renforcer la visibilité de la discipline auprès des futurs chercheurs et médecins de l'Union européenne, notamment par la promotion de l'enseignement sur les maladies infectieuses.

À côté des programmes européens s'ajoutent des actions spécifiques des organismes de recherche, citons, notamment, la création, par l'Inserm, de laboratoires européens, le premier ayant été ouvert à Heidelberg en 1993. Par ailleurs, 8 des 23 instituts Pasteur du Réseau international des instituts Pasteur sont situés en Europe (France, Belgique, Italie, Grèce, Roumanie, Bulgarie, Russie) et ont entrepris de constituer un sous-ensemble régional particulier.

Conclusions

Le financement par l'État français des recherches sur les maladies infectieuses manquait de visibilité, notamment du fait de la multiplicité des acteurs qui s'y consacrent et de leurs statuts : agence, instituts privés subventionnés en partie par l'État, EPST, universités... Ce manque de visibilité sur les moyens engagés peut constituer un obstacle majeur à la mise en œuvre d'une politique de pilotage national des actions. Néanmoins, le financement de programmes nationaux de soutien, notamment récemment par l'ANR, a d'ores et déjà permis de renforcer les ponts entre les disciplines et les organismes, et de développer des réflexions interorganismes sur des thématiques de pointe. Rendre pérenne cette politique de financement conduira, à l'évidence, à l'essor du domaine de l'infectiologie, en France.

Au-delà de moyens budgétaires supplémentaires qu'imposent les réalités épidémiologiques et qui supposent, en particulier, une recherche clinique de qualité, c'est aussi dans la structuration des tissus de la recherche et de l'enseignement supérieur qu'il convient de rechercher des voies pour optimiser le dispositif national actuel. Le projet de loi d'orientation et de programmation de la recherche, présenté au Parlement par le gouvernement, en 2005, représente aujourd'hui une opportunité unique de donner un nouvel élan à la recherche française, dans tous les domaines scientifiques y compris celui des maladies infectieuses.

L'Europe est plus que jamais une dimension essentielle des politiques de recherche, car seule la mobilisation, à son échelle, des efforts de recherche et des moyens permettra de faire face au défi majeur de santé de ce XXI^e siècle que représentent les maladies infectieuses. À l'heure de l'élaboration du 7^e PCRD, la France doit être force de propositions pour faire évoluer la structuration des appels d'offres et, en particulier, limiter les dualités recherche fondamentale/recherche appliquée et humain/animal. L'objectif est aussi de simplifier les procédures administratives et le saupoudrage de moyens observés dans le 6^e PCRD. Le domaine des maladies infectieuses est l'un de ceux où la France peut jouer le rôle moteur auquel elle peut prétendre dans le développement de l'Espace européen de la recherche. À condition, bien évidemment, qu'elle s'en donne ou qu'on lui en donne les moyens.