

Cour des comptes



# LA RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE

Un enjeu fort insuffisamment  
piloté

Rapport public thématique

Février 2022



# Sommaire

<b>Procédures et méthodes</b> .....	<b>5</b>
<b>Synthèse</b> .....	<b>9</b>
<b>Récapitulatif des recommandations</b> .....	<b>13</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>15</b>
<b>Chapitre I Une recherche en infectiologie réputée mais une priorité insuffisante accordée aux maladies émergentes et réémergentes</b> .....	<b>17</b>
I - Une recherche de qualité aux multiples acteurs .....	17
A - Des acteurs nombreux .....	17
B - Une recherche de qualité selon l'analyse bibliométrique.....	20
II - Un financement de la recherche en infectiologie peu ambitieux.....	22
A - Une hausse modérée des financements globaux de la recherche en infectiologie de 2015 à 2020.....	23
B - Une hausse des dotations des opérateurs de recherche en infectiologie dans un contexte de baisse globale des crédits budgétaires en biologie santé.....	25
C - Des financements par appels à projets en augmentation qui révèlent une forte priorité accordée au VIH .....	29
III - Une insuffisante prise en compte des maladies infectieuses émergentes dans les dernières décennies qui a limité la préparation face à des pandémies.....	35
A - <i>One Health</i> et gains de fonction : de nouveaux enjeux.....	35
B - Une absence de financements dans la durée .....	38
C - Le financement problématique des infrastructures .....	40
<b>Chapitre II La recherche en infectiologie entre défaut de pilotage et complexité administrative</b> .....	<b>43</b>
I - Une insuffisance du pilotage et de la coordination des acteurs révélée par la crise sanitaire .....	43
A - Un pilotage et une coordination des acteurs par l'alliance AVIESAN qui se sont essoufflés .....	43
C - Un défaut de pilotage qui a freiné la recherche durant la crise sanitaire .....	46
D - La nouvelle instance de pilotage : l'ANRS-MIE .....	49

II - Une recherche qui souffre d'une complexité administrative et d'un manque d'attractivité .....	53
A - Des laboratoires en manque de coordination .....	54
B - Une complexité de gestion des laboratoires qui affecte le travail des chercheurs.....	54
C - Un manque d'attractivité du métier de chercheur .....	59
<b>Chapitre III Les difficultés du passage de la recherche fondamentale à l'innovation.....</b>	<b>63</b>
I - La persistance d'un cloisonnement entre recherche fondamentale et recherche clinique .....	64
II - Un lien entre recherche publique et acteurs privés encore perfectible .....	66
III - Des sociétés de biotechnologies dynamiques mais qui font face, pour les maladies infectieuses émergentes, à des problématiques de modèle économique .....	67
IV - Favoriser une recherche de rupture en associant acteurs publics et privés.....	71
V - L'exemple du retard français sur le développement d'un vaccin contre le SARS-CoV-2 .....	72
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>77</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>79</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>83</b>
<b>Réponses des administrations et organismes concernés .....</b>	<b>143</b>

## Procédures et méthodes

En application de l'article L. 143-6 du code des juridictions financières, la Cour des comptes publie chaque année un rapport public annuel et des rapports publics thématiques.

Ces travaux et leurs suites sont réalisés par l'une des sept chambres que comprend la Cour ou par une formation associant plusieurs chambres et/ou plusieurs chambres régionales ou territoriales des comptes.

Trois principes fondamentaux gouvernent l'organisation et l'activité de la Cour ainsi que des chambres régionales et territoriales des comptes, donc aussi bien l'exécution de leurs contrôles et enquêtes que l'élaboration des rapports publics : l'indépendance, la contradiction et la collégialité.

L'**indépendance** institutionnelle des juridictions financières et l'indépendance statutaire de leurs membres garantissent que les contrôles effectués et les conclusions tirées le sont en toute liberté d'appréciation.

La **contradiction** implique que toutes les constatations et appréciations faites lors d'un contrôle ou d'une enquête, de même que toutes les observations et recommandations formulées ensuite, sont systématiquement soumises aux responsables des administrations ou organismes concernés ; elles ne peuvent être rendues définitives qu'après prise en compte des réponses reçues et, s'il y a lieu, après audition des responsables concernés.

Sauf pour les rapports réalisés à la demande du Parlement ou du Gouvernement, la publication d'un rapport est nécessairement précédée par la communication du projet de texte, que la Cour se propose de publier, aux ministres et aux responsables des organismes concernés, ainsi qu'aux autres personnes morales ou physiques directement intéressées. Dans le rapport publié, leurs réponses sont présentées en annexe du texte de la Cour.

La **collégialité** intervient pour conclure les principales étapes des procédures de contrôle et de publication. Tout contrôle ou enquête est confié à un ou plusieurs rapporteurs. Le rapport d'instruction, comme les projets ultérieurs d'observations et de recommandations, provisoires et définitives, sont examinés et délibérés de façon collégiale, par une formation comprenant au moins trois magistrats. L'un des magistrats assure le rôle de contre-rapporteur et veille à la qualité des contrôles.

Ce rapport a fait l'objet d'une note de cadrage préalablement délibérée par la troisième chambre le 15 décembre 2020.

Des notifications en date des 22 février et 21 avril 2021 ainsi que des questionnaires écrits ont été adressés aux ministères de la santé, de l'enseignement supérieur et de la recherche, des armées, de l'Europe et des affaires étrangères (MEAE), au secrétariat général des affaires européennes (SGAE), au secrétariat général pour l'investissement (SGPI), à la direction du budget (DB), à la direction générale pour la recherche et l'innovation (DGRI) et à la direction générale pour l'offre de soins (DGOS) du ministère des solidarités et de la santé (MSS), à l'ANRS-Maladies infectieuses émergentes (ANRS-MIE), à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), à l'Institut national de recherche en sciences et technologies du numérique (Inria), à l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), aux Instituts Pasteur (IP) de Paris et de Lille, à l'Institut de recherche pour le développement (IRD), au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), à Bpifrance, au Centre national de la recherche scientifique (CNRS), au Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad), complétées par une notification au Chef d'État-major des armées, au Délégué général pour l'armement, à l'Agence nationale de la recherche (ANR), à l'Assistance publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM) en raison de son lien de tutelle avec l'Institut hospitalier universitaire (IHU) Méditerranée infection, à la direction générale des entreprises et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Les entretiens d'ouverture de contrôle se sont déroulés le 15 avril 2021 avec le directeur de l'ANRS-MIE et le 29 avril 2021 avec le ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation (MESRI) et la direction générale de la recherche et de l'innovation.

Près de 150 entretiens et déplacements ont pu être réalisés dans des conditions correctes au regard de la situation sanitaire de l'époque, sans pour autant pouvoir bénéficier de la latitude d'actions offerte par une situation « normale ». L'enquête de terrain s'est déroulée à l'Institut Pasteur de Paris, à l'hôpital Cochin à Paris, à l'Institut Pasteur de Lille, à l'École normale supérieure Lyon, au laboratoire Inserm P4 Mérieux et à l'Institut d'innovation technologique Bioaster à Lyon, à l'Assistance publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM), au Centre hospitalier universitaire et à l'Institut hospitalo-universitaires (IHU) Méditerranée infection à Marseille ainsi qu'à Agropolis à Montpellier. L'entretien de fin de contrôle s'est déroulé le 9 septembre 2021 avec l'ANRS-MIE et le 13 septembre avec la DGRI.

L'enquête a été complétée par un panorama des organisations, des résultats et des bonnes pratiques qui peuvent être mises en œuvre dans des pays analogues : Royaume-Uni, Allemagne et également les États-Unis dans une certaine mesure. Enfin, la représentation permanente de l'Union européenne (RPUE) a également fourni nombre de données s'agissant de l'Union européenne (UE).

Le Centre d'appui métier (CAM) de la Cour a apporté son soutien à l'administration d'un questionnaire dans le cadre d'un sondage destiné spécifiquement à la communauté des chercheurs en infectiologie. La Cour a adressé un sondage comportant une cinquantaine de questions à un échantillon large (1 000 personnes environ) de chercheurs titulaires en infectiologie relevant des universités, des organismes de recherche (Inserm, CNRS, CEA, IRD) et des organismes de droit privé (Instituts Pasteurs de Paris et de Lille). Des questions spécifiques supplémentaires ont été adressées aux directeurs d'unités de recherche. 199 chercheurs ont répondu à ce sondage.

La Cour a sollicité les organismes de recherche auxquels l'enquête a été notifiée et les universités, en leur transmettant, en mai 2021, un tableau normalisé de recensement de leurs financements et a agrégé les montants des crédits déclarés par les organismes de recherche et les universités sollicitées en présentant leurs données sur la période sous revue de 2015 à 2020. Dans la mesure où 45 sur 68 de ces dernières ont répondu entièrement ou partiellement, même si les plus engagées dans le domaine de l'infectiologie n'ont pas toutes répondu, les résultats ont pu être estimés comme suffisamment représentatifs. Les données recueillies figurent au rapport. Une saisine automatisée permettant le recueil des données financières issues des 68 universités sollicitées a été organisée par le CAM de la Cour.

L'Observatoire des sciences et techniques du Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (Hcéres), sollicité par la Cour, n'étant pas en mesure de fournir dans les délais et gratuitement une étude bibliométrique des publications en infectiologie dans le monde et en France, les travaux de bibliométrie ont été effectués par l'équipe de rapporteurs.

Après avoir été délibéré le 16 septembre 2021, un relevé d'observations a été adressé, en intégralité ou en extraits, le 1<sup>er</sup> octobre au MSS, au MESRI, au MEAE, au MINARM, au SGAE, au SGPI, à la DB, à l'Inserm, à l'ANRS-MIE, à l'ANR, au CNRS, aux IP de Paris et Lille, au CEA, à l'IRD, au Cirad, à l'INRAE, à Bpifrance et à l'ANSM.

Le directeur de l'ANRS-MIE et le secrétaire général de l'ANRS-MIE ainsi que la directrice scientifique de la DGRI, la sous-directrice du pilotage de la performance des acteurs de l'offre de soins et le chef du bureau de l'innovation et de la recherche clinique de la DGOS ont été auditionnés le 28 octobre 2021 en application de l'article L. 143-0-2 du code des juridictions financières.

Le présent rapport, qui constitue la synthèse définitive de l'enquête menée par la Cour, a été délibéré le 9 novembre 2021 par la troisième chambre présidée par M. Louis Gautier, président de chambre, et composée de M. Philippe Rousselot, président de section ainsi que, en tant que rapporteurs, Mme Agnès Delétang, conseillère maître, M. François Saint-Paul, conseiller maître en service extraordinaire, Mme Flora Seguin, conseillère référendaire, M. Antoine Comte-Bellot, auditeur, Mme Blondel, rapporteure extérieure, M. Patrick Netter, conseiller expert, et, en tant que contre-rapporteur, M. Olivier Mousson, conseiller maître.

Le comité du rapport public et des programmes de la Cour des comptes, composé de M. Moscovici, Premier président, Mme Camby, rapporteure générale du comité, MM. Morin et Andréani, Mme Podeur, MM. Charpy, Gautier, Mme Démier et M. Bertucci, présidents de chambre, MM. Martin, Meddah, Lejeune et Advielle, Mmes Bergogne et Renet, présidents de chambre régionale des comptes, ainsi que Mme Hirsch, Procureure générale, a été consulté sur le rapport le 22 novembre 2021. Le Premier président en a approuvé la publication le 8 février 2022.

Les rapports publics de la Cour des comptes sont accessibles en ligne sur le site internet de la Cour et des chambres régionales et territoriales des comptes : [www.ccomptes.fr](http://www.ccomptes.fr).

Ils sont diffusés par La Documentation Française.



# Synthèse

## **Une recherche en infectiologie réputée mais une priorité insuffisante accordée aux maladies infectieuses émergentes et réémergentes**

La recherche française en infectiologie, ensemble des disciplines médicales consacrées à l'étude des maladies infectieuses, se situe à un niveau très honorable dans les classements internationaux, si l'on en juge par l'analyse bibliométrique des travaux de cette discipline. Ainsi, sur la période 2014-2018, la France occupait le 4<sup>ème</sup> rang par le nombre de ses publications dans ce domaine, performance d'autant plus signalée que notre pays n'occupe que le 8<sup>ème</sup> rang pour les recherches en sciences de la vie dans leur ensemble.

La crise pandémique de la covid 19 a cependant mis en lumière le manque de préparation, d'anticipation et de priorité accordées par la France à la lutte contre les maladies infectieuses émergentes. Notre pays avait pourtant démontré, s'agissant de la lutte contre le sida, à partir de 1988, sa capacité à structurer une communauté de chercheurs et à maintenir un haut niveau de financement aux études et essais concernant le VIH. La création de l'ANRS (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales), agence de coordination et de moyens consacrée à la recherche contre le VIH/sida, contre les hépatites virales peu après 2020, contre la tuberculose et les infections sexuellement transmissibles (IST), apparaît avoir été une des conditions de ce succès. La France n'a pas su construire la même mobilisation autour de la lutte contre les maladies infectieuses émergentes. De fait, elle n'a pas été en mesure de produire rapidement un vaccin ou une prophylaxie médicamenteuse contre la covid 19.

Au cours des vingt dernières années, plusieurs épisodes épidémiques ont constitué des signaux d'alerte précoces (Zika, Ebola, H1N1, SARS-CoV-1, etc.). Pourtant, ces événements n'ont pas entraîné de mouvement de structuration ou de définition d'une stratégie particulière de la part des pouvoirs publics en ce qui concerne les maladies émergentes, notamment liées au coronavirus. Des sommes conséquentes ont certes été accordées *via* les programmes d'investissements d'avenir (PIA) à certaines structures. Mais ces diverses mesures ont été prises en l'absence de vision d'ensemble et sans souci prospectif. Il en a résulté que des équipements indispensables à cette recherche, tels les cryo-microscopes électroniques, ont manqué en nombre au moment de la crise de la covid 19.

Les financements globaux accordés à la recherche en infectiologie ne font, par ailleurs, l'objet d'aucun suivi spécifique de la part des ministères chargés de la recherche et de la santé. Si l'on observe dans ce domaine une légère progression, de l'ordre de 14 % entre 2015 et 2020 (contrairement aux financements accordés à la recherche en sciences de la vie, qui diminuent d'environ 12 % sur la période), ces ressources n'ont pas fait l'objet d'une priorité marquée. Par comparaison, le montant moyen annuel des financements par appels à projets accordés par l'ANRS à la recherche contre le sida et les hépatites sur la période 2014-2020 (41,4 M€) a été près de trois fois supérieur au total des financements accordés par l'Agence nationale de la recherche (ANR) au reste des maladies infectieuses (16,2 M€).

### **Des fragilités en matière de pilotage et d'attractivité du métier de chercheur**

À l'instar du reste de la recherche biomédicale, la recherche en infectiologie souffre d'une insuffisance de pilotage des nombreux acteurs impliqués, qu'il s'agisse des ministères ou de l'alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN), laquelle est chargée de coordonner les opérateurs de recherche et d'établir une feuille de route commune. En dehors du rôle fédérateur joué par l'ANRS dans le domaine du VIH et du sida, les initiatives ne sont pas coordonnées et le nombre de projets communs demeure limité. Ce constat vaut également pour le réseau de soutien à la recherche à l'étranger, dont l'existence est particulièrement importante en matière d'infectiologie et où la France dispose, grâce à des forces de recherche importantes, d'un avantage comparatif de premier plan.

La pluralité des organismes de recherche, qui disposent chacun de leurs propres systèmes d'information et règles de gestion, rend plus complexe la gestion des unités de recherche, qui sont placées pour la plupart sous la tutelle de plusieurs institutions. Cette complexité, que nourrit également la part croissante prise par les appels à projets et leur faible taux de succès sur la période sous revue, pèse directement sur le travail des chercheurs en infectiologie. Ces derniers consacrent un temps réduit à la recherche, ce qui, conjugué à des rémunérations d'un niveau inférieur aux standards des pays comparables, réduit l'attractivité des laboratoires français. La crise a illustré ces faiblesses, que les pouvoirs publics se sont efforcés de combler.

### **Une réaction rapide à la crise sanitaire**

La réaction de la recherche française en infectiologie au moment de la crise sanitaire a été rapide. Des financements spécifiques contre la covid 19, par appels à projets et par d'autres canaux, ont été mis en place dès les premières semaines de l'émergence. Près de la moitié des chercheurs en infectiologie ont réorienté leurs travaux sur le nouveau virus. Des publications importantes ont été produites, aussi bien sur des aspects fondamentaux que sur une recherche plus appliquée, permettant d'éclairer les pouvoirs publics dans la gestion de la crise, par exemple sur la modélisation épidémiologique ou l'efficacité de telle ou telle molécule ou thérapeutique. Toutefois, comme l'a déjà souligné la Cour dans son audit flash de juillet 2021 sur le financement de la recherche publique dans la lutte contre la pandémie, l'absence de pilotage stratégique a conduit à une dispersion des financements et des essais cliniques, au détriment des projets les plus prometteurs.

### **Un passage entre recherche et innovation freiné par le manque de coordination des acteurs et l'absence de maturité de l'écosystème public-privé**

Le continuum entre la recherche fondamentale, la recherche clinique et l'innovation reste encore insuffisamment développé. Les cloisonnements perdurent, notamment en raison d'une séparation entre le financement de la première par l'ANR et de la seconde par le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), et d'un manque d'attractivité de la recherche pour les personnes ayant une formation de médecin.

Les liens entre recherche publique et industrie peuvent encore s'améliorer, notamment en ce qui concerne les délais de négociation des licences pour le transfert de technologies.

Surtout, le passage de la recherche vers l'innovation thérapeutique rencontre une difficulté spécifique au secteur de l'infectiologie. Les maladies infectieuses, concentrées dans les pays à faible revenu, souffrent d'un désintérêt de la part des industriels, faute de modèle économique rentable. L'absence de structure telle que la BARDA (*Biomedical Advanced Research and Development Authority* / Autorité de recherche et de développement avancés) américaine ne permet pas d'encourager l'initiative privée et explique, avec l'insuffisance du capital risque pour financer les dernières phases de déploiement des innovations thérapeutiques, la faible taille des biotechs françaises du secteur à la veille de la crise sanitaire.

S'il convient de ne pas négliger l'aléa scientifique propre au développement d'un nouveau produit, ces faiblesses structurelles du lien entre recherche et innovation en infectiologie ainsi que le manque de prise de risque ont pesé sur le possible développement d'un vaccin par un acteur français durant la crise sanitaire.

Les recherches d'innovation de rupture devraient, toutefois, faire l'objet d'un encadrement au niveau international conditionnant leur réalisation à une analyse coût/bénéfice et à des conditions de sécurité adéquates, en commençant par les expériences qui consistent à augmenter la virulence d'un virus en laboratoire, dites de « gains de fonction ». Si ces dernières permettent d'améliorer les connaissances scientifiques, elles constituent un risque non négligeable d'émergence d'une maladie infectieuse.

### **Les pistes pour ériger la recherche sur les maladies infectieuses en priorité nationale**

L'extension du champ de compétences, en janvier 2021, de l'ANRS aux maladies infectieuses émergentes (ANRS-MIE) constitue une première réponse au manque de coordination du financement et des projets au cours des premiers mois de la crise sanitaire. Toutefois, le périmètre de compétences, les moyens et le rôle de cette agence doivent encore être clarifiés dans le sens d'une extension, certes progressive, de ses compétences à toutes les maladies infectieuses. Cette extension doit aller de pair avec l'octroi, le fléchage et la traçabilité d'une allocation financière pérenne et constante pour l'exercice de cette mission élargie.

Cependant, la pérennité des moyens mis à disposition de l'Agence n'est pas garantie à ce jour. Pour que l'ANRS-MIE soit réellement à même d'exercer sa mission, l'Agence pourrait aussi se voir confier progressivement un rôle de chef de file sur la recherche en infectiologie réalisée par les différents organismes de recherche à l'étranger, afin de mieux coordonner les forces françaises dans les pays à faible revenu et de favoriser l'approche dite *One Health*. À partir d'une cartographie des forces en présence, un travail partenarial et de concertation devra être mené en vue d'élaborer une stratégie partagée.

Une Agence de l'innovation en santé a été annoncée dans le cadre du plan innovation santé 2030, qui s'inscrit dans un mouvement international de création d'agences de financement de la recherche de rupture. Son articulation avec l'ANRS-MIE et la structure européenne HERA (*Health Emergency Preparedness and Response Authority* / Autorité européenne de préparation et d'intervention en cas d'urgence sanitaire) devra être clarifiée, afin de ne pas multiplier les centres de décision, notamment en période de crise.

## Récapitulatif des recommandations

1. Veiller au caractère pérenne des financements publics consacrés à la recherche sur les maladies infectieuses (*MESRI, MSS*).
2. Assurer priorité et traçabilité aux crédits consacrés aux maladies infectieuses émergentes (*MESRI, MSS*).
3. Élargir progressivement le rôle de l'ANRS-MIE à l'ensemble du spectre des maladies infectieuses, en lui confiant le financement des appels à projets en France comme dans le réseau à l'étranger (*MESRI, MSS, MEAE*).
4. À partir de la cartographie des forces de recherche françaises en infectiologie présentes à l'étranger, définir une stratégie et des actions communes (*ANRS-MIE, MEAE*).
5. Réformer et renforcer les dispositifs de soutien à la recherche en infectiologie, en particulier par une forte mutualisation des services administratifs, de façon à accroître l'efficacité de la recherche dans les unités mixtes (*MESRI, ANR*).



# Introduction

Consacrée à des maladies longtemps considérées comme traitées par la réponse antibiotique et vaccinale ou cantonnées aux pays en voie de développement, la recherche en infectiologie revient au centre des préoccupations depuis le début de la crise sanitaire du SARS-CoV-2, qui a rappelé que les maladies infectieuses émergentes constituent de nouveau une menace universelle. Les raisons en sont connues : la promiscuité des populations humaines et animales sauvages, encouragée par la déforestation et le changement de pratiques agropastorales, les effets attendus du changement climatique, la mobilité et la circulation des populations et enfin, la menace que peut représenter un virus de laboratoire mal sécurisé voire utilisé comme arme.

Dans le présent rapport, la Cour s'intéresse aux moyens accordés à la recherche en infectiologie et aux priorités qu'ils reflètent. Une attention particulière est apportée à la coordination de la recherche sur les maladies infectieuses émergentes.

La Cour analyse également le pilotage, la coordination et la gestion de la recherche en infectiologie, l'organisation ainsi que le continuum que cette dernière forme avec l'innovation. Ses constats sont notamment illustrés par la récente crise sanitaire





# **Chapitre I**

## **Une recherche en infectiologie réputée mais une priorité insuffisante accordée aux maladies émergentes et réémergentes**

### **I - Une recherche de qualité aux multiples acteurs**

#### **A - Des acteurs nombreux**

L'infectiologie, ensemble des disciplines médicales consacrées à l'étude des maladies infectieuses, rassemble de nombreuses disciplines allant de la recherche fondamentale<sup>1</sup> à la recherche clinique, qui concerne les études scientifiques réalisées sur la personne humaine, saine ou malade, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales, sans oublier la recherche translationnelle, qui fait l'interface entre les deux premières.

---

<sup>1</sup> Immunologie, pharmacologie, bactériologie, virologie, parasitologie, mycologie, biologies cellulaire et structurale, microbiologie, biochimie, bio-statistique, modélisation mais également les sciences vétérinaires et, dans une certaine mesure, l'anthropologie, les sciences humaines et sociales.

La recherche en infectiologie est une composante importante de la recherche en sciences biologiques et médicales<sup>2</sup>. Elle mobilise plus de 4 100 personnels de recherche au sein de nombreux organismes de recherche. Ces chercheurs s'ajoutent à ceux œuvrant au sein d'une pluralité d'autres opérateurs de recherche, qu'il s'agisse d'universités et de centres hospitaliers et universitaires (CHU), de services ministériels<sup>3</sup> et de fondations privées, les plus prestigieuses étant les Instituts Pasteur (IP) de Paris et de Lille.

Ces institutions opèrent principalement sous la tutelle du ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation (MESRI), mais aussi du ministère des solidarités et de la santé (MSS). Les pôles territoriaux d'implantation des structures consacrées à l'infectiologie se situent en région parisienne mais aussi à Lille, Strasbourg, Lyon, Grenoble, Marseille, Montpellier, Toulouse, Bordeaux et Limoges. Plusieurs de ces structures possèdent, en outre, un réseau à l'international<sup>4</sup>.

À la multitude d'acteurs répond la pluralité des sources de financement (crédits budgétaires, programme d'investissements d'avenir, européens), la diversité des financeurs (MESRI, MSS, agences de financements, organismes européens, financeurs privés) et des modalités du financement (crédits récurrents, appels à projets, bourses, dons, etc.).

Interviennent enfin des autorités indépendantes comme l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui régule le processus des essais cliniques et le Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (Hcéres), chargé de l'évaluation scientifique. Au niveau européen, sont notamment concernés l'Agence européenne des médicaments (AME), le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), la direction de la Commission compétente pour la recherche et l'innovation, la direction compétente pour la santé ainsi que le Conseil européen de la recherche.

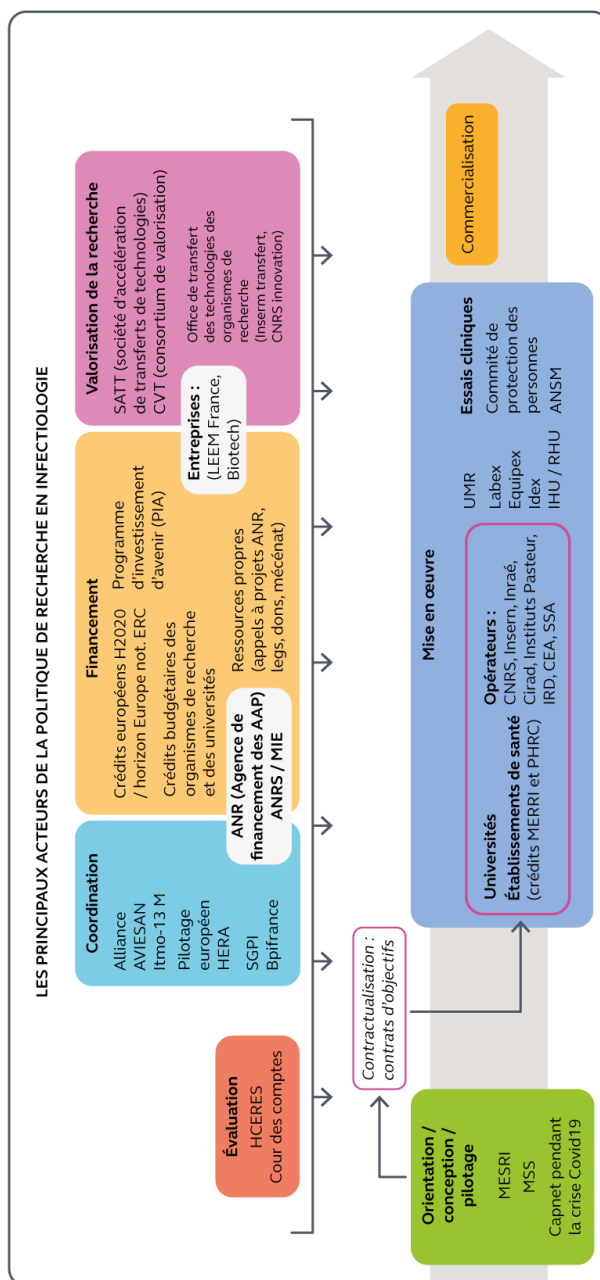
---

<sup>2</sup> Les expressions « sciences biologiques et médicales » ou « sciences de la vie et de la santé » sont parfois redondantes.

<sup>3</sup> En particulier le Service de santé des Armées (SSA).

<sup>4</sup> Instituts Pasteurs, Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad), Institut de recherche pour le développement (IRD), Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS).

**Schéma n° 1 : acteurs de la recherche en infectiologie**



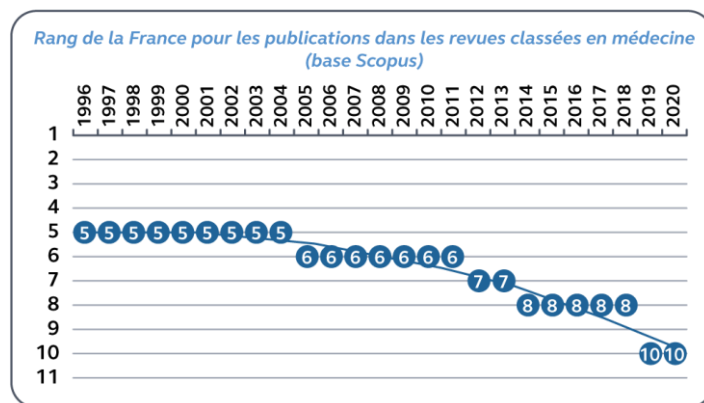
Source : Cour des comptes

## B - Une recherche de qualité selon l'analyse bibliométrique

Les indicateurs bibliométriques<sup>5</sup> fournissent des indications précieuses sur le positionnement scientifique d'un pays ou d'une institution. Ce sont néanmoins des indicateurs indirects de qualité qui peuvent être l'objet de biais et doivent donc être utilisés avec le recul nécessaire. La Cour observe que le MESRI n'effectue pas un suivi de ces indicateurs bibliométriques de façon assez fine par discipline pour les connaître pour la recherche en infectiologie.

Sur la période plus récente de 2014 à 2018, la France se maintient entre le 4<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> rang en infectiologie et réalise de bonnes performances dans la recherche sur les maladies telles que les hépatites, la grippe, la tuberculose ou encore le VIH (cf. annexe 1). Ces classements doivent être mis en perspective avec le rang de la France en nombre de publications dans le secteur biomédical dans son ensemble. Comme l'indique le graphique n°1, la place de la France s'est dégradée, passant de la 5<sup>ème</sup> jusqu'au début des années 2000 à la 10<sup>ème</sup> place entre 2014 et 2020.

**Graphique n° 1 : rang de la France pour les publications dans les revues classées en médecine**

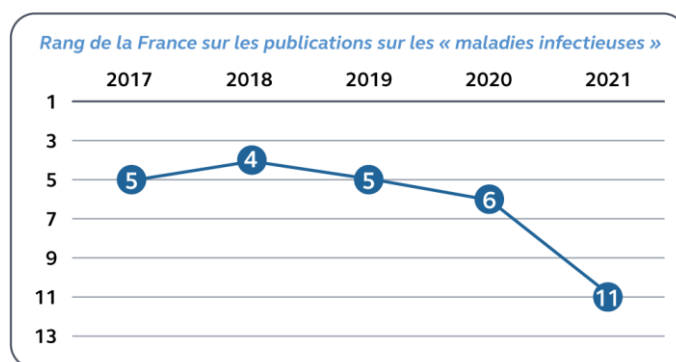


Source : Cour des comptes d'après Scopus

<sup>5</sup> S'il ne prend pas en compte la qualité, pas plus que son impact, le nombre des publications est un premier critère de la production scientifique. Plusieurs indicateurs complémentaires permettent de prendre en compte les éléments qualitatifs : le nombre de citations, l'Indice de Citation Normalisé, le Top 1 % et Top 10 % des publications les plus citées, les collaborations internationales et le facteur d'impact des revues et des indices dérivés (Q1, Q2, Q3, Q4) ainsi que l'indice H qui amalgame la taille de la production et son impact. Pour observer l'évolution du classement bibliométrique de la France en infectiologie de 1996 à 2018, les bases de données utilisées relèvent dans le cadre de cette enquête essentiellement de *Web of Science* fournies par Clarivate analytics et Scopus et, pour le secteur médical, la base Pubmed.

L'infectiologie constitue donc une discipline plus performante que la moyenne du secteur biologie et santé. Le classement de la France semble néanmoins subir un décrochage en 2021.

**Graphique n° 2 : évolution du rang de la France sur le nombre de publications en maladies infectieuses 2017-2021**



Source : Cour des comptes d'après WoS à partir du mot-clé « maladies infectieuses »

Plusieurs éléments pourraient contribuer à expliquer ce décrochage. Tout d'abord, une large partie des équipes en infectiologie a changé de domaine de spécialisation pour se consacrer à la recherche sur la pandémie de covid 19, de manière plus importante que dans d'autres pays<sup>6</sup>. Par voie de conséquence, la France a connu la baisse la plus forte du nombre de publications sur le VIH en 2021 (cf. annexe 1). Cependant, le nombre de publications de la recherche française sur le SARS-CoV-2 a été sensiblement inférieur à celui d'autres pays. Depuis le début de la crise, le pays figure au 10<sup>ème</sup> rang en matière de nombre de publications entre 2020 et juin 2021, derrière l'Italie, l'Angleterre, l'Allemagne ou encore l'Espagne, un niveau sensiblement inférieur à sa place historique dans la recherche en infectiologie. Comme le souligne le MESRI dans sa réponse à la Cour lors de la contradiction, il convient toutefois d'interpréter ces chiffres avec beaucoup de prudence en raison du manque de recul, d'un contexte où le nombre de publications a été démultiplié avec la crise sanitaire et du fait que ces chiffres ne constituent pas une indication de la qualité ou de l'impact de la recherche. Selon l'Inserm, lorsque l'on considère les revues à fort impact qui se situent dans le premier quartile de toutes les revues en fonction de leur facteur d'impact, la France se classe deuxième, après les Pays-Bas.

<sup>6</sup> Ce sont approximativement près de 1 700 chercheurs et ingénieurs et techniciens administratifs (ITA) relevant des seuls organismes de recherche qui se sont consacrés ou repositionnés sur la recherche (hors universités) contre la covid 19, depuis mars 2020, soit environ 41 % des 4 152 chercheurs en infectiologie de ces organismes (cf. annexe 10).

**Tableau n° 1 : nombre des publications de 2020 à 2021 des dix pays les plus « publiants » avec les mots-clés « coronavirus » et « covid »**

<i>Rang</i>	<i>Pays</i>	<b>2020</b>	<b>2021 (x2)</b>
1	USA	24 033	41 926
2	ANGLETERRE	8 351	14 576
3	R.P CHINE	10 172	14 228
4	ITALIE	8 265	10 978
5	INDE	5 642	9 526
6	ALLEMAGNE	3 499	6 848
7	ESPAGNE	3 815	6 842
8	CANADA	3 746	6 462
9	AUSTRALIE	3 460	5 940
10	<b>FRANCE</b>	<b>3 222</b>	<b>5 010</b>

*Source : Cour des comptes d'après Scopus*

En définitive, la recherche en infectiologie française se caractérise donc par son bon niveau. Si les publications depuis la crise sanitaire apparaissent en deçà de son rang, l'absence de recul ne permet pas de porter de jugement définitif d'un point de vue bibliométrique.

La recherche en infectiologie, qui implique une multitude d'acteurs, bénéficie d'une pluralité de sources de financement selon des modalités variées. Ces financements ont cependant été insuffisants ces dernières décennies au regard des enjeux.

## **II - Un financement de la recherche en infectiologie peu ambitieux**

La recherche en infectiologie se caractérise par une diversité des sources et des modalités de financement (crédits récurrents pour le fonctionnement des organismes, appels à projets nationaux ou européens, bourses, dons, etc.) qui rend difficile une vision consolidée des crédits publics consacrés à cette recherche. En outre, le MESRI, qui octroie des subventions globales aux opérateurs de recherche – organismes et universités –, n'exerce pas un suivi spécifique des moyens financiers suffisamment fin pour savoir ce que ces derniers consacrent à la thématique de l'infectiologie. La Cour a donc demandé à chaque organisme impliqué les ressources allouées à ce domaine de recherche.

Alors que les crédits budgétaires de la mission interministérielle recherche et enseignement supérieur consacrés aux « sciences du vivant » sont en nette diminution sur la période 2015-2020 (- 12 %), les crédits déployés par les opérateurs de recherche à leurs laboratoires en infectiologie augmentent sur la période (+ 14 %), témoignant de leur ambition de recherche sur cette thématique. Portées notamment par les bons résultats aux appels à projets auprès de l'Union européenne, les ressources issues du financement par projet sont également en croissance (+ 15 %).

Si la recherche contre la covid 19 a bénéficié d'une mobilisation de crédits et de financements (501 M€ de janvier 2020 à mars 2021 ou 530 M€ incluant les crédits européens<sup>7</sup>), le niveau global de financement de la recherche en infectiologie doit être apprécié au regard des besoins en infrastructures et du financement insuffisant de la recherche sur les maladies infectieuses émergentes en dehors des crises épidémiques.

### **A - Une hausse modérée des financements globaux de la recherche en infectiologie de 2015 à 2020**

Ni le MESRI, pilote national de la recherche fondamentale, ni le MSS, financeur de la recherche appliquée et clinique à travers notamment les Programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) mais également les crédits budgétaires, n'ont été en capacité de fournir une version consolidée des crédits affectés à l'infectiologie sur la période sous revue.

La direction générale de l'offre de soins (DGOS) précise à cet effet que l'infectiologie bénéficie, à l'instar des autres thématiques, de trois canaux de financement qui visent la recherche appliquée, les structures de recherche et les compensations de charges à travers la dotation socle MERRI. En dehors des crédits d'appels à projets (AAP) thématiques et exception faite de la cancérologie, les financements ne sont pas identifiables au profit de la seule infectiologie.

La Cour a fait le choix d'agréger les ressources déclarées par les organismes de recherche<sup>8</sup> et les universités<sup>9</sup> sur la période sous revue de 2015 à 2020. Ces dernières comprennent les dotations budgétaires

---

<sup>7</sup> Cour des comptes, *Le financement de la recherche publique dans la lutte contre la pandémie de covid 19*, audit flash, juillet 2021.

<sup>8</sup> Inserm, CNRS, IP Pasteur, IP Lille, CEA, IRD, Cirad, INRAE, Inria, ANRS puis ANRS-MIE à compter de 2021.

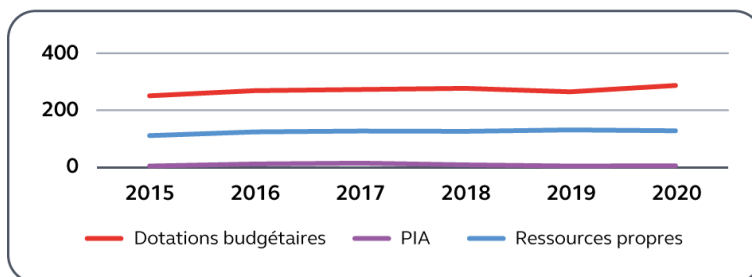
<sup>9</sup> 30 universités répondantes sur 68 sollicitées et 15 questionnaires retournés incomplets.

récurrentes ou subventions pour charges de services publiques (dépenses de personnel, dépenses de fonctionnement et dépenses d'investissement), mais aussi le montant annuel de décaissement des programmes d'investissements d'avenir (PIA), ainsi que leurs ressources propres tirées des financements d'appels à projets français ou européens, des dons, des legs et du mécénat<sup>10</sup>.

Les crédits des dotations budgétaires récurrentes des organismes de recherche, les PIA et le financement par projets s'élevaient en 2019, avant la crise sanitaire, à 403,02 M€ courants : 265,36 M€ en dotations budgétaires (65,8 %), 132,11 M€ en ressources propres (32,7 %), le PIA constituant le reliquat pour 5,55 M€ (1,5 %).

Après une augmentation entre 2015 et 2017, les ressources connaissent une inflexion à la baisse en 2018 et 2019 (- 4,5 %) avant un rebond de circonstance en 2020, porté par l'augmentation des dotations budgétaires récurrentes aux organismes de recherche.

**Graphique n° 3 : crédits consacrés à la recherche en infectiologie hors universités de 2015 à 2020 (dotations budgétaires, PIA et ressources propres)**



Source : Cour des comptes d'après les données financières recueillies auprès des organismes suivants : IP Paris et Lille, Inserm, CNRS, Cirad, IRD, CEA, INRAE, ANRS et ANRS-MIE

Les crédits alloués par les universités françaises sont également en croissance (cf. annexe 2).

<sup>10</sup> Le coût du personnel transmis par chaque organisme de recherche relatif à des personnes relevant organiquement d'autres structures de recherche, mais œuvrant dans la structure considérée, n'est pas comptabilisé afin d'éviter un double compte. Par ailleurs, les données budgétaires, ainsi que les données issues des PIA et d'autres ressources propres relevant des universités qui portent des unités mixtes de recherche consacrées à l'infectiologie, figurent dans un tableau distinct et ne sont pas agrégées aux données des organismes de recherche.



Enfin, il a été très difficile pour la Cour, en ce qui concerne les crédits alloués par le MSS, d'établir la part des crédits « missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation » (MERRI) et celle tirée des crédits des PHRC qui participent des sources de financement de la recherche en infectiologie.

Ni le MESRI, ni le MSS n'ont pu fournir une version consolidée des crédits affectés à la recherche en infectiologie. La Cour a tout de même pu constater, en agrégeant les ressources déclarées par les organismes de recherche et les universités, que les financements globaux de la recherche en infectiologie ont connu une hausse modérée sur la période en revue.

## **B - Une hausse des dotations des opérateurs de recherche en infectiologie dans un contexte de baisse globale des crédits budgétaires en biologie santé**

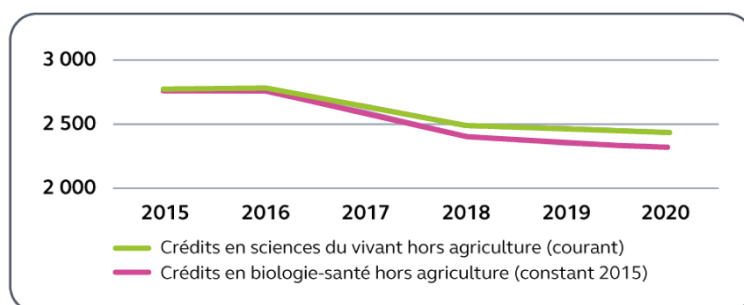
### **1 - Des crédits budgétaires pour les sciences du vivant en repli depuis six ans**

Les crédits en santé et sciences biologiques ont varié à la baisse, passant d'un montant de 2,764 Md€ en 2015 à 2,436 Md€ courants en 2020, soit, en euros constants en base 100 en 2015, de 2,764 Md€ à 2,322 Md€. La variation des crédits en euros courants entre 2015 et 2020 est en baisse de 11,9 %. En euros constants en base 100 en 2015, la diminution de la valeur des crédits est encore supérieure, à hauteur de 16 %, comme l'illustre le décrochage de la courbe du graphique n°4. En euros constants, les crédits connaissent une forte diminution en valeur de près d'1/6ème de leur montant. À titre de contextualisation, les crédits affectés aux sciences du vivant représentent entre 2015 et 2020 de 0,12 % à 0,10 % du PIB<sup>11</sup>, marquant une diminution linéaire quasi constante (cf. annexe 2).

---

<sup>11</sup> Données Insee, comptes nationaux, en Md€ constants base 2014.

**Graphique n° 4 : crédits en sciences du vivant<sup>12</sup> de 2015 à 2020 en M€ courants et en M€ constants en base 100 en 2015**



Source : Cour des comptes d'après les jaunes budgétaires annexés de 2015 à 2020, « Rapports sur les politiques nationales de recherche et de formations supérieures »

Au contraire de cette tendance, les dotations budgétaires allouées à l'infectiologie par les opérateurs de recherche ont évolué à la hausse. La croissance a été de 15 % entre 2015 et 2020, passant de 251 M€ à 287 M€.

**Tableau n° 2 : dotations budgétaires des organismes de recherche**

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Dotation budgétaire (M€)	251	269	273	278	265	287

Source : Cour des comptes d'après les données des organismes

Les crédits budgétaires attribués par les 45 universités<sup>13</sup> qui ont répondu au questionnaire de la Cour ont, quant à eux, évolué de 20 %, passant de 19 M à 24 M€ (cf. annexe 2).

<sup>12</sup> Bien qu'évoquées dans les graphiques et commentaires à titre informatif, les sciences vétérinaires et l'agriculture, qui entrent également, mais de manière plus marginale, dans la catégorie des dépenses budgétaires liées aux sciences du vivant, n'y sont pas plus comptabilisées. L'évolution des seuls crédits budgétaires de la MIREs retenus est donc celle des sciences dites « du vivant » incluant la « santé » et les « sciences biologiques ». Méthodologiquement, ces données budgétaires n'intègrent pas les montants des programmes d'investissement d'avenir (PIA), les crédits des MERRI et du PHRC, ceux issus des collectivités locales ou encore des appels à projets européens.

<sup>13</sup> 45 sur les 68 universités interrogées ont répondu partiellement ou totalement au questionnaire.

## 2 - Comparaisons internationales

Pour se faire une opinion sur l'évolution en France des crédits publics destinés à la recherche en santé et en sciences biologiques, et, dans cet ensemble, vers le sous-ensemble de l'infectiologie, il est utile d'observer les tendances dans d'autres pays confrontés aux même enjeux.

### a) États-Unis : une forte croissance

L'échelle américaine n'est pas l'échelle française mais cela ne disqualifie pas toute comparaison en matière de tendance. Les États-Unis financent la recherche en sciences du vivant et de la santé au sein du *National Institute of Health* (NIH)<sup>14</sup>. Les données de l'*American Association of Advancement of science* (Association américaine pour l'avancement des sciences) montrent la croissance du budget du NIH depuis 2010, avec depuis 2013 une priorité supérieure à celle accordée à la NASA (cf. annexe 3).

À l'intérieur du NIH, la croissance du budget du NIAID (*National Institute of Allergy and infectious diseases*), en charge de la recherche sur les maladies infectieuses, a été particulièrement forte entre 2013 et 2018 : + 25 %. Le NIH n'est pas le seul acteur engagé dans la recherche en biologie et santé, car l'écosystème de recherche s'appuie également sur le réseau des 12 centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC), la *Food and Drug administration*<sup>15</sup> et l'Agence BARDA<sup>16</sup>. À ces trois structures<sup>17</sup> s'ajoute le concours de la NSF, des universités, des ministères de la défense et de l'agriculture et celui d'USAID<sup>18</sup>.

À titre de comparaison, l'institut du NIH en charge de l'infectiologie, le NIAID, est le second institut en poids financier après celui contre le cancer et est doté d'un budget de près de 6 Md\$. Son budget a cru entre 2013 et 2018 de près de 20 %, passant de 4,8 Md\$ à près de 5,5 Md\$. Les montants demandés par le gouvernement américain pour l'année 2022 s'établissent à 6,3 Md\$.

---

<sup>14</sup> *National Institute of Health*, réseau des 27 instituts nationaux thématiques consacrés aux sciences du vivant et de la santé, dont les 5 plus grands instituts se partagent 50 % de la dotation annuelle du NIH, dotation qui est de 40 Md\$ en 2020-2021.

<sup>15</sup> Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments.

<sup>16</sup> *Biomedical Advanced Research and Development Authority* : Agence fédérale américaine chargée de développer les contre-mesures médicales dont les États-Unis estiment avoir besoin et créée par le PAHPA (*Pandemic and All-Hazards Preparedness Act* / loi sur la préparation aux pandémies et à tous les risques) du 19 décembre 2006.

<sup>17</sup> La FDA, les CDC et la BARDA font partie, à l'instar du NIH, du département de la Santé et des services sociaux des États-Unis.

<sup>18</sup> *United States Agency for International Development*. En septembre 2020, USAID a lancé *Stop Spillover* qui a pris la suite de PREDICT (programme de recherche épidémiologique lancé en 2009). Il s'agit d'un financement de 100 M\$ pour travailler sur la prévention des zoonoses. Les thématiques rejoignent celles du réseau Prezode de prévention des zoonoses qui est animé par la France.

*b) Allemagne : une croissance continue*

Dans un contexte favorisé par la mise en place d'un pacte pour la recherche et l'innovation visant à atteindre les 3 % de PIB consacrés à la recherche et au développement (DIRD, dépense intérieure pour la recherche et développement), l'Allemagne, qui a atteint ce taux dès 2016, a mis l'accent sur les sciences biologiques et médicales en accroissant les financements publics de ces disciplines, qu'il s'agisse des dotations aux différents centres de recherche biomédicale<sup>19</sup> ou des financements sur projet accordés par la *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (DFG), l'Agence générale allemande de financement des appels à projets pour la recherche. Ainsi, les six centres de recherche biomédicale ont vu leurs crédits croître significativement, comme l'illustre le tableau ci-après, et ceux du DZIF (maladies infectieuses).

**Tableau n° 3 : dotations budgétaires accordées aux principaux centres allemands de recherche biomédicale (en €)**

Centres de Recherche	2015	2016	2017	2018	2019	Variation (%)
Sur le diabète	30,2	31,1	33,2		35	+ 16,6
Translationnelle sur le cancer				29,6	29,1	
Sur les maladies cardiovasculaires	30,4	39,9	44,1	43,2	43,3	+ 43
Sur les maladies pulmonaires		21,7	23,9	27,1	27,5	+ 28,5
Sur les maladies infectieuses (DZIF)	32,1	39,5	41,5	40,7	44,3	+ 38
Sur les maladies neurodégénératives	74,7	79,9	99,9	103,7		+ 37,8

Source : Ambassade de France à Berlin, rapports d'activité disponibles des différents centres entre 2015 et 2019 ; NB : cases vides = données non disponibles

Quant au montant accordé par la DFG aux sciences du vivant et à la médecine, il est le premier secteur soutenu, à hauteur de 35 %. Il est de l'ordre de 1,16 Md€ en 2019, en croissance de 16 % par rapport à 2016 (cf. annexe 3). Ces chiffres convergent avec l'analyse du Conseil d'analyse

<sup>19</sup> *Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung* : ces six centres mettent en réseau des sites de recherche de pointe dans un domaine donné de la recherche médicale, universitaires ou extra-universitaires. Ils ont pour objets de recherche respectifs le diabète, les maladies cardio-vasculaires, le cancer, les maladies pulmonaires, les maladies infectieuses et les maladies neurodégénératives.

économique<sup>20</sup>, selon lequel les moyens accordés à la recherche en biologie santé en Allemagne sont en hausse de 11 % entre 2011 et 2018. Enfin, l'annexe 3 détaille l'effort de financement au Royaume-Uni, également considérable.

Dans un contexte de baisse globale des crédits de biologie santé, les financements de la recherche en infectiologie ont connu une hausse, modérée depuis 2015, bien inférieure à celles observées aux États-Unis, en Allemagne ou au Royaume-Uni. Le niveau des financements a été inégal selon son origine et son objet.

### **C - Des financements par appels à projets en augmentation qui révèlent une forte priorité accordée au VIH**

Le financement par appels à projets de la recherche en infectiologie déclaré par les organismes de recherche connaît une nette progression de 2015 à 2020, passant de 117 M€ à 135 M€, soit une hausse de 15 %. Ce financement est principalement issu de l'Agence nationale de recherche (ANR), de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), des fonds du PIA, des financements des programmes européens et enfin des autres ressources propres (fondations, financements internationaux).

#### **1 - Des financements par l'Agence nationale de recherche (ANR) freinés par le faible taux de sélection**

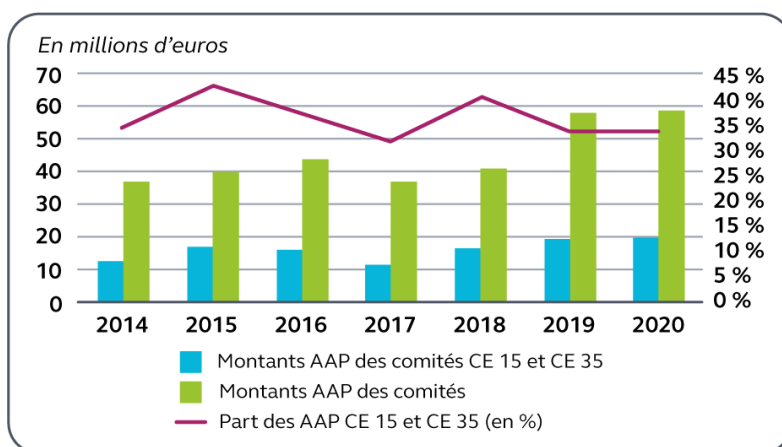
Le montant des appels à projets nationaux alloués par l'ANR à l'infectiologie hors collaborations bilatérales, multilatérales et autres projets s'établit en moyenne à 15,85 M€ par an entre 2014 et 2020, pour un montant moyen par projet de 428 000 €. Il évolue de 11,7 M€ en 2015 à 20 M€ en 2020 (19,5 M€ en 2019 avant la crise sanitaire). La progression des crédits d'appels à projets (AAP) nationaux alloués à l'infectiologie et à la santé-environnement progresse de 56 % sur la période 2014-2020. La proportion en montant des AAP relatifs à l'infectiologie (AAP des comités d'évaluation (CE) 15 et 35) sur l'ensemble des AAP de l'Institut

---

<sup>20</sup> Conseil d'analyse économique, *Innovation pharmaceutique : comment combler le retard français ?*, janvier 2021.

thématique multi-organismes Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie (ITMO-I3M)<sup>21</sup> varie entre 30 % et 40 %<sup>22</sup>, comme l'illustre le graphique n°5.

**Graphique n° 5 : montants des AAP consacrés à l'infectiologie/immunologie/inflammation et à la santé/environnement rapportés aux montants totaux des appels à projets nationaux accordés à l'ITMO-I3M**



Source : Cour des comptes d'après les données 2014-2020 de l'ANR. Les données 2020 ne comprennent pas les montants accordés aux appels à projets propres à la covid 19 ; Comité d'évaluation (CE)15 : immunologie, infectiologie et inflammation ; CE35 : santé-environnement ; environnement, agents pathogènes et maladies infectieuses émergentes et réémergentes, adaptations et résistance aux microbiens

<sup>21</sup> Cet institut est l'un des neuf instituts thématiques de l'alliance pour les sciences de la vie et de la santé, AVIESAN, qui lui a confié la mission de coordination des opérateurs de la recherche dans ses quatre domaines scientifiques pour relever par une approche multidisciplinaire les défis médicaux des maladies infectieuses, inflammatoires et immunitaires. Par une approche multidisciplinaire, son objectif est de créer un continuum entre ces domaines de recherche et de développer une cohérence stratégique pour relever les nombreux défis, tels que l'émergence, la réémergence de maladies infectieuses et la gestion des risques sanitaires.

<sup>22</sup> En 2019 et 2020, l'antibiorésistance constitue une priorité spécifique de l'État avec un budget supplémentaire de 6,5 M€ par an (3,5 M€ pour un appel spécifique franco-allemand et 3 M€ pour une priorité à l'appel à projets générique (AAPG)). En 2021, cette priorité de l'État disparaît du budget d'intervention de l'ANR car un Programme prioritaire de recherche (PPR), doté de 40 M€ et opéré par l'ANR via le programme d'investissements d'avenir, prend le relais.

Si ces montants sont en croissance, le taux de succès des appels à projets reflète un niveau de financement insuffisant. Ce taux de succès a varié de 13 % en 2017 à 15,2 % en 2020 pour le CE15 (+ 17 %) et de 13 % en 2017 à 17,3 % en 2020 pour le CE35 (+ 33 %), bien loin des objectifs de 30 % fixés à l'ANR par la loi de programmation de la recherche 2021-2030. À titre de comparaison, le taux de succès des appels à projets en biologie et santé varie de 12,7 % en 2017 à 16 % en 2020 et le taux de succès global des appels à projets de l'ANR est de l'ordre de 17 % en 2020 et, selon l'ANR, de 23 % en 2021.

Ce faible taux de réussite lors de la présentation d'un projet auprès de l'ANR constitue un frein pour les équipes de recherche, dans la préparation et l'élaboration de candidatures répondant précisément à ces appels à projets, car un taux de 15 % implique qu'ils n'aient qu'une chance sur sept d'obtenir un financement.

## **2 - La priorité donnée au VIH gérée par l'ANRS**

Après l'identification du rétrovirus du sida en 1983-1984 par l'équipe de l'institut Pasteur de Paris (Jean-Claude Chermann, Françoise Barré-Sinoussi, Luc Montagnier) et la déclaration de la lutte contre le sida en 1986 comme grande cause nationale, un programme national de recherche sur le sida (PNRS) a été créé en 1987 par l'Inserm et le CNRS pour recenser les recherches en cours sur le sida, encourager et financer cette thématique de recherche. Il s'est transformé en 1988 en Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS), d'abord sous la forme d'un Groupement d'intérêt public<sup>23</sup> puis, à partir de 2011, sous la forme d'une agence autonome intégrée à l'Inserm. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004, son champ d'action s'est étendu à la recherche sur les hépatites B et C puis, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2020, à la tuberculose, aux infections sexuellement transmissibles (IST) et aux co-infections associées. L'ANRS exerce une double mission de financement de la recherche fondamentale et clinique sur les maladies de son périmètre et de coordination des acteurs impliqués<sup>24</sup>.

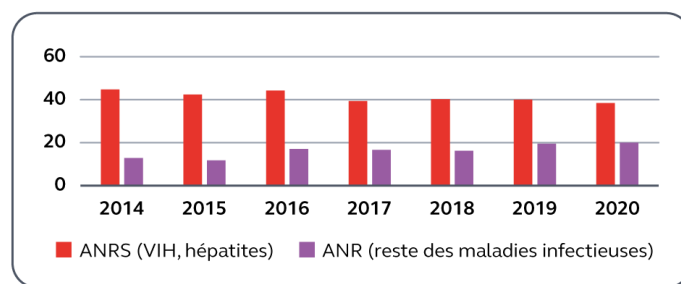
L'existence d'une agence disposant de moyens consacrés à la recherche contre le VIH et les hépatites, la tuberculose et les IST, qui traduit la forte priorité accordée à la lutte contre ces maladies, a créé une recherche en infectiologie à deux vitesses en termes de financement. Les financements accordés à la recherche sur le VIH et les hépatites se sont élevés en moyenne à 41,4 M€ par an sur la période 2014-2020, contre seulement 16,2 M€ en moyenne pour les financements accordés au reste des maladies infectieuses par l'ANR, comme l'illustre le graphique ci-après.

<sup>23</sup> Constitué entre l'État représenté par le ministre chargé de la recherche et le CNRS, l'Inserm et l'institut Pasteur de Paris.

<sup>24</sup> L'ANRS soutient également les sciences humaines et sociales liées à l'infectiologie.

Les chercheurs du domaine du VIH et des hépatites ont bénéficié de 72 % des fonds alloués par les agences de financement françaises à l'infectiologie sur la période 2014-2020, alors qu'ils représentent, selon les travaux de la Cour, 17 % des chercheurs de ce secteur. Cette différence de financement se traduit également dans le taux de succès des projets de recherche, qui s'élève à 45 % pour l'ANRS, soit un taux trois fois<sup>25</sup> supérieur à ceux de l'ANR (cf. annexe 2).

**Graphique n° 6 : comparaison des montants de financement accordés par l'ANRS et l'ANR aux projets de recherche en infectiologie en M€ de 2014 à 2020**



Source : Cour des comptes, d'après les données de l'ANR et de l'ANRS

### 3 - Un secteur bien doté par les Programmes d'investissements d'avenir (PIA)

Parmi les projets d'investissements d'avenir thématiques déployés au cours des trois premières vagues de 2010 à 2017, 171 l'ont été au profit de la biologie et santé pour un montant de 2,085 Md€, ce qui représente plus de 40 % de la dotation des projets thématiques.

Au sein de la dotation allouée à la biologie santé, les maladies infectieuses sont la discipline qui dispose de la plus importante enveloppe, soit près de 18,6 %, alors qu'elle ne représente que 8,5 % des projets. La différence de poids s'explique par les dotations à l'Institut de recherche technologique (IRT) Bioaster, qui totalisent à elles seules 47 % de la dotation des projets en maladies infectieuses mais également par celles de l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée infection. Les maladies infectieuses et la cancérologie figurent parmi les disciplines

<sup>25</sup> Deux fois supérieur si le taux de succès de 23 % de l'ANR en 2021 à ses appels à projets est pris en considération.



médicales les plus représentées dans les projets PIA thématiques, à plus de 20 %. Il convient de noter que ces deux disciplines sont également soutenues par des structures de financement bien établies, l'ANRS, d'une part, pour les maladies infectieuses, et l'Institut national de recherche sur le cancer (INCa), d'autre part, pour le cancer. De même, une classification des PIA par comité thématique d'évaluation relevant de l'ANR, établie en 2019, pointe la forte représentation du comité CE15 « infectiologie-immunologie » en tête de ce classement avec 13 % des projets, au même niveau que la « technologie pour la santé » et la « génétique, génomique et ARN » (cf. annexe 2).

#### **4 - Des financements européens supérieurs au reste du secteur biomédical**

Le programme Horizon 2020, programme de l'Union européenne finançant la recherche et l'innovation pour la période budgétaire 2014-2020, s'articule autour de trois grandes priorités : l'excellence scientifique, la primauté industrielle et les défis de société, dont le défi de société « Santé, changement démographique et bien être ». Le budget d'Horizon 2020 qui a couvert la période 2014-2020 a été de 77 Md€ (Euratom compris).

Dans le défi de société « Santé, changement démographique et bien être »<sup>26</sup>, le budget total alloué à la recherche contre les maladies infectieuses s'est élevé à 2,86 Md€, soit 3,7 % du total du budget Horizon 2020. La France est l'un des pays bénéficiant le plus de ce programme, qu'il s'agisse du nombre de projets retenus (459, en 2<sup>ème</sup> position derrière le Royaume-Uni) ou de montant (234 M€, en 2<sup>ème</sup> position). L'Inserm, l'Institut Pasteur de Paris et le CNRS figurent parmi les premiers bénéficiaires, qu'il s'agisse du nombre de projet ou des montants (cf. annexe 4).

---

<sup>26</sup> La programmation scientifique de ce défi de société vise le financement de projets collaboratifs à l'échelle européenne. La règle minimale prévoit que trois institutions de recherche de trois pays européens ou associés différents collaborent ensemble.

Au sein du programme Horizon 2020 et pour répondre à la première priorité, celle de l'excellence scientifique, le financement de la recherche était également assuré par le Conseil européen de la Recherche (l'ERC<sup>27</sup>). Là encore, le CNRS, l'Inserm et l'Institut Pasteur de Paris ont obtenu au titre des projets de recherche en infectiologie soutenus par l'ERC de très bons résultats. En budget cumulé, ce sont les trois premières institutions de recherche bénéficiaires, suivies par des universités et des instituts de recherche israéliens (pays associé), britanniques et allemands. Le total des projets des institutions de recherche française (31 projets) représente 15 % du nombre de projets ERC dans le domaine des maladies infectieuses. Ce résultat est à comparer avec le résultat français sur l'ensemble de l'enveloppe de l'ERC, qui n'est que de 11 % du nombre de projets ERC (cf. annexe 4).

Toujours dans le sens des indicateurs d'une bonne performance sectorielle française, on notera aussi que la part « infectiologie » dans le portefeuille français des projets soutenus par l'ERC est de 4 %. C'est un point de plus que la moyenne de tous les pays éligibles à l'ERC (3 %). Ces bons résultats expriment la reconnaissance par l'UE de l'importance de la recherche française en infectiologie. S'agissant de l'avenir, le cadre définissant les moyens d'actions européens pour soutenir la recherche en infectiologie est le suivant (cf. annexe 4) :

- le budget d'Horizon Europe (2021-2027), qui succède à Horizon 2020, est doté de 95,5 Md€, ce qui représente une augmentation d'environ 30 % par rapport au programme précédent ;
- en lien avec le programme Horizon Europe, deux partenariats sont actuellement en cours de négociation : *European & Developing Countries Clinical Trials Partnership* (EDCTP<sup>28</sup>) et *Innovative Health Initiative* (IHI). EDCTP soutiendra le développement d'essais cliniques et la capacité de les gérer dans les pays africains en liens avec les maladies infectieuses. IHI est un partenariat public privé entre la Commission européenne et les industriels européens de la Santé. Il permettra de financer des projets de recherche correspondant aux besoins de l'industrie ;

---

<sup>27</sup> L'ERC a été créé en 2007 dans le cadre du 7<sup>ème</sup> programme cadre (2007-2013), prédécesseur du programme H2020. C'est un programme « scientifique blanc » destiné à la recherche exploratoire dont l'unique critère de sélection est l'excellence scientifique. Il vise à améliorer le caractère dynamique, la créativité et l'excellence de la recherche scientifique. Les propositions sont évaluées par les pairs, dans des panels spécialisés.

<sup>28</sup> Désormais élargi au-delà du VIH, du paludisme et de la tuberculose.

- la Commission a proposé le 16 septembre 2021 de doter le pendant européen de l'Agence américaine *BARDA*, *HERA* (*Health Emergency Preparedness and Response Authority* / Autorité européenne de préparation et d'intervention en cas d'urgence sanitaire) afin de mieux répondre aux émergences infectieuses. Les financements d'HERA totaliseraient 6 Md€. Un débat est engagé sur ses moyens financiers et les dispositifs institutionnels.

Les financements de la recherche en infectiologie ont été priorisés sur la recherche sur le sida gérée par l'ANRS. Pour la recherche sur les autres maladies infectieuses, ils ont été limités par un faible taux de sélection de l'ANR. La discipline dans son ensemble a été néanmoins bien dotée par les PIA et les fonds européens.

### **III - Une insuffisante prise en compte des maladies infectieuses émergentes dans les dernières décennies qui a limité la préparation face à des pandémies**

Si les maladies infectieuses ont historiquement été l'une des principales causes de décès de l'humanité, les progrès de l'hygiène, l'assainissement urbain et le développement des antibiotiques et anti-infectieux ont, de la Seconde guerre mondiale jusqu'au tournant des années 1980, principalement cantonné leurs effets aux pays à faible revenu. Selon le Haut conseil de la santé publique<sup>29</sup>, les maladies infectieuses étaient responsables, en 2010, de moins de 1 % des décès dans les pays les plus développés, contre 43 % dans les pays les plus démunis.

Néanmoins, la menace de l'apparition de nouvelles maladies infectieuses est redevenue prégnante sous l'effet de plusieurs facteurs liés à l'activité humaine.

#### **A - *One Health* et gains de fonction : de nouveaux enjeux**

L'accroissement de la population mondiale, ses déplacements, la déforestation, l'étalement urbain mais aussi le changement climatique entraînent un rapprochement de l'homme et de la faune sauvage. Ce

---

<sup>29</sup> Haut conseil de la santé publique, *Les maladies infectieuses émergentes : état de la situation et perspectives*, 2011.

rapprochement constitue un facteur significatif d'émergence de nouvelles maladies d'origines virales ou bactériennes. Selon l'Organisation mondiale de la santé, au moins 75 % des maladies infectieuses affectant les humains sont des zoonoses, c'est-à-dire issues d'un agent pathogène d'origine animale qui a franchi la barrière d'espèces pour atteindre l'homme. De nouvelles approches de recherche visent à mieux prendre en compte ces interactions entre l'homme, l'animal et l'environnement et prévenir les pandémies. Le concept *One Health*, développé à partir des années 2000<sup>30</sup>, promeut une collaboration entre les disciplines de recherche sur la santé humaine, animale, végétale mais aussi sur l'écologie et les sciences humaines et sociales, afin de mieux identifier les facteurs d'émergences des maladies infectieuses et prévenir leur apparition.

Selon le MESRI, cette approche *One Health* (« une seule santé ») avait été prise en compte avant l'émergence du SARS-CoV-2, en étant intégrée au programme prioritaire de recherche sur l'antibiorésistance mis en œuvre par l'Inserm et dans certains appels à projets génériques de l'ANR.

Un rapport officiel de l'Institut de médecine des États-Unis<sup>31</sup> de 1992 regroupe pour la première fois ces menaces de nouvelles infections sous la notion de maladies infectieuses émergentes (MIE), qui peuvent se définir comme des maladies infectieuses nouvelles ou des maladies infectieuses connues dont l'incidence ou les caractéristiques se modifient, dans une région ou une population donnée, correspondant à des réalités variant de quelques cas isolés jusqu'à des phénomènes de très grande ampleur<sup>32</sup>.

À la suite de plusieurs épisodes d'émergences ou de réémergences dans les vingt dernières années (SARS-CoV-1 en 2003, Chikungunya en 2006, grippe H1N1 en 2009, Mers-CoV en 2012, Zika en 2013 et 2015, Ebola en 2014), plusieurs institutions ont préconisé de renforcer les moyens consacrés à ces maladies. Un rapport du Haut Conseil de la santé publique de 2011<sup>33</sup> préconisait ainsi d'élaborer un plan stratégique et générique relatif aux MIE, placé sous la responsabilité d'une coordination interministérielle permanente. La Cour des comptes avait proposé d'inclure ces maladies dans le champ de l'ANRS.<sup>34</sup>

---

<sup>30</sup> Cette approche est formalisée par un accord tripartite de 2010 entre l'Organisation mondiale de la santé, l'Organisation mondiale de la santé animale et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture.

<sup>31</sup> Institute Of Medicine, *Emerging Infections: Microbial Threats to Health in the United States*, 1992.

<sup>32</sup> Définition du Haut conseil de la santé publique.

<sup>33</sup> Haut conseil de la santé publique, *Les maladies infectieuses émergentes : état de la situation et perspectives*, 2011.

<sup>34</sup> Cour des comptes, *La prévention et la prise en charge du VIH*, communication à la Commission des affaires sociales du Sénat, juin 2019.

En dépit de ces alertes, les maladies infectieuses émergentes n'ont pas fait l'objet d'une priorité nationale sous la forme d'une structuration de ce champ de la recherche ou d'un programme de financement *ad hoc*, à l'image de celle qui a été accordée au sida, avec succès, depuis la fin des années 80. Si la recherche française sur les MIE se caractérise par son bon niveau<sup>35</sup>, les financements accordés n'ont pas été suffisants pour structurer une communauté de chercheurs sur ces sujets, leur permettre de mener des recherches de long terme sur les maladies et financer certains équipements indispensables à leurs travaux.

Parmi les nouveaux facteurs de risque épidémique figurent les expériences dites « gains de fonction », menées en laboratoire pour augmenter la résistance d'un agent infectieux. Une réflexion pouvant déboucher sur un corpus de règles internationales semble s'imposer. Une telle démarche, certainement très longue et évolutive, appelle peut-être d'abord la constitution de plusieurs cercles de parties intéressées, avec un noyau de coalition représentatif prenant l'initiative. Il reste à déterminer quel pourrait être le rôle et la place de la France dans une telle démarche. Selon le MESRI, la réflexion sur ce sujet est engagée au niveau du comité national de biosécurité (CNCB) créé en 2015 sous l'autorité de l'Académie des sciences et du Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale qui en assure le secrétariat.

#### **Les expériences de « gains de fonction »**

Depuis plusieurs décennies, les chercheurs tentent de comprendre les mécanismes moléculaires de la virulence des agents infectieux dans le but de concevoir des vaccins et de mettre au point des médicaments nouveaux. Une piste consiste à isoler des mutants ayant perdu la virulence ou au contraire des recombinants plus virulents ou plus contagieux. Ces expériences qui exacerbent la virulence sont appelées « expériences de gains de fonction ». Ces approches ont permis des grands progrès dans le domaine de la connaissance des mécanismes de la pathogénicité des bactéries et des virus. Elles permettent en effet de mieux comprendre la relation entre les gènes et les propriétés des agents pathogènes sur les aspects de transmissibilité, de virulence, du spectre d'hôte, d'antigénicité ou encore de résistance.

<sup>35</sup> Le pays occupe ainsi le 6<sup>ème</sup> rang mondial sur la recherche sur les virus du Chikungunya, Zika, Ebola et les Arbovirus, derrière les États-Unis, le RU, l'Inde mais devant l'Allemagne. En moyenne, les publications originales de la France bénéficient d'une très bonne reconnaissance internationale, avec 23 % de publications classées dans le groupe des 10 % de publications mondiales les plus citées (presque 5 % sont au Top 1 %).

Elles nécessitent toutefois au préalable une analyse bénéfice/risque, c'est-à-dire de leur dangerosité par rapport au bénéfice occasionné par les connaissances potentielles, et de garantir le déroulement de ces expériences dans les conditions de biosécurité requises. En effet, plusieurs expériences ont suscité l'émoi de la communauté scientifique, telle celle menée par des chercheurs américains et néerlandais pour augmenter la contagiosité du virus de la grippe aviaire H5N1, un virus mortel pour l'homme (mortalité de 60 %) mais très peu contagieux, qui a conduit à l'instauration d'un moratoire de trois ans sur les gains de fonction entre 2014 et 2017 aux États-Unis. En outre, des accidents peuvent se produire. Le virus de la variole s'est ainsi échappé trois fois de laboratoires en Angleterre entre 1960 et 1980, provoquant 80 cas et 3 décès. L'hypothèse selon laquelle le SARS-CoV-2 serait issu d'un accident de laboratoire fait partie des pistes étudiées aujourd'hui par les scientifiques.

Au niveau national, en France, le Conseil national consultatif pour la biosécurité peut être saisi par le MESRI ou les opérateurs de recherche dès qu'il y a une suspicion, dans une demande de financement par un laboratoire, d'une expérience qui serait potentiellement dangereuse. L'utilisation de certains équipements de haute sécurité (laboratoires de type P4) est aussi subordonnée au respect de certaines règles de sécurité.

## **B - Une absence de financements dans la durée**

Afin de mieux préparer la recherche en amont et de coordonner la réponse des acteurs de la recherche française en cas de crise épidémique, l'Inserm a, en 2013, créé le consortium REACTing. Coordonné par l'Institut ITMO-I3M sous l'égide d'AVIESAN, le consortium est une structure créée en vue de préparer et coordonner la recherche lors de crises sanitaires. Toutefois, en dépit d'un rôle notable lors de l'épidémie d'Ébola et d'autres émergences, l'action du consortium a été limitée par son absence de moyens spécifiques permettant de structurer sur le long terme la communauté de chercheurs, qui auraient notamment permis des financements de projets en dehors des périodes de crises. Il n'a ainsi disposé que d'un budget de fonctionnement récurrent de 0,5 M€ par an dans la dotation globale attribuée à l'Inserm<sup>36</sup>.

<sup>36</sup> Des moyens supplémentaires ont cependant été alloués pour la recherche sur la crise Ebola, à hauteur de 11,38 M€. Cette enveloppe a été abondée en 2019 de 0,5 M€ au titre de la nouvelle crise Ebola en République démocratique du Congo et de 0,1 M€ en 2020 au titre du financement du suivi de la prophylaxie post-exposition à Ebola.

La problématique de la résistance aux antibiotiques a également fait l'objet d'une priorité nationale. Une feuille de route nationale a été élaborée en 2016, qui s'est traduite par un accroissement des efforts alloués à cette thématique. En premier lieu, les financements de l'ANR aux projets de recherche portant sur l'antibiorésistance ont augmenté de manière sensible, passant de 2,6 M€ en 2014 à 15,7 M€ en 2019 (cf. tableau n°4). Cette priorité s'est également traduite par le financement de projets franco-allemands et le lancement, en 2020, d'un programme prioritaire de recherche sur l'antibiorésistance d'un montant de 40 M€. Ce dernier a donné lieu à un appel à projets de l'ANR qui a conduit au financement, en mars 2021, de 11 projets parmi les 131 manifestations d'intérêt reçues<sup>37</sup>. Néanmoins, en dehors de l'antibiorésistance, les maladies infectieuses émergentes n'ont pas bénéficié de priorité spécifique de la part des pouvoirs publics. Sur la période de 2014 à 2019, les financements de l'ANR accordés aux MIE sont restés compris entre 5,1 M€ et 7,8 M€ par an (cf. tableau n°4), un niveau faible par rapport aux moyens alloués par l'ANRS aux VIH et aux hépatites (41 M€).

**Tableau n° 4 : montants alloués (M€) et nombre de projets financés de 2014 à 2019 en MIE hors antibiorésistance et à l'antibiorésistance**

MIE		2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Hors antibiorésistance</b>	Montants	5,1	4,9	5,7	3,9	6,5	7,8
	Projets	12	11	13	9	14	17
<b>Antibiorésistance</b>	Montants	2,6	4,9	8,3	6,7	8,8	15,7
	Projets	10	11	21	15	25	39

Source : Cour des comptes d'après les données de l'ANR

Les moyens accordés aux différentes maladies infectieuses émergentes l'ont principalement été au moment de leur apparition, sans qu'ils soient par la suite maintenus dans la durée, en raison d'une absence de priorité dans le temps. À titre d'exemple, quatre financements de projets ont été accordés par l'ANR pour la recherche sur le virus Ebola entre 2014 et 2015, aux lendemains de la résurgence de l'épidémie en Afrique, alors qu'un seul projet a par la suite été financé entre 2016 et 2019. En 2019, aucun des cinq projets proposés par les chercheurs sur Ebola n'a été financé. Cette absence de soutien dans la durée des appels à projets ne permet pas aux équipes mobilisées de faire fructifier leurs travaux, compte

<sup>37</sup> Enfin, une notification complémentaire de subvention pour charges de services public de 2,5 M€ pour dix ans a été allouée par le MESRI à l'Inserm en gestion 2018, au titre de l'animation du réseau de chercheurs sur l'antibiorésistance (animation, colloque, projets de recherche).

tenu de la faiblesse des dotations récurrentes des organismes de recherche aux laboratoires<sup>38</sup>.

Pour les coronavirus, seuls deux financements ont été accordés par l'ANR à des projets entre 2014 et 2019. La conjonction de la rareté et de la cyclicité des financements a pu freiner la structuration d'une communauté de chercheurs travaillant sur cette famille de virus. À la veille de la crise du SARS-CoV-2, seules deux équipes françaises travaillaient sur les coronavirus<sup>39</sup>. Sur la période 2017-2019, la France se situait au 9<sup>ème</sup> rang mondial en nombre de publications sur ces virus. La faible différence avec la plupart des autres pays laisse néanmoins penser que ces derniers n'ont pas davantage soutenu ce champ de recherche. Cette cyclicité des moyens accordés aux MIE concerne également les financements de l'UE. En dépit d'alertes de la communauté européenne de chercheurs sur la nécessité de disposer de financements de long terme sur les MIE<sup>40</sup>, plusieurs projets financés par des fonds européens ont été stoppés avant leur aboutissement, tels le programme Zikalliance, qui visait à étudier les effets à moyen terme du virus Zika sur les nouveau-nés, ou le projet Silver, qui avait pour objectif de constituer une panoplie d'antiviraux contre plusieurs familles de virus émergents (cf. annexe 5).

## C - Le financement problématique des infrastructures

L'absence de priorité accordée aux émergences n'a pas non plus permis à la recherche française de se doter de toutes les infrastructures nécessaires pour rester à la pointe de la recherche sur ces maladies. L'État a beaucoup investi, à travers le premier PIA, dans des équipements d'envergure pour la recherche en biologie-santé, en particulier à travers les actions Infrastructures nationales de recherche en Biologie Santé (INBS), les Equipex et Cohortes. La France dispose ainsi de plusieurs équipements de grande qualité pour l'étude des maladies infectieuses émergentes. Le laboratoire P4<sup>41</sup> à Lyon, géré par l'Inserm, permet aux scientifiques de manipuler les virus les plus dangereux. C'est dans ce laboratoire que l'unité

---

<sup>38</sup> Environ 35 000 € annuels par équipe pour l'Inserm, par exemple.

<sup>39</sup> L'équipe d'Aix Marseille Université et l'équipe de l'Institut Pasteur de Lille. Une unité de l'INRAE avait travaillé sur les coronavirus chez les animaux dans les années 1990 mais a été fermée dans les années 2000.

<sup>40</sup> M. Johan Neyts (Université de Louvain), M. Patrick Chaltin (Université de Louvain), M. Eric J. Snijder (Centre médical de Leiden), M. Bruno Canard (Aix-Marseille Université), *Antiviral drugs: a vital component of a European first response to emerging RNA virus infections*, 2015 et 2016.

<sup>41</sup> Les laboratoires P4 sont les seuls habilités à manipuler les agents pathogènes de classe 4, caractérisés par leur haute dangerosité (taux de mortalité très élevé en cas d'infection), l'absence de vaccin protecteur, l'absence de traitement médical efficace et la transmission possible par aérosols.



mixte Institut Pasteur de Paris/CNRS/Inserm Biologie des infections virales émergentes a, la première, identifié, en mars 2014, la souche du virus Ebola responsable de l'épidémie en Afrique de l'Ouest (cf. l'annexe 6 pour d'autres exemples).

Il n'existe toutefois pas en France de mécanisme de financement pérenne des infrastructures de recherche en Biologie Santé, contrairement à d'autres pays<sup>42</sup>. La création en 2007 du groupement d'intérêt scientifique Infrastructures en Biologie Santé et Économie (GIS IBiSA) avait vocation à remplir ce rôle. Son budget a néanmoins chuté de 15 M€ en 2008 à 2,5 M€ en 2021. La forte dépendance aux financements du PIA d'infrastructures correspondant à des besoins pérennes pose la question du financement de leur entretien, qui nécessite de nouveaux fonds du PIA pour continuer à fonctionner.

L'absence de dispositif spécifique de financement des infrastructures rend le système de financement parfois moins réactif aux besoins évolutifs de la science, les financements étant alors dépendants du calendrier et des priorités du PIA. La recherche en infectiologie a ainsi été bouleversée par les progrès en matière d'imagerie, en particulier avec l'apparition des cryo-microscopes électroniques. Ces instruments constituent une révolution technologique. Si la France a été l'un des premiers pays à s'en doter en 2013<sup>43</sup>, elle ne disposait, début 2020, que de quatre cryo-microscopes<sup>44</sup>. À titre de comparaison, les universités et centres de recherche allemands en possédaient 39 en 2020<sup>45</sup>, dont quatre pour la seule université de Heidelberg ou celle de Berlin ou encore cinq pour l'université d'Hambourg ou l'Institut Max-Planck, soit autant, voire plus, pour chaque université que l'ensemble de la communauté française. Ces microscopes étaient au nombre d'une vingtaine au Royaume-Uni.

L'annexe n° 6 revient sur les difficultés expliquant le retard de la France à se doter de cryo-microscopes électroniques qui aura affaibli la contribution des chercheurs français à l'identification de la structure du nouveau virus.

---

<sup>42</sup> Les agences de financement de la recherche allemandes et suisses, la DFG (*Deutsche Forschungsgemeinschaft* / Fondation allemande pour la recherche) et le FNS (fonds national suisse), ont une ligne récurrente pour ces investissements en infrastructures.

<sup>43</sup> Le cryo-EM TITAN Krios de FRISBI à l'Institut de recherche biologique cellulaire et moléculaire de Strasbourg, acquis fin 2013, a été le premier installé en France et est parmi les tout premiers en Europe.

<sup>44</sup> Les quatre institutions possédant un cryo-microscope sont, outre l'Institut de recherche biologique cellulaire et moléculaire de Strasbourg, l'Institut Pasteur depuis 2017, le synchrotron européen de Grenoble depuis 2017 et le Service de santé des armées depuis 2017.

<sup>45</sup> Selon l'ambassade de France en Allemagne.

---

**CONCLUSION**

---

*La recherche en infectiologie est une recherche de qualité, impliquant de nombreux acteurs, dont les financements en hausse globale modérée ont insuffisamment pris en compte dans la durée les maladies émergentes et leurs besoins d'infrastructures pour lui permettre de faire face aux nouveaux enjeux.*

---

## **Chapitre II**

# **La recherche en infectiologie entre défaut de pilotage et complexité administrative**

### **I - Une insuffisance du pilotage et de la coordination des acteurs révélée par la crise sanitaire**

#### **A - Un pilotage et une coordination des acteurs par l'alliance AVIESAN qui se sont essouffés**

La recherche en infectiologie est une composante de la recherche en sciences de la vie et en santé, pour laquelle il n'existe pas de stratégie nationale concertée entre les ministères chargés de la recherche et de la santé, comme l'a déjà relevé la Cour<sup>46</sup>. L'accumulation de plans thématiques ces dernières années (plan maladies neurodégénératives, plan France Médecine génomique, plan antibiorésistance, par exemple) répondent davantage à une logique de réaction à des problèmes émergents de santé qu'à une stratégie globale fixant des objectifs aux différents champs de ce secteur de recherche.

---

<sup>46</sup> Cour des comptes, *Le rôle des CHU dans l'enseignement supérieur et la recherche médicale*, communication à la commission des affaires sociales du Sénat, décembre 2017 ; Cour des comptes, *Le financement de la recherche publique dans la lutte contre la pandémie de covid 19*, Audit flash, juillet 2021.

À cette absence de pilotage stratégique des ministères s'ajoute un manque de coordination. Le paysage de la recherche en infectiologie, compte tenu de son caractère interdisciplinaire, est caractérisé par la multiplication des acteurs de recherche (cf. *supra*), qu'il s'agisse des opérateurs de recherche, des financeurs ou des hôpitaux.

Afin de résoudre ce constat formulé de longue date, un rapport confié au directeur des *National Institutes of Health* des États-Unis avait proposé en 2008 de créer un Institut unique chargé du pilotage et du financement de la recherche en santé<sup>47</sup>. Cette proposition a néanmoins été écartée au profit de la création, en 2009, de l'alliance AVIESAN afin de permettre un pilotage conjoint de la recherche de ce secteur par les différents opérateurs impliqués. Ses membres fondateurs sont l'Inserm, le CNRS, le CEA, l'INRAE, l'Inria, l'Institut Pasteur de Paris, l'IRD, la Conférence des présidents des universités (CPU) et la conférence des directeurs généraux de CHU. L'alliance a pour objectifs de mettre en place une stratégie commune entre les acteurs, de coordonner leur programmation scientifique et sa mise en œuvre opérationnelle et d'assurer la représentation de la recherche en santé auprès des partenaires institutionnels, qu'ils soient européens, internationaux ou industriels.

La mise en œuvre de ces objectifs pour la recherche en infectiologie - hors maladies du champ de l'ANRS - se fait au sein de l'Institut thématique multi-organismes Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie (ITMO I3M) : le pilotage de la recherche en infectiologie n'est donc pas unifié, l'existence d'un directeur unique pour l'ANRS et l'ITMO I3M devant toutefois assurer la cohérence entre les deux secteurs.

Les interlocuteurs interrogés par la Cour, tout comme plusieurs rapports d'évaluations<sup>48</sup>, dressent un constat mitigé des résultats de l'alliance AVIESAN et de l'ITMO I3M. Après une dynamique lors de ses premières années d'existence, AVIESAN se serait essouffée, faute notamment de disposer de moyens financiers et d'un soutien suffisant de la part des ministères (le MSS n'est pas membre du bureau exécutif de l'alliance)<sup>49</sup>.

---

<sup>47</sup> Rapport de l'évaluation par l'A.E.R.E.S. de l'Inserm, sous la conduite d'Elias Zerhouni, directeur des instituts américains de la santé (*National Institutes of Health - NIH*), novembre 2008, p. 24 : « Pour ce faire, le comité recommande vivement de créer un Institut national unique pour la recherche dans le domaine des sciences de la vie et de la santé. Cet institut, ne devrait avoir, de préférence, aucune responsabilité de gestion et être dédié au pilotage et au financement de la recherche nationale dans ce domaine pour tous les opérateurs du secteur ».

<sup>48</sup> Par exemple, le rapport d'évaluation de l'Inserm de mai 2021 réalisé par le Hcéres souligne que « Le rôle de l'alliance nationale pour les sciences de la vie et la santé (AVIESAN) n'apparaît pas évident aux yeux du comité, qui suggère aux ministères de le clarifier ».

<sup>49</sup> Selon le questionnaire adressé par la Cour, seuls 18 % des directeurs d'unités en infectiologie estiment que l'ITMO-I3M exerce un rôle de coordination scientifique entre les différentes unités qui travaillent dans ce domaine.

À l'inverse du modèle de l'ANRS (cf. annexe 7), les ITMO d'AVIESAN ne bénéficient pas de moyens pour le financement de la recherche, les appels à projets étant organisés par l'ANR, au sein de laquelle l'ITMO-I3M est représenté et participe à la définition des orientations. L'absence de lien direct entre financement et coordination peut conduire à un moindre impact des actions de coordination par l'ITMO et rendre plus difficile les projets communs entre unités de recherche relevant d'organismes différents.

## **B - Un manque de coordination des forces de recherche dans les pays à faible revenu**

Plusieurs institutions françaises – au premier rang desquelles les Instituts Pasteur, l'IRD, le Cirad, l'Inserm et l'ANRS – disposent d'un réseau de recherche dans les pays à faible revenu sur les maladies infectieuses. Cette présence constitue un atout non négligeable dans l'étude des maladies infectieuses, qui se situent pour la plupart dans ces pays et dont l'étude requiert la collaboration de leurs chercheurs.

Ces différentes institutions ne disposent néanmoins pas de stratégie concertée pour leur recherche sur les maladies dans ces pays. Si AVIESAN a créé, en 2013, une instance de coordination, AVIESAN Sud, qui joue un rôle dans la coordination des maladies tropicales négligées (MTN) et l'action collective pour obtenir des financements, les actions menées de manière collaborative apparaissent limitées. Une analyse des différents programmes soutenus par les institutions françaises en Asie du Sud-Est a été réalisée par AVIESAN en 2016. Elle témoigne du nombre et de l'importance des projets que la France soutenait dans cette région mais aussi des limites de la coordination des forces françaises. Ainsi, l'ANRS, l'IRD, le Cirad et le réseau des Instituts Pasteur menaient 70 projets dans cinq pays de la zone<sup>50</sup>, dont 60 concernaient l'infectiologie. Seuls 11 de ces 70 projets étaient menés en collaboration par au moins deux de ces institutions françaises, soit 16 %. Le tableau ci-après indique le nombre de projets réalisés par chacune de ces institutions et le nombre et la part de projets communs.

---

<sup>50</sup> Thaïlande, Laos, Vietnam, Cambodge, Birmanie.

**Tableau n° 5 : projets de recherche menés par des institutions françaises dans la zone Asie du Sud-Est en 2016**

Institution	Nombre de projets	Nombre de projets réalisés avec au moins une autre institution française	Part des projets réalisés avec au moins une autre institution française
IRD	38	4	10 %
Cirad	8	1	12 %
Réseau des IP	17	7	41 %
ANRS	16	7	44 %

Source : Cour des comptes d'après les données AVIESAN

### **C - Un défaut de pilotage qui a freiné la recherche durant la crise sanitaire**

S'il convient de souligner la très grande réactivité des acteurs de la recherche dès les premiers jours de l'épidémie et l'adaptabilité exceptionnelle dont ont fait preuve les agences et services pour faire face à la crise, la France n'a pas adopté durant les premiers mois de la crise sanitaire une stratégie claire pour la recherche qui identifie des objectifs prioritaires en matière de production de connaissance et d'outils thérapeutiques et alloue les financements nécessaires à l'atteinte de ces objectifs. Les principales actions déployées ont suivi une approche *bottom up*, consistant à faire remonter aux comités mis en place – REACTing, Comité Care, comité vaccin, etc. – et aux diverses agences de financement les projets émanant de la communauté scientifique. Il en est résulté un éparpillement et une dilution des financements, ainsi qu'un manque de coordination des acteurs, résultant en partie des faiblesses de pilotage structurelles évoquées précédemment et que la Cour a déjà souligné dans son audit flash sur les financements accordés à la recherche en temps de crise. Cette absence d'un acteur unique<sup>51</sup> chargé de la définition de priorités, du pilotage des différents acteurs et de la concentration des moyens sur les projets les plus prioritaires a eu plusieurs conséquences.

<sup>51</sup> Pour la recherche à l'international, il convient néanmoins de souligner la mise en place de la *Task force Covid Sud*, pilotée par l'IRD et l'ANRS.

La multiplication des appels à projets a d'abord conduit à un certain saupoudrage des financements, au détriment des projets ambitieux ou considérés comme prioritaires. Ainsi, les montants moyens distribués par l'ANR dans ses deux premiers appels à projets s'élèvent respectivement à 153 000 € et 114 000 € et les montants maximaux à respectivement 200 000 € et 150 000 €. Si ces montants sont adaptés à une partie des projets de recherche, ils ne permettent pas, par exemple, de financer, au-delà de la partie fondamentale, une partie des phases précliniques des projets (telle l'expérimentation animale et l'établissement d'une preuve de concept<sup>52</sup> chez l'homme) ou certaines infrastructures.

Selon le sondage réalisé par la Cour, 66 % des chercheurs en infectiologie qui se sont repositionnés sur le SARS-CoV-2 depuis la crise ont obtenu des financements. Ces derniers sont néanmoins 56 % à estimer que ces financements ont été insuffisants pour que leurs travaux aboutissent, traduisant à la fois l'abondance des appels à projets et leur faible priorisation. Ces montants insuffisamment adaptés au caractère prioritaire ou au coût du projet, conjugués à l'absence de coordination des financeurs pour permettre un relais rapide de financement tout au long de la maturation du projet, ont contraint les porteurs de projets à demander des fonds complémentaires à d'autres guichets. La nécessité de devoir enchaîner les demandes de financement au fur et à mesure de la maturation des projets a ralenti le déroulement de certains travaux de recherche, voire les a compromis, du fait du tarissement des patients à la fin de la première vague, comme en témoignent par exemple les projets de vaccin à ARN messager et de traitement sur la base d'anticorps monoclonaux développés notamment par le CEA (cf. annexe 8 et encadré ci-après).

**Exemple d'un projet de traitement à base d'anticorps  
monoclonaux ralenti par l'éclatement des sources de financement  
et leur absence de coordination**

Une unité mixte CEA-CNRS Université Grenoble Alpes, l'Institut de biologie structurale du CEA, a tenté de développer un traitement contre le SARS-CoV-2 à base d'anticorps monoclonaux thérapeutiques, une piste prometteuse qui, en empêchant la pénétration du virus dans les cellules, peut neutraliser le virus lors de la phase précoce de l'infection.

<sup>52</sup> La preuve de concept, ou démonstration de faisabilité, est une réalisation ayant pour vocation de montrer la faisabilité d'un procédé ou d'une innovation.

L'isolement d'anticorps monoclonaux humains thérapeutiques nécessite un trieur de cellules, dont le financement (environ 400 000 €) n'avait pas été obtenu avant la crise. Il nécessite aussi la mise en place d'une cohorte de patients, des réactifs et du personnel de recherche, soit un coût total de 800 000 €.

En l'absence de guichet unique, l'équipe a déposé, aux mois de mars et avril, plusieurs demandes auprès du CEA, du comité Care, des collectivités locales et de l'université cotutelle du laboratoire pour mener à bien ces recherches.

Les financements ont été accordés sans concertation entre les financeurs et en ordre dispersé, ce qui a ralenti le déploiement du projet, qui aurait pu, selon les chercheurs, être mené à terme en un an, si un financement unique et immédiat de 800 000 € avait été accordé au début de la crise.

Alors que les autorisations ont été accordées en urgence dès le mois d'avril 2020, ce n'est qu'en juillet que l'université de tutelle aura accordé un financement de 45 000 €, ne permettant que de couvrir les frais hospitaliers de la cohorte de patients ; 480 000 € ont été alloués par le CEA en août pour le financement du trieur ainsi que pour le recrutement d'un ingénieur en CDI. Les autres financeurs sollicités n'ont pas donné suite.

Les travaux ont pris un retard important par rapport aux équipes, notamment américaines, qui avaient la même démarche, ce qui, selon les chercheurs, en réduit désormais l'intérêt.

Cette absence de coordination et de régulation des projets a également eu pour conséquence la multiplication des essais cliniques sur des projets nombreux et parfois redondants. L'assouplissement des procédures d'autorisations – en moyenne octroyées en 20 jours au lieu de 207 jours – et la forte mobilisation des chercheurs a permis le démarrage en France de nombreux essais. La plateforme [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), sur laquelle toutes les recherches cliniques mondiales sont accessibles, recense, début mai 2021, 703 essais français sur les 5 589 déclarés. Toutefois, leur absence de coordination a empêché dans les premiers mois de la crise de prioriser les essais considérés comme les plus importants et a conduit à l'impossibilité pour un nombre important d'entre eux d'être menés à leur terme, en asséchant notamment la disponibilité des patients susceptibles de se prêter aux tests. Il en est ainsi des essais financés par la DGOS à travers le PHRC, et qui, parce qu'ils résultent d'une procédure sélective, peuvent être considérés comme les plus prometteurs. Au 13 mars 2021, soit un an après l'annonce du premier confinement, les 83 essais cliniques financés par le PHRC ne représentaient que 12 % des essais cliniques. Seuls 25 % des 83 essais sélectionnés et financés par ce programme ont inclus 50 % des patients prévus et 6 % ont été menés à terme.



**Tableau n° 6 : état d'avancement en mars 2021 des essais cliniques financés par le PHRC**

Types de Projets	Nombre de projets	Part des projets qui ont obtenu une validation réglementaire	Part des projets qui ont inclus 50 % des patients	Part des projets terminés <sup>53</sup>
Vague 1 évalués en avance de phase	11	64 %	36 %	9 %
Vague 2, issus du programme ouvert au fil de l'eau entre mars et avril 2020	45	53 %	24 %	7 %
Vague 2 financés à titre dérogatoire	5	80 %	0 %	0 %
Issus du PHRC interrégional	21	48 %	29 %	5 %
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>55 %</b>	<b>25 %</b>	<b>6 %</b>

Source : Cour des comptes, à partir des données de la DGOS

À la suite du rapport *Essais cliniques en contexte épidémique* du professeur Patrick Rossignol du 7 juin 2020, le Comité *ad hoc* de pilotage national des essais thérapeutiques et autres recherches sur la covid 19 (CAPNET) a été créé en novembre 2020 pour prioriser les essais en leur accordant un label. Ce label fait bénéficier l'essai d'une procédure rapide d'autorisation, et, si nécessaire, d'un financement. C'est ainsi que 50 essais ont été labélisés au 17 juin 2021.

## D - La nouvelle instance de pilotage : l'ANRS-MIE

En réaction à l'actuelle pandémie, les pouvoirs publics ont lancé deux initiatives pour renforcer les moyens consacrés à la recherche sur les maladies infectieuses émergentes. D'une part, une nouvelle agence, l'ANRS-Maladies infectieuses émergentes (ANRS-MIE), a été créée en janvier 2021 par la fusion de REACTing avec l'ANRS. Depuis sa mise en place, elle coordonne un certain nombre d'actions de recherche sur la covid 19, telles que le conseil scientifique du CAPNET et le financement

<sup>53</sup> Essai terminé et production d'un manuscrit répondant à l'objectif principal du projet.

des projets que ce conseil considère prioritaires ou encore la surveillance des variants du SARS-CoV-2. D'autre part, une stratégie d'accélération consacrée aux maladies infectieuses émergentes et aux menaces NRBC, dont le volet recherche<sup>54</sup> prévoit un Programme et équipement prioritaires de recherche (PEPR) d'un montant de 88 M€ confié à la nouvelle agence ANRS-MIE.

### **1 - La nécessité de doter la recherche sur les maladies infectieuses émergentes de moyens pérennes**

La recherche sur les maladies infectieuses émergentes doit faire l'objet d'un soutien financier régulier et suffisant pour permettre aux scientifiques de travailler dans la durée et ainsi accélérer la mise au point de molécules ou de vaccins en cas d'émergences. Le montant du budget futur de l'ANRS-MIE n'a pas encore été décidé. Au stade de la rédaction du présent rapport, ce dernier serait constitué de plusieurs enveloppes<sup>55</sup> :

- la reconduction de la subvention pour charges de service public historiquement allouée à l'ANRS (39,3 M€) et à REACTing (0,5 M€), soit 39,8 M€ ;
- 10 M€ sur crédits de l'Objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM) au titre du PHRC pour financer des essais cliniques, en vertu d'un accord avec le MSS ;
- le PEPR sur les maladies infectieuses confié à l'Agence, pour un montant de 80 M€<sup>56</sup>.

Toutefois, le PEPR ne constitue pas une ressource permanente mais un financement exceptionnel sur trois à cinq ans. Il en résulte que le budget pérenne de l'ANRS-MIE n'évolue que peu par rapport à l'ANRS historique. Afin de garantir un soutien ambitieux dans la durée à la recherche sur les maladies infectieuses émergentes sans préjudice de la recherche sur les disciplines historiques de l'ANRS, il apparaît indispensable de trouver une solution de financement pérenne au profit de l'ANRS-MIE, lorsque les financements du PEPR se seront taris. Une partie

---

<sup>54</sup> La stratégie comprend cinq volets : recherche, innovation, développement des capacités de production des contre-mesures, organisationnel de prévention et de gestion de crise et formation.

<sup>55</sup> En dehors des ressources propres et des enveloppes allouées à l'agence pour les actions liées au virus de la covid 19, qui s'élèvent, en 2021, à 80 M€, pour financer notamment les projets labellisés « priorité nationale de recherche » par le CAPNET.

<sup>56</sup> Dont 8 M€ consacrés à la prématuration.

de ce budget pourrait être consacrée au financement de la recherche translationnelle, afin d'améliorer le financement des preuves de concept chez l'homme, notamment pour les projets de vaccins. Un budget d'urgence mobilisable en cas d'émergences apparaît également nécessaire pour allouer des fonds rapidement à des projets en France ou à l'étranger<sup>57</sup>.

## **2 - Un champ d'action à élargir à l'ensemble des maladies infectieuses et à la coordination des projets à l'international**

Le périmètre de l'ANRS-MIE s'étend aux maladies historiquement prises en charge par l'ANRS (VIH, hépatite, MST, tuberculose) et, désormais, aux maladies infectieuses émergentes. Ces dernières ne sont pas explicitement définies, mais en sont exclues des maladies telles que le paludisme, la malaria, les maladies parasitaires ou encore la résistance aux antibiotiques. Il n'existe toutefois pas d'arguments en faveur de l'exclusion de ces maladies infectieuses du champ de la nouvelle agence. Des chercheurs travaillant sur les maladies infectieuses sont susceptibles de travailler à la fois sur des maladies considérées comme émergentes et d'autres n'appartenant pas à cette catégorie. Le périmètre actuel maintient également une recherche sur les maladies infectieuses à deux vitesses entre celles qui bénéficieraient d'une agence de financement et de coordination et les autres, qui relèveraient des appels à projets de l'ANR. Au contraire, rassembler au sein d'une même agence de coordination des chercheurs travaillant sur des maladies émergentes et non émergentes favoriserait l'agilité et le partage des connaissances sur les agents pathogènes. Enfin, confier l'ensemble des maladies infectieuses dans le champ d'action de l'ANRS-MIE renforcerait le rôle de celle-ci dans la coordination de la recherche dans les pays à faible revenu.

Ce rôle de coordination des acteurs de recherche français à l'étranger dans le domaine de l'infectiologie (Instituts Pasteur, IRD, Cirad) pourrait à terme être confié à l'ANRS-MIE, compte tenu, d'une part, du manque de coordination des opérateurs français à l'étranger (cf. *supra*) et, d'autre part, des approches *One Health* et « Santé globale » adoptées par la nouvelle agence, qui nécessitent de croiser des recherches portant à la fois sur la santé humaine, la santé animale et l'impact de l'homme sur l'environnement. À ce titre, la stratégie d'accélération sur les maladies infectieuses prévoit la mise en place d'un PEPR « Prézode » d'émergence zoonotique, autour de cette approche *One Health*. Le pilotage de ce plan a

---

<sup>57</sup> D'autant que le PEPR MIE ne prévoit pas de financements pour les pays à faible revenu, à la différence de ce qui existe dans les autres domaines de l'ANRS.

été néanmoins confié à l'IRD, au Cirad et à l'INRAE et son financement à l'ANR, sans que l'ANRS-MIE, pourtant censée être l'agence cheffe de file sur la recherche sur les maladies infectieuses, ne soit associée. Il convient donc de renforcer progressivement le rôle de coordination de l'Agence sur la recherche en infectiologie exercée à l'étranger<sup>58</sup>.

### **3 - Garantir une participation de l'ensemble des acteurs de l'infectiologie au fonctionnement de l'Agence**

Le maintien de l'ANRS-MIE comme agence autonome de l'Inserm a pu susciter les craintes de certains acteurs de la recherche, pour lesquels la création d'un groupement d'intérêt public aurait davantage préservé l'indépendance de l'agence par rapport à l'Inserm.

Toutefois, ce rattachement permet à l'ANRS-MIE de bénéficier des fonctions supports (juridiques, financières, ressources humaines) de l'Inserm. Une telle organisation se retrouve, par exemple, aux États-Unis, où les différentes agences de financement dans le secteur de la santé, dont celle consacrée aux maladies infectieuses, sont rattachées au NIH.

La composition de cette instance devra néanmoins associer l'ensemble des acteurs concernés, qu'il s'agisse des opérateurs de recherche actifs dans le domaine de l'infectiologie ou de représentants des disciplines nécessaires à sa compréhension. Les premières décisions, qui prévoient la représentation des principaux opérateurs de recherche en infectiologie au conseil d'orientation de l'agence, vont dans ce sens<sup>59</sup>.

### **4 - Confier à l'ANRS-MIE un rôle de pilotage de la recherche en cas de crise épidémique**

Afin de remédier aux lacunes constatées, l'ANRS-MIE devrait se voir confier un rôle de pilotage des recherches fondamentale et clinique en situation de crise, en lien étroit avec la future agence de l'innovation en vue d'accélérer le développement de solutions médicamenteuses ou vaccinales

---

<sup>58</sup> À cet égard, le projet AFROSCREEN constitue un exemple à suivre. Sous l'égide de l'AFD, il place l'ANRS en position de coordonner un projet de renforcement du séquençage génomique dans treize pays d'Afrique, à la recherche des variants de la covid 19 et plus tard de nouveaux pathogènes émergents.

<sup>59</sup> Sont membres de droit du conseil d'orientation des représentants du CNRS, du CEA, de l'Institut Pasteur de Paris, de l'INRAE, de l'IRD ainsi qu'un président d'université et un directeur général de CHU.

avec des industriels (cf. *infra*). Ce rôle inclut d'abord l'édiction de priorités de recherche dès le début de la crise et leur traduction en financement de projets et en priorisation des essais cliniques<sup>60</sup>.

La centralisation au sein de l'ANRS-MIE des financements des projets de recherche fondamentale et clinique de crise apparaît aussi essentielle afin d'éviter les saupoudrages. En outre, des financements par appels à projets de taille variable en fonction de la nature et de l'ambition du projet pourraient être mis en place afin d'éviter aux chercheurs de mener de multiples demandes. Les projets à fort potentiel pourraient, par exemple, bénéficier de financements par tranches, avec un suivi régulier effectué par un chef de projet au sein de l'ANRS-MIE afin de leur permettre de passer à une autre étape de maturation, sur le modèle de l'Agence innovation de la défense, qui a développé une expertise de suivi des projets, ou des *contracting specialists* de l'Agence américaine BARDA.

## **II - Une recherche qui souffre d'une complexité administrative et d'un manque d'attractivité**

La recherche en infectiologie, à l'image du reste de la recherche biomédicale, est répartie entre divers organismes de recherche et les universités. Au niveau local, cette multiplication des acteurs a conduit à organiser la recherche au sein d'unités mixtes de recherche (UMR), placées sous la tutelle de plusieurs organismes. Selon le sondage réalisé par la Cour, 87 % des chercheurs en infectiologie sont dans une unité de recherche comportant au moins deux tutelles et 46 % dans une unité comportant au moins trois tutelles. Si ce modèle d'organisation permet une souplesse de collaboration pour des chercheurs provenant de diverses institutions, il pose la question du pilotage conjoint des unités mixtes mais aussi de la gestion des fonctions supports.

En effet, chaque organisme de tutelle dispose de ses propres systèmes d'information et procédures de gestion. Cette diversité impose aux gestionnaires des unités de recherche des charges administratives significatives, dans un contexte où elles sont de plus en plus sollicitées par le développement du financement par appels à projets et la compétition croissante pour les financements internationaux. Ce surcroît de charge se

---

<sup>60</sup> Ce champ piloté par l'Agence inclurait la recherche opérationnelle et les sciences humaines et sociales.

répercute sur l'accompagnement dont bénéficient les chercheurs. Selon le sondage réalisé par la Cour, 81 % des chercheurs en infectiologie déclarent ne pas avoir suffisamment de temps à consacrer à la recherche<sup>61</sup>. Ce problème a été identifié de longue date<sup>62</sup>.

## **A - Des laboratoires en manque de coordination**

La recherche en infectiologie, à l'instar du reste de la recherche française, souffre d'abord d'un manque de pilotage des moyens accordés aux laboratoires, puisqu'à l'exception d'échanges l'année de la création de l'UMR, il n'existe pas de dialogue de gestion commun annuel entre le directeur d'unité et les représentants des tutelles. Les demandes de moyens des unités, par exemple pour un poste d'ingénieur bio-informatique, sont exprimées à chaque tutelle de manière séparée – à la direction régionale de l'Inserm et au référent scientifique du CNRS, par exemple - sans qu'une discussion commune n'ait lieu.

Ce manque de coordination s'explique en partie par l'absence de système d'information partagé et d'interface entre les différents outils, qui réduit l'information consolidée de chacune des tutelles sur l'unité, et notamment des moyens financiers et humains alloués par les cotutelles. L'Inserm n'a, par exemple, pas de vision sur les apports en ressources humaines et en moyens financiers accordés par chacun de ses partenaires de mixité d'une unité. Ces données ne peuvent être obtenues auprès des directeurs d'unités que sur une base purement déclarative.

## **B - Une complexité de gestion des laboratoires qui affecte le travail des chercheurs**

### **1 - Un temps consacré à la recherche affecté par la complexité de gestion**

L'organisation du système de recherches en unités placées sous plusieurs tutelles engendre également une forte complexité administrative pour les gestionnaires, qui se répercute sur le travail des chercheurs, parfois contraints à réaliser eux-mêmes ces tâches administratives.

---

<sup>61</sup> 80 % des chercheurs et 88 % des enseignants chercheurs.

<sup>62</sup> Cf. le rapport *Vers un partenariat renouvelé entre organismes de recherche, universités et grandes écoles* remis par François d'Aubert à la ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche en avril 2008.

En premier lieu, l'utilisation de systèmes d'information différents par les diverses tutelles contraint les gestionnaires à se former et à manipuler un nombre très significatif d'outils informatiques au quotidien pour effectuer des tâches identiques. Les gestionnaires d'une UMR doivent parfois maîtriser jusqu'à plusieurs dizaines de logiciels au quotidien (cf. annexe 9).

La complexité provient, en second lieu, des divergences persistantes des règles et procédures entre organismes, en dépit du rapprochement d'un certain nombre d'entre elles<sup>63</sup>, qui contraint les gestionnaires à appliquer des règles différentes en fonction de l'origine du chercheur. Certaines règles en matière de ressources humaines complexifient également la gestion des unités. Depuis plusieurs années, il n'est plus possible pour un chercheur recruté sur un concours du CNRS de débiter sa carrière dans une unité Inserm et réciproquement. L'existence de statuts de chercheur différents pour chaque organisme et de corps entre les enseignants-chercheurs et les chercheurs constitue un frein à la mobilité professionnelle pour un quart des chercheurs interrogés par la Cour. Surtout, l'application de la loi Sauvadet aux laboratoires de recherche, qui impose de titulariser un agent recruté sur contrat au bout de six ans, constitue une contrainte significative pour la continuité des travaux de recherche, car elle les conduit à ne plus pouvoir, faute de postes statutaires, employer des chercheurs ou des ingénieurs qu'ils ont pourtant formés pendant plusieurs années.

Enfin, la part croissante prise par les appels à projets complexifie aussi la gestion des unités. À la diversité de règles entre les tutelles s'ajoute une diversité de procédures et de règles du côté des financeurs<sup>64</sup>, tandis que le très faible taux de succès des appels à projets de l'ANR ces dernières années contraint les chercheurs à effectuer un nombre important de demandes auprès de plusieurs financeurs pour espérer mener à bien un projet<sup>65</sup>.

Face à ces différentes sources de complexité, un nombre important d'unités n'apparaissent pas dotées des moyens suffisants pour apporter un soutien de qualité aux chercheurs. Les plus petites d'entre elles ne sont parfois dotées que d'un seul gestionnaire pour effectuer toutes les tâches de gestion. Selon le sondage effectué par la Cour, 67 % des chercheurs en infectiologie estiment ne pas être suffisamment accompagnés pour remplir les différentes

---

<sup>63</sup> Des marchés nationaux ont, par exemple, été mis en place concernant le matériel informatique, les consommables scientifiques ou l'accès aux bases de données bibliométriques.

<sup>64</sup> Qu'il s'agisse des formulaires de demandes d'appels à projets, des taux de préciput, ou encore des justificatifs demandés.

<sup>65</sup> 82 % des chercheurs indiquent ainsi effectuer plusieurs demandes de financement pour un même projet.

tâches administratives<sup>66</sup>. Il en résulte que les chercheurs estiment ne consacrer en moyenne que 45 % de leur temps de travail à leur activité de recherche<sup>67</sup>. Il en résulte pour eux un effet de lassitude. Ainsi, selon le questionnaire de la Cour, 88 % des chercheurs en infectiologie n'avaient pas postulé à un financement de l'*European Research Council* (Conseil européen de la recherche), qui attribue les bourses les plus importantes – 2 M€ en moyenne – et les plus prestigieuses<sup>68</sup>.

Le modèle de la délégation globale de gestion (DGG) a été promu, depuis le rapport d'Aubert précité de 2008, comme la solution aux difficultés qu'entraîne la multiplicité des tutelles sur la gestion. La DGG consiste en effet à confier à une seule des tutelles d'une unité mixte de recherche la charge de la gestion d'un certain nombre de fonctions. L'intérêt de la DGG est, pour les gestionnaires, de disposer d'un seul outil de gestion financière et d'un seul interlocuteur.

Cependant, la DGG n'a pas connu l'essor escompté et peu d'unités en sont dotées, en raison d'un manque d'appétence de certains opérateurs de recherche et directeurs d'unités. En outre, elle ne permet pas de résoudre toutes les complexités évoquées (cf. annexe 11). Les directeurs d'unités de recherche en infectiologie interrogés par la Cour ne sont par conséquent que 20 % à citer la mise en place d'une DGG comme piste de simplification de la gestion.

Porté par le MESRI jusqu'en 2019 dans le cadre du projet SI-Labo, l'objectif de mutualisation des systèmes d'information des différents opérateurs de recherche a été abandonné (cf. annexe 9).

Il apparaît nécessaire que le MESRI exerce davantage son rôle de coordination, non seulement pour accélérer la convergence des outils existants mais aussi pour éviter de nouvelles divergences et partager les meilleurs outils. À titre d'exemple, l'Inserm et le CNRS ont chacun développé leur modèle de cahier de laboratoire électronique, de sorte que deux chercheurs d'une même UMR travaillent sur deux outils différents<sup>69</sup>.

---

<sup>66</sup> Avec des variations importantes selon les organismes. 40 % des chercheurs de l'Institut Pasteur de Paris et 36 % des chercheurs du CEA estiment être suffisamment accompagnés, contre 19 % pour les chercheurs de l'Inserm et 13 % des chercheurs du CNRS.

<sup>67</sup> 48 % pour les chercheurs et 34 % pour les enseignants chercheurs.

<sup>68</sup> À noter également une différence, relevée dans le sondage effectué par la Cour auprès des personnels de recherche en infectiologie, entre les organismes, puisque 17 % des chercheurs de l'Inserm avaient postulé à un ERC dans les cinq dernières années contre 6 % au CNRS, 8 % au CEA et 15 % à l'Institut Pasteur. En outre, les chercheurs les plus susceptibles de postuler (23 %) sont ceux ayant une ancienneté comprise entre 10 et 20 ans.

<sup>69</sup> Autre illustration, l'application « Webcontrat » développée par le CNRS permet de grandement simplifier et d'accélérer les transmissions d'information et actes de gestion des contrats de recherche entre le laboratoire de recherche et la délégation régionale.



## **2 - Renforcer l'accompagnement au travail de recherche par une relance de la simplification**

Dans le cadre de la loi de programmation de la recherche (LPR), il est prévu une hausse du taux de succès des appels à projets de l'ANR jusqu'à 30 % en 2030 liée à l'augmentation substantielle des crédits alloués à l'ANR, alors que ce taux était compris entre 12 % et 17 % en infectiologie (23 % en 2021, selon l'ANR) (cf. *supra*). Cette hausse contribuera à diminuer la charge pesant sur les chercheurs en réduisant le nombre de candidatures nécessaires pour obtenir un financement. L'ANR prévoit également une harmonisation des formulaires de demandes de financement avec d'autres agences de financement comme l'ANRS-MIE.

Il apparaît nécessaire d'amplifier ce mouvement de simplification en poursuivant l'harmonisation des procédures et des systèmes d'information entre les opérateurs de recherche. Si la délégation globale de gestion permet de simplifier en partie la gestion, ses limites et le manque d'adhésion qu'elle suscite (cf. *supra*) doivent conduire à trouver des solutions complémentaires.

La première consiste à limiter le nombre de tutelles d'une unité à deux au maximum, comme le suggérait déjà le rapport d'Aubert<sup>70</sup> en 2008. Le questionnaire adressé par la Cour aux chercheurs en infectiologie laisse en effet apparaître que les chercheurs dont l'unité est placée sous trois tutelles ou plus, soit environ la moitié des effectifs, estiment disposer de moins de temps à consacrer à la recherche et être moins bien accompagnés par les services administratifs, comme l'illustre le tableau ci-après. L'existence d'une DGG améliore également le temps de recherche et l'accompagnement des chercheurs.

---

Plusieurs directeurs d'unité ont souligné la simplification que permet une telle application, qui n'a pas été mise en œuvre par l'Inserm. Une harmonisation serait souhaitable, compte tenu du poids des appels à projets dans la vie d'un laboratoire.

<sup>70</sup> François d'Aubert, *Vers un partenariat renouvelé entre les organismes de recherche et les établissements d'enseignement supérieur*, op. cité.

**Tableau n° 7 : impact du nombre de tutelles sur le soutien apporté aux chercheurs en infectiologie**

Nombre de tutelles de l'unité mixte de recherche	1	2	3	4 et plus	Mise en place d'une DGG
Part des chercheurs dans les réponses au questionnaire de la Cour <sup>71</sup>	13 %	39 %	25 %	23 %	35 %
Part des chercheurs qui estiment disposer d'assez de temps à consacrer à la recherche	22 %	23 %	11 %	14 %	25 %
Part des chercheurs estimant être suffisamment accompagnés par les services administratifs	45 %	35 %	23 %	18 %	33 %
Part des chercheurs selon lesquels l'existence de plusieurs tutelles est source de complexité et de charges administratives supplémentaires	/	29 %	42 %	79 %	43 %

*Source : Cour des comptes d'après le questionnaire adressé aux chercheurs en infectiologie*

Une seconde piste consiste à favoriser, à l'échelle d'un site de recherche, la création des services mutualisés de gestion entre plusieurs UMR. Ces services, en mutualisant les ressources de chacune de ces unités, permettraient ensuite une montée en compétence des différentes fonctions et une spécialisation des tâches confiées aux agents (finances, RH, achat, patrimoine, juridique, exécution des contrats). Cette taille critique permettrait aussi la constitution de pôle d'appui sur les enjeux stratégiques, tels l'accompagnement au montage de projets européens ou encore le suivi des agents contractuels, qui représentent, dans le cas de l'Inserm par exemple, un tiers des effectifs. L'Inserm a commencé à déployer ce modèle à Strasbourg, au sein du Centre de recherche en biomédecine de Strasbourg, où une unité de support assure la gestion administrative pour le compte de dix UMR sous tutelles de l'Inserm et de l'Université de Strasbourg. Dans son contrat d'objectifs, le CNRS entend, quant à lui, proposer aux universités volontaires de mettre en place de telles « unités mixtes de support » pour simplifier et améliorer la gestion administrative.

<sup>71</sup> Sur un total de 200 répondants.

La mise en place de telles plateformes mutualisées pourrait être favorisée par le MESRI à travers l'octroi d'un préciput<sup>72</sup> plus important sur les projets de l'ANR portés par les sites qui auraient mis en place une telle mutualisation des compétences de support à la recherche.

Une troisième piste serait de réviser les freins réglementaires pénalisant le travail des chercheurs. Certaines réglementations encadrant la recherche en infectiologie se révèlent particulièrement contraignantes et ralentissent le travail de recherche en période de crise. Selon le sondage réalisé par la Cour, 62 % des chercheurs en infectiologie qui ont travaillé sur le SARS-CoV-2 ont vu leurs travaux se heurter à des contraintes réglementaires.

Les principales difficultés rencontrées par les chercheurs en infectiologie concernent l'encadrement de l'accès aux échantillons cliniques, ainsi que la réglementation sur les micro-organismes et toxines hautement pathogènes (MOT) (cf. annexe 12).

## **C - Un manque d'attractivité du métier de chercheur**

Les chercheurs formant une population particulièrement mobile<sup>73</sup>, la question de l'attractivité de la recherche française revêt une importance particulière pour sa qualité et son rayonnement. La Cour a constaté que la recherche française en infectiologie dispose d'atouts importants. Ainsi, 35 % des chercheurs en infectiologie ont effectué leurs études ou le début de leurs travaux de recherche à l'étranger avant de venir en France. Si la principale explication de leur venue repose avant tout sur des raisons personnelles (67 %), ces chercheurs mentionnent ensuite la qualité de vie (49 %), la renommée de l'établissement ou de l'unité de recherche où ils se situent (47 %) et la sécurité de l'emploi (40 %) comme motifs les ayant conduits à choisir la France.

---

<sup>72</sup> Somme versée aux bénéficiaires hébergeant les équipes réalisant les projets financés par l'ANR.

<sup>73</sup> 28 % des docteurs français en sciences du vivant sont en emploi à l'étranger trois ans après leur thèse. Source : MESRI, *L'état de l'emploi scientifique en France*, 2020.

Néanmoins, la recherche en infectiologie souffre d'un manque d'attractivité illustré par le fait que 56 % des chercheurs interrogés ont déjà envisagé de partir exercer leurs travaux de recherche à l'étranger. Les deux principales raisons citées, de très loin, sont la possibilité d'obtenir davantage de moyens pour leurs travaux (90 %) et d'obtenir une meilleure rémunération (81 %). Concernant le premier facteur, le manque de personnel administratif, technique et scientifique d'accompagnement est une source d'insatisfaction majeure qui se situe au même niveau que l'insuffisance des crédits récurrents (83 à 85 % des réponses au sondage de la Cour) et la trop grande sélectivité des appels à projets.

Concernant le second facteur, 80 % des chercheurs estiment que leur rémunération est insuffisante. Les comparaisons internationales (cf. annexe 13) confirment que les salaires des chercheurs français sont inférieurs à ceux de leurs homologues britanniques et allemands à plusieurs stades de la carrière. La LPR entend apporter des mesures progressives pour revaloriser tant les rémunérations que les moyens pour attirer les meilleurs chercheurs.

Ces éléments constatés à l'occasion du présent rapport relatif à la recherche dans le domaine de l'infectiologie pourraient sans doute être observés dans d'autres domaines de la recherche française.

---

## CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

---

*La crise sanitaire a révélé l'insuffisance de pilotage et de coordination des acteurs de la recherche en infectiologie, la nécessité de la doter de moyens pérennes et d'élargir à l'ensemble des maladies infectieuses en renforçant le rôle de l'ANRS-MIE ainsi que de simplifier la gestion administrative des laboratoires et d'améliorer l'attractivité du métier de chercheurs. Celle-ci est affectée négativement par la stagnation des financements accordés à la recherche, le très fort taux de sélection des appels à projets et la complexité administrative.*

*La Cour formule en ce sens les recommandations suivantes :*

- 1. veiller au caractère pérenne des financements publics consacrés à la recherche sur les maladies infectieuses (MESRI, MSS) ;*
  - 2. assurer priorité et traçabilité aux crédits consacrés aux maladies infectieuses émergentes (MESRI, MSS) ;*
  - 3. élargir progressivement le rôle de l'ANRS-MIE à l'ensemble du spectre des maladies infectieuses, en lui confiant le financement des appels à projets en France comme dans le réseau à l'étranger (MESRI, MSS, MEAE) ;*
  - 4. à partir de la cartographie des forces de recherche françaises en infectiologie présentes à l'étranger, définir une stratégie et des actions commune (ANRS-MIE, MEAE) ;*
  - 5. réformer et renforcer les dispositifs de soutien à la recherche en infectiologie, en particulier par une forte mutualisation des services administratifs, de façon à accroître l'efficacité de la recherche dans les unités mixtes (MESRI, ANR).*
-



# Chapitre III

## Les difficultés du passage de la recherche fondamentale à l'innovation

Dans la recherche en infectiologie, comme dans le reste de la recherche biomédicale française, un continuum allant de la recherche fondamentale jusqu'à l'innovation thérapeutique est nécessaire pour accompagner une idée ou un concept jusqu'à la production d'un médicament.

La qualité d'un écosystème d'innovation nécessite deux prérequis. D'une part, un financement satisfaisant de la recherche publique, afin d'irriguer l'innovation des acteurs privés. Sur ce plan, la baisse des moyens accordés à la recherche publique biomédicale en biologie-santé (cf. *supra*) contribue à affaiblir la diffusion des idées vers l'industrie. D'autre part, la forte présence sur le territoire d'une industrie pharmaceutique et de centres de R&D, sujet de politique industrielle qui dépasse le cadre du présent rapport mais qui sera néanmoins abordé à travers l'écosystème des *start-up* et PME de biotechnologie, en majorité créé par des universitaires et devenu aujourd'hui crucial en matière d'innovation.

Au-delà de la question de ces deux prérequis, le lien entre recherche fondamentale et innovation apparaît peu satisfaisant. Si des progrès récents doivent être soulignés, les performances françaises en matière de transfert de la recherche biomédicale fondamentale vers l'innovation ne sont pas optimales. Selon le Conseil d'analyse économique (CAE)<sup>74</sup>, le nombre de dépôts de brevets de produits pharmaceutiques, de vaccins et de biotechnologies par million d'habitants a baissé en France de respectivement 60 %, 54 % et 42 % entre 2008 et 2016.

---

<sup>74</sup> CAE, *Le Cycle de vie de l'innovation pharmaceutique : le retard français*, n° 053-2021, janvier 2021.

Toujours selon le CAE, la distance entre la France et les pays en tête de l'innovation, la Suisse et le Danemark, s'est accentuée sur cette période. Enfin, selon le classement de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle, INSEAD et Université de Cornell (*Global Innovation Index GII* ou Indice mondial de l'innovation) de 2020<sup>75</sup>, la France se situe ainsi seulement au 26<sup>ème</sup> rang mondial en matière de synergies entre recherche académique et entreprises. Dans le domaine du VIH, où la recherche française présente de bons résultats, un seul traitement<sup>76</sup> a été commercialisé par un acteur français, selon l'association France Biotech.

Plusieurs freins expliquent le passage parfois difficile d'un résultat d'une recherche fondamentale à un médicament accessible au patient. Si ces constats semblent pour la plupart concerner la recherche biomédicale en général au-delà de la recherche en infectiologie, certains, comme l'absence de modèle économique pour les biotechs dans le domaine des maladies infectieuses émergentes, lui sont plus spécifiques.

## **I - La persistance d'un cloisonnement entre recherche fondamentale et recherche clinique**

La collaboration entre la recherche fondamentale et la recherche clinique est indispensable pour mettre en application des idées issues de la recherche fondamentale vers des essais cliniques et la conception d'un produit. En sens inverse, participer à des études cliniques peut nourrir la réflexion des chercheurs fondamentaux. Il existe en France un manque d'interaction entre recherches fondamentale et clinique qui peut fragiliser le continuum de la recherche. L'analyse bibliométrique de la recherche sur le SARS-CoV-2 montre, à titre d'illustration, que les collaborations entre les chercheurs fondamentaux et les chercheurs cliniciens apparaissent moindres que dans des pays comme les États-Unis ou le Royaume-Uni (cf. annexe 14).

---

<sup>75</sup> Il existe depuis 2007 et analyse la situation de 131 pays en 2020 au regard de 80 indicateurs.

<sup>76</sup> Il s'agit de l'antiviral développé par Sanofi issu d'une combinaison de « Efavirenz + Emtricitabine + Tenofovir Disoproxil ». La grande majorité des traitements antiviraux contre le VIH commercialisés en France ont été développés par des grands groupes américains, tels que Gilead, Bristol-Myers Squibb et Viiv Healthcare.



Ces cloisonnements peuvent s'expliquer par plusieurs raisons. Au niveau du pilotage, tout d'abord, la concertation entre les ministères chargés respectivement de la santé et de l'enseignement supérieur et de la recherche sur les priorités de la recherche demeure quasi inexistante, comme la Cour a pu le détailler dans son rapport de 2018 sur le rôle des CHU dans l'enseignement supérieur et la recherche médicale<sup>77</sup>. Cette absence de stratégie commune entraîne un cloisonnement du financement de la recherche fondamentale et de la recherche clinique. La première est assurée principalement *via* les subventions pour charges de service public des organismes de recherche et des universités et les appels à projets de l'ANR dans le cadre des crédits de la Mission interministérielle Recherche et Enseignement supérieur (MIREES). La recherche clinique, conduite dans les établissements de santé, bénéficie quant à elle des crédits de l'assurance maladie, sous la forme des crédits du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC)<sup>78</sup>. Ce cloisonnement, outre qu'il ne permet pas d'assurer un continuum de financement pour un même projet, conduit à ce que certains segments de la recherche ne soient pas financés ou le soient pour une faible part, et notamment des projets de recherche dit « translationnels », consistant à apporter la preuve de concept chez l'homme d'une idée de recherche fondamentale, pour lui permettre d'accélérer son passage vers les essais cliniques ou son transfert vers l'industrie.

L'exemple des vaccins est à ce titre éclairant. Alors que leur développement nécessite une phase préclinique pour apporter une preuve de concept de leur immunogénicité (c'est-à-dire de leur pouvoir de provoquer une réaction immunitaire), cette phase, qui présente un coût d'environ 3 M€ à 5 M€, n'est éligible ni aux financements ANR ni à ceux du PHRC (voir l'annexe 14 pour plus de détails).

Les dispositifs récemment mis en place pour mieux financer cette recherche translationnelle, qu'il s'agisse des enveloppes de prématuration des organismes de recherche ou encore du Programme de Recherche Translationnelle en santé (PRT-S) mis en place par l'ANR et la DGOS, ne surmontent pas ces difficultés (cf. annexe 14).

---

<sup>77</sup> Cour des comptes, *Le rôle des CHU dans l'enseignement supérieur et la recherche médicale*, *op. cit.*

<sup>78</sup> En sus des crédits finançant les structures de recherche et la dotation socle MERRI déjà évoqués *supra*.

Un dernier facteur de ce cloisonnement réside dans l'insuffisance des interactions entre chercheurs fondamentaux et cliniciens. La recherche fondamentale apparaît très peu attractive aux yeux des étudiants en médecine, dont peu d'entre eux choisissent la carrière de chercheurs au sein d'un organisme de recherche. L'une des causes se situe dans la faiblesse des rémunérations des chercheurs des organismes de recherche en comparaison avec les carrières hospitalo-universitaires ou hospitalières, l'écart en fin de carrière étant d'environ 30 % entre un PU-PH et un directeur de recherche. Ainsi, la part des candidats admis au concours de l'Inserm ayant une formation de médecin est, sur le temps long, en très forte décroissance.

**Tableau n° 8 : part des admis aux concours de chargé de recherche de l'Inserm ayant une formation de médecin**

	1980	1998	2010	2015	2019
Part des admis aux concours de chargé de recherche de l'Inserm ayant une formation de médecin	25 %	20 %	8 %	3 %	0 %

Source : Cour des comptes d'après les données de l'Inserm

Les outils mis en place par les organismes de recherche et les CHU pour inciter les médecins à consacrer davantage de temps à la recherche se heurtent par ailleurs à des limites (cf. annexe 15).

## II - Un lien entre recherche publique et acteurs privés encore perfectible

Au niveau stratégique, les relations entre les acteurs de la recherche publique et les industriels de la santé sont limités en France par la pluralité des organismes publics et l'absence d'une définition claire des domaines et technologies de la recherche biomédicale considérés comme prioritaires par les pouvoirs publics. Cette absence de priorité rend difficile un alignement entre les stratégies des acteurs publics et celle des acteurs privés. Si l'alliance AVIESAN a joué un rôle lors des premières années de sa création pour fédérer à un niveau stratégique les directeurs des industries pharmaceutiques et les représentants de la recherche publique, l'impulsion politique s'est essoufflée dans les années récentes. Les collaborations entre industriels et laboratoires se font, dès lors, surtout à partir d'initiatives individuelles.

Au niveau opérationnel, de nombreuses réformes ont été menées ces dernières années pour rapprocher le monde de la recherche et les entreprises, à travers notamment la création de structures financées par le PIA, qu'il s'agisse des sociétés d'accélération du transfert de technologie (SATT), des instituts hospitalo-universitaires (IHU), des instituts de recherche technologique (IRT) ou des projets de recherche hospitalo-universitaires (RHU). Ces dispositifs ont sans doute permis une meilleure acculturation du monde de la recherche à l'innovation. Selon le sondage réalisé par la Cour, 45 % des chercheurs en infectiologie avaient déposé un brevet au cours des cinq dernières années. La montée en compétence accrue des organismes de transfert de technologie (SATT, mais aussi Inserm Transfert ou CNRS Innovation) s'illustre également par le fait que 67 % des chercheurs interrogés par la Cour déclarent être satisfaits des services qu'ils leur apportent. Les RHU, déployés à partir de 2015 et non encore évalués, traduisent un réel effort de décloisonnement et sont accueillis très favorablement par les acteurs académiques. Le dispositif Carnot finance des projets collaboratifs entre acteurs académiques et industriels.

Toutefois, les premières évaluations de ces dispositifs sont contrastées. En outre, le transfert d'une idée de la recherche publique vers l'innovation se heurte encore aux délais de négociation de la propriété intellectuelle et au modèle économique adopté par les offices de transfert de technologie. Enfin, le manque de visibilité sur les essais cliniques et les perspectives offertes aux innovations par le régulateur peuvent aussi parfois constituer un frein au passage de la recherche à l'innovation.

### **III - Des sociétés de biotechnologies dynamiques mais qui font face, pour les maladies infectieuses émergentes, à des problématiques de modèle économique**

Dans le secteur biomédical, le renchérissement du coût de développement d'un médicament a déplacé l'innovation des grands groupes vers les sociétés de plus petites tailles. Ces dernières assument les risques de financement jusqu'aux essais de phase 2, les grands groupes pharmaceutiques ne prenant le relais qu'à la fin de cette phase, lorsque le risque d'échec aura été réduit, pour financer la phase 3 d'essais cliniques, la plus coûteuse (plus de 50 % du coût de développement d'une

molécule<sup>79</sup>), ou pour assurer le déploiement commercial d'un médicament. La majorité des vaccins développés avec succès contre la covid 19, déjà mis sur le marché ou à venir, ne sont pas issus des grandes entreprises mais de la recherche académique ou de biotechs (université d'Oxford, Moderna, BioNtech, Curevac, Novavax, Crucell pour Janssen).

Dans ce nouveau contexte, la France connaît aussi une dynamique entrepreneuriale pour les *start-up* et PME de biotechnologie. Selon le dernier rapport de France Biotech, il existe 2 000 sociétés de la *Health Tech*<sup>80</sup> en France en 2019, parmi lesquelles 900 biotechs. La filière a doublé son chiffre d'affaires en cinq ans, passant de 373 M€ en 2014 à 776 M€ en 2019. Aujourd'hui, la France est le deuxième pays européen attirant le plus de capitaux dans le secteur de la *Health Tech*, après le Royaume-Uni. Ces entreprises sont étroitement liées à la recherche académique. La majorité (53 %) d'entre elles ont été créées par des chercheurs, un chiffre qui s'élève à 66 % pour les biotechs<sup>81</sup>.

Cette dynamique se retrouve dans le secteur de l'infectiologie. De 2014 à 2020, 40 chercheurs issus des grands organismes de recherche ont créé une entreprise dans ce domaine.<sup>82</sup> Concernant l'Inserm, alors que quatre *start-up* avaient été créées sur les maladies infectieuses entre 1999 et 2013, 12 l'ont été entre 2014 et 2020. Ces chiffres témoignent d'une progressive acculturation des chercheurs à la création d'entreprises. Cet écosystème est soutenu par Bpifrance, qui a déployé 65 M€ d'aides à 150 projets du secteur biomédical en 2019. L'infectiologie apparaît cependant moins soutenue que son poids dans l'écosystème. Alors que, selon France Biotech, les produits développés en infectiologie représentaient 13 % du secteur biomédical, seuls 6 % des projets soutenus par Bpifrance concernaient cette discipline en 2019.

Toutefois, cet écosystème se heurte à deux obstacles pour emmener les produits dans les derniers stades du développement jusqu'à leur commercialisation.

---

<sup>79</sup> Source : BCG, BpiFrance, Bio UP, France Biotech, *Plan Health Tech : Du vivier aux réussites*, 2021.

<sup>80</sup> Ensemble des sociétés innovantes et *start-up* qui développent de nouveaux produits ou de nouvelles technologies en santé humaine.

<sup>81</sup> Sources : France Biotech, *Rapport Panorama France Health Tech 2020*, 2020.

<sup>82</sup> 12 chercheurs de l'Inserm, 13 du CNRS, 14 de l'Institut Pasteur de Paris et 1 du CEA. Les chiffres pour les universités n'ont pas pu être obtenus.

Le premier concerne les difficultés que rencontrent les biotechs, tous secteurs médicaux confondus, pour trouver des financements au-delà de 20 M€ et financer les dernières phases d'essais cliniques. Selon Bpifrance, le ticket moyen levé par les sociétés de biotechnologie françaises s'élevait en 2020 à 8 M€, contre 25 M€ en Allemagne, 24 M€ en Belgique, 15 M€ en Suisse ou encore 12 M€ au Royaume-Uni, et ce, même si des progrès ont été réalisés en 2020 avec trois levées de fonds supérieures à 60 M€. En conséquence, aucune entreprise française issue des biotechnologies n'est encore parvenue à dépasser durablement 1 Md€ de capitalisation, contre six en Allemagne, cinq au Royaume-Uni ou encore 160 aux États-Unis. Ce manque de capitaux rend plus difficile, à titre d'exemple, le financement d'une phase 3 d'essais cliniques, qui peut coûter jusqu'à 500 M€ et requiert alors l'intervention d'investisseurs prêts à injecter entre 50 à 100 M€ chacun.

La deuxième difficulté est propre au secteur des maladies infectieuses émergentes. La concentration de ces dernières dans les pays à faible revenu diminue l'intérêt économique pour des acteurs privés de développer des médicaments, compte tenu de la taille réduite du marché dans les pays développés. Concernant l'antibiorésistance, l'utilisation des nouveaux antibiotiques dans les années 1980 a fortement réduit la mortalité associée aux maladies infectieuses d'origine bactérienne, conduisant les industriels à délaisser ce secteur. En outre, les nouvelles molécules sont réservées aux traitements de dernier ressort, après que tous les autres antibiotiques ont échoué, afin de ne pas induire trop vite une résistance à la nouvelle entité chimique, ce qui réduit leur utilisation potentielle et donc leur intérêt économique pour des industriels.

Face à ce désintérêt des acteurs industriels, la stimulation de l'innovation dans ces secteurs nécessite la mise en place de nouveaux modes d'intervention publique. Les outils traditionnels de Bpifrance apparaissent en effet insuffisants pour répondre à cette défaillance de marché, bien que la priorité nationale accordée à la lutte contre l'antibiorésistance ait conduit à une augmentation des aides à ce segment (cf. annexe n°17).

### Comparaisons internationales

Deux initiatives ont été mises en place par les États-Unis et l'Union européenne.

Les États-Unis ont créé, dès 2007, une agence spécifique à la gestion des crises épidémiques et à la préparation inter-crisis, la *Biomedical Advanced Research and Development Authority* (BARDA) (cf. annexe 18). Dans les secteurs où elle considère qu'il existe des besoins de vaccins ou de traitements non couverts par les industriels, telles les maladies infectieuses

émérgentes et la résistance aux antibiotiques<sup>83</sup>, cette agence utilise des nouveaux outils de financement public, tels que des aides aux capacités de production industrielle de vaccins, le financement des essais cliniques jusqu'à la phase 3 ou encore des précommandes de médicaments en cas de succès dans les autorisations de mise sur le marché. Ces mécanismes permettent de partager avec les acteurs privés les risques d'échec de développement et de garantir un débouché en cas de succès, mais aussi de constituer des stocks de traitements et de vaccins contre plusieurs maladies en prévision d'une réémergence. Entre 2014 et 2019, la BARDA a financé pour 1,3 Md\$ d'aides publiques<sup>84</sup> pour les maladies infectieuses émergentes. La société Moderna a, par exemple, bénéficié de 125 M€ de l'agence en 2016 pour développer un projet de vaccin contre le virus Zika.

Au niveau européen, le programme Initiative pour les médicaments innovants (IMI - *Innovative Medicines Initiative*) vise également à diminuer le risque associé au développement de médicaments dans certains domaines du secteur biomédical, tels les maladies infectieuses mais aussi le diabète, les maladies cardiovasculaires, la psychiatrie ou le cancer. De 2014 à 2019, ce programme a accordé 530 M€ au secteur des maladies infectieuses (incluant d'autres maladies que les maladies infectieuses émergentes). Toutefois, le dispositif européen présente plusieurs limites par rapport à la BARDA américaine. L'IMI n'est pas une agence dédiée à la préparation et à la gestion des crises épidémiques mais un programme de financement généraliste pour tout le secteur biomédical. Le modèle d'une agence permet, en outre, de disposer d'une plus grande expertise, de mieux accompagner les porteurs de projets au cours de leur développement et offre une réactivité beaucoup plus grande. Ainsi, le programme IMI n'a pas financé de projet de vaccins contre la covid 19 mais uniquement des projets de traitement par repositionnement de molécules, contrairement à la BARDA qui a agi sur tous les niveaux. Les montants accordés aux maladies infectieuses émergentes par l'IMI apparaissent moindres que pour la BARDA, même si le programme IMI ne fournit pas le détail de ce secteur au sein des financements totaux accordés aux maladies infectieuses (530 M€ sur 2014-2019). Enfin, ses modes d'intervention sont beaucoup moins larges que ceux de la BARDA et n'incluent pas, par exemple, les options de préachat en cas d'autorisation de mise sur le marché ou le financement de capacités de production industrielle.

<sup>83</sup> Les autres domaines d'intervention de l'agence sont les menaces NRBC (Nucléaires, Radiologiques, Biologiques, Chimiques) et la grippe.

<sup>84</sup> Source: *Policy Cure Research, Think Tank* américain. [https://s3-ap-southeast-2.amazonaws.com/policy-cures-website-assets/app/uploads/2020/07/22164601/Covid-19-RD-tracker-update1\\_EDITED-FINAL.pdf](https://s3-ap-southeast-2.amazonaws.com/policy-cures-website-assets/app/uploads/2020/07/22164601/Covid-19-RD-tracker-update1_EDITED-FINAL.pdf).

## IV - Favoriser une recherche de rupture en associant acteurs publics et privés

Depuis le début de l'année 2021, dans de nombreux pays à la pointe de la recherche scientifique, de nouvelles structures sont mises en place pour financer un type particulier de recherche, appelée « la recherche de rupture », qui a pour objet la découverte d'inventions susceptibles d'apporter un saut qualitatif majeur par rapport aux progrès apportés par une simple innovation incrémentale<sup>85</sup>.

Trois pays en particulier ont récemment annoncé la mise en place d'agences consacrées spécifiquement à la recherche de rupture (cf. annexe 19) :

- les États-Unis ont programmé la création d'une nouvelle agence au sein du NIH, l'ARPA-H (*Advanced Research Projects Agency for Health*/ Agence des projets de recherche avancée proposés <sup>86</sup>pour la santé). Le budget demandé au Congrès est pour 2022 de 6,5 Md\$ par an sur trois ans ;
- l'Allemagne a décidé en 2018 la création d'une agence d'innovation de rupture à usages civils, dénommée *SPRIND*, dotée de 100 M€ par an (1 Md€ sur dix ans) ;
- le Royaume-Uni a annoncé en 2021 la création de l'Agence ARIA (*Advanced Research and Invention Agency* / Agence pour la recherche et les inventions avancées)<sup>87</sup>, dotée d'un budget de 800 M£ d'ici 2024-2025.

Si les formules sont diverses, des caractéristiques communes apparaissent : critères de choix spécifiques pour les projets financés, n'incluant pas le risque comme critère éliminatoire ; des structures séparées de celle des agences de moyens « classiques » ; une plus large ouverture pour les équipes de recherche éligibles ; des financements conséquents ; en toute hypothèse, l'identification de la lutte contre les maladies infectieuses comme un domaine prioritaire.

---

<sup>85</sup> Source de la définition : *Paris Innovation Review* (université PSL), 15 mars 2011, *Innovation de rupture : comment rechercher l'inimaginable*.

<sup>86</sup> L'agence sera chargée de créer des capacités à haut risque et à haute récompense pour conduire des percées biomédicales qui fourniraient des solutions transformatrices pour les patients.

<sup>87</sup> L'agence financera la recherche à haut risque et à haut rendement.

En France, la création d'une agence de l'innovation a été annoncée en juin 2021. Ses missions, non déterminées à la date du présent rapport, devraient inclure la définition d'une stratégie de moyen terme fixant les domaines ayant un besoin d'innovation en santé et la facilitation des procédures d'innovation jusqu'à la mise sur le marché pour les entreprises innovantes. Dans le champ des maladies infectieuses, son articulation avec l'ANRS-MIE ainsi qu'avec la future structure interne à la Commission HERA doit être précisée, notamment en cas de maladies émergentes.

## **V - L'exemple du retard français sur le développement d'un vaccin contre le SARS-CoV-2**

Au 1<sup>er</sup> juillet 2021, sur 292 vaccins<sup>88</sup> contre la covid 19 en phase de développement préclinique et clinique à travers le monde, 15 sont développés par des acteurs académiques ou industriels français, soit 5 % du total. Parmi les 108 vaccins en phase clinique, soit les plus avancés, cinq sont français. Parmi les six vaccins approuvés par les autorités sanitaires européennes et américaines, aucun n'a été développé par un acteur français au 16 juillet 2021. Bien que présente dans la course aux vaccins, la France souffre d'un retard par rapport à d'autres pays.

Une première explication de ce retard peut être trouvée dans l'aléa inhérent à la recherche scientifique. Le taux d'échec est particulièrement élevé dans la R&D pharmaceutique et les résultats positifs à différents stades de développement ne garantissent pas l'aboutissement d'un projet jusqu'à une mise sur le marché. L'Institut Pasteur de Paris et Sanofi, deux acteurs français, ont été en mesure de mettre en place rapidement leurs projets de candidat vaccin, lesquels ont échoué pour des raisons scientifiques ou industrielles.

La faible taille des sociétés de biotechnologies constitue un second facteur d'explication. Le nombre de sociétés de biotechnologie positionnées sur le développement de vaccins et en mesure, au moment où la crise sanitaire a commencé, de développer rapidement un projet de vaccin sur la covid 19 était limité. À titre d'illustration, Moderna et BioNtech disposaient avant la crise d'une taille et de moyens supérieurs à la plupart de leurs homologues françaises qui pouvaient se positionner sur un vaccin, à l'exception de la biotech franco-autrichienne Valneva, leur permettant de mener rapidement les premières phases de développement de leurs candidats.

---

<sup>88</sup> Organisation mondiale de la santé, *COVID-19 vaccine tracker and landscape (traqueur et paysage du vaccin covid 19)*, données au 16 juillet 2021.



**Tableau n° 9 : comparaison de la taille en 2019 de quelques biotechs  
 qui ont développé des projets de vaccin contre le SARS-CoV-2**

Biotech (2019)	Osivax 89	Ose Immuno- therapeutics 90	Valneva 91	Moderna 92	BioNTech 93
Nationalité	Française	Française	Franco- autrichienne	États-Unis	Allemagne
Employés	20-30	20-40	500	830	1 300
Dépenses de R&D	<3 M€	26 M€	38 M€	496 M\$	201 M€

Source : Cour des comptes d'après les rapports financiers annuels des sociétés

En outre, les sociétés françaises, comme les centres de recherche publique sur les vaccins, ne disposent souvent pas de capacités internes de fabrication de lots de vaccins qui permettraient un développement rapide de la phase clinique, contrairement aux biotechs (Moderna, BioNtech) ou aux acteurs académiques (le Jenner Institute d'Oxford), dont les projets de vaccin ont rapidement abouti (cf. *supra*).

Une dernière raison est le manque de coordination et l'insuffisante prise de risque des pouvoirs publics pour accélérer le développement d'une solution vaccinale française. En l'absence d'une stratégie initiale pour arriver à développer rapidement un vaccin, les acteurs ont agi en ordre dispersé et les financements débloqués se sont révélés peu ambitieux. Contrairement à d'autres pays, comme les États-Unis avec l'opération *Warp Speed* (OWS) (cf. annexe 19), il a d'abord manqué une structure unique en mesure de réunir, dès les premiers jours de la crise, des universitaires, des biotechs et des grands groupes industriels et d'allouer rapidement à plusieurs projets des enveloppes de financement ambitieuses couvrant à la fois les aspects de recherche fondamentale, clinique et industrielle et permettant de résoudre l'absence de programme finançant les recherches translationnelles.

<sup>89</sup> Source : table ronde organisée par la Cour des comptes et l'ARIIS le 1<sup>er</sup> juin 2021 sur la recherche en infectiologie.

<sup>90</sup> Source : rapport financier annuel pour 2019. <https://ose-immuno.com/wp-content/uploads/2020/12/OSE-31.12.2019-URD-VDEF.pdf>

<sup>91</sup> Source : document d'enregistrement universel pour 2019. [https://valneva.com/wp-content/uploads/large-agm-files/VAL2019\\_URD\\_FR\\_VMEL.pdf](https://valneva.com/wp-content/uploads/large-agm-files/VAL2019_URD_FR_VMEL.pdf)

<sup>92</sup> Source : rapport financier annuel pour 2019. <https://www.annualreports.com/Company/moderna-inc>.

<sup>93</sup> Source : rapport financier annuel pour 2019. <https://investors.biontech.de/static-files/5e4133c2-6e8f-4ca4-8a65-ffa97007d9eb>

Le MESRI a procédé à des financements discrétionnaires à travers REACTing et le comité scientifique vaccins<sup>94</sup>, lequel a procédé début mai à l'audition d'une vingtaine de candidats vaccins. À l'issue de ce processus, le comité a accordé le 29 mai des financements à trois projets de vaccins, développés par l'Institut de Recherche Vaccinale (Inserm, l'Université de Paris Est Créteil - UPEC)<sup>95</sup>, le CEA-Leti<sup>96</sup> et l'Institut Pasteur de Lille<sup>97</sup>, afin d'avancer vers une preuve de concept plus avancée. Toutefois, cette démarche du MESRI pour identifier les projets les plus prometteurs a été menée en parallèle à celle de Bpifrance en faveur des biotechs<sup>98</sup>. Cette dissociation entre le financement des projets de recherche académique et celui des biotechs a été source de confusion pour les acteurs et n'a pas permis de mutualiser les projets et de favoriser la collaboration entre industriels et acteurs académiques. Ainsi, Bpifrance allouait en juillet et novembre 2020 deux financements pour les projets de vaccins des biotechs Oseimmunotherapeutics et Osivax que le comité Care<sup>99</sup> n'avait pas retenu pour des financements particuliers.

Surtout, les montants accordés à chaque projet paraissent insuffisants. Le MESRI a attribué 1 M€ à chacun des trois projets identifiés comme prometteurs, une somme trop faible pour notamment financer la production de lots cliniques, qui nécessite autour de 5 M€. Les montants financés accordés par la Bpifrance aux biotechs se sont, quant à eux, élevés à environ 21 M€. Au total, les montants investis par les pouvoirs publics dans le développement de vaccins se sont élevés à 24 M€<sup>100</sup>. Par comparaison, l'Allemagne et le Royaume-Uni ont investi respectivement 1 068 M€ et 361 M€ pour la recherche vaccinale académique et le financement des biotechs, comme la Cour l'a déjà relevé dans son audit flash sur le financement de la recherche face à la pandémie<sup>101</sup>.

---

<sup>94</sup> Comité présidé par une chercheuse de l'Inserm.

<sup>95</sup> Le projet porte sur le développement d'un candidat vaccin basé sur une plateforme protéique déjà utilisée pour des candidats-vaccins contre le VIH et contre le papillomavirus.

<sup>96</sup> Un projet de vectorisation de vaccin ARN.

<sup>97</sup> Le projet est basé sur un bacille de la coqueluche génétiquement modifié et atténué.

<sup>98</sup> Bpifrance a ouvert, le 25 mars 2020, un appel à projets (AAP) PSPC spécial covid, dans le cadre interministériel des Investissements d'Avenir (PIA). L'objectif était d'identifier des biotechs pour financer leurs projets de R&D incluant des essais cliniques de phase 1 ou 2, pour des projets thérapeutiques à visée préventive (vaccins) ou curative.

<sup>99</sup> Cf. note du Comité Care du 21 mai 2020.

<sup>100</sup> À ces 24 M€ accordés à des projets de vaccins peuvent s'ajouter 3 M€ alloués à la plateforme d'essais Covireivac et 2,3 M€ pour des essais vaccinaux académiques comparatifs d'immunogénicité (COVICOMPARE).

<sup>101</sup> Cour des comptes, *Le financement de la recherche publique dans la lutte contre la pandémie de covid 19*, audit flash, juillet 2021.

**Tableau n° 10 : financements accordés en 2020 à des projets de vaccins portés par des acteurs français**

Projet	Montant accordé	Financier	Date du financement
CEA-Leti	1 M€	MESRI	29 mai 2020
Institut Pasteur de Lille	1 M€	MESRI	29 mai 2020
Vaccin Research Institute (VRI)	1 M€	MESRI	29 mai 2020
Osivax	15 M€	Bpifrance	3 juillet 2020
Oseimmunotherapeutics	5,7 M€	Bpifrance	18 novembre 2020
<b>Total</b>	<b>24 M€</b>		

Source : Cour des comptes

#### **Le projet de vaccin de l'Institut de recherche vaccinale (VRI)**

Le VRI est un labex sous tutelle de l'Inserm créé par le PIA en 2011 avec pour objectif d'accélérer le développement de vaccins efficaces contre le VIH/sida et les maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes. Il a mis au point trois plateformes de vaccins contre le VIH et contre les cancers liés à un virus, dont un vaccin contre le VIH qui est depuis 2021 en phase d'essai clinique (un vaccin protéique ciblant les cellules fondamentales du système immunitaire, les cellules dendritiques).

Le VRI a utilisé, dès janvier 2020, l'une de ces plateformes vaccinales pour produire un vaccin contre le SARS-CoV-2. Il s'agit d'un vaccin générique à vocation universelle, qui cible des régions spécifiques du pathogène et partagées par d'autres coronavirus, afin de conférer au vaccin un effet de protection plus large que sur un seul virus, adapté aux mutations.

Le projet de vaccin du VRI fait partie des trois projets sélectionnés par le MESRI le 29 mai qui ont obtenu un budget de 1 M€ chacun. Néanmoins, les porteurs du projet estiment que 7 M€ auraient été nécessaires pour produire les lots cliniques. Contraints par l'absence de financement public pour ces phases de développement, les porteurs de projet ont dû créer une *start-up* afin de bénéficier de financements Bpifrance. Ces derniers ont été obtenus en mai 2021, à hauteur de 31 M€, permettant de lancer la production de lots cliniques. Un délai d'un an se sera écoulé entre ces deux financements.

Des résultats très positifs sur les études précliniques ont été publiés dans la revue Nature en septembre 2021<sup>102</sup>. Les essais cliniques débiteront en 2022.

<sup>102</sup> Nature, *Targeting SARS-CoV-2 receptor-binding domain to cells expressing CD40 improves protection to infection in convalescent macaques*, septembre 2021.

Toutefois, dans le cadre du plan de relance et de l'appel à projets *Capacity Building* lancé février 2021, Bpifrance a mis en place des aides allant au-delà de la R&D et pouvant financer des capacités de production pour les biotechs travaillant sur des traitements/vaccins ciblés sur la covid 19. Ainsi, en 2021, les montants accordés par Bpifrance à la R&D sur les vaccins contre le SARS-CoV-2 se sont élevés à 79,9 M€, en hausse significative par rapport à 2020.

L'outil de préachat de doses, mutualisé au niveau de l'Union européenne, a joué un rôle prépondérant pour accélérer le développement des vaccins. L'Agence BARDA a signé des contrats de précommande entre avril et juillet 2020 avec six industriels pour « dérisquer » les développements des phases 2 et 3 des vaccins et accélérer leur production. Par comparaison, peu préparée institutionnellement, l'UE a réussi à créer en urgence un nouvel outil commun : la conclusion de contrats d'achats anticipés par la Commission avec le fabricant, avant autorisation de mise sur le marché de l'Agence européenne du médicament<sup>103</sup>. Les négociations avec les industriels se sont déroulées en juillet et les premiers contrats ont été signés entre septembre et novembre 2020. Il apparaît important que ce mécanisme soit pérennisé et fasse partie de l'arsenal de moyens mis en place dans la cadre d'une future agence européenne ou nationale.

---

### CONCLUSION

---

*Il apparaît nécessaire, pour permettre à la France de développer l'innovation thérapeutique, d'instaurer un réel continuum depuis la recherche fondamentale en infectiologie, d'améliorer les relations entre la recherche publique et les acteurs privés de la santé, de soutenir les sociétés biotechnologiques par la mise en place de nouveaux modes d'intervention publique et de favoriser l'émergence d'une recherche de rupture à haut risque et haut rendement, à l'instar des États-Unis, de l'Allemagne et du Royaume-Uni.*

---

---

<sup>103</sup> Cet outil a été financé par l'instrument d'aide d'urgence du budget européen, ceci permettant de réserver l'achat ultérieur par les États-membres.

## Conclusion générale

La recherche française en infectiologie bénéficie d'un bon positionnement bibliométrique mondial, malgré un décrochage récent. Si l'apport scientifique majeur de la France à la recherche contre le sida et les hépatites, porté par une organisation fondée sur une agence thématique de pilotage dotée de moyens importants, l'ANRS, a fait rayonner l'infectiologie en France et dans le monde, cette discipline n'a pas bénéficié de cette coordination et de ce soutien pour aborder le virage des maladies infectieuses émergentes. Cette absence d'anticipation et de portage tient notamment à des crédits budgétaires seulement stables, tandis que les crédits consacrés aux sciences biologiques et de santé diminuaient fortement. Dans le même temps, les pays partenaires (États-Unis, Royaume-Uni et Allemagne) investissaient, en pariant sur la recherche et en mobilisant leurs universités et leurs structures de valorisation, des moyens financiers importants et se dotaient de nouveaux instruments technologiques (séquenceurs et cryo-microscopes). À cette absence de pilotage et de moyens à la hauteur des enjeux, s'ajoute un système français cloisonné, dans lequel le lien entre recherche publique et acteurs privés est tenu et où le degré de maturité des sociétés de biotechnologie est encore insuffisant.

Ainsi, malgré des financements rapidement débloqués, un personnel de recherche largement mobilisé et une capacité de la recherche fondamentale à produire de premiers résultats remarquables, les insuffisances structurelles ont été révélées lors de la crise sanitaire (défaut de pilotage stratégique et coordonné de la discipline et des acteurs de la chaîne de valeurs, freins réglementaires, manque d'instruments à la pointe). Pour répondre à l'ambition d'une souveraineté sanitaire retrouvée et afin de bénéficier utilement des dispositions de la LPR, du plan « innovation santé 2030 » et des annonces gouvernementales de financement des MIE, l'ANRS-MIE, créée en janvier 2021, doit être positionnée comme agence de pilotage et de moyens embrassant progressivement l'ensemble des maladies infectieuses et être en capacité de coordonner les actions de recherche en France mais également au niveau international dans le cadre d'une approche « Une seule santé ».



## Liste des abréviations

AAP(G) .....	Appel à projets (générique)
AERES.....	Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur
AID .....	Agence de l'innovation de défense
AME.....	Agence européenne des médicaments
ANRS .....	Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
ANRS-MIE .....	Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales et les maladies infectieuses émergentes
ANSM .....	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS.....	Agence régionale de santé
ARIIS .....	Alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé
AVIESAN .....	Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé
BARDA.....	<i>Biological research and advanced authority</i>
BBSRC.....	<i>Biotechnology and Biological Sciences Research Council</i>
BEIS .....	<i>Department for Business, Energy and Industrial Strategy</i>
BF2I .....	Unité Mixte de Recherche « Biologie fonctionnelle, insectes et interactions », entre l'Institut National des Sciences Appliquées de Lyon et le Département Santé des Plantes et Environnement de l'INRAE
CDI.....	Contrat à durée indéterminée
CEA.....	Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
CEPH .....	Centre d'étude du polymorphisme humain
CEPI.....	<i>Coalition for Epidemic Preparedness Innovations</i> - Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies
CESPA .....	Centre d'épidémiologie et de santé publique des Armées
CHU .....	Centre hospitalier et universitaire
CCI.....	Crédit d'impôt en faveur de l'innovation
CIR.....	Crédit d'impôt en faveur de la recherche
CIRL.....	Centre International de Recherche en Infectiologie : unité mixte de l'Université Lyon 1, de l'Inserm, du CNRS et de l'ENS de Lyon, en partenariat avec VetAgro Sup, l'IP et les Hospices Civils de Lyon.

CPER.....	Contrat de Plan État-Région
CPP .....	Comité de protection de la personne
CPU.....	Conférence des Présidents des Universités
Cirad.....	Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement
CLCC .....	Centre de lutte contre le cancer
CSIS .....	Conseil stratégique des industries de santé
DHSC.....	<i>Department of Health and Social Care</i>
ECDC.....	Centre européen de prévention et de contrôle des maladies
EDUC.....	<i>European Digital UniverCity</i>
ERC.....	<i>European Research Council</i> - Conseil européen de la recherche
ESA.....	<i>European Space Agency</i> - Agence spatiale européenne
ESRI.....	<i>Environmental systems Research Institute</i>
DFG.....	<i>Deutsche Forschungsgemeinschaft</i> (Fondation allemande pour la recherche)
DGRI.....	Direction générale de la recherche et de l'innovation
DGE .....	Direction générale des entreprises
DGESR .....	Direction générale de l'enseignement supérieur et de la recherche
DGOS.....	Direction générale de l'offre de soins
HEALTH TECH ..	Sociétés innovantes et startups qui développent de nouveaux produits ou de nouvelles technologies en santé humaine
Hcéres .....	Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur
HCSP.....	Haut conseil de la santé publique
HERA.....	<i>Health Emergency Preparedness and Response Authority</i> / Autorité européenne de préparation et d'intervention en cas d'urgence sanitaire
GIS IBiSA .....	Groupement d'intérêt scientifique Infrastructures en Biologie Santé et Économie
IDEX .....	Initiative d'excellence
IGFL.....	Institut de génomique fonctionnelle de Lyon
IHU .....	Institut hospitalo-universitaire
IMI .....	Initiative pour les médicaments innovants - <i>Innovative Medicines Initiative</i>
IDNC.....	Intérêts des dotations non consommables
INCa.....	Institut national de recherche sur le cancer
INSB .....	Institut des sciences biologiques
Inserm .....	Institut national de la santé et de la recherche médicale
INRA.....	Institut national de la recherche agronomique
Inria .....	Institut national de recherche en informatique et en automatique



---

INRAE .....	Institut national pour la recherche en agriculture, alimentation et environnement
IP(L) .....	Institut Pasteur (Lille)
(TG)IR.....	(Très grandes) Infrastructures de recherche
IRBA .....	Institut de recherche biomédicale des Armées : établissement du SSA spécifiquement consacré à la recherche. Il conduit des recherches médicales centrées sur les milieux d'emploi des forces armées ainsi que sur les risques NRBC.
IRD.....	Institut de recherche pour le développement
IRT .....	Institut de recherche technologique
I-SITE .....	Initiatives Science / Innovation / Territoires / Économie
ITMO .....	Institut thématique multi-organismes
ITMO-I3M .....	Institut thématique Multi-Organismes « Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie » qui assemble ces quatre domaines scientifiques pour relever, par une approche multidisciplinaire, les défis médicaux des maladies infectieuses, inflammatoires et immunitaires.
IVPC .....	Unité mixte de recherche « Infections virales et pathologie comparée », en cotutelle de l'INRA, l'Université Lyon 1 et l'EPHE, travaillant sur les relations hôtes-virus.
JIE .....	Dispositif « Jeunes entreprises innovantes »
KV.....	Kilovolt
KeV .....	Kiloélectronvolt (mille électrons volts)
KNAW .....	Académie royale néerlandaise des sciences
LABEX .....	Laboratoire d'Excellence
LBBE .....	Laboratoire de biométrie et biologie évolutive
Leem .....	Syndicat professionnel représentant les entreprises du médicament
LPR .....	Loi de programmation de la recherche
MERRI.....	Mission d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation
MESRI .....	Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation
MIRES .....	Mission interministérielle recherche et enseignement supérieur
MMBS.....	Microbiologie moléculaire et biochimie structurale
MRC.....	<i>Medical Research Council</i>
MSS.....	Ministère des solidarités et de la santé
NIAID .....	<i>National Institute of Allergy and infectious diseases</i>
NIH .....	<i>National Institutes of Health</i> (Instituts américains de la santé)
NIHR.....	<i>National Institute of Health Research</i>
NRBC.....	Nucléaire, Radiologique, Biologique et Chimique

---

NWO	Organisation pour la recherche scientifique aux Pays-Bas
OBÉPINE	OBservatoire ÉPIdémiologique daNs les Eaux usées
OCDE	Organisation de coopération et de développement économique
OMS	Organisation mondiale de la santé
OST	Observatoire des sciences et techniques
OTT	Office de transfert de technologie
PAP	Projet annuel de performance
PCRD(T)	Programme cadre de recherche et développement (technologique)
PCRI	Programme-cadre de recherche et d'innovation
PEPR	Programmes et équipements prioritaires de recherche
PIA	Programme d'investissements d'avenir
PIIEC	Projet important d'intérêt européen commun en santé
PHRC	Programme hospitalier de recherche clinique
PPR	Programme prioritaire de recherche
PREZODE	Prévenir les émergences zoonotiques et les pandémies
RA-Covid 19	Recherche-Action sur la covid 19
REACTing	<i>REsearch and ACTion targeting emerging infectious diseases</i>
R&D	Recherche et développement
RHU	Recherche hospitalo-universitaire
SSA	Service de santé des armées
SGPI	Secrétariat général pour l'investissement
TNO	Organisation pour la recherche appliquée aux Pays-Bas
UKRI	<i>United Kingdom Research and Innovation</i>
UMR	Unité Mixte de Recherche
VC	<i>Venture Capital</i> (capital risque)
VRI	<i>Vaccine Research Institute</i> (institut de recherche vaccinale)
WoS	<i>Web of Science</i> (base de données)
Zoonose	Maladie infectieuse atteignant les animaux qui peut être transmise à l'homme

## Annexes

Annexe n° 1 : éléments de bibliométrie en France et à l'étranger .....	86
Annexe n° 2 : les financements budgétaires et du PIA en faveur de l'infectiologie.....	94
Annexe n° 3 : un effort de financement public et privé important au Royaume-Uni, une augmentation en Allemagne et une forte priorité aux États-Unis.....	98
Annexe n° 4 : les financements européens accordés à l'infectiologie .....	101
Annexe n° 5 : projets européens Silver et ZIKAlliance.....	107
Annexe n° 6 : la problématique du financement des infrastructures : exemple des cryo- microscopes .....	108
Annexe n° 7 : le modèle de l'ANRS.....	112
Annexe n° 8 : exemple du projet de vaccin à ARN messenger développé par le CEA et l'Inserm .....	113
Annexe n° 9 : liste des logiciels utilisés par les gestionnaires d'une UMR placée sous une triple tutelle et problématique de l'harmonisation des systèmes d'information .....	114
Annexe n° 10 : proportion du personnel de recherche en infectiologie repositionné sur la recherche contre la covid 19 en 2020-2021 .....	116
Annexe n° 11 : divergences de procédure entre tutelles .....	118
Annexe n° 12 : complexité réglementaire et exemple du cadre légal des micro-organismes et toxines.....	120
Annexe n° 13 : comparaison des rémunérations des chercheurs en France, Royaume-Uni et Allemagne.....	123
Annexe n° 14 : limites des dispositifs mis en place pour financer la recherche translationnelle .....	128
Annexe n° 15 : exemple des contrats d'interface développés par l'Inserm .....	132
Annexe n° 16 : un manque de visibilité sur les essais cliniques et les perspectives offertes aux innovations par le régulateur .....	133

---

Annexe n° 17 : un lien encore imparfait entre recherche publique et recherche privée.....	135
Annexe n° 18 : rôle de l'Agence BARDA pour favoriser le développement de traitements et de vaccins contre les maladies infectieuses émergentes.....	138
Annexe n° 19 : nouvelles agences de recherche de rupture aux États-Unis, en Allemagne et au Royaume-Uni .....	142



## Annexe n° 1 : éléments de bibliométrie en France et à l'étranger

De 2014-2018, le tableau *infra* explicite le nombre de publications pour chaque discipline pour les 30 premiers pays. Il montre que **la France** a gardé un bon rang pour la production de publications pendant les cinq années de la période 2014-2018. Elle conserve sa 4<sup>ème</sup> place pour le nombre de publications dans les revues de médecine sur les maladies infectieuses et dans celles de microbiologie. Un classement légèrement inférieur, en 6<sup>ème</sup> position, est observé pour l'épidémiologie et pour l'immunologie.

**Tableau n° 11 : classement des pays pour l'indice H de 1996 à 2018**

Rang	Médecine Épidémiologie		Médecine Immunologie, allergie		Médecine Maladies infectieuses		Médecine Microbiologie		Sciences Immunologie - Microbiologie	
	Pays	H	Pays	H	Pays	H	Pays	H	Pays	H
1	États-Unis	430	États-Unis	634	États-Unis	522	États-Unis	394	États-Unis	789
2	Royaume- Uni	262	Royaume- Uni	376	Royaume- Uni	336	Royaume- Uni	247	Royaume- Uni	487
3	Canada	201	Allemagne	358	France	270	France	211	Allemagne	477
4	Pays-Bas	198	Japon	335	Allemagne	260	Allemagne	190	France	410
5	Australie	180	France	325	Suisse	244	Canada	188	Japon	391
6	France	168	Italie	298	Canada	241	Pays-Bas	182	Pays-Bas	371
7	Allemagne	166	Pays-Bas	298	Pays-Bas	228	Espagne	167	Italie	369
8	Italie	150	Suisse	293	Australie	227	Australie	162	Canada	364
9	Suède	149	Canada	290	Japon	205	Suisse	161	Suisse	360
10	Suisse	145	Australie	267	Espagne	204	Italie	151	Australie	340

*Source : Cour des comptes d'après Scopus à partir des disciplines Médecine : épidémiologie, immunologie et allergie-microbiologie, maladies infectieuses, et Sciences : immunologie et microbiologie*

**Tableau n° 12 : classement des pays pour le nombre de publications de 2014 à 2018 par spécialité**

Rang	Médecine Épidémiologie		Médecine Immunologie, allergie		Médecine Maladies infectieuses		Médecine Microbiologie		Sciences Immunologie - Microbiologie	
	Pays	Publica- tions	Pays	Publica- tions	Pays	Publica- tions	Pays	Publica- tions	Pays	Publica- tions
1	États-Unis	23 324	États-Unis	38 957	États-Unis	50 608	États-Unis	20 708	États-Unis	107 703
2	Royaume- Uni	6 018	Chine	10 055	Royaume- Uni	16 315	Chine	9 055	Chine	66 317
3	Canada	3 743	Royaume- Uni	10 356	Chine	14 254	Royaume- Uni	6 039	Royaume- Uni	30 628
4	Chine	4 051	Allemagne	9 781	France	11 534	France	5 182	Allemagne	28 602
5	Australie	2 746	Italie	8 478	Allemagne	8 767	Espagne	4 849	France	20 798
6	France	2 612	France	6 960	Brésil	8 640	Allemagne	4 620	Japon	18 702
7	Italie	2 539	Japon	6 187	Inde	8 352	Inde	4 307	Italie	18 292
8	Allemagne	2 337	Canada	5 510	Australie	7 481	Brésil	3 992	Inde	16 576
9	Pays-Bas	2 407	Pays-Bas	5 469	Italie	7 309	Italie	3 505	Brésil	15 118
10	Suède	1 922	Espagne	4 680	Japon	7 000	Japon	3 200	Canada	15 088

Source : Source : Cour des comptes d'après Scopus. Disciplines : Médecine : épidémiologie, immunologie, allergie-microbiologie, maladies infectieuses, Sciences : immunologie et microbiologie

En complément, une analyse a été réalisée par l'Inserm à partir de *Web of Science* (WoS) à la demande de la Cour pour certaines maladies infectieuses, en calculant le nombre de publications et l'indice de citation normalisé (CNCI : rapport entre le nombre de citations observées et la moyenne des citations mondiales pendant la même période et pour la même discipline) pour tous les **pays ayant plus de 1 000 publications sur la période de 2014 à 2021**. La synthèse des résultats figure dans le tableau n°13, avec le rang en nombre de publications et le rang pour le CNCI. Il montre aussi que la France a été bien positionnée pour ces disciplines, avec en particulier un impact fort sur les hépatites.

**Tableau n° 13 : quelques données sur le total de publications sur des maladies infectieuses en France pour la période 2014-2021**

Maladie infectieuse	Rang de la France en volume de publications	Rang de la France pour le CNCI (par rapport aux pays au-dessus du seuil)	Nombre de pays au-dessus du seuil de 1 000 publications
<b>Grippe</b>	8 <sup>ème</sup>	5 <sup>ème</sup>	11
<b>Hépatite</b>	6 <sup>ème</sup>	2 <sup>ème</sup>	20
<b>HIV</b>	6 <sup>ème</sup>	9 <sup>ème</sup>	15
<b>Tuberculose</b>	6 <sup>ème</sup>	8 <sup>ème</sup>	16

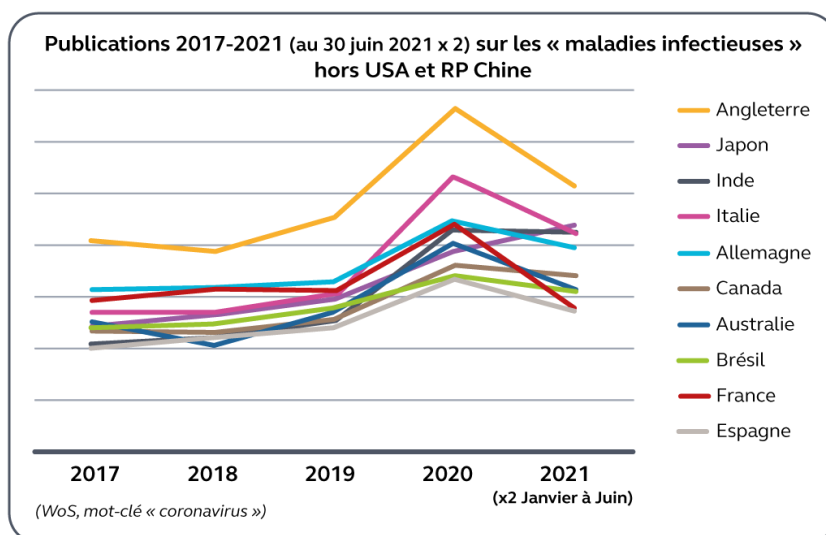
Source : Inserm d'après WoS à la demande de la Cour des comptes

Le graphique n°7 présente l'évolution sur la période 2017 à juin 2021 de la production de publications sur les **maladies infectieuses par pays**, les courbes des États-Unis et de la Chine n'y apparaissant pas pour éviter l'écrasement des autres pays. La production de 2021 ne concerne que les publications sur les six premiers mois de l'année ; aussi les chiffres correspondants ont-ils été multipliés par deux afin d'avoir la même référence que les années précédentes.

L'une des raisons de la baisse du rang de la France concernant le nombre de publications sur les maladies infectieuses en 2021 peut s'expliquer par une forte mobilisation des chercheurs de ces disciplines sur le SARS-CoV-2. Ainsi, on relève, concernant le VIH, un basculement du portage mondial avec une baisse de 34 % du nombre de publications en 2021, la France connaissant la baisse la plus forte, soit 46 %. Le classement de la France ne varie toutefois que très légèrement, avec un recul de la 6<sup>ème</sup> place initiale à la 8<sup>ème</sup> place.

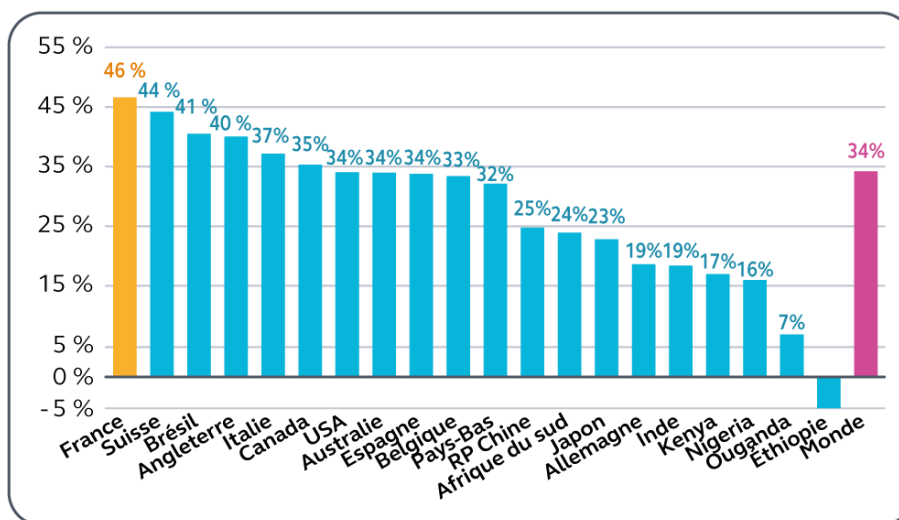


**Graphique n° 7 : publications sur les maladies infectieuses hors États Unis et Chine de 2017 à 2021**



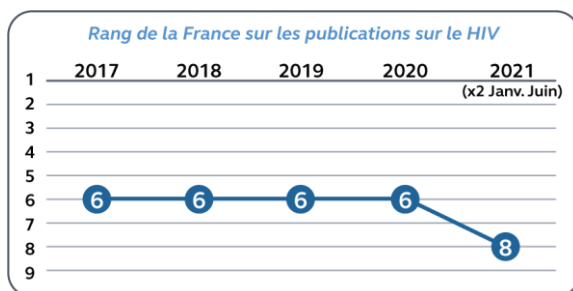
Source : Cour des comptes d'après WoS à partir du mot clé « maladies infectieuses »

**Graphique n° 8 : pourcentage de baisse du nombre de publications sur le VIH en 2021 (données annualisées) par rapport à la moyenne des années 2017 à 2019**



Source : Cour des comptes à partir de WoS

**Graphique n° 9 : évolution du rang de la France sur le nombre de publications sur le VIH de 2017 à 2021**



Source : Cour des comptes d'après WoS à parti du mot clé « VIH »

**Tableau n° 14 : analyse qualitative des publications des principales institutions mondiales dans le domaine des maladies infectieuses, immunologie et microbiologie**

	Nom	Documents de la base de données « Web of Science »	Impact de citation normalisé par catégorie	% de documents dans le top 1 %	% de documents dans le top 10 %
1	University of California System	9 187	1,71	3,86	21,31
2	Harvard University	6 709	1,98	5,13	24,25
3	Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale	6 469	1,60	2,50	17,50
4	University of London	6 389	1,65	3,43	19,55
5	Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)	5 600	1,41	2,21	15,70
6	National Institutes of Health (NIH) – USA	4 859	1,98	4,18	23,81
7	Chinese Academy of Sciences	4 679	1,35	2,27	14,53
8	Center for Disease Control & Prevention – USA	4 426	1,43	2,67	18,19
9	Johns Hopkins University	4 254	1,75	3,53	19,58
10	University of Texas System	4 037	1,72	3,79	21,33
11	Harvard Medical School	3 579	2,13	5,67	26,40
12	Assistance Publique Hôpitaux Paris (APHP)	3 428	1,68	3,76	19,37
13	Le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP)	3 223	1,49	2,85	16,57
14	University of Washington	3 115	1,85	4,14	21,57
15	University of Washington Seattle	3 086	1,84	4,08	21,58
16	University of Oxford	3 081	2,16	4,28	22,72
17	Pennsylvania Commonwealth System of Higher Education	3 076	1,67	3,71	19,41
18	Universidade de São Paulo	3 055	1,06	1,28	10,41
19	Université de Paris	3 011	1,67	3,45	18,93
20	University of North California	2 860	1,74	3,43	18,50
21	Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIS)	2 779	1,27	1,94	15,62
22	London School of Hygiene & Tropical Medicine	2 777	1,51	2,95	18,15
23	State University System of Florida	2 767	1,21	1,70	13,41

Source : IHU Méditerranée infection- Web of science

**Tableau n° 15 : publications des 25 premiers pays publiant avec les mots-clés « maladies infectieuses » et « VIH »**

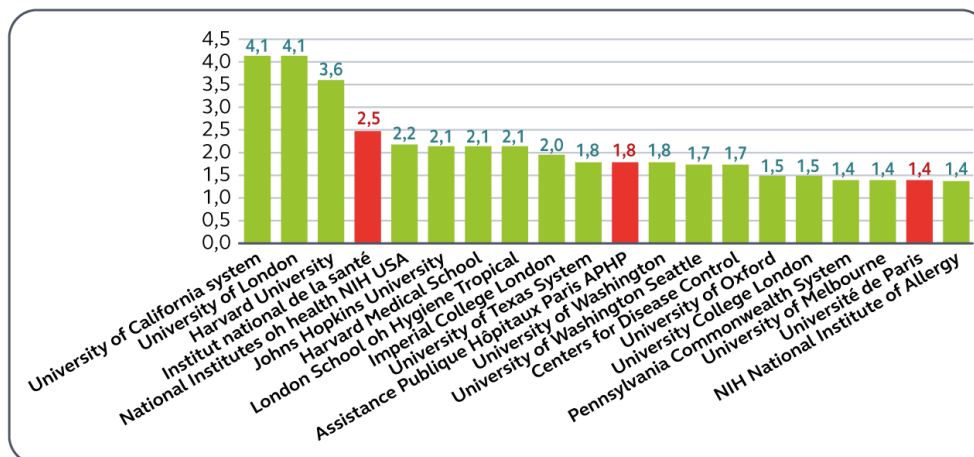
Rang	PUBS maladies infectieuses (mot-clé du Wos)	2017	2018	2019	2020	2021 (x2 janv. à juin)	Variations 2021 vs Moy (2017 à 2019)
1	USA	3 108	3 163	3 577	4 673	3 876	18 %
2	RP de Chine	995	1 040	1 293	2 439	1 970	78 %
3	Angleterre	815	772	908	1 326	1 026	23 %
4	Japon	486	528	590	770	874	63 %
5	Inde	418	437	509	856	846	86 %
6	Italie	533	537	602	1 057	834	50 %
7	Allemagne	621	633	655	894	786	24 %
8	Canada	459	460	507	712	680	43 %
9	Australie	486	413	541	807	626	30 %
10	Brésil	467	492	553	677	620	23 %
11	France	580	633	621	876	554	- 9 %
12	Espagne	398	432	481	668	544	24 %
13	Corée du sud	245	249	281	434	420	63 %
14	Turquie	199	193	215	398	340	68 %
15	Pays-Bas	290	287	317	398	336	13 %
16	Suisse	287	279	304	430	328	13 %
17	Arabie Saoudite	104	97	125	284	306	182 %
18	Iran	222	214	277	404	304	28 %
19	Afrique du Sud	185	196	196	319	256	33 %
20	Égypte	81	87	106	174	216	136 %
21	Pakistan	112	133	136	228	202	59 %
22	Belgique	176	205	221	264	196	- 2 %
23	Suède	196	175	233	281	194	- 4 %
24	Danemark	144	128	141	189	174	26 %
25	Pologne	137	145	143	224	174	23 %
	<b>Nb mondial de pubs</b>	<b>10 017</b>	<b>10 380</b>	<b>11 526</b>	<b>16 725</b>	<b>7 133</b>	<b>- 33 %</b>

Source : Cour des comptes d'après les données WoS

Rang	HIV pubs	2017	2018	2019	2020	2021 (x2 janv. à juin)	Baisse en % 2021 vs Moy (2017 à 2019)
1	USA	8 295	9 005	9 005	8 887	5 776	34 %
2	Afrique du Sud	1 613	1 736	1 736	1 850	1 286	24 %
3	Angleterre	1 893	1 943	1 943	1 949	1 156	40 %
4	RP Chine	1 124	1 151	1 151	1 336	858	25 %
5	Canada	984	1 059	1 059	1 016	668	35 %
6	Inde	777	743	743	745	614	19 %
7	Allemagne	632	653	653	621	524	19 %
8	France	856	893	893	791	472	46 %
9	Australie	682	726	726	771	470	34 %
10	Espagne	638	684	684	667	442	34 %
11	Ouganda	440	449	449	489	414	7 %
12	Italie	619	660	660	647	406	37 %
13	Brésil	672	617	617	652	378	41 %
14	Kenya	393	459	459	449	362	17 %
15	Pays-Bas	503	501	501	458	340	32 %
16	Éthiopie	207	199	199	453	318	- 58 %
17	Suisse	539	515	515	482	292	44 %
18	Belgique	346	359	359	341	236	33 %
19	Japon	297	288	288	324	224	23 %
20	Nigeria	254	260	260	363	216	16 %
	<b>Total des pubs</b>	<b>17 743</b>	<b>18 581</b>	<b>18 825</b>	<b>18 653</b>	<b>12 090</b>	<b>34 %</b>

Source : Cour des comptes d'après les données WoS à partir du mot-clé « VIH »

**Graphique n° 10 : part, par affiliation organique, d'auteurs de la production mondiale avec le mot clé « maladies infectieuses »**



Source : Cour des comptes d'après WoS à partir du mot clef maladies infectieuses pour les années 2020 et les six premiers mois de 2021

## Annexe n° 2 : les financements budgétaires et du PIA en faveur de l'infectiologie

Les dépenses budgétaires consacrées aux sciences du vivant rapportées au PIB sont en baisse sur la période 2015-2020.

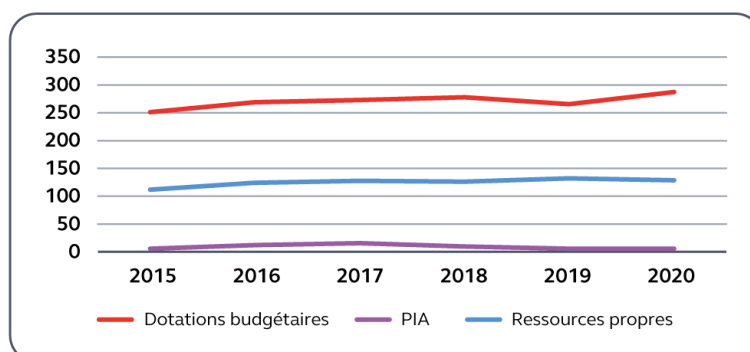
**Tableau n° 16 : évolution de 2015 à 2020 de la proportion des dépenses consacrées aux sciences du vivant par rapport au PIB**

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Crédits sciences du vivant hors agriculture 1)	2,764	2,756	2,593	2,40	2,35	2,32
PIB (2)	2 173	2 197	2 247	2 298	2 332	2 148
(1)/(2)	0,127	0,125	0,115	0,10	0,10	0,10

Source : Cour des comptes d'après les données Insee, comptes nationaux, base 2014. Les crédits en sciences du vivant sont exprimés en euros constants base 2015, ceux du PIB en euros constants base 2014

L'infectiologie voit au contraire ses dépenses légèrement augmenter. Les crédits concernant les dotations budgétaires récurrentes des organismes de recherche, les PIA et le financement par projets s'élevaient en 2019, avant la crise sanitaire, à 403,02 M€ courants : 265,36 M€ en dotations budgétaires (65,8 %), 132,11 M€ en ressources propres (32,7 %), le PIA constituant le reliquat pour 5,55 M€ (1,5 %).

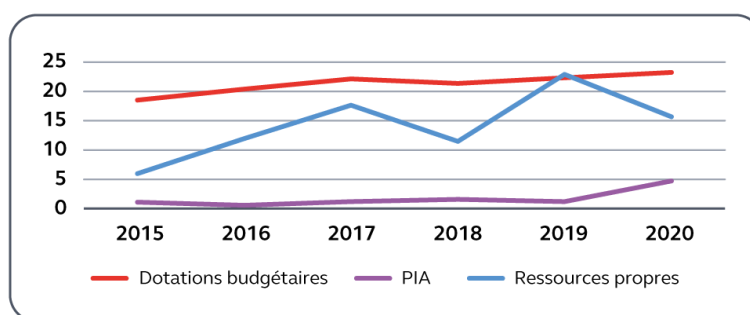
**Graphique n° 11 : crédits consacrés à la recherche en infectiologie hors universités de 2015 à 2020 (dotations budgétaires, PIA et ressources propres)**



Source : Cour des comptes d'après les données financières recueillies auprès des organismes : IP Paris et Lille, Inserm, CNRS, Cirad, IRD, CEA, INRAE, ANRS et ANRS-MIE

Sur les crédits alloués par les universités françaises entre 2015 et 2020, il ressort de l'échantillon parcellaire disponible<sup>104</sup> une réelle croissance des dotations budgétaires de près de 26 % entre 2015 et 2020 et une dotation marquée par un phénomène en « dents de scie » pour ce qui concerne les ressources propres.

**Graphique n° 12 : crédits consacrés à la recherche en infectiologie par les universités de 2015 à 2020**



Source : Cour des comptes d'après les données financières recueillies auprès des universités porteuses d'unités mixtes de recherche consacrées aux secteurs infectiologie / immunologie / inflammation

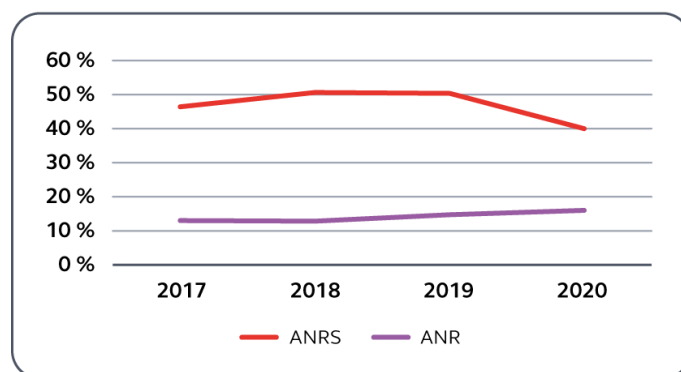
Les crédits Mission d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) qui financent, par dotations budgétaires spécifiques, les missions d'enseignement, de recherche et d'innovation développées par les établissements de santé sont attribués sur le fondement d'indicateurs de résultats ou de moyens et présentent une forte valeur incitative. Pour autant, et afin de nuancer le poids de ces financements dans la recherche, la partie dite « socle » de ces crédits représente des montants forfaitaires s'élevant en 2019 à plus de 1,6 Md€ et affichés comme étant une compensation des surcoûts ou des pertes de recettes déjà existants occasionnés par l'activité de recherche et d'enseignement des établissements. En dépit de son affichage, la partie « socle » des MERRI n'est pas un financement de la recherche clinique. Seule les PHRC, une autre partie des MERRI, donnent droit à une réelle ouverture de crédits pour des appels à projets. Leur impact budgétaire en sciences biologiques

<sup>104</sup> 44 % des structures universitaires sollicitées ont fourni des données exploitables, c'est-à-dire complètes ou ont indiqué ne pas disposer d'unité mixte de recherche en infectiologie, soit 30/68 universités. Sur 68 universités interrogées, 25 d'entre elles ont répondu, 5 ayant déclaré ne pas disposer d'unité en infectiologie et 15 autres ayant abandonné le remplissage des données, notamment les sites lillois, parisiens, alsaciens, lyonnais et montpellierains, qui constituent des pôles de concentration en infectiologie.

et santé est de 94 M€ lissés sur la période 2011-2021, soit, pour l'infectiologie entre 2015 et 2019, de l'ordre de 9 M€ par an<sup>105</sup> (14 % en moyenne du montant annuel des crédits PHRC-N<sup>106</sup>).

Concernant les appels à projets, la conséquence de la dualité du financement de la recherche en infectiologie entre l'ANR et l'ANRS est que les chercheurs répondant aux appels à projets de l'ANR rencontraient un taux de succès compris entre 12 % et 17 % sur la période 2017-2020 (23 % en 2021, selon l'ANR), alors que les chercheurs répondant aux appels à projets dans le champ de l'ANRS ont connu un taux de succès au-dessus de 45 %, soit un niveau près de trois fois supérieur (deux fois supérieur si le taux de succès 2021 est pris en considération).

**Graphique n° 13 : taux de succès aux appels à projets de l'ANRS et de l'ANR, 2017-2020**



Source : Cour des comptes, d'après les données de l'ANR et de l'ANRS

<sup>105</sup> Données obtenues à partir du nombre d'appels à projets en infectiologie bénéficiant de crédits relevant du PHRC-N (National) en 2015, 2017 et 2019 disponibles en source ouverte sur le site du MSS-DGOS.

<sup>106</sup> PHR CPHRC-National.



**Les financements du PIA en faveur de l'infectiologie / immunologie / inflammation**

- **Mi-Mabs** : Création d'une plateforme d'immunotechnologie de validation de cibles nouvelles et de développement d'anticorps monoclonaux en inflammation et cancérologie, 19 M€.
- **ANINFIMIP** : Équipements plateforme animalerie infectieuse de haute-sécurité de Midi-Pyrénées, 2,5 M€.
- **HEPATHER** : Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française, 10 M€.
- **I2MC** : Insectarium pour l'Infectiologie Moléculaire et Cellulaire, 3,2 M€.
- **Imaginex BioMed** : Plateau de microscopie de criblage à haut débit et d'analyse à très haute résolution, 6,74 M€.
- **Phenomix** : Module intégré de phénotypage permettant le suivi des réponses immunitaires anti-infectieuses, 1,5 M€.
- **Méditerranée Infection** : IHU en maladies infectieuses, 72,3 M€.
- **CONSTANCES** : Cohorte CONSTANCES - Infrastructure épidémiologique ouverte pour la recherche et la surveillance, 37,6 M€.
- **F-CRIN** : Plateforme Nationale d'Infrastructures de Recherche Clinique, 18 M€.
- **FRISBI** : Infrastructure Française pour la Biologie Structurale Intégrée, 32 M€.
- **HIDDEN** : Extension de l'infrastructure de recherche consacrée aux maladies hautement infectieuses, 9 M€.
- **IDMIT** : Infrastructure nationale pour la modélisation des maladies infectieuses humaines et les thérapies innovantes, 27 M€.
- **RT BIOASTER** : 179,76 M€.
- **ECOFEC** : Dynamiques éco-évolutives des maladies infectieuses, 6 M€.
- **CACSICE** : Centre d'Analyse des Systèmes Complexes dans des Environnements Complexes, 7,5 M€.
- **INCEPTION** : Convergences pour l'étude de l'Émergence des Pathologies au Travers des Individus et des populations, 12 M€.

### **Annexe n° 3 : un effort de financement public et privé important au Royaume-Uni, une augmentation en Allemagne et une forte priorité aux États-Unis**

**Au Royaume-Uni**, les centres de recherche dans le domaine médical sont majoritairement situés dans 80 universités, dont le Triangle d'Or avec les universités d'Oxford, de Cambridge, l'*Imperial College* de Londres, le *King's College* de Londres (KCL), la *London School of Economics and Political Science* (LSE) et l'*University College* de Londres (UCL). À ces instituts, il convient d'ajouter différents instituts en sciences de la vie.

Pour les financements publics, l'UKRI (*UK Research and Innovation*) est l'agence de moyens principale. C'est un organisme financé par le ministère des affaires économiques, de l'énergie et de la stratégie industrielle. Il regroupe sept conseils de recherche dont le *Biotechnology and Biological Sciences Research Council* (BBSRC), le *Medical Research Council* (MRC), le *Research England* (RE), qui sont chargés de soutenir la recherche et le partage de connaissances dans les établissements d'enseignement supérieur et *Innovate UK* (IUK), l'agence d'innovation du Royaume-Uni.

Le MRC distribue des financements et travaille avec les administrations concernées comme le NHS (*National Health System*). Il est présent à travers cinq instituts (*MRC London Institute of Medical Sciences*, *MRC Laboratory of Molecular Biology*, *the Francis Crick Institute*, *UK Dementia Research Institute*, *Health Data Research UK*) et des réseaux d'unités et de centres aux recherches ciblées. Son budget 2019-2020 est de 745,1 M£. Quant au BBSRC, il a pour mission de promouvoir et soutenir la recherche et la stratégie liées à la compréhension et à l'exploitation des systèmes biologiques. Avant la crise de la covid 19, le gouvernement avait affiché la trajectoire budgétaire suivante<sup>107</sup> :

---

<sup>107</sup>[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/731507/research-innovation-funding-allocation-2017-2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/731507/research-innovation-funding-allocation-2017-2021.pdf).

(en M£)	2017-18	2018-19	2019-2020
BBSRC	472,5	438	459

À ces financements, s'ajoutent ceux des *Charities* (secteur privé à but non lucratif), dont la puissance financière n'a pas d'équivalent en France. Le secteur des *Charities* est en effet également largement impliqué dans la recherche biomédicale au Royaume-Uni. En 2017-2018, leurs financements<sup>108</sup> s'élevaient à 1,6 Md£, soit l'équivalent des efforts combinés du secteur public *via* le NIHR (recherche clinique) et le MRC (recherche biomédicale).

**En Allemagne**, les sciences du vivant et de la médecine sont le premier secteur soutenu par la DGF, à hauteur de 35 %, pour un montant de l'ordre de 1,16 Md£ en 2019 (en croissance de 16 % par rapport à 2016).

**Tableau n° 17 : montants annuels de 2016 à 2019 alloués par la DFG sur les secteurs biologie et médecine**

(en M€)	2016	2017	2018	2019
<b>Biologie</b>	342,2	382,5	387,2	394,3 <sup>109</sup>
<b>Médecine</b>	662,7	684,7	736,5	725,4 <sup>110</sup>

Source : DFG-statistiques

Ces chiffres convergent avec l'analyse du Conseil d'analyse économique<sup>111</sup>, selon laquelle les moyens accordés à la recherche en biologie santé en Allemagne sont en hausse de 11 % entre 2011 et 2018.

**Aux États-Unis**, les données de l'*American Association of Advancement of science* montrent la croissance du budget du NIH depuis 2010, avec depuis 2013 une priorité supérieure à celle accordée à la NASA.

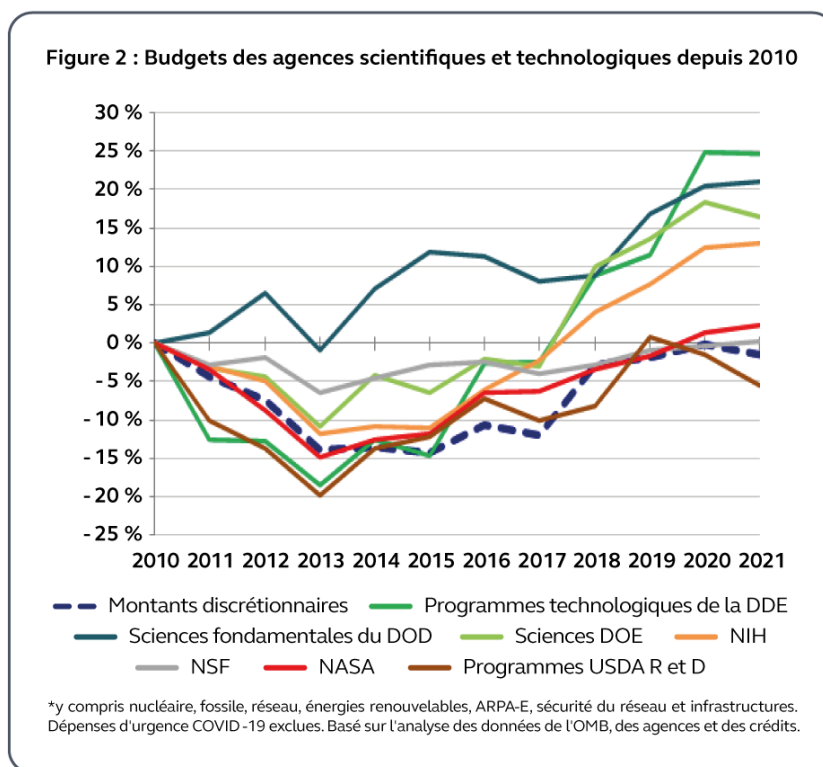
<sup>108</sup> Les quatre plus grosses organisations financent 85 % des 1,6 Md£ : *Wellcome Trust* (720 M£), *CRUK* (530 M£), *British Heart Foundation* (100 M£) et *Alzheimer's Research* (13 M£).

<sup>109</sup> Soit une progression de 15,22 % entre 2016 et 2019.

<sup>110</sup> Soit une progression de 9,46 % entre 2016 et 2019.

<sup>111</sup> Conseil d'analyse économique, *Innovation pharmaceutique : comment combler le retard français ?*, Janvier 2021.

### Graphique n° 14 : croissance du budget du NIH de 2010 à 2021

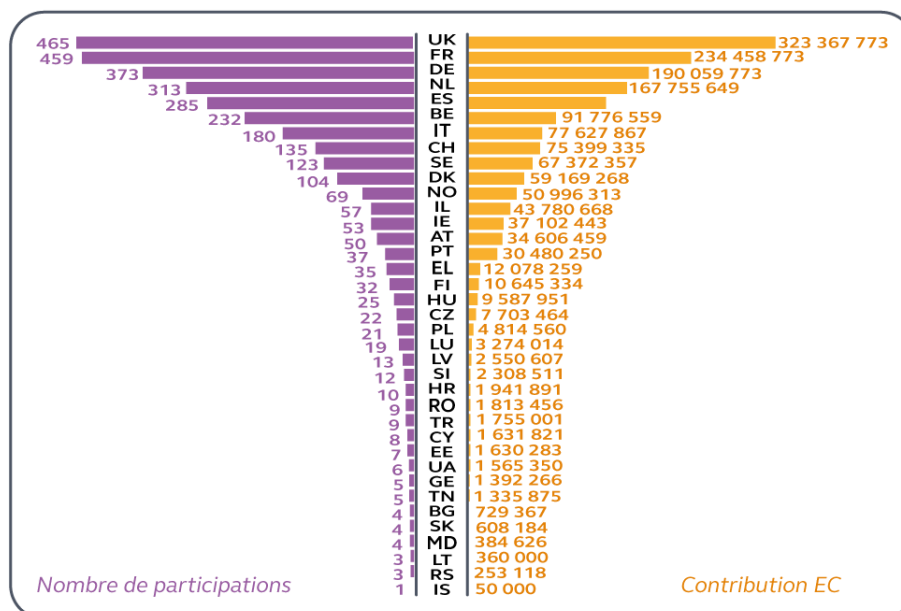


Source : Cour des comptes par l'Ambassade de France aux États-Unis-2021 à partir des données de l'American Association of Advancement of Science

## Annexe n° 4 : les financements européens accordés à l'infectiologie

La France et ses institutions de recherche (Inserm, Institut Pasteur de Paris, CNRS) figurent parmi les premiers bénéficiaires du **programme Horizon 2020 (H2020)**, tant en nombre de projets qu'en montant, du programme défi sociétal « santé, changement démographique et bien-être », pour son volet infectiologie.

**Graphique n° 15 : distribution par États membres et associés : nombre de projets et montants de 2014 à 2019**

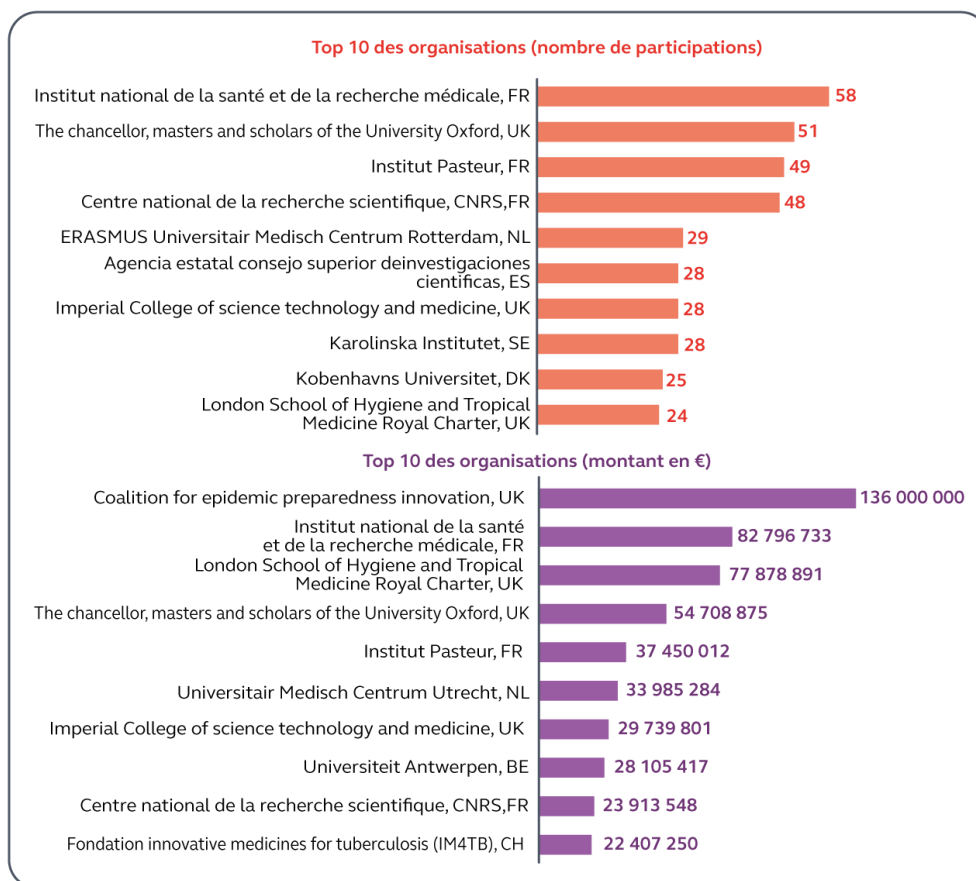


Source : d'après les données de la Commission européenne pour la Cour des comptes

Figurent dans le graphique des pays membres de l'UE et des pays associés : les participants des pays associés sont éligibles à Horizon 2020, au même titre que les États-membres et selon les mêmes règles. Un pays associé est un État non membre de l'UE ayant signé un accord avec l'UE sur la base duquel il participait financièrement au budget d'Horizon 2020. Les pays associés au programme Horizon 2020 étaient au nombre de 14. Israël a eu le statut de pays associé à Horizon 2020. Les accords d'association au programme Horizon Europe sont en cours de négociation. La participation du Royaume-Uni au programme de recherche Horizon Europe est encadrée par l'accord commercial et de coopération qui a été

signé entre la Commission européenne et le Royaume-Uni le 24 décembre 2020. La Commission européenne, en concertation avec les États membres, peut également limiter la participation aux appels d'Horizon Europe aux seuls États membres lorsque les intérêts stratégiques de l'Union sont en jeu.

**Graphique n° 16 : les 10 premiers organismes de recherche/universités soutenus par les programmes H2020 - défi sociétal « santé, changement démographique et bien-être » pour son volet infectiologie : Nombre de projets – Montants en € (2014-2019)**

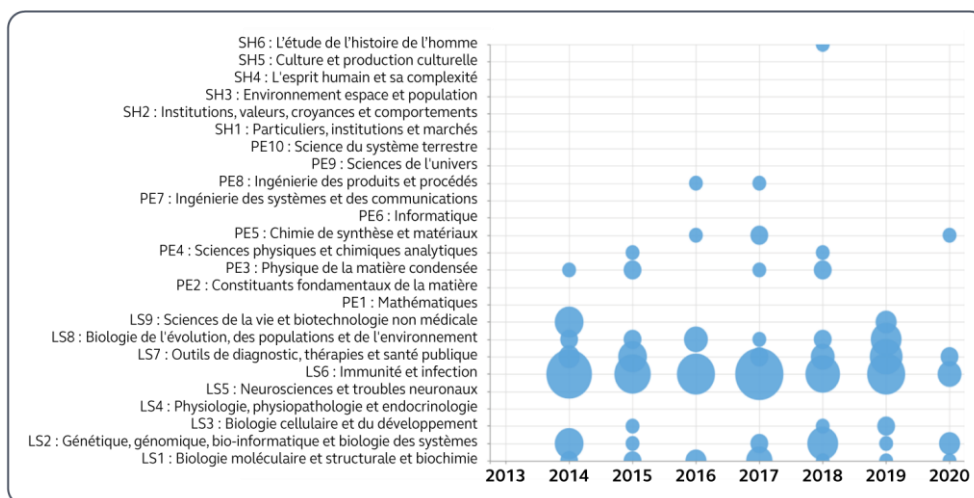


Source : d'après les données de la Commission européenne pour la Cour des comptes

Cette bonne performance de l'infectiologie concerne également le **volet ERC du programme H2020**. Sur la période 2014-2020, le budget total alloué pour l'ERC a été de 13,1 Md€, soit 17 % du budget total d'Horizon 2020 (77 Md€). Le budget de l'ERC destiné à soutenir des projets de recherche sur les maladies infectieuses a été proche de 400 M€ (source : Commission européenne, sur la base d'une étude menée sur sa base de données, à la demande de la Cour), soit 3 % du budget total de l'ERC.

Les projets de recherche sur les maladies infectieuses financés par l'ERC sur la période 2014-2020 ont porté sur des domaines divers, en particulier les disciplines suivantes : biochimie et biologie structurale, immunologie, diagnostics, thérapies et santé publique, immunologie et infectiologie.

#### Graphique n° 17 : domaines relevant de la recherche sur les maladies infectieuses financés par l'ERC entre 2014 et 2020

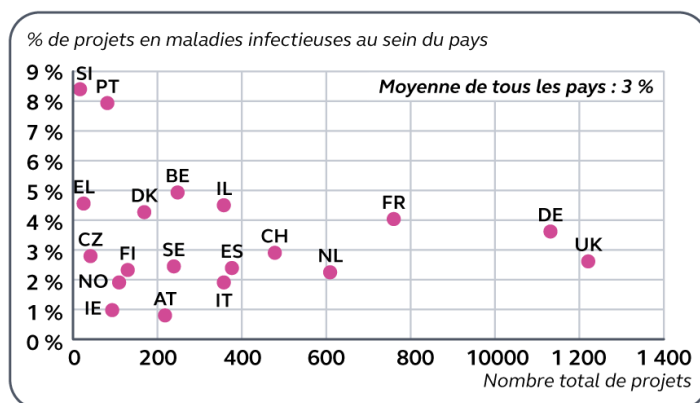


Source : d'après les données de la Commission européenne pour la Cour des comptes

Les domaines typés LS1 « biologie moléculaire et biologie structurale », typés LS2 « génétique, génomique et bio-informatique » ainsi que LS6 « Immunité et inflammation » apparaissent comme particulièrement soutenus.

Les institutions françaises affichent de très bonnes performances à l'ERC en infectiologie.

**Graphique n° 18 : positionnement des pays européens et de la France sur le segment « recherche en maladies infectieuses » par rapport aux autres segments de recherche faisant l'objet d'un financement ERC**



Source : d'après les données de la Commission européenne pour la Cour des comptes

**Tableau n° 18 : structures de recherche disposant de plus de quatre projets financés par l'ERC en infectiologie, inflammation et immunologie– Nombre de projets et montants cumulés, 2014-2020**

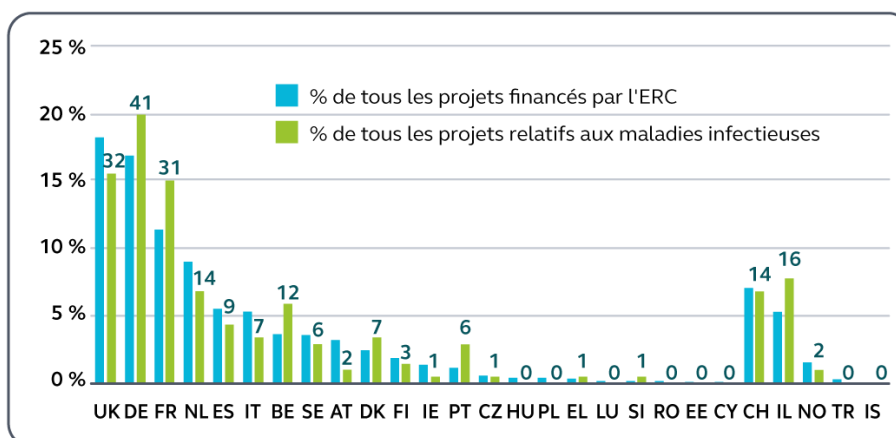
Structures de recherche à plus de quatre projets	Nombre de projets	Budget cumulé (en €)
CNRS	11	22 154 578
INSERM	7	12 950 029
Pasteur Institute	7	12 392 610
Weizmann Institute	6	10 999 999
Tel Aviv University	6	10 663 875
University of Cambridge	5	9 721 749
University of Glasgow	5	9 294 698
Helmholtz Centre for Infection Research	5	7 997 391
Hebrew University of Jerusalem	4	13 186 421
University of Copenhagen	4	7 287 168
ETH Zurich	4	7 241 705
University of Edinburgh	4	6 660 379
Max Planck Society	4	5 990 043

Source : d'après les données de la Commission européenne pour la Cour des comptes



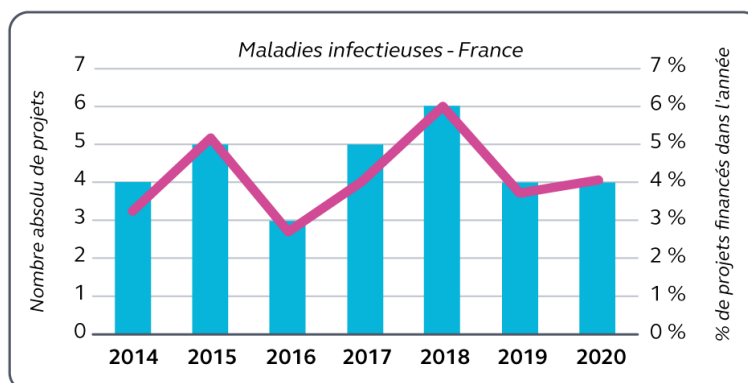
Comme le montre le graphique suivant, le total des projets des institutions de recherche française (31 projets) représente 15 % du nombre de projets ERC dans le domaine des maladies infectieuses. Ce résultat est à comparer avec le résultat français sur l'ensemble de l'enveloppe de l'ERC, qui n'est que de 11 % du nombre de projets ERC.

**Graphique n° 19 : part des projets français de recherche en infectiologie financés par l'ERC et part des projets français de recherche sur l'ensemble de l'enveloppe ERC**



Source : d'après les données de la Commission européenne pour la Cour des comptes

**Graphique n° 20 : nombre de projets français financés par l'ERC en infectiologie et pourcentage du financement de la recherche en infectiologie par rapport au financement global du portefeuille de recherche français par l'ERC**



Source : d'après les données de la Commission européenne pour la Cour des comptes

Le cadre définissant les moyens d’actions européens pour soutenir à l’avenir la recherche en infectiologie comprend :

- le budget d’Horizon Europe (2021-2027) doté de 95,5 Md€, soit une augmentation d’environ 30 % par rapport au programme précédent. Le programme a les priorités suivantes : l’excellence scientifique ; les problématiques mondiales et la compétitivité industrielle européenne ; l’Europe plus innovante ; l’élargissement de la participation et le renforcement de l’Espace européen de la recherche. Le financement de la R&I dans les domaines des sciences de la vie et de la santé est distribué de manière transversale sur les instruments du programme (ERC, infrastructures de recherche, EIC, projets collaboratifs, etc.). Un Cluster Santé est prévu dans le pilier « Problématiques mondiales et compétitivité industrielle et européenne » avec un budget de 7,9 Md€, soit 8 % du budget total. Un Plan stratégique 2021-2024 a été adopté pour assurer une cohérence programmatique. Dans le domaine des sciences de la vie et de la santé, un accent particulier serait mis sur la réponse aux maladies infectieuses ;
- en lien avec le programme Horizon Europe, deux partenariats sont actuellement en cours de négociation : *European & Developing Countries Clinical Trials Partnership* (EDCTP3<sup>112</sup>) et *Innovative Health Initiative* (IHI). EDCTP soutiendra le développement d’essais cliniques et la capacité de les gérer dans les pays africains en liens avec les maladies infectieuses. IHI est un partenariat public privé entre la Commission européenne et les industriels européens de la Santé. Il permettra de financer des projets de recherche correspondant aux besoins de l’industrie.

La Commission a proposé, le 16 septembre 2021, de doter l’Europe du pendant de l’Agence américaine BARDA, l’HERA<sup>113</sup>, afin de mieux répondre aux émergences infectieuses. Les financements d’HERA totaliseraient 6 Md€ provenant de programmes existants comme EU4Health, RescEU ou Horizon Europe. Pour atteindre 30 Md€, d’autres fonds européens, tels que la facilité de relance et de résilience, ReactEU, le fonds de cohésion et le programme InvestEU au sein de l’UE, ainsi que l’instrument de voisinage de coopération au développement et de coopération internationale en dehors de l’UE, contribueront à soutenir la résilience des systèmes de santé. Des fonds privés, notamment grâce à l’utilisation d’instruments financiers et budgétaires *via* InvestEU ou le fonds européen pour le développement durable et la participation des États membres dans le cadre des PIIEC<sup>114</sup> parachèvent l’ensemble. Un débat est engagé sur ses moyens financiers et les dispositifs institutionnels.

<sup>112</sup> Désormais élargi au-delà du VIH, du paludisme et de la tuberculose.

<sup>113</sup> *Health Emergency Preparedness and Response Authority* / Autorité européenne de préparation et d’intervention en cas d’urgence sanitaire.

<sup>114</sup> Projets importants d’intérêt européen communs en santé. L’une des caractéristiques importantes de ces projets PIIEC est que, lorsqu’ils sont reconnus, les États membres sont autorisés à contourner les règles de concurrence.

## Annexe n° 5 : projets européens Silver et ZIKAlliance

Le consortium Zikalliance et le projet Silver constituent deux exemples de projets européens ambitieux qui n'ont pu être menés à termes faute de maintien des financements dans le temps.

À la suite de l'épidémie de Zika de 2014, un consortium de recherche pluridisciplinaire et multinational coordonné par l'Inserm, ZIKAlliance, a reçu 12 M€ du Programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne, afin de mener pendant trois ans un projet de recherche d'envergure sur l'infection par le virus Zika en Amérique Latine et aux Caraïbes.

L'objectif principal du projet était d'explorer les répercussions du ZIKV pendant la grossesse et les effets à court et long termes sur les nouveau-nés. Toutefois, les financements n'ont pas été reconduits. En conséquence, les scientifiques du consortium n'ont pas été en mesure de suivre la cohorte des enfants nés sous Zika au-delà de leur première année d'âge, alors même que les conséquences du virus sur l'enfant doivent être analysées au-delà de cette période.

Le projet Silver<sup>115</sup>, consortium de plusieurs laboratoires de recherche dont l'UMR virus émergents de Marseille, doté de 20 M€ sur la période 2010 - 2015, visait à identifier de nouveaux antiviraux contre une vingtaine de virus à l'origine des infections virales les plus répandues. L'objectif était de constituer une panoplie d'antiviraux pouvant être mobilisée en cas d'émergence ou de réémergence d'agents viraux, à l'instar des antibiotiques aujourd'hui disponibles contre les agents bactériens.

Le projet n'a pas été reconduit à l'issue des quatre années de la période de financement. Certains scientifiques<sup>116</sup> estiment pourtant que si des programmes de recherche ambitieux avaient été financés sur la durée à la fin de l'épidémie de SARS-CoV-1, la communauté scientifique aurait peut-être pu disposer d'antiviraux efficaces contre le SARS-CoV-2.

---

<sup>115</sup><https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/news/leading-fight-against-neglected-and-emerging-viruses>

<sup>116</sup> Audition publique de Xavier de Lamballerie, directeur de l'unité des virus émergents de l'université Aix-Marseille, IRD et Inserm, par l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, le 3 juin 2021.

## **Annexe n° 6 : la problématique du financement des infrastructures : exemple des cryo- microscopes**

L'État a beaucoup investi, à travers le premier Programme d'investissements d'avenir (PIA), dans des équipements d'envergure pour la recherche en biologie-santé, en particulier à travers les actions Infrastructures nationales de recherche en Biologie Santé (INBS), les Equipex et Cohortes. La France dispose ainsi de plusieurs équipements de grande qualité pour l'étude des maladies infectieuses émergentes. Le laboratoire P4 à Lyon, géré par l'Inserm, permet aux scientifiques de manipuler les virus les plus dangereux. C'est dans ce laboratoire que l'unité mixte Institut Pasteur de Paris / CNRS / Inserm Biologie des infections virales émergentes a, la première, identifié en mars 2014, la souche du virus Ebola responsable de l'épidémie en Afrique de l'Ouest. Deux autres laboratoires P4 appartiennent au ministère de la Défense. Le financement par le PIA de l'infrastructure nationale *Infections Diseases Models and Innovative Therapies (IDMIT)*<sup>117</sup>, sous tutelle du CEA, de l'Inserm, de l'Institut Pasteur et de l'université Paris Saclay, a permis de regrouper dans un laboratoire unique l'étude des maladies infectieuses chez le primate et d'offrir aux chercheurs des équipements de pointe en imagerie et animalerie. D'une manière générale, 73 % des chercheurs en infectiologie travaillant sur les maladies infectieuses émergentes estiment avoir à leur disposition des infrastructures de recherche suffisantes, selon le sondage mené par la Cour, traduisant un niveau d'infrastructures globalement de qualité.

Il n'existe toutefois pas en France de mécanisme de financement pérenne des infrastructures de recherche en Biologie Santé, contrairement à d'autres pays<sup>118</sup>. La création, il y a une douzaine d'années, du groupement d'intérêt scientifique Infrastructures en Biologie Santé et Économie (GIS IBSA) avait vocation à remplir ce rôle. Son budget a néanmoins chuté de 15 M€ en 2008 à 2,5 M€ en 2021. La forte dépendance aux financements du PIA d'infrastructures qui correspondent à des besoins pérennes pose la question du financement de leur jouvence, qui nécessite de nouveaux fonds du PIA pour continuer à fonctionner.

---

<sup>117</sup> Infrastructure nationale pour la biologie et la santé, consacrée aux recherches précliniques *via* le développement de nouveaux modèles animaux.

<sup>118</sup> Les agences de financement de la recherche allemandes et suisses, la DFG (*Deutsche Forschungsgemeinschaft* / Fondation allemande pour la recherche) et le FNS (fonds national suisse), ont une ligne récurrente pour ces investissements en infrastructures.

L'absence de dispositif spécifique de financement des infrastructures rend, en outre, le système de financement parfois moins réactif aux besoins évolutifs de la science, les financements étant alors dépendants du calendrier et des priorités du PIA. La recherche en infectiologie a ainsi été bouleversée par les progrès en matière d'imagerie, en particulier avec l'apparition des cryo-microscopes électroniques. Ces instruments constituent une révolution en matière de résolution. Ils permettent d'identifier beaucoup plus facilement les structures de macromolécules par rapport à la technique des rayons X et jouent ainsi un rôle crucial dans la recherche fondamentale en biologie structurale et dans la recherche sur la conception de médicaments<sup>119</sup>.

Si la France a été l'un des premiers pays à s'en doter en 2013<sup>120</sup>, elle ne disposait, début 2020, que de quatre cryo-microscopes<sup>121</sup>. À titre de comparaison, les universités et centres de recherche allemands en possédaient 39 en 2020<sup>122</sup>, dont quatre pour la seule université de Heidelberg ou celle de Berlin ou bien encore cinq pour l'université d'Hambourg ou l'Institut Max-Planck, soit autant, voire plus, pour chaque université que l'ensemble de la communauté française. Ces microscopes étaient au nombre d'une vingtaine au Royaume-Uni.

La communauté scientifique avait, par l'intermédiaire de l'infrastructure nationale FRISBI<sup>123</sup>, dressé une feuille de route en 2016 appelant au déploiement rapide de cette technologie révolutionnaire, à travers l'acquisition de quatre cryo-microscopes à très haute résolution (300 kV) et de six autres à haute résolution (200kV), pour un montant total estimé de 36 M€. Ce n'est toutefois qu'en janvier 2020 qu'un appel à manifestation d'intérêt a été lancé par l'ANR dans le cadre du programme du PIA Equipex+. À l'issue de cet appel, une enveloppe de 20 M€ a été accordée, en mai 2020, pour financer l'achat de trois microscopes 300 kV et une partie de l'achat des microscopes 200 kV. Pour ces derniers, les

---

<sup>119</sup> Cette technique a valu le prix Nobel de chimie en 2017 à ses trois inventeurs (Jacques Dubochet, Joachim Frank et Richard Henderson).

<sup>120</sup> Le cryo-EM TITAN Krios de FRISBI à l'Institut de recherche biologique cellulaire et moléculaire de Strasbourg, acquis fin 2013, a été le premier installé en France et est parmi les tout premiers en Europe.

<sup>121</sup> Les quatre institutions possédant un cryo-microscope sont, outre l'Institut de recherche biologique cellulaire et moléculaire de Strasbourg, l'Institut Pasteur depuis 2017, le synchrotron européen de Grenoble depuis 2017 et le SSA depuis 2017.

<sup>122</sup> Selon l'ambassade de France en Allemagne.

<sup>123</sup> L'infrastructure FRISBI (*French Infrastructure for integrated structural biology* / infrastructure française pour la biologie structurale intégrée), coordonnée par le CNRS et coordonnée au sein du Centre de Biologie Intégrative (CBI) à Strasbourg, est consacrée à la biologie structurale intégrée et a pour missions d'offrir un accès à des technologies de pointe et des savoir-faire de pointe adaptés à des projets de biologie structurale intégrée.

laboratoires et leurs tutelles sont incités à demander des financements régionaux (CPER 2021-2027) et européens (à travers les fonds du FEDER REACT-EU).

Le virage de la microscopie électronique n'a pas été pris. Si ce manquement reflète une problématique plus globale de financement des infrastructures de recherche en biologie santé, il illustre aussi l'insuffisante priorité accordée au champ des maladies infectieuses émergentes et la dispersion des financements. Compte tenu de leur coût<sup>124</sup>, l'achat et la mise en place de ces microscopes ne peut en effet se faire à l'échelle d'une unité et nécessite des actions entre les tutelles auprès de plusieurs financeurs.

#### **Les initiatives de la communauté de chercheurs de Lyon pour obtenir un cryo-microscope**

Entre 2015 et 2019, plusieurs tentatives ont été menées par les chercheurs de plusieurs unités mixtes de recherche de Lyon pour acquérir un cryo-microscope, sans succès.

Ce n'est qu'avec l'appel à manifestation d'intérêt lancé par l'ANR en janvier 2020 qu'un effort collectif de plusieurs unités du site lyonnais (MMSB<sup>125</sup>, CIRI<sup>126</sup>, LBBE<sup>127</sup>, BF2I<sup>128</sup>, IVPC<sup>129</sup>, IGFL<sup>130</sup>, etc.) et de leurs tutelles (CNRS, Inserm, ENS, INRAE, etc.) a permis de proposer un projet, qui a par la suite été retenu dans le cadre du programme EQUIPEX+. Dans ce programme, une enveloppe de 2 M€ est dévolue à l'achat d'un cryo-microscope 200 KeV. Néanmoins, le projet est toujours en recherche de financements complémentaires (1 M€) auprès de différentes collectivités territoriales ou administrations (région Rhône-Alpes-Auvergne, CNRS, ANRS) afin de finaliser l'opération. L'accès à un cryo-microscope sur le site lyonnais ne devrait pas être opérationnel avant fin 2023-début 2024.

<sup>124</sup> Un appareil haut de gamme coûte en moyenne 5 M€ et occasionne 180 000 € de maintenance annuelle, un appareil de moindre gamme, 2,5 M€ pour 120 000 € de maintenance annuelle. À ces coûts d'acquisition et de maintenance s'ajoutent ceux du personnel hautement qualifié en capacité de garantir un fonctionnement permanent des machines et d'une adaptation calibrée de l'environnement, particulièrement des capacités de calcul et de stockage des données générées par de tels appareils.

<sup>125</sup> Microbiologie moléculaire et biochimie structurale.

<sup>126</sup> Centre International de Recherche en Infectiologie.

<sup>127</sup> Laboratoire de biométrie et biologie évolutive.

<sup>128</sup> UMR Biologie fonctionnelle, insectes et interactions.

<sup>129</sup> UMR Infections virales et pathologies comparées.

<sup>130</sup> UMR Institut de génomique fonctionnelle de Lyon.

Le faible nombre de cryo-microscopes électroniques aura affaibli la contribution des chercheurs français à l'identification de la structure du nouveau virus. Selon le chercheur Bruno Canard, alors que la France était le second pays en termes de dépôt de structures de protéines du SARS-CoV-1 sur la Protein Data Bank<sup>131</sup> sur la période 2004-2019<sup>132</sup>, aucune donnée structurale sur le SARS-CoV-2 sur les 1 247 recensées dans cette base de données au 2 juin 2020 n'était le fruit de travaux français. Le faible nombre de cryo-microscopes disponibles aura, en outre, conduit à la saturation de l'utilisation de ceux existants, avec des délais allant de quatre à six mois pour pouvoir utiliser le cryo-microscope de Grenoble.

---

<sup>131</sup> La *Protein Data Bank* ou PDB est une collection mondiale de données sur la structure tridimensionnelle (ou structure 3D) de macromolécules biologiques.

<sup>132</sup> Avec sept structures originales identifiées contre dix pour la Chine.

## Annexe n° 7 : le modèle de l'ANRS

Le champ particulier de la recherche sur le VIH et les hépatites dispose d'une coordination accrue grâce au rôle de l'ANRS. Cette dernière présente la spécificité, qu'elle partage avec l'INCa, de constituer une agence à la fois de financement et de coordination de la recherche sur une thématique précise, le VIH et les hépatites<sup>133</sup>.

Ce rôle de coordination et d'animation de la communauté scientifique se traduit par plusieurs dispositifs : d'abord, la participation des institutions réalisant des recherches sur ces maladies au conseil d'orientation de l'ANRS ; ensuite, la mise en place d'actions dites « coordonnées » pour animer et coordonner la recherche, qui prennent la forme de groupes de réflexion et de travail thématiques en amont des appels à projets afin de faire dialoguer la communauté des chercheurs et de rapprocher les champs d'expertise ; la mise en œuvre d'actions internationales et l'existence des sites internationaux de l'Agence. L'ANRS a également créé un partenariat étroit avec les associations de patients impliquées dans toutes ses instances. Cette coordination se traduit, enfin, par le financement d'un réseau de soutien à la recherche clinique sur le VIH et les hépatites, constitué, d'une part, de centres de méthodologie et de gestions chargés de la coordination opérationnelle des études cliniques, et, d'autre part, de personnels spécialisés (moniteurs d'études cliniques et d'études biologiques).

Le cumul au sein d'une même agence des fonctions de financement et de coordination crée un lien direct entre ces deux fonctions. Les actions de coordinations organisées par l'Agence alimentent directement la programmation des appels à projets, ce qui incite la communauté de chercheurs à y participer, quel que soit l'organisme de rattachement de ces derniers.

Selon le questionnaire de la Cour, 82 % des chercheurs travaillant dans le domaine du VIH et des hépatites estiment que l'ANRS joue un rôle satisfaisant de coordination de la communauté scientifique sur ces thématiques, un chiffre qui souligne la satisfaction des chercheurs quant à l'action de coordination de l'Agence.

---

<sup>133</sup> Ainsi que les maladies sexuellement transmissibles et la tuberculose, à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2020, et des maladies infectieuses émergentes, à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2021.



## **Annexe n° 8 : exemple du projet de vaccin à ARN messenger développé par le CEA et l'Inserm**

### **Exemple du projet de développement d'un vaccin ARN messenger ralenti par une insuffisance de financement**

Le CEA et l'Inserm travaillent depuis le début de la crise sur un projet de développement d'un vaccin ARN messenger véhiculé par des nanoparticules lipidiques. Le projet fait partie des trois candidats vaccins portés par des académiques qui se sont vus accorder une enveloppe de 1M € de la part du MESRI le 29 mai 2020. Ce financement a permis de démarrer les premières phases de preuve de concept et de validation préclinique (preuve de concept *in vivo* de délivrance ARN, étude d'immunogénicité chez la souris, test de protection sur les primates non humains).

Toutefois, cette somme n'a pas permis de couvrir la phase clinique (études sur le développement du procédé industriel, tests de stabilité et études pour anticiper les tests cliniques et les tests de toxicité réglementaire), dont le coût global est estimé à 5 M€. Or, ces données sur des lots cliniques sont nécessaires pour convaincre des industriels de s'associer au projet.

Afin de trouver ces financements supplémentaires, le CEA a donc dû procéder à une demande avec son partenaire industriel dans le cadre du plan d'accélération AMI « maladies infectieuses émergentes et menaces NRBC », dont l'appel a été clôturé en juin 2021. Plus d'une année s'est donc écoulée entre la première décision de financement et le potentiel octroi du second financement.

## **Annexe n° 9 : liste des logiciels utilisés par les gestionnaires d'une UMR placée sous une triple tutelle et problématique de l'harmonisation des systèmes d'information**

La liste des logiciels que doivent manier les gestionnaires d'une UMR peut être très grande.

À titre d'exemple, une UMR placée sous triple tutelle Inserm, CNRS et université doit recourir à plus d'une quarantaine de logiciels.

### **Gestion financière : 17 logiciels :**

- Inserm : SAFIR, BI Applications, BNP PARIBAS (carte bleue achat), SPEED, HCORPO, VELOCE 21, SINCHRO, GEDfi ;
- CNRS : GESLAB, Webcontrat (deux logiciels : SIGAPPEC et SiGFIC), ZENTO, TEMPO, SIMBAD ;
- Université : SIFAC, ENT, AMU PRO VOYAGE.

### **Achat : 6 logiciels :**

- Inserm : achatspublics.com, SPEED ;
- CNRS : NOUBA, RECA, PUMA ;
- AMU : PUMA.

### **Ressources humaines (suivi des congés, évaluation, etc.) : 11 logiciels :**

- Inserm : SIRENE, LABINTEL, GAIA2, EVA ;
- CNRS : AGATE, PEOPLEDOC, ARIANE, SIRHUS, RESEDA, CANOPEE, LABINTEL.

### **Demande de moyens RH : 2 logiciels :**

- Inserm : ARIANE ;
- CNRS : DIALOG.

Porté par le MESRI jusqu'en 2019 dans le cadre du projet SI-Labo, l'objectif de mutualisation des systèmes d'information des différents opérateurs de recherche a été abandonné. L'objectif était de parvenir à l'uniformisation des outils autour de trois systèmes d'information<sup>134</sup>.

---

<sup>134</sup> DIALOG (demande de moyens), GESLAB (gestion financière) et CAPLAB (suivi des activités).

Toutefois, le MESRI a récemment significativement réduit l'ambition de ce programme, pour se recentrer sur « *la mise en place d'un portail unique, support des relations entre les chercheurs, laboratoires et établissements avec l'ANR et les autres agences nationales de financement* », « *l'impulsion d'une dynamique ministérielle de mise en œuvre et de suivi des actions d'harmonisation [des règles de gestion]* » et « *le soutien apporté aux initiatives des établissements qui favorisent leur montée en maturité dans la gestion et le partage des données nécessaires au pilotage et au suivi des activités de recherche* ».

Face à ces lenteurs, l'Inserm envisage de déployer en 2022 l'outil DIALOG de demande de moyens utilisé par le CNRS ainsi qu'une dizaine d'universités, afin de simplifier le travail des gestionnaires pour la saisie des demandes de moyens et de permettre aux tutelles d'en avoir une vision partagée. L'Inserm envisage également de remplacer son logiciel de gestion financière SAFIR par la solution SIFAC EPST, version commune à l'agence de mutualisation des universités, à horizon 2024, bien que le CNRS ne participe pas à ce mouvement de rapprochement.

Toutefois, il est nécessaire que le MESRI exerce davantage son rôle de coordination, non seulement pour accélérer la convergence des outils existants mais aussi pour éviter de nouvelles divergences et partager les meilleurs outils. À titre d'exemple, l'Inserm et le CNRS ont chacun développé leur modèle de cahier de laboratoire électronique, de sorte que deux chercheurs d'une même UMR travaillent sur deux outils différents<sup>135</sup>.

---

<sup>135</sup> Autre illustration, l'application « Webcontrat » développée par le CNRS permet de grandement simplifier et d'accélérer les transmissions d'information et actes de gestion des contrats de recherche entre le laboratoire de recherche et la délégation régionale. Plusieurs directeurs d'unité ont souligné la simplification que permet une telle application, qui n'a pas été mise en œuvre par l'Inserm. Une harmonisation serait souhaitable, compte tenu du poids des appels à projets dans la vie d'un laboratoire.

## Annexe n° 10 : proportion du personnel de recherche en infectiologie repositionné sur la recherche contre la covid 19 en 2020-2021

**Tableau n° 19 : personnel de recherche en infectiologie repositionné sur la recherche contre la covid 19 en 2020-2021**

	Personnel de recherche engagé dans la recherche contre la covid 19 2020-2021	Personnel de recherche dans le domaine infectiologie	Proportion de chercheurs en infectiologie positionnés sur la recherche contre la covid 19 2020-2021
CEA	104	164	63,41
Cirad	40	146	27,40
CNRS	518	1228	42,18
INRAE	50	474	10,54
Inria	NC	NC	NC
Inserm	380	802	47,38
IRD	80	130	61,5
Pasteur	460	667	68,97
Pasteur Lille	10	60	16,67
ANRS MIE	135	183	73,77
<b>Total</b>	<b>1 777</b>	<b>3 894</b>	<b>45,63</b>

*Source : Cour des comptes d'après les données RH recueillies auprès des organismes de recherche mentionnés (les données de l'Inria n'ont pas été communiquées à la Cour)*

L'ANRS a contribué de manière dérogatoire, dès 2020, à l'effort national de lutte contre la pandémie en mobilisant, d'une part, ses collaborateurs, ses plateformes d'étude clinique, et notamment ses moniteurs d'études cliniques et biologiques financés par l'Agence et employés dans les centres cliniques et les laboratoires hospitaliers de virologie et d'immunologie (110 ETP pour un coût annuel de 4,1 M€), et, d'autre part, ses centres de méthodologie et de gestion (25 ETP pour un financement annuel des CMG à hauteur de 1,2 M€, 5 M€ si les financements sur projets sont inclus). L'agence a également mis en place un appel à projets orienté vers les projets associant équipes françaises et équipes issues de « pays à ressources limitées ou intermédiaires » en avril 2020.

Au sein de l'Institut Pasteur de Paris, un groupe d'action et de recherche, composé par un groupe pluridisciplinaire d'experts, a été mis en place en janvier 2020. Il a coordonné l'engagement de plus d'une soixantaine d'équipes et d'au moins 460 personnes (la moitié des entités impliquées en infectiologie sont concernées, ainsi que d'autres entités dont l'activité n'est pas orientée vers l'infectiologie et plusieurs plateformes technologiques).

À l'Institut Pasteur de Lille, ce sont près de 25 à 30 personnes qui se sont consacrées à la recherche contre la covid 19.

Le Cirad estime à une quarantaine de personnes celles d'entre elles qui se sont investies dans des projets remportés dans le cadre de la crise de la covid 19.

INRAE estime à une cinquantaine le nombre de personnel de recherche s'étant positionné sur la lutte contre la covid 19.

Le CEA, à travers le programme NRBC-E, et ses unités IDMIT, IBS, DMTS, SHFJ et DTBS ont positionné près de 104 ETP sur la recherche et la gestion de la crise.

Le SSA, à travers notamment l'IRBA<sup>136</sup>, et le CESP<sup>137</sup> ont été fortement mobilisés et leurs travaux largement réorientés vers la réponse nationale à la crise.

Le CNRS a mobilisé 51 unités de recherche sur les 235 unités de l'INSB<sup>138</sup> à la recherche contre le SARS-CoV-2, soit 1 228 chercheurs, dont près de 42 % se sont repositionnés sur la recherche contre la covid 19<sup>139</sup>.

S'agissant de l'Inserm, et sur le fondement des mêmes données statistiques, ce sont près de 47 % de la communauté qui se sont repositionnés sur cette recherche.

---

<sup>136</sup> Institut de recherche biomédicale des Armées (IRBA) situé à Brétigny-sur-Orge.

<sup>137</sup> Centre d'épidémiologie et de santé publique des Armées (CESPA) situé à Marseille.

<sup>138</sup> Institut des sciences biologiques.

<sup>139</sup> Données statistiques tirées du sondage à la communauté des chercheurs.

## **Annexe n° 11 : divergences de procédure entre tutelles**

La présente annexe liste les principales divergences de règles et de procédures entre opérateurs de recherche. Celles-ci concernent la gestion financière, les ressources humaines et les règles en matière de télétravail.

### **Gestion financière :**

- le calendrier de demandes de moyens ;
- les règles comptables, tel le seuil d'immobilisation pour placer une dépense en classe 6 ou 2 ;
- les gratifications de stage, qui peuvent être gérées en fonctionnement à l'Inserm mais doivent être inscrites sur un financement en personnel pour le CNRS ;
- les règles de prélèvement sur les ressources propres, qui diffèrent entre chaque université et chaque organisme de recherche ;
- les règles concernant les conditions de déplacements et d'hébergement, et, par conséquent, les marchés de transport et d'hébergements, qui ne sont pas mutualisés.

### **Ressources humaines :**

- le calendrier des campagnes d'avancement et de promotion ;
- le temps de travail : les durées hebdomadaires et le nombre de jours de congés varient sensiblement entre les organismes de recherche et les universités ;
- l'existence au sein d'une même unité de plusieurs règlements intérieurs, même si des règlements intérieurs multi-tutelles commencent à être mis en place ;
- les règles en matière de télétravail ;
- le régime indemnitaire : les ingénieurs Inserm ou CNRS n'ont, par exemple, pas les mêmes primes.

**La délégation globale de gestion (DGG)** consiste à confier à une seule des tutelles d'une unité mixte de recherche la charge de la gestion d'un certain nombre de fonctions. L'intérêt de la DGG est, pour les gestionnaires, de disposer d'un seul outil de gestion financière, d'une procédure unique et d'un seul interlocuteur. Il convient de distinguer la simple délégation globale de fonctionnement, qui ne comprend que la gestion par le délégataire de la dotation de base, de la délégation globale de gestion, qui inclut également les financements sur contrats. Le modèle de la DGG a été promu depuis le rapport d'Aubert de 2008 comme la solution aux difficultés qu'entraîne la multiplicité des tutelles sur la gestion.

La DGG n'a pas connu l'essor escompté. En ce qui concerne l'Inserm, seules 23 % des unités possèdent une DGG ou une autre forme de mutualisation de la gestion en 2020, alors que le COP 2016-2020 prévoyait un objectif de 60 %. Le résultat du questionnaire adressé aux chercheurs en infectiologie indique que 35 % d'entre eux étaient dans une unité sous DGG ou sous une forme de mutualisation équivalente<sup>140</sup>.

L'échec de sa généralisation s'explique, chez certains organismes de tutelle, par la crainte de perdre le contrôle de l'unité ou, pour certaines universités, d'être moins identifiées comme opérateurs de recherche. Surtout, la délégation de la gestion des contrats de recherche ne permet plus de bénéficier des prélèvements pour frais de fonctionnement sur ces derniers, qui sont une source croissante des ressources des organismes. Selon le questionnaire adressé par la Cour aux directeurs d'unité de recherche en infectiologie, la principale raison (50 % des réponses) à l'absence de mise en place d'une DGG réside dans l'absence de volonté d'une des tutelles.

Surtout, la DGG ne permet pas de résoudre toutes les complexités évoquées. Seuls 50 % des directeurs d'unités dans lesquelles est en place une DGG estiment, selon le questionnaire de la Cour, que la DGG a simplifié la gestion de l'unité. Sa mise en place n'efface en effet pas totalement les difficultés liées à la divergence de procédures et de systèmes d'information, puisque la gestion des titulaires demeure en dehors du périmètre et que les contrats de recherche européens restent souvent gérés par la tutelle d'origine du chercheur (les institutions européennes ne communiquent que sur les établissements d'accueil (*host institutions*) d'ERC<sup>141</sup>). La DGG ne résout pas non plus la difficulté liée à l'insuffisance des services supports des unités de recherche, même si elle améliore le soutien apporté aux chercheurs<sup>142</sup>. Les directeurs d'unités de recherche en infectiologie interrogés par la Cour ne sont que 20 % à citer la mise en place d'une DGG comme piste de simplification de la gestion.

---

<sup>140</sup> Comme, par exemple, la mutualisation des fonctions de gestion de plusieurs UMR au sein d'une délégation régionale de l'Inserm.

<sup>141</sup> Ainsi, 43 % des chercheurs dont l'unité possède une DGG estiment que les multiples tutelles sont sources de complexité, contre 58 % pour les chercheurs dont l'unité ne possède pas de DGG.

<sup>142</sup> 33 % des chercheurs des unités avec DGG estiment être suffisamment accompagnés par les services administratifs, contre 22 % des chercheurs des unités sans DGG.

## **Annexe n° 12 : complexité réglementaire et exemple du cadre légal des micro-organismes et toxines**

Certaines réglementations encadrant la recherche en infectiologie se révèlent particulièrement contraignantes et ralentissent le travail de recherche en période de crise. Selon le sondage réalisé par la Cour, 62 % des chercheurs en infectiologie qui ont travaillé sur le SARS-CoV-2 ont vu leurs travaux se heurter à des contraintes réglementaires. Les principales difficultés rencontrées par les chercheurs en infectiologie concernent l'encadrement de l'accès aux échantillons cliniques, ainsi que la réglementation sur les micro-organismes et toxines hautement pathogènes (MOT).

La réglementation française en matière de recherche impliquant la personne humaine (loi Jardé et décret d'application<sup>143</sup>) s'applique de la même façon aux essais thérapeutiques cliniques qu'aux fonds de tube de prélèvement. Durant la crise sanitaire, elle a allongé les délais pour les équipes de recherche d'accès aux échantillons, ces dernières devant déposer au comité de protection des personnes (CPP) une demande d'autorisation pour toute utilisation des fonds de tubes. Le délai de réponse (deux mois pour certains projets) aura ralenti les projets, qui se sont en outre heurtés à la raréfaction des échantillons due à la diminution des hospitalisations à la fin de la première vague.

Une autre contrainte juridique concerne des agents pathogènes humains et des toxines représentant un risque pour la santé humaine, en cas de rejet éventuel, accidentel ou intentionnel dans l'environnement. Dans la ligne de conventions internationales (Convention sur l'interdiction de la mise au point, de la fabrication et du stockage des armes bactériologiques (biologiques) ou à toxines et sur leur destruction (CIABT) de 1972, Convention sur l'interdiction de la mise au point, de la fabrication, du stockage et de l'usage des armes chimiques et sur leur destruction, (CIAC) de 1993) et des principes de sécurité biologique établis par l'Organisation mondiale de la santé depuis 1984, à la suite des attentats du 11 septembre 2001 et des attaques par enveloppes contaminées au bacille du charbon en septembre 2001, des résolutions de l'Assemblée mondiale de la santé ont été adoptées en 2002 (WHA55.16), 2003 (WHA56.29) et 2005 (WHA58.29) et des dispositifs légaux mis en place dans différents États

---

<sup>143</sup> Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, codifiée notamment au Titre II de la partie législative du code de la santé publique et décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016.



pour garantir la sécurité biologique (protection des personnes et de l'environnement contre les infections, intoxications et disséminations de MOT) et la sûreté biologique (prévention des risques de perte, vol, détournement ou mauvais usage de MOT avec l'objectif de porter atteinte à la santé ou à la vie de personnes).

En France, la loi du 9 juin 1972 a adopté des dispositions codifiées à l'article L. 2341-1 du code de la défense et modifiées notamment par la loi n° 2011-266 du 14 mars 2011 relative à la lutte contre la prolifération des armes de destruction massive et de leurs vecteurs. La France a fixé, dès 2001, une liste des MOT, modifiée en 2004, et notamment complété sa réglementation par un décret du Conseil d'État le 30 juin 2010<sup>144</sup>. L'objectif de la réglementation des MOT est de permettre la densification des activités à risque biologique, tout en garantissant la sécurité et la sûreté biologique. Cette réglementation vise à créer un haut niveau d'expertise de sécurité et de sûreté en parallèle de l'expertise scientifique,

La France a adopté dès 2004<sup>145</sup> des dispositions législatives, modifiées ultérieurement, définissant les MOT et renvoyant à un décret d'application la fixation d'une procédure d'autorisation des diverses opérations d'utilisation (production, fabrication, détention, importation, exportation, transport, cession et emploi) de MOT ainsi qu'à un arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'ANSM<sup>146</sup> la détermination de la liste des micro-organismes et toxines dont l'emploi serait de nature à présenter un risque pour la santé publique ainsi que les produits qui en contiennent. Celle-ci, fixée par l'arrêté du 30 avril 2012<sup>147</sup>, a, dans ses annexes, adopté une définition du matériel biologique incluant des agents et toxines concernés incluant à la fois tous les produits contenant des MOT et tout fragment de matériels génétiques, d'une séquence dépassant 500 paires de base de longueur<sup>148</sup>. Beaucoup de chercheurs auditionnés s'interrogent sur la pertinence scientifique de la

---

<sup>144</sup> Décret n° 2010-736 du 30 juin 2010 relatif aux micro-organismes et toxines.

<sup>145</sup> Articles L. 5139-1 et L. 5139-2 du code de la santé publique.

<sup>146</sup> Après avis du directeur général de l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail pour les micro-organismes et toxines destinés à un usage vétérinaire.

<sup>147</sup> Arrêté du 30 avril 2012 modifié les 6 novembre 2014 et 2 octobre 2015 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévus à l'article L. 5139-1 du code de la santé publique.

<sup>148</sup> Annexe II 2° de l'arrêté : « on entend par partie de micro-organisme un fragment de matériel génétique dès lors que : - sa séquence en acide désoxyribonucléique (ADN) dépasse 500 paires de base de longueur ; ou sa séquence en acide ribonucléique (ARN) dépasse 500 paires de base de longueur. ».

référence à un critère de 500 paires de base, dont ils dénoncent la non pertinence scientifique. Selon eux, la taille des génomes variant d'un micro-organisme à l'autre, la fixation d'un seuil de 500 paires de base ne reposerait sur aucun fondement scientifique suffisant susceptible de l'associer à une corrélation avec la dangerosité pour l'homme du fragment et suggèrent que cette définition soit améliorée. Un processus de révision est en cours.

La procédure prévoit une décision d'autorisation du directeur général de l'ANSM notifiée dans les 90 jours du dépôt d'un dossier estimé complet par l'Agence. En pratique, nombre de chercheurs ont regretté des délais globaux pouvant aller jusqu'à 18 mois - en particulier lorsque les demandes ne sont pas constituées de tous les éléments requis par la réglementation – délais bien supérieurs à ceux constatés dans d'autres États, défavorisant de fait les équipes françaises. Ils soulignent aussi la lourdeur des procédures de renouvellement, identiques à celles des autorisations initiales, notamment lorsqu'elles portent sur les mêmes agents et sont demandés par la même équipe que l'autorisation initiale, même si cette procédure peut être allégée par une mise à jour du dossier de demandeur indiquant qu'en termes d'évaluation du risque, les éléments initiaux ne sont pas modifiés.

Pour faciliter les démarches, l'ANSM a élaboré un plan d'évolution des relations avec les opérateurs du domaine. Ce plan prévoit un accompagnement global des demandeurs d'autorisation organisé autour des principes de simplification, d'ouverture et de transparence. Son déploiement est en cours et les premières mesures d'application devraient être perçues par les opérateurs dès le second semestre 2022.

## Annexe n° 13 : comparaison des rémunérations des chercheurs en France, Royaume-Uni et Allemagne

La comparaison des salaires des chercheurs français avec les niveaux de salaire pratiqués en Allemagne ou au Royaume-Uni laisse apparaître que les rémunérations sont sensiblement moins élevées en début de carrière pour les premiers grades. Ainsi, alors qu'un maître de conférence ou un chargé de recherche bénéficie d'environ 2 000 € nets mensuels en début de carrière, son homologue anglais (*Senior lecturer*) bénéficie de 2 600 € net. En fin de carrière, la rémunération maximale d'un *professor* britannique demeure supérieure à celle d'un professeur d'université ou de directeur de recherche au dernier échelon. En outre, il existe en Allemagne et au Royaume Uni des dispositifs de chaires pour attirer les chercheurs les plus talentueux en leur offrant des moyens humains et matériels significatifs.

La rémunération d'un chercheur ou enseignant-chercheur français est composée de sa rémunération indiciaire et de sa rémunération indemnitaire. La rémunération indiciaire s'élève, pour un chargé de recherche ou un maître de conférence, soit le 1<sup>er</sup> grade des corps des organismes de recherche et des universités, autour de 2 200 € brut en début de carrière et entre 4 500 € et 5 000 € en fin de carrière, et à environ 3 120 € en début de carrière pour les directeurs de recherche et professeurs d'universités et à 6 230 € en fin de carrière. À ce traitement indiciaire s'ajoute une prime de recherche (pour le corps des chercheurs) ou une prime de recherche et d'enseignement supérieur (pour le corps des enseignants chercheurs) d'un montant compris entre 135 € et 195 € par mois. Enfin, certains chercheurs ou enseignants chercheurs peuvent bénéficier d'une prime d'encadrement doctoral et de recherche d'un montant compris entre 3 500 € et 15 000 € annuel<sup>149</sup>. Contrairement à la prime de recherche, elle n'est pas automatique. Elle ne bénéficie, selon le ministère, qu'à 25 % des chercheurs et enseignants chercheurs, pour un montant annuel moyen de 4 840 € par personne. Pour l'Inserm, environ 25 % des chercheurs en bénéficiaient en 2020, pour un montant annuel moyen de 3 847 €<sup>150</sup>.

---

<sup>149</sup> Parmi les conditions pour en bénéficier figurent la souscription à effectuer un service d'enseignement de 42 heures de cours, 64 heures de TD ou toute combinaison équivalente, ou les personnels dont l'activité scientifique est jugée d'un niveau élevé et lauréats d'une distinction scientifique de niveau international ou national conférée par un organisme de recherche.

<sup>150</sup> Les enseignants chercheurs, contrairement aux chercheurs, peuvent également bénéficier d'une prime de charge administrative ou d'une prime de responsabilité pédagogique. Néanmoins, ces dernières ne sont pas incluses dans la présente comparaison, car les chercheurs souhaitant consacrer la majorité de leur temps à la recherche ne sont pas susceptibles d'y prétendre.

Le tableau ci-après indique la rémunération moyenne des chercheurs en fonction de leur niveau de carrière.

**Tableau n° 20 : rémunération (traitement brut et certaines primes) des chargés de recherche, maitres de conférences, directeurs de recherche et professeurs des universités en 2021**

Traitement brut mensuel en € hors indemnités	Carrière			RI mensuel moyen en 2021 <sup>151</sup>	Prime d'encadrement doctoral et de recherche (fourchette annuelle)	Rémunération en début de carrière	Rémunération maximale en fin de carrière
	Début	Milieu	Fin				
Chargé de recherche	2 221	3 889	4 555	185	3500 - 15 000	2 406	4 740
Maitre de conférence	2 169	3 865	4 999	195	3500 - 15 000	2 364	5 194
Directeur de recherche	3 126	5 000	6 228	135	3500 - 15 000	3 261	6 363
Professeur des universités	3 125	4 999	6 227	153	3500 - 15 000	3 278	6 380

Source : Cour des comptes

La comparaison des rémunérations avec les chercheurs britanniques et allemands laisse apparaître des différences sensibles, notamment en début de carrière.

**Tableau n° 21 : comparaison de rémunération France/Royaume-Uni**

		Salaire brut mensuel		Salaire net mensuel	
		Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
France	Chargé de recherche/maitre de conférence	2 400 €	5 700 €	1 915 €	4 606 €
	Directeur de recherche/Professeur d'université	3 260€	7 600€	2 595€	6 118 €
Royaume-Uni	Lecturer/senior Lecturer	3 315 €	6 533 €	2 603 €	4 631 €
	Reader	5 363 €	6 825 €	3 949 €	4 797 €
	Professor	6 630 €	11 018 €	4 680 €	6 971 €

Source : Cour des comptes à partir des données de l'ambassade de France au Royaume-Uni

<sup>151</sup> Prime de recherche ou prime de recherche et d'enseignement supérieur.

La comparaison des rémunérations avec les chercheurs allemands s'avère plus difficile, compte tenu de la part variable de la rémunération des professeurs, qui peut modifier substantiellement les rémunérations maximales. Toutefois, les rémunérations en début de carrière s'avèrent supérieures aux rémunérations en France (au minimum 4 000 € brut), comme l'indique le tableau suivant.

**Tableau n° 22 : comparaison de rémunération France/ Allemagne**

<i>Qualification</i>	<i>Base juridique</i>	<i>Salaire brut (€)</i>	<i>Salaire net (€)</i>	<i>Facteurs de variation</i>
<i>Doctorant</i>	Poste non permanent. Accord fédéral sur les salaires (TV-L). Niveau E 13		2 400	Ancienneté Temps de travail Land de l'université
<i>Post-doctorant/ chercheur associé (Research fellow)</i>	Poste non permanent TV-L	3 438,27 à 4 962,10	2 400 à 3 400	<i>idem</i>
<i>Chercheur</i>		4 500 à 6 444	2 600 à 3 600	<i>idem</i>
<i>Directeur d'équipe de recherche</i>	Poste non permanent. En général financement global pour 5 ans	3 900 à 4 800		<i>idem</i>
<i>Junior Professeur (W1)</i>	Poste temporaire de 3, 4 ou 6 ans.	4 000 à 4 700		Salaire fixe (échelon W du TV-L, varie selon le Land)
<i>Professeur (W2) (=maître de conférences)</i>	Poste permanent.	4 853,91 à 6 181,58		Salaire fixe à un seul échelon sauf la Saxe, la Bavière, la Hesse (augmentation au bout de 5 ou 7 ans), hors allocations familiales, primes de maintien en poste, prime de rendement ; primes autres possibles
<i>Professeur (W3)</i>	Poste permanent. Poste universitaire le plus élevé, avec responsabilité d'une chaire ou d'un institut..	5 868,87 à 7 017,26	4 900 (Basse Saxe) à 5 000-5 600 € (Saxe)	Salaire fixe en général à un seul échelon (augmentation à 5 ou 7 ans), hors allocations familiales, primes de maintien en poste, primes de rendement. Primes autres possibles..

Source : Cour des comptes à partir des données de l'ambassade de France en Allemagne

L'Allemagne a mis en place des programmes destinés à attirer les « talents » étrangers ou à faire revenir des chercheurs sur le territoire. Toutefois, ces comparaisons de rémunération doivent s'inscrire dans un contexte plus large. Le système de recherche français propose, par exemple, un nombre d'emplois de titulaires beaucoup plus élevé qu'en Allemagne, ce qui peut compenser les moindres rémunérations. Les progressions de carrière sont plus lentes. L'âge moyen d'un professeur d'université ou directeur de recherche est de 46 ans. Au Royaume-Uni, des dispositifs de *tenure track* permettent aux jeunes chercheurs considérés comme les plus talentueux d'accéder plus rapidement au rang de professeur.

L'Allemagne et le Royaume-Uni proposent, à côté de la rémunération, des moyens importants pour attirer les meilleurs chercheurs. En Allemagne, le principal programme, financé par le gouvernement fédéral permet chaque année d'octroyer à un chercheur étranger ou allemand travaillant à l'étranger la création d'une chaire dans une université allemande et dont le montant s'élève en général à 5 M€ pour des chercheurs en sciences expérimentales et à 3,5 M€ en sciences théoriques pour cinq ans. Jusqu'à présent, 80 chercheurs ont été attirés en Allemagne par cette voie.

La LPR 2021-2030 propose plusieurs mesures pour revaloriser le métier de chercheur. Elle prévoit 92 M€ supplémentaires par an, dès 2021, pendant sept ans, consacrés à la revalorisation indemnitaire, soit 644 M€ en 2027. Les chercheurs et enseignants-chercheurs verront notamment leur prime annuelle de recherche passer de 1 260 € à 6 400 € à cet horizon<sup>152</sup>, tandis que la prime d'encadrement doctoral et de recherche (PEDR), d'un montant annuel moyen de 4 840 €, sera attribuée à au moins 45 % des chercheurs contre 25 % actuellement. Les enveloppes indemnitaires liées aux fonctions progresseront de manière significative, de 34,7 M€ à 79,2 M€ pour les enseignants-chercheurs et de 11,3 M€ à 28 M€ pour les chercheurs.

La LPR prévoit également une voie de pré-titularisation conditionnelle équivalente aux *tenure track* anglo-saxonnes : la chaire de professeur junior, en complément des voies de recrutement existantes et des postes ouverts pour les chargés de recherche et les maîtres de conférences. Elle permettra de recruter de jeunes scientifiques en leur fournissant une dotation de 200 000 € sur trois ans en moyenne. Ce parcours permettra d'accéder, à l'issue d'une période maximale de six ans, à une titularisation de professeur d'université ou de directeur de recherche.

---

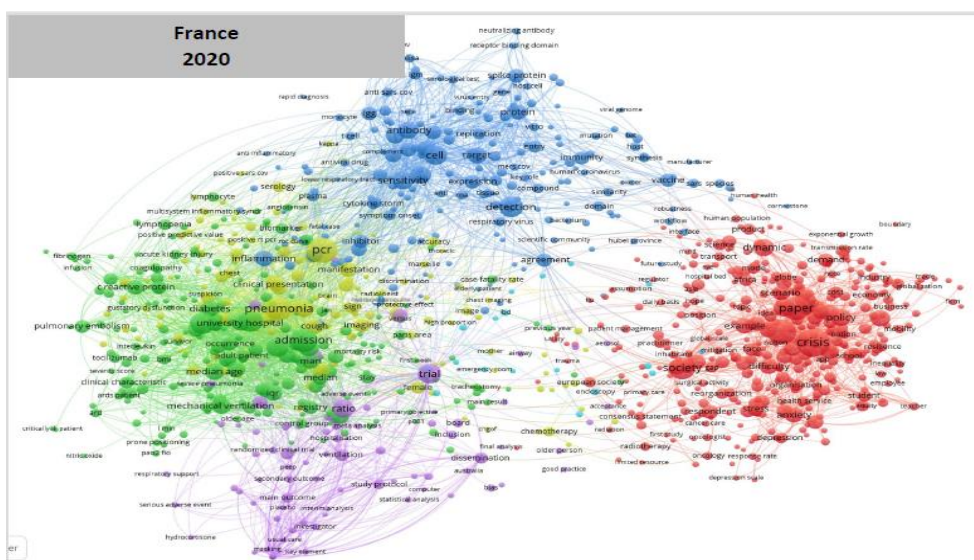
<sup>152</sup> Pour les enseignants chercheurs, la prime de recherche et d'enseignement supérieur (PRES) passera de 1 260 € à 6 400 € en 2027 et, pour les chercheurs, la prime de recherche passera de 990 € à 6 400 €.

Concernant spécifiquement le secteur de la santé, la feuille de route du Conseil stratégique des industries de santé du 29 juin dernier annonce un plan de recrutement en ingénieurs et techniciens pour l'Inserm, le CNRS, le CEA et les universités. Elle précise qu'entre 15 à 20 talents bénéficieront d'un budget de 3 à 5 M€ pour s'établir ou rester en France et créer leur laboratoire, dans le cadre des chaires de professeur junior instaurées par la LPR.

## Annexe n° 14 : limites des dispositifs mis en place pour financer la recherche translationnelle

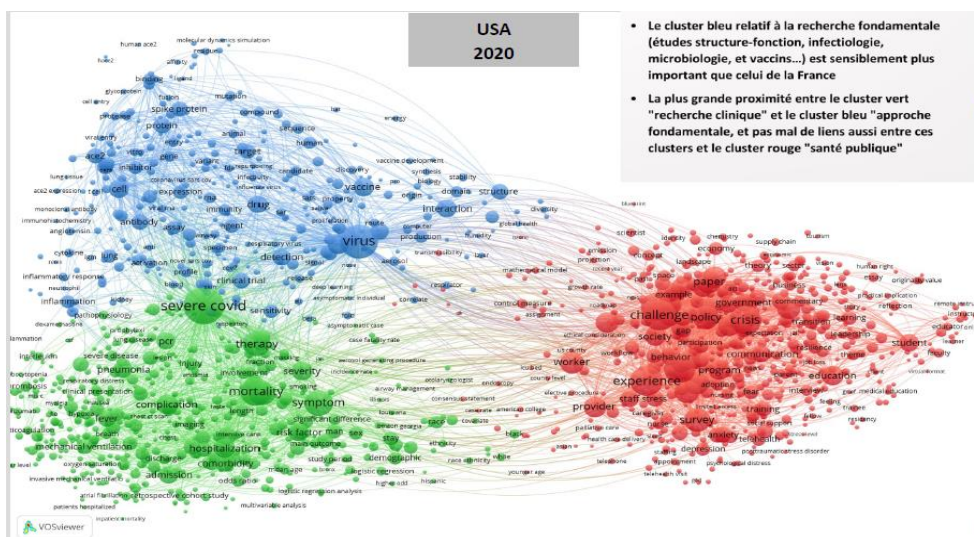
La recherche française en infectiologie connaît une difficulté d'articulation entre recherche fondamentale et recherche clinique. Dans les graphiques suivants, le *cluster* bleu représente les recherches fondamentales sur la covid 19 et le *cluster* vert représente les recherches cliniques. Comme le souligne l'Inserm, les liens entre les deux *clusters* sont sensiblement moins développés en France qu'au Royaume-Uni ou aux États-Unis.

### Graphique n° 21 : recherches fondamentale et clinique sur la covid 19 en France





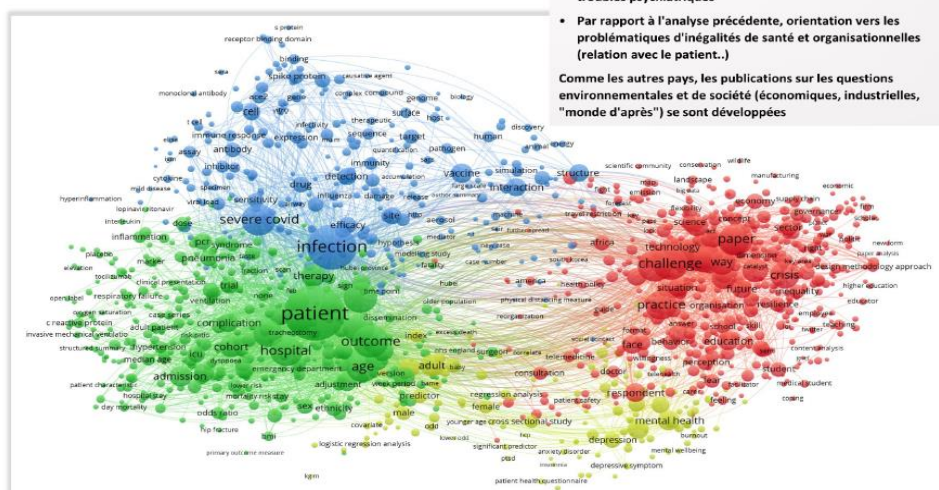
## Graphique n° 22 : recherches fondamentale et clinique sur la covid-19 aux États-Unis



Source : Inserm

## Graphique n° 23 : recherches fondamentale et clinique sur la covid 19 en Angleterre

Angleterre



Source : Inserm

Le cloisonnement du financement des recherches fondamentale et clinique ne permet pas de suffisamment financer la recherche translationnelle, qui concerne, par exemple, l'établissement de la preuve de concept d'une molécule ou d'un vaccin sur l'homme. L'exemple des vaccins est illustratif. Leur développement nécessite, à la suite de la réalisation de la preuve de concept sur des modèles animaux, une phase préclinique qui apporte la preuve de concept de l'immunogénicité<sup>153</sup> du vaccin, de produire des lots cliniques (*Good laboratory practice*) et de réaliser des études, pour vérifier la qualité du produit et sa sécurité, données exigées pour réaliser l'essai clinique.

Cette phase préclinique présente un coût (environ 3 à 5 M€) qui n'est éligible ni aux financements de l'ANR, ni à ceux du PHRC, car elle se situe entre la recherche fondamentale et la recherche clinique. Les chercheurs ne peuvent pas non plus effectuer de demandes de financement auprès de Bpifrance, cette dernière ne finançant que les entreprises privées<sup>154</sup>. Il existe donc un vide pour le financement de ces preuves de concept sur l'homme, alors même que la réalisation de ce type d'études est aujourd'hui nécessaire pour qu'un industriel, une biotech ou un grand groupe s'intéresse à un projet de recherche publique sur les vaccins. Comme l'indique une note du Care du 28 mars 2020, « *un nombre important de candidats vaccins restent dans les tiroirs académiques après avoir apporté la preuve de concept dans des modèles animaux et, faute d'investissements, ne sont jamais développés* ». Ce constat souligne l'importance de concentrer en un même lieu un continuum sur les chaînes de valeur de la production de vaccins, depuis la recherche fondamentale à la recherche clinique en passant par le préclinique, sur le modèle, par exemple, du *Jenner Institute* du Royaume-Uni<sup>155</sup>, qui aura développé le vaccin commercialisé par Astra Zeneca.

Certains organismes ont mis en place une enveloppe consacrée à la prématuration-preuve de concept. L'Inserm a créé une telle enveloppe en 2009, confiant sa gestion à sa filiale Inserm Transfert. 300 projets ont ainsi pu être soutenus depuis 2009, pour environ 19 M€ d'investissement en prématuration à travers Inserm Transfert. Cette enveloppe reste cependant limitée. L'Inserm souligne que le marché de « l'infectiologie » est peu « tiré » par les acteurs industriels ou des investisseurs majeurs dans ce domaine, ce qui limite en pratique le développement puis la mise sur le marché des projets

---

<sup>153</sup> Mesure de l'action du vaccin, en mesurant le type de réponses immunitaires que le vaccin génère et leur niveau avec le temps.

<sup>154</sup> En dehors des projets de recherche et développement structurants pour la compétitivité qui permettent également de financer des partenaires académiques.

<sup>155</sup> « *Cluster* » regroupant autour de l'université d'Oxford (la faculté de médecine Nuffield), un hôpital, des PME de biotechnologie, des grands groupes pharmaceutiques et des sociétés de haute technologie médicale, de contrôle et de certification.

qui auraient pu être identifiés comme prometteurs. L'ANR et la DGOS ont conçu, à partir de 2013, le Programme de Recherche Translationnelle en santé pour financer en commun les projets de recherche qui sont en aval des projets exploratoires soutenus par l'ANR et en amont des projets soutenus par des PHRC. L'enveloppe globale, d'un montant limité par rapport aux enjeux, 3 M€ jusqu'en 2019 et 5 M€ à partir de 2020, n'est que très peu consommée, comme l'indique le tableau suivant.

**Tableau n° 23 : montants alloués, projets financés et taux de consommation des montants alloués par le Programme de Recherche Translationnelle en santé de 2014 à 2020**

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Nombre de projets cofinancés</b>	10	13	2	2	5	4	4
<b>Montant du financement (M€)</b>	3	3,1	0,3	0,5	0,9	1,2	1,2
<b>Taux de consommation de l'enveloppe (%)</b>	100	100	10	15	30	23	23

Source : Cour des comptes à partir des données de l'ANR

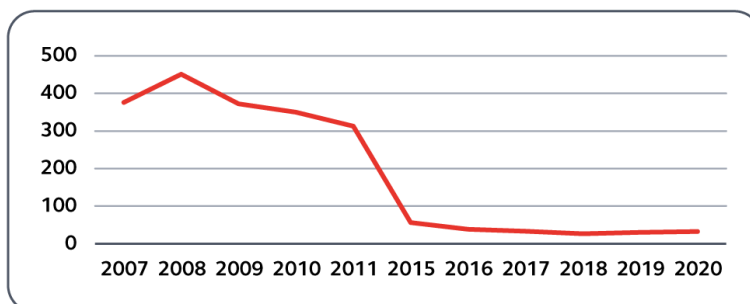
Selon l'ANR, la sous-consommation de l'enveloppe s'explique par le fait que les porteurs et les responsables d'équipes issus d'un établissement de soins ayant fait appel à un cofinancement de la DGOS rencontrent des difficultés pour disposer et gérer leur financement, car les règles de suivi imposées par la DGOS seraient plus contraignantes que celles de l'ANR. Selon l'ANR, afin d'améliorer le dispositif, le budget apporté par la DGOS pour les équipes relevant des établissements de soins pourrait lui être directement versé, à charge pour elle de fournir à la DGOS tous les justificatifs nécessaires pour la bonne utilisation des fonds en respectant les règles en vigueur pour des fonds issus de l'Assurance-Maladie. Cette méthode est déjà opérationnelle à l'ANR et fonctionnerait de manière optimale, selon elle, avec plusieurs co-financeurs dont l'AID et l'ADEME.

Dans son champ de compétences, l'ANRS, comme l'INCa dans le domaine du cancer, finance ainsi la recherche à la fois fondamentale et clinique. En 2019, 24 % de ses financements étaient alloués à la recherche clinique sur le VIH. Ce guichet unique, mais aussi les préparations des appels à projets avec les chercheurs, permettent d'orienter les chercheurs vers le bon guichet et éventuellement d'assurer et de renforcer l'intégration des aspects fondamentaux et cliniques d'un même projet. Toutefois, l'ANRS ne possède pas de guichet spécifique pour la recherche dite translationnelle. Dans le domaine des vaccins contre le VIH, l'ANRS a accordé des financements spécifiques à une seule structure, le VRI (*vaccine Research Institute*), laboratoire financé et créé par l'ANRS et l'université Paris Est Créteil.

## Annexe n° 15 : exemple des contrats d'interface développés par l'Inserm

Le manque de chercheurs possédant une formation de médecin est en partie compensé par la forte présence des PUPH dans les unités de recherche. Ces derniers doivent concilier leur activité de recherche avec leurs missions de soin et d'enseignement et ne consacrent, contrairement aux chercheurs, qu'une minorité de leur temps à la recherche, estimé par l'Inserm en moyenne à 30 %. Les dispositifs déployés depuis les années 2000 pour inciter les médecins hospitaliers et hospitalo-universitaires à consacrer davantage de temps à la recherche dans les laboratoires et les chercheurs à exercer des activités de soin dans les hôpitaux, afin de favoriser les interactions entre recherche fondamentale et recherche clinique, se heurtent à des limites. L'Inserm a mis en place des contrats d'interface pour attirer des médecins dans ses unités (de 50 % à 100 % du temps est consacré à la recherche en fonction du contrat) en dédommageant le temps médical que ces derniers n'assurent pas au sein de leur structure et en permettant au CHU de rémunérer des chercheurs exerçant des activités médicales<sup>156</sup>. Néanmoins, ces types de contrats sont en forte décroissance, principalement en raison de l'arrêt du financement de ces dispositifs par la DGOS. Pour surmonter cette difficulté à attirer des médecins dans les unités, l'Inserm mène actuellement une expérimentation pour recruter des praticiens hospitaliers sur un temps partiel à 50 %.

**Graphique n° 24 : nombre de contrats d'interface signés par l'Inserm de 2007 à 2020**



Source : Inserm

<sup>156</sup> Dénommés contrats d'interface, ces contrats permettent de verser au chercheur un « sursalaire » équivalant à 1 500 € par mois, financé par la DGOS sous la forme d'un cumul pour activité d'expertise et lié à une activité particulière de recherche translationnelle.

## **Annexe n° 16 : un manque de visibilité sur les essais cliniques et les perspectives offertes aux innovations par le régulateur**

La possibilité de réaliser des essais cliniques accélère le passage de la recherche académique ou industrielle à l'innovation.

La position de la France en matière de démarrage d'essais cliniques a régressé au cours des dernières années. Sur un périmètre élargi qui inclut l'ensemble des essais académiques ou industriels, la situation de la France reste positive, comme l'indique une étude de l'Association française des sociétés de recherche clinique sous contrat (AFCROS)<sup>157</sup>. Mais elle perd en attractivité sur les seuls essais cliniques promus par des industriels, selon les études réalisées tous les deux ans par le syndicat des entreprises du médicament, le Leem. Selon la dernière étude en date d'octobre 2020<sup>158</sup>, la France se situe en 2019 à la 4<sup>ème</sup> place européenne derrière l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Espagne. L'une des causes de cette perte d'attractivité se trouve dans les délais d'autorisation. Comme l'a déjà relevé la Cour<sup>159</sup>, si la réorganisation de l'ANSM lui a permis de raccourcir ses délais à 60 jours, les délais des comités de protection des personnes sont encore trop longs.

Le processus d'autorisation des médicaments souffre également d'une complexité procédurale qui engendre des délais et peut ralentir le passage à l'innovation. Un nouveau médicament doit d'abord recevoir une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'ANSM ou l'Agence européenne des médicaments (AME)<sup>160</sup>. La Haute autorité de santé rend ensuite un avis sur le service médical rendu et l'amélioration de ce service, tandis que la Commission d'évaluation économique et de santé publique rend un avis sur l'efficacité du produit. L'union nationale des caisses d'assurance-maladie définit ensuite un taux de remboursement, tandis que le comité économique des produits de santé en fixe le prix. Cette multiplication d'acteurs peut engendrer une complexité pour une entreprise innovante mais de petite taille, qui ne dispose pas d'interlocuteur unique

---

<sup>157</sup> Deuxième baromètre de l'Association Française des sociétés de recherche clinique sous contrats (AFCROS)

[https://www.afcros.com/images/Communiquees\\_Presse/20190131\\_CPbarometreAFCROs.pdf](https://www.afcros.com/images/Communiquees_Presse/20190131_CPbarometreAFCROs.pdf)

<sup>158</sup> <https://www.leem.org/essais-cliniques-un-enjeu-strategique-pour-la-france-10eme-enquete-du-leem>, étude de l'Organisation professionnelle des entreprises du médicament - Les Entreprises du médicament (Leem).

<sup>159</sup> Dans son rapport de novembre 2019 sur l'ANSM.

<sup>160</sup> Ou *European Medicines Agency* (EMA).

en mesure de l'accompagner dans ces différentes étapes. Selon le Conseil d'analyse économique<sup>161</sup>, le délai entre l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament et sa commercialisation s'élevait en France à 489 jours sur la période 2015-2017, contre 119 jours en Allemagne ou 209 jours au Royaume-Uni. La complexité et les délais de cet écosystème peuvent conduire des acteurs à privilégier la mise en place d'essais cliniques dans des pays où le cadre est plus favorable.

---

<sup>161</sup> *Innovation pharmaceutique : comment combler le retard français ?*, Les notes du conseil d'analyse économique, n°62, janvier 2021.

## Annexe n° 17 : un lien encore imparfait entre recherche publique et recherche privée

De nombreuses réformes ont été menées ces dernières années pour rapprocher le monde de la recherche et les entreprises, à travers notamment la création de structures financées par le PIA, qu'il s'agisse des sociétés d'accélération du transfert de technologie (SATT), des IHU, des instituts de recherche technologique (IRT) ou des projets de recherche hospitalo-universitaires (RHU).

Ces dispositifs ont sans doute permis une meilleure acculturation du monde de la recherche à l'innovation. Les premières évaluations de ces dispositifs mis en œuvre *via* le PIA sont toutefois encore contrastées et doivent être approfondies.

La performance des SATT et des IRT, et notamment l'IRT Bioaster, spécialisé dans l'infectiologie, est jugée en retrait par le conseil de surveillance du programme des investissements d'avenir dans son évaluation de 2019<sup>162</sup>, qui considère également que l'intégration des IHU au sein des CHU n'a pas été réalisée. Le modèle économique des SATT, qui prévoit l'atteinte d'un équilibre financier, est remis en cause par plusieurs rapports, dont ceux réalisés par Mme Suzanne Berger en 2016 et par la Cour en 2018<sup>163</sup>. Bien que le SGPI indique que des études récentes montrent une nette progression de l'efficacité de ces structures, une évaluation approfondie de leur impact global sur l'innovation doit encore être réalisée. Selon le sondage réalisé par la Cour, 54 % des chercheurs en infectiologie estiment que la collaboration avec le secteur industriel privé n'est pas favorisée<sup>164</sup>.

En outre, des difficultés perdurent dans le transfert d'une idée issue de la recherche publique vers l'innovation. La principale concerne les délais de négociation de la propriété intellectuelle pour les contrats de licence, qui étaient, en moyenne de 12 mois selon une enquête réalisée par France Biotech en 2020<sup>165</sup>. Chaque laboratoire est placé sous tutelle de plusieurs organismes de recherche ou universités, lesquels disposent de leurs propres offices de transfert de technologie (OTT) qui se partagent la

---

<sup>162</sup> *Rapport d'évaluation du Programme d'investissements d'avenir*, 19 novembre 2019.

<sup>163</sup> Rapport de Suzanne Berger sur les dispositifs de soutien à l'innovation en France, janvier 2016. Cour des comptes, *Les outils du PIA consacrés à la valorisation de la recherche publique*, rapport public thématique, mars 2018.

<sup>164</sup> 28 % seulement estiment que cette collaboration est favorisée et 17 % ne se sentent pas concernés.

<sup>165</sup> France Biotech, *Étude sur le Transfert de Technologies de la santé en France*, 2020.

propriété des résultats de la recherche d'un chercheur. Ce nombre important d'interlocuteurs intervenant dans la négociation d'un accord, ainsi que le fonctionnement même des OTT, peut allonger significativement les délais, au risque de faire perdre l'intérêt d'une innovation ou, pour une biotech, de mettre en difficulté son modèle économique qui impose de produire des résultats rapidement pour lever des fonds. Il convient de noter que, de leur côté, les entreprises de biotechnologies ne sont pas toutes suffisamment dotées des compétences nécessaires pour fournir aux OTT les éléments nécessaires à la conclusion d'un accord, notamment le plan de développement, ce qui peut aussi avoir un impact sur la durée de négociation. Selon France Biotech, les PME de biotechnologie interrogées sur leur satisfaction quant au processus général de contractualisations avec des acteurs académiques accordent une note moyenne de 4,8 sur 10<sup>166</sup>, tandis que les OTT accordent une note comprise entre 5,4 et 7,3 en fonction de l'expérience du dirigeant de l'entreprise.

Afin de faciliter ce transfert et de réduire les délais, plusieurs initiatives récentes ont été prises. Bpifrance a créé en 2019 la plateforme *Deep tech* visant à faire partager aux *start-up* et aux opérateurs de transfert de technologie des bonnes pratiques existantes pour les licences et le transfert. France Biotech a mis en place depuis 2019 un observatoire du transfert de technologie visant à faciliter le dialogue entre les OTT et les biotechs. La loi du 22 mai 2019 relative à la croissance et la transformation des entreprises (loi PACTE) a inscrit l'obligation à l'égard des établissements publics de désigner, pour chaque unité de recherche, un mandataire unique<sup>167</sup> qui se voit confier la gestion, l'exploitation et la négociation des inventions brevetables lorsqu'il y a « *copropriété publique* » sur les titres de propriété industrielle. Cette obligation constitue un progrès<sup>168</sup> à saluer. Sa mise en place effective devra faire l'objet d'un suivi de la part du MESRI et des organismes lors des renouvellements des différentes unités mixtes. En outre, des interrogations demeurent. Le mandataire unique ne s'applique pas aux fondations privées, pourtant tutelles de certaines UMR, ni aux contrats de collaboration entre chercheurs et industriels, et il n'implique pas une propriété unique des résultats des travaux de recherche. Cependant, les rôles respectifs des OTT et de la future agence de l'innovation en santé devront être clarifiés afin de ne pas créer un acteur supplémentaire.

---

<sup>166</sup> Les PME indiquent comme principaux éléments de difficulté dans une négociation la disponibilité de l'OTT (68 % des répondants) et les conditions financières (50 % des répondants).

<sup>167</sup> La désignation du mandataire unique a été permise par la loi n° 2013-660 du 22 juillet 2013 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche.

<sup>168</sup> Selon l'étude de France Biotech précitée, 40 % des entreprises estiment que la mise en place du mandataire unique a simplifié le transfert de la propriété intellectuelle.



Une deuxième difficulté se trouve dans le modèle économique adopté par les OTT, qui, particulièrement adapté aux contrats signés avec les grandes entreprises pharmaceutiques, repose avant tout sur la génération à court terme de revenus de licences exclusifs. Toutefois, ces grandes entreprises ont de plus en plus tendance à racheter une biotech qui a déjà développé un produit plutôt que de prendre elles-mêmes le risque de développement. Or, le modèle des revenus de licence est moins adapté aux collaborations avec les biotechs ou les *start-up* créées par des universitaires, qui ne produisent de la valeur qu'après de nombreuses années de développement. Les OTT pourraient davantage prendre en compte ces évolutions, par exemple en privilégiant une rémunération sous forme de prise de participation dans le capital de la société, qui permet d'aligner leur intérêt avec celui de la biotech mais aussi pour que les organismes publics puissent générer des retours sur investissements à long terme parfois très supérieurs à des revenus de licence en cas d'entrée en bourse ou du rachat par une grande entreprise de la biotech.

## **Annexe n° 18 : rôle de l'Agence BARDA pour favoriser le développement de traitements et de vaccins contre les maladies infectieuses émergentes**

Après les attentats du 11 septembre 2001 et l'utilisation de l'Anthrax (2001), les États-Unis ont pris conscience qu'il leur manquait un outil pour faciliter le développement des contre-mesures biomédicales dont ils auraient besoin en cas d'attaque terroriste ou d'épidémie. Les soutiens du *National Health Institute* permettent les recherches fondamentales et le développement précoce (*early stage* avec des modèles animaux) mais vont rarement au-delà de la Phase 1. Par ailleurs, ces produits ayant rarement des perspectives sur le marché, les industriels ne s'intéressent pas à leur développement.

Le *Pandemic and All-Hazards Preparedness Act* (PAHPA) du 19 décembre 2006<sup>169</sup> a créé l'**Agence BARDA**. Celle-ci intervient dans deux grands domaines : d'une part, le bioterrorisme et autres risques chimiques, radiologiques ou nucléaires, d'autre part, les pandémies et les maladies émergentes.

La BARDA a pour objectif d'inciter l'investissement des acteurs privés dans la recherche médicale contre les maladies émergentes en leur fournissant des incitations financières qui permettent d'atténuer les risques de développement. Son mode de fonctionnement repose sur des appels à projets et à manifestation d'intérêt sur des besoins de vaccins, traitements ou diagnostics identifiés comme prioritaires. Les industriels sont ensuite sélectionnés et accompagnés dans leurs actions par les experts de BARDA. Les projets retenus sont financés et accompagnés à travers les étapes (*milestones*) prévues dans les contrats de sorte que, pour un besoin, la multiplication des projets puisse permettre *a minima* d'avoir une réponse efficace. Le système fonctionne grâce à l'expérience des personnels de BARDA, notamment les *contracting specialists* qui peuvent réévaluer les offres et demeurent en contact permanent avec l'industrie. La BARDA facilite aussi les démarches réglementaires des groupes pharmaceutiques pour aller plus vite dans les essais cliniques et la mise sur le marché des traitements.

---

<sup>169</sup> Loi du 19 décembre 2006 sur la préparation à une pandémie et à tous les risques.

Les incitations reposent à la fois sur des *push incentive*<sup>170</sup>, des aides pour accélérer le développement d'un produit (financement d'études précliniques ou d'essais cliniques, de capacités de production), et des *pull incentives*, sous la forme de mécanismes d'options de pré-achats qui garantissent un retour sur investissement pour les médicaments ou vaccins qui seraient approuvés par la *Food and Drug Administration*, autorité qui autorise la mise sur le marché des produits de santé. Ces options d'achat permettent aux industriels de lancer la production d'un vaccin, malgré l'incertitude sur le fait que ce dernier soit un jour utilisé. Quand un produit est autorisé, il est ensuite acheté par la *Strategic National Stockpile*<sup>171</sup> pour les usages civils, et par le *United States Department of Defense*<sup>172</sup>, pour les usages militaires.

Depuis sa création, l'agence a financé un certain nombre de biotechs et de groupes industriels pour des projets dans le domaine des maladies infectieuses :

- **Ebola** : à la suite de l'épidémie d'Ebola de 2014, la BARDA a financé pour le développement plusieurs candidats traitements et candidats vaccins<sup>173</sup>, *via* le pré-achat de plus de 1 million de doses de vaccins. Aujourd'hui, deux vaccins<sup>174</sup> et deux traitements<sup>175</sup> ont franchi les essais cliniques et ont été approuvés par la FDA ou l'Agence européenne du médicament. À titre illustratif, pour le vaccin développé par Johnson & Johnson, la BARDA a d'abord investi 28 M\$ en 2015 pour optimiser les processus de fabrication, les capacités de production et financer la phase 1 d'essais cliniques, puis 44 M\$ en 2017 pour financer la dernière phase de développement et les démarches pour la demande d'autorisation auprès de la *Food and Drug Administration (FDA)*<sup>176</sup>, grâce notamment à une option de préachat de plusieurs centaines de milliers de doses. Ces vaccins ont également bénéficié des financements de l'IMI.

<sup>170</sup> <https://academic.oup.com/cid/article/64/10/1430/2967925>

<sup>171</sup> Réserve nationale stratégique américaine de matériel de sauvetage, incluant du matériel médical, des médicaments, des antitoxines et des vaccins.

<sup>172</sup> DoD (département de la défense des États-Unis).

<sup>173</sup> <https://www.medicalcountermeasures.gov/stories/ebola-story/>

<sup>174</sup> Le vaccin Everbo, du groupe Merck, approuvé en décembre 2020 par la FDA, et le vaccin de Johnson and Johnson, autorisé par l'Agence européenne du médicament en 2020.

<sup>175</sup> Traitements REGN-EB3 et mAb114, traitements anticorps monoclonaux ou Zmapp et Remdesivir.

<sup>176</sup> FDA : administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments. Elle a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis.

- **MERS-CoV** : en 2016, la société SAB Biotherapeutics reçoit 5 M€ pour financer un traitement à base d'anticorps contre le MERS-CoV, et permettre la fabrication et les tests cliniques avancés. Cette société est aujourd'hui en phase 3 d'essais cliniques pour un traitement de ce type contre la covid 19.

Dès l'émergence de l'épidémie de SARS-CoV-2, l'agence a joué un rôle fondamental pour la recherche de contremesures dans le cadre de l'**opération Warp Speed (OWS)**.

L'opération (« vitesse de l'éclair ») est un partenariat inter-agences entre le Département de la Santé (HHS) et le Département de la Défense (DOD), mis en place pour coordonner les efforts fédéraux et accélérer le développement et la distribution des « contre-mesures médicales covid 19 ». Les institutions affiliées à HHS et qui sont associées à OWS comprennent les CDC, les NIH et la BARDA. L'opération s'est donc appuyée en premier lieu sur BARDA, notamment : 1/ ses personnels seniors et expérimentés qui ont pu consacrer l'ensemble de leur temps à la préparation et la production des contremesures ; 2/ ses ressources budgétaires dès son démarrage (mise en pause des financements antérieurs, bascule des financements vers la réponse à la covid 19) en attendant les nouvelles ressources votées par le Congrès ; 3/ ses outils (procédures d'appels à projets et d'offres, contractualisation, suivi des projets etc.) ; 4/ son réseau (à l'intérieur de l'administration fédérale, avec les industriels et les scientifiques). D'après les chiffres recueillis auprès de l'ambassade de France, les États-Unis ont engagé au total 19,6 Md\$ pour l'opération.

La majorité des fonds accordés par OWS à ce jour a été consacrée aux vaccins par le biais de contrats établis avec BARDA. Ces contrats font l'objet d'un rapport de l'agence de recherche du Congrès en date du 25 février 2021. BARDA soutient actuellement six vaccins candidats en finançant la recherche et le développement, l'augmentation de la capacité de fabrication et/ou des contrats d'achats anticipés.

Ces données sont synthétisées dans les deux tableaux suivants. Le montant total concerné par l'ensemble des contrats signés s'élève à 18,23 Md\$, dont les 2/3 pour Moderna et Pfizer.

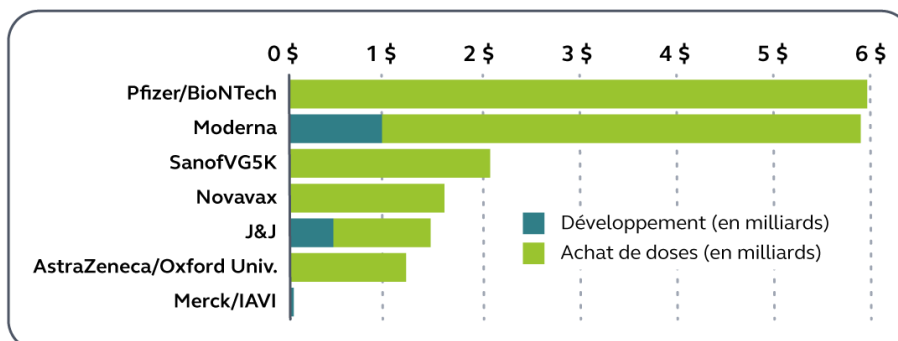
La part allouée à la recherche (essais cliniques) s'élève à 1,48 Md\$, la part allouée aux achats de doses à 16,75 Md\$. La prise de risque de BARDA a consisté à signer des contrats contenant des achats de doses avant que l'efficacité du vaccin soit démontrée, permettant ainsi à certaines entreprises de monter en puissance leurs capacités de production avant d'obtenir une autorisation d'utilisation de la FDA. Les contrats contiennent des options pouvant être levées à tout moment en fonction de l'atteinte d'objectifs et/ou du besoin d'accélérer certains aspects. L'achat concret des doses se fait automatiquement lors de l'autorisation de la FDA.

**Tableau n° 24 : part R&D (essais cliniques) versus Achat de doses des financements alloués par OWS à 6 entreprises – Bilan au 25 février 2021**

Entreprises	Type	Doses (Millions)	Devpt (Milliards)	Achat Doses (Milliards)
Merck/IAVI	Vecteur viral	-	\$ 0,04	-
AstraZeneca/Oxford Univ.	Vecteur viral	300	-	\$ 1,20
J&J	Vecteur viral	100	\$ 0,46	\$ 1,00
Novava	Protéine	100	-	\$ 1,60
Sanofi/GSK	Protéine	100	\$ 0,03	\$ 2,04
Moderna	mRNA	300	\$ 0,95	\$ 4,94
Pfizer/BioNTech	mRNA	300	-	\$ 5,97
		<b>1 200</b>	<b>\$ 1,48</b>	<b>\$ 16,75</b>

Source : données recueillies par l'ambassade de France aux États-Unis

**Graphique n° 25 : répartition relative des financements de OWS - Bilan au 25 février 2021**



Source : données recueillies par l'ambassade de France aux États-Unis

## Annexe n° 19 : nouvelles agences de recherche de rupture aux États-Unis, en Allemagne et au Royaume-Uni

Le Président des **États-Unis** a proposé une nouvelle agence au sein du NIH, la ARPA-H (*Advanced Research Projects Agency for Health*). Le budget demandé au Congrès pour 2022 s'élève à 6,5 Md\$ par an sur trois ans. Sa mission est de réaliser des investissements clés dans des technologies de rupture, des ressources et des solutions, qui ont le potentiel de transformer d'importants domaines de la santé, pour le bénéfice de tous les patients et qui ne peuvent pas être réalisés dans le cadre de la recherche traditionnelle ou d'activités commerciales <sup>177</sup>.

La création en **Allemagne** d'une Agence d'innovation de rupture à usages civils, dénommée *SPRIND*, a été actée en 2018, concomitamment à la création d'une agence d'innovation de rupture en cybersécurité. Son budget est de 1 Md€ sur dix ans. Le conseil de surveillance comprend des représentants de la recherche, de l'économie, de la politique et de la société civile. L'approche est double : une approche *bottom-up* et une approche par défi (*challenge*). Un premier défi a été lancé en 2021, ouvert aux équipes européennes, centré sur les nouveaux médicaments antiviraux.

Au **Royaume-Uni**, une évolution comparable est en marche, avec la création d'une nouvelle agence de recherche avancée et d'invention, ARIA (*Advanced Research and Invention Agency*). L'objectif est de favoriser la recherche de rupture, qui implique d'autres critères de choix des projets que ceux de l'évaluation classique. L'engagement est de la doter de 800 M£ d'ici 2024-2025. Les principes sont sans ambiguïté : financer uniquement les projets à très haut potentiel de transformation (en anticipant que beaucoup échoueront), autonomie de décision d'ARIA, recherche de la plus haute expertise pour sélectionner les projets, flexibilité financière maximum (possibilité de distribuer des prix, prendre des participations, attribuer des dons de taille modeste sans processus compétitif long, etc.), choix de gestionnaires de programme de haute qualité scientifique pour une durée de trois à cinq ans, forte implication dans le suivi du projet, allègement maximal de la charge administrative (éventuellement possibilité de déroger aux règles des marchés publics). Ce projet ne concerne pas seulement la recherche en infectiologie, mais aura un impact sur celle-ci.

---

<sup>177</sup> Dans un article paru le 22 juin 2021 dans la revue *Science*, Francis Collins, Président du NIH, Tara A. Schwarz (Office of Science and Technology, organisme rattaché à la Maison-Blanche), Eric S. Lander (OST), Lawrence A. Tabak (NIH).

## **Réponses des administrations et organismes concernés**





## Sommaire

Réponse du Premier ministre .....	147
Réponse du président-directeur général de l'Agence nationale pour la recherche (ANR) .....	152
Réponse du directeur de l'ANRS-Maladies infectieuses émergentes (ANRS-MIE) et du président-directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) .....	155
Réponse de l'administrateur général du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA).....	157
Réponse de la présidente-directrice générale de l'Institut de recherche pour le développement (IRD) .....	159
Réponse du président de la Conférence des Présidents d'Université (CPU).....	160
Réponse de la présidente de la Conférence des directeurs généraux de centres hospitaliers universitaires (CHU) .....	163
Réponse du directeur général de l'Institut Pasteur de Paris .....	170

## Destinataires n'ayant pas d'observation

Madame la directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
Monsieur le président-directeur général du Centre national de la recherche scientifique (CNRS)
Monsieur le président-directeur général de l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE)
Monsieur le directeur général de Bpifrance
Monsieur le directeur général de l'Institut Pasteur de Lille

## Destinataires n'ayant pas répondu

Monsieur le président-directeur général de l'Institut national de recherche en informatique et en automatique (Inria)
Madame la présidente-directrice générale du Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad)



## **RÉPONSE DU PREMIER MINISTRE**

*J'ai examiné avec la plus grande attention le projet de rapport public thématique que la Cour consacre à la recherche en infectiologie. Je souhaite porter à sa connaissance ma réponse sur les recommandations formulées par la Cour dans ce projet de rapport.*

*En premier lieu, je souhaite rappeler toute l'importance que donne ce Gouvernement aux enjeux de recherche et d'innovation, avec une loi pour la recherche de 25 Md € inédite qui a été votée suivie par un très ambitieux plan France 2030, doté de 34 Md € de crédits nouveaux et qui fait de la santé une priorité forte. L'ensemble de ces moyens doivent permettre de continuer à renforcer fortement le soutien aux projets de recherche et d'innovation et en particulier sur l'infectiologie.*

*Les recommandations n° 1 et 2 proposent respectivement de « veiller au caractère pérenne des financements publics consacrés à la recherche sur les maladies infectieuses » et d'« assurer priorité et traçabilité aux crédits consacrés aux maladies infectieuses émergentes. »*

*L'allocation de ressources dont le fléchage serait exclusif et pérenne sur une thématique particulière serait susceptible de heurter l'autonomie des organismes de recherche et des universités ainsi que la sélection des projets selon le principe de l'excellence scientifique.*

*Sans préjudice du respect de ce principe, le Gouvernement est toutefois très fortement engagé dans le mouvement proposé par la Cour. Ainsi, des allocations fléchées et pluriannuelles sur des thématiques prioritaires ont été mises en place dans le cadre de grands plans de santé, et notamment plus récemment dans le cadre du plan Innovation santé 2030, qui prévoit de consacrer près de 7,5 Md € de moyens nouveaux dans le domaine de la santé. Parmi les thématiques prioritaires, figure le soutien à la lutte contre les maladies infectieuses émergentes et les menaces nucléaires, radiologiques, biologiques et chimiques. Ce domaine bénéficie à ce titre de 752 M€ sur 5 ans, soit des moyens inégalés et qui portent sur l'ensemble du continuum public-privé, comme la Cour le suggère. En particulier, le volet recherche comprend un programme de recherche dédié, doté de 80 M€ qui sera porté par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales et les maladies infectieuses émergentes (ANRS-MIE), au bénéfice de l'ensemble des communautés de recherche. Enfin, dans le cadre de cette stratégie globale de préparation aux crises sanitaires, une réflexion sur les dispositifs de soutien de type BARDA sont en cours de discussion, en lien avec l'émergence de HERA au niveau européen. Une fois ces moyens engagés et à l'issue d'évaluations qui sont d'ores et déjà prévues, une réflexion sur la pérennisation de ces soutiens renforcés pourra être engagée, en mobilisant les moyens de la loi pour la recherche.*

*De plus, l'État a effectivement manifesté sa capacité d'adaptation à l'évolution de contextes sanitaires complexes, notamment avec la mise en place de l'ANRS-MIE et avec la mobilisation des financements importants pour la recherche sur le coronavirus SARS-CoV-2 :*

- *le fonds d'urgence, en 2020 : doté de 50 M€ par le ministère chargé de la recherche et de l'innovation (programme 172), ce fonds a en particulier permis le cofinancement de deux appels à projets de l'ANR, Flash Covid-19 (106 projets, 17,6 M€), et Recherche-Action Covid-19 (128 projets, 14,6 M€), comme déjà documenté dans l'audit flash « Le financement de la recherche publique dans la lutte contre la pandémie de covid 19 » (juillet 2021). Une première analyse intermédiaire des résultats de ces projets a été produite par l'ANR. Cette étude a déjà identifié 321 publications issues de ces projets, alors que moins d'un tiers de ceux-ci sont terminés, dont 65 dans des journaux scientifiques de premier plan (groupe Nature, groupe Science, groupe Cell et apparentés). Un troisième appel à projets spécifique de l'ANR en 2021, « Résilience Covid-19 » a permis de soutenir 45 projets supplémentaires pour un montant total de 3,2 M€. Ces projets récents n'ont pas encore été analysés en termes de résultats ;*
- *l'ANR a également financé 25 autres projets sur le covid 19, le sujet étant défini comme une priorité de recherche dans son appel à projet générique 2021 ;*
- *le financement dédié au Comité ad-hoc de pilotage national des essais thérapeutiques et autres recherches sur ce coronavirus (CAPNET), instance dont la mission est de réguler les études cliniques et précliniques portant sur le covid 19 afin d'accélérer celles qui entrent dans le champ des priorités nationales et sont les plus prometteuses. Le label « priorité nationale de recherche » délivré permet l'accès exclusif à une procédure accélérée d'évaluation du dossier d'autorisation réglementaire, une valorisation spécifique relative aux inclusions qui seront réalisées via le système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques (SIGREC) ainsi que l'accès facilité à un financement institutionnel : 31 M€ ont été apportés par le ministère chargé de la recherche et de l'innovation, et 20 M€ par le ministère chargé de la santé. Ces crédits ont permis à ce stade de financer :*
  - *36 études principales et 4 poursuites d'études (ou « études ancillaires »), parmi les 63 études labellisées « priorité nationale de recherche » par le CAPNET pour 2022, après leur évaluation par le conseil scientifique de l'ANRS-MIE ;*

- ainsi que l'appel à projets covid long opéré par le CAPNET en deux vagues, respectivement en décembre 2021 et février 2022. 8 premiers projets ont été sélectionnés par le CAPNET, dont 3 sur le programme 172 pour un montant de 0,904 M€, 3 projets financés par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) pour un montant de 1, 366 M€, soit un montant total de 2,9 M€ compte tenu du cofinancement de 2 projets par la Fondation de la recherche médicale (FRM) et du financement complet de 2 autres ;
- *le financement de la partie recherche du consortium EMERGEN (surveillance des variants du SARS-CoV-2) en 2021, codirigé par Santé publique France et l'ANRS-MIE. Cette partie du programme est dédiée à la caractérisation fonctionnelle de ces variants. À ce titre, 9,6 M€ ont été mobilisés par le ministère chargé de la recherche. Au total, sur les 18 projets soumis, 16 ont été financés et répartis en 4 types de travaux : activités expérimentales et modèles animaux, cohortes, modélisation, autres ;*
- *comme le rappelle la Cour, Bpifrance a été mobilisé pour soutenir les projets d'entreprises dans le domaine, notamment de celles portant des projets de vaccins.*

*Enfin, l'ANRS-MIE bénéficie d'ores et déjà d'une allocation pérenne de moyens, par le biais d'une subvention pour charges de service public (40 M€ en 2021) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Comme évoqué plus haut, c'est également à cette agence qu'a été confiée la mise en œuvre du PEPR (programme et équipements prioritaires de recherche) sur les maladies infectieuses émergentes (80 M€ sur 5 ans pour ce PEPR). Dans le cadre de la stratégie nationale MIE-MN, ce programme de recherche, associé au programme de recherche PREZODE (Preventing ZOonotic Disease Emergence, qui est aussi une initiative internationale), vise à maîtriser toute la chaîne qui va de la détection dans les milieux naturels jusqu'au patient. En 2022, un budget complémentaire de 10 M€ issu du programme 172 a été attribué pour le fonctionnement de l'ANRS-MIE et pour la recherche d'urgence hors SARS-CoV-2 qu'elle finance.*

*Ces crédits de recherche sont facilement traçables dans les documents budgétaires spécifiques à l'ANRS-MIE et à l'Inserm, à laquelle elle est rattachée.*

*La recommandation n° 3 propose « d'élargir progressivement le rôle de l'ANRS-MIE à l'ensemble du spectre des maladies infectieuses, en lui confiant le financement des appels à projets en France comme dans le réseau à l'étranger. »*

*À terme, confier exclusivement à l'ANRS-MIE les financements sur l'ensemble du spectre des maladies infectieuses, tant en France qu'à l'étranger, appelle des réserves de ma part. En effet, l'Agence nationale de la recherche (ANR), dont l'appel à projets générique concerne toutes les disciplines scientifiques, continuera à financer des projets sur les maladies infectieuses, de manière complémentaire à l'ANRS-MIE, en particulier sur les approches liées à des disciplines scientifiques connexes. L'ANR a en effet cette capacité de permettre et financer des projets pluri- et interdisciplinaires.*

*Pour autant, le mouvement proposé par la Cour est engagé depuis plusieurs années. C'est ce qu'illustre notamment la création en 2013 du consortium REACTing face à des menaces présentes notamment outre-mer, puis sa mobilisation rapide notamment contre le virus Ebola en Afrique.*

*À l'international, la situation actuelle peut être ainsi illustrée :*

- *l'ANRS-MIE lance des appels à projets qui sont ouverts aux partenaires internationaux de pays à ressources limitées ;*
- *les Instituts Pasteur disposent d'un réseau international qui bénéficie d'une subvention pérenne annuelle de 7,5 M€ ; la création d'une fondation dédiée à ce réseau et hébergée par l'Institut Pasteur va permettre d'accroître les ressources du réseau ;*
- *Le ministère des affaires étrangères :*
  - *déploie des experts techniques internationaux « santé », principalement en Afrique et en Asie, au profit des partenaires des réseaux Pasteur et ANRS-MIE ; le nombre de ces experts a augmenté depuis l'émergence du coronavirus SARS-CoV-2 ;*
  - *contribue au financement des activités de recherche en infectiologie à l'étranger au titre de l'aide publique au développement et de la politique d'influence de la France dans le monde. Les partenariats de recherche avec des pays étrangers sont soutenus à travers des financements de projets, que ce soit par le biais d'une contribution à l'animation du Réseau Pasteur ou via nos ambassades, par celui du Fonds de solidarité pour les projets innovants, ou encore par un soutien financier de l'Agence Française de développement (AFD) à des projets de recherche interventionnelle, comme Afroscreen en Afrique ou Ecomore en Asie.*

**La recommandation n° 4** préconise « à partir de la cartographie des forces de recherche françaises en infectiologie présentes à l'étranger, de définir une stratégie et des actions communes. »

*Je suis bien évidemment conscient de l'importance cruciale que revêtent les partenariats de recherche avec les pays à ressources limitées dans le champ des maladies infectieuses émergentes, et plus largement pour la santé mondiale. Le Gouvernement est déjà engagé dans la mise en œuvre de cette recommandation de la Cour visant à renforcer la coordination de l'action française dans ces réseaux. Ainsi, par exemple, le ministère chargé des affaires étrangères et l'ANRS-MIE cartographient ensemble les forces de recherche françaises à l'étranger en vue de déterminer une stratégie et de actions coordonnées, et non leur déploiement concurrentiel.*

*Ces forces sont aussi soutenues à l'étranger par l'Institut de recherche pour le développement (IRD), le Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad), ou encore la Fondation Mérieux. L'ensemble de ces institutions a permis de porter au plus haut niveau le rayonnement international de la France en matière de recherche en infectiologie, par leur excellence scientifique et par des implantations en dehors du territoire national ou avec des partenariats avec des institutions homologues à l'étranger. Face à une compétition internationale croissante dans ce domaine, intensifiée par la crise sanitaire, la recherche française a tout à gagner à une coordination étroite entre les structures de ces réseaux, lesquelles partagent fréquemment la même localisation, mais se retrouvent parfois en position concurrente.*

*Ces réseaux, non exclusivement français, intègrent aussi des institutions de droit local, dans certains cas dotées d'une grande autonomie vis-à-vis de la partie française. Ainsi, outre les enjeux scientifiques inhérents à la recherche dans ce domaine, ces réseaux sont façonnés par des impératifs politiques et diplomatiques non négligeables et sur lesquels l'ANRS-MIE ne peut agir. Des cas récents, en Afrique ou en Asie, confirment que les organismes de recherche ne peuvent agir seuls dans la détermination des moyens qu'ils allouent à leur projet et dans le choix de leurs implantations géographiques dans des zones éminemment sensibles. Certaines actions d'organismes nationaux de recherche soutenus par la diplomatie française comme l'initiative PREZODE dans le domaine « une seule santé », illustrent la nécessité d'un accompagnement politique pour s'assurer de la réussite multilatérale de l'initiative, au-delà de sa fécondité scientifique.*

*Forte du troisième réseau diplomatique dans le monde et présente dans tous les pays dotés d'un centre de recherche appartenant aux réseaux qu'elle soutient, la France est donc effectivement mobilisée pour améliorer la coordination de ses acteurs de recherche à l'étranger et pour accroître les bénéfices pour les ressortissants des pays d'implantation.*

***La recommandation n° 5*** préconise de « réformer et renforcer les dispositifs de soutien à la recherche en infectiologie, en particulier par une forte mutualisation des services administratifs, de façon à accroître l'efficacité de la recherche dans les unités mixtes. »

*Il demeure nécessaire d'amplifier le mouvement de simplification, en poursuivant l'harmonisation des procédures et des systèmes d'information entre les opérateurs de recherche. Confier la thématique des maladies infectieuses émergentes à l'ANRS-MIE répond à la volonté de mutualiser et de renforcer la lisibilité du financement consacré à la recherche sur projet en infectiologie. D'autres actions, notamment dans le cadre de France 2030 santé, pourront permettre d'alimenter cette démarche.*

*Il est aussi important de souligner que conformément aux engagements inscrits dans la loi de programmation de la recherche, afin de faciliter l'accès aux appels à projets et aux financements associés de la recherche, l'ADEME, l'ANR, l'Inserm, dont l'ANRS-MIE, l'Anses et l'INCa travaillent à regrouper l'ensemble de leurs appels à projets scientifiques sur un portail unique : [www.appelsprojetsrecherche.fr](http://www.appelsprojetsrecherche.fr). Ce portail, lancé en octobre 2021 a pour but de simplifier le travail de veille des chercheurs, laboratoires et établissements, en centralisant toutes les informations sur les appels disponibles.*

---

**RÉPONSE DU PRÉSIDENT-DIRECTEUR GÉNÉRAL  
DE L'AGENCE NATIONALE POUR LA RECHERCHE (ANR)**

*Je vous remercie pour la transmission du rapport de la Cour portant sur la recherche en infectiologie.*

*La Cour souligne notamment, dans la partie « Des financements par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) freinés par le taux de sélection », le fait que « le taux de succès des appels à projets reflète un niveau de financement insuffisant ». Pour des raisons budgétaires, il est exact que, sur la période étudiée dans le rapport, ces taux étaient en deçà des taux de sélection pratiqués par de nombreuses agences étrangères, dont les meilleurs se situent entre 25 % et 35 %.*



*Les taux de succès à l'ANR ont progressé positivement pour passer d'environ 10 % en 2014 à 17 % en 2020. La Cour note cette évolution positive, relevant toutefois le différentiel avec le taux de 45 % effectif à l'ANRS et regrettant que cela reste « bien loin des objectifs de 30 % fixés à l'ANR par la loi de programmation de la recherche 2021-2030 ». Il est important de préciser, comme la Cour l'indique dans une autre partie du rapport, que cet objectif de 30 % est fixé par la loi de programmation à l'horizon 2027. Néanmoins, la loi de programmation et le plan de relance ont permis dès 2021 une évolution significative des moyens alloués à l'ANR, qui ont d'ores et déjà conduit à une augmentation des taux de succès passant à 23 %, se traduisant par l'augmentation du nombre de projets soutenus et des financements alloués. Ces données n'étaient évidemment pas connues lors de la préparation du rapport et il me semble utile d'apporter ces informations complémentaires.*

*Les niveaux de financement alloués à l'infectiologie reflètent effectivement la situation budgétaire globale de l'ANR sur les années étudiées. Cette situation a évolué dès 2021 et continuera de progresser dans l'avenir avec la loi de programmation de la recherche. Pour reprendre les périmètres figurant dans le graphique n°5, les financements attribués aux projets sélectionnés par les comités 15 (immunologie, infectiologie et inflammation) et 35 (santé-environnement : environnement, agents pathogènes et maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes, adaptations et résistance aux antimicrobiens) au sein de l'appel à projets générique se sont élevés en 2021 à 33,4 M€, contre 12,4 M€ en 2014. Si l'on prend en compte l'ensemble des projets concernant l'infectiologie dans les autres comités de l'appel à projets générique ou d'autres actions, les financements correspondants sont passés de 36,1 M€ en 2014 à 73,4 M€ en 2021, conduisant au financement de 157 projets en 2021, contre 88 en 2014.*

*Ces éléments rappellent, comme la Cour le mentionne, l'importance déterminante des moyens budgétaires et démontrent l'impact qu'a eu dès 2021 la loi de programmation de la recherche.*

*En matière de pilotage, qui constitue le sous-titre du rapport, l'ANR s'inscrit pleinement dans une logique de pilotage et de coordination renforcés, tant en matière de programmation qu'en matière de transfert et d'accompagnement des projets, notamment pour leur valorisation clinique ou industrielle. En ce qui concerne la programmation, les interactions de l'ANR sont depuis plusieurs années régulières et importantes avec l'Institut thématique multi-organismes d'AVIESAN « microbiologie, immunologie, maladies infectieuses », avec le consortium REACTing et avec l'ANRS. La définition, sur le plan institutionnel, d'un pilote unique est effectivement souhaitable.*

*Avec le soutien du MESRI et du fonds d'urgence, l'ANR s'est fortement mobilisée en réaction à la crise épidémique, en finançant, dès le 25 mars 2020, une première série de projets et en organisant selon des modalités nouvelles un soutien continu à de nouveaux projets au cours des mois qui ont suivi. Il convient de noter l'association aux actions de l'ANR de fondations, comme la Fondation pour la recherche médicale ou la Fondation de France, ou de plusieurs régions, permettant d'éviter la multiplication des appels à projets. Ce sont aujourd'hui 317 projets sur la covid qui ont été financés. Ces projets, issus souvent de laboratoires initialement extérieurs au domaine des maladies infectieuses (l'OCDE a à cet égard souligné le caractère holistique et mobilisateur des appels à projets de l'ANR, au-delà des communautés scientifiques traditionnellement impliquées), ont permis le développement de modèles d'études nécessaires pour l'étude de la transmission, la physiopathologie de l'infection ou le test de molécules thérapeutiques. Des résultats essentiels ont été obtenus par ces projets financés sur les prédispositions génétiques à l'origine de formes graves. Un test rapide a été commercialisé après avoir obtenu un marquage de conformité aux normes de l'Union européenne. Un grand nombre de résultats, notamment dans le domaine des sciences humaines et sociales, ont également apporté des éléments essentiels pour éclairer les décisions de santé publique et les mesures sanitaires.*

*Toutes les actions de soutien à la recherche mises en œuvre par l'ANR sur la covid depuis le début de la pandémie ont été définies, avec le MESRI, en étroite interaction avec le consortium REACTing et, depuis le 1er janvier 2021, avec l'ANRS-MIE. Un exemple récent de complémentarité opérationnelle est illustré par le développement d'un candidat vaccin par voie nasale par les équipes INRAE de Tours. Après avoir bénéficié d'un financement de l'ANR pour les recherches précliniques, le relais est aujourd'hui pris par l'ANRS-MIE, avec le soutien du MESRI, pour le passage en études cliniques.*

*L'ANR poursuivra ses interactions étroites avec l'ANRS-MIE dans le cadre des nouvelles responsabilités de celle-ci, en veillant conjointement à ce que cela se traduise par des mesures de simplifications pour les chercheurs, sur la visibilité et la compréhension des appels à projet (c'est notamment l'objectif du portail commun lancé en octobre 2021 – [appelsprojetsrecherche.fr](https://appelsprojetsrecherche.fr) – avec différentes agences dont l'Inserm / ANRS / MIE) et par une accélération des capacités d'innovation et de transfert vers les essais cliniques et la valorisation industrielle. La Cour souligne en effet la bonne place de la France en matière de publications dans le domaine des recherches sur le sida et plus généralement les maladies infectieuses. Cette bonne place doit aussi se traduire dans le domaine de l'innovation thérapeutique et du développement pharmaceutique. Cela constitue pour nous une priorité qui devra être pleinement prise en compte dans le cadre d'un pilotage renforcé.*

---

*L'ANR souligne le travail important réalisé par la Cour sur cette question aux enjeux majeurs pour la recherche, l'innovation en santé et, in fine, le bénéfice des patients.*

---

**RÉPONSE DU DIRECTEUR DE L'ANRS-MALADIES  
INFECTIEUSES ÉMERGENTES (ANRS-MIE) ET DU PRÉSIDENT-  
DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'INSTITUT NATIONAL  
DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE (INSERM)**

*L'Inserm et son agence interne l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes partagent l'essentiel des constats et préconisations formulés par le rapport de la Cour des comptes dans son rapport thématique consacré à la recherche en infectiologie.*

*La crise sanitaire que nous traversons a montré sans détour les forces et les faiblesses de la recherche en santé française, en soulignant tout à la fois les ressources de créativité et de mobilisation de nos chercheurs, mais aussi les limites actuelles de notre système. Il s'agit à présent de s'appuyer sur ces enseignements pour mener les inflexions qui seraient nécessaires et être prêts à faire face à d'éventuelles nouvelles crises.*

*Dans ce cadre, prioriser la recherche en infectiologie, et en particulier la recherche sur les maladies émergentes et réémergentes, apparaît comme une nécessité, tirée par des enjeux sanitaires et socio-économiques grandissants. L'absence d'investissement pérenne à la hauteur des enjeux exposerait la France à un risque de décrochage dans une compétition internationale qui s'accélère, et le rapport souligne ainsi le préjudice lié à des financements parfois sous-critiques et/ou discontinus.*

*En réponse à ce constat, l'État a notamment confié à l'Inserm le pilotage du Programme et Équipement Prioritaires de Recherche (PEPR) sur les maladies infectieuses émergentes, au sein de la stratégie nationale d'accélération dédiée. L'ANRS-MIE en assumera le pilotage scientifique et opérationnel. Mais, le PEPR, qui s'annonce comme une des principales ressources de l'ANRS MIE dans les années à venir, demeure un instrument d'usage limité dans le temps. Par ailleurs, le complément de subvention consenti à l'Inserm pour le fonctionnement et l'intervention de l'ANRS-MIE pour 2022 doit encore être consolidé pour les années futures. Il faut donc continuer le travail de projection dans le temps long de notre action dans le champ de la recherche en infectiologie.*

*Le rapport insiste également sur le besoin de mieux coordonner les acteurs français de la recherche en infectiologie sur l'ensemble du continuum de la recherche fondamentale et translationnelle au soin, en passant par la recherche clinique, que ce soit sur le territoire national ou bien dans notre action à l'international. L'agence ANRS-MIE nouvellement créée au sein de l'Inserm, par l'association de l'ANRS, concentrée sur le VIH/sida et les hépatites virales, et de l'initiative REACTing, créée en réponse à l'épidémie d'Ebola, contribuera à cet objectif. La perspective d'un élargissement de son champ d'action à l'ensemble de l'infectiologie est une question qu'il conviendra de discuter avec la communauté scientifique et nos grands partenaires, en laissant à l'Inserm et à son agence ANRS-MIE le temps d'une construction sereine. Cette question doit être détachée de la réponse à la crise liée à la covid 19 qui mobilise aujourd'hui fortement les équipes. De même, la Cour pointe la nécessité de renforcer la promotion de l'innovation en matière de recherche vaccinale pour faciliter le développement industriel. Ce rôle, pour l'instant exploré de façon partielle par l'agence, pourrait être renforcé dans le futur, pour tirer le meilleur parti du rayonnement déjà avéré de la recherche française en infectiologie.*

*L'agence ANRS-MIE s'est positionnée, dès sa création en janvier 2021, comme une agence dont le pilotage de la recherche en temps de crise est un rôle essentiel. Ce rôle fait système avec celui de la coordination et du financement de la recherche « en temps de paix ». La gestion de la crise et la préparation des futures crises sont indissociablement liées à une projection internationale ambitieuse, actant une inscription résolue dans le cadre européen et prenant toute la mesure de la géographie, globale et mouvante, des maladies infectieuses émergentes. Comme l'y invite la Cour, l'Inserm et l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes peuvent capitaliser sur un réseau et une expertise qui sont de nature à permettre un rôle de coordination et de leadership pour l'accompagnement de la recherche française à l'international. Ce rôle sera assumé dans le cadre de relations collaboratives avec les grands partenaires français. Les ressources nécessaires à cette action internationale doivent cependant être allouées de façon pérenne, dans un contexte où ni le PEPR, ni le PHRC « Maladies infectieuses émergentes » ne permettent à ce jour des financements hors du territoire français.*

*Une autre problématique soulevée dans le rapport est la complexité administrative de la gestion de la recherche, dont la présence et les effets se déclinent à tous les niveaux. C'est un sujet qui dépasse largement le cadre de la recherche sur l'infectiologie. Les bons résultats obtenus sur la recherche VIH sont liés à une forte polarisation, mais aussi une grande souplesse d'utilisation des crédits apportés par l'État. Or, les nouvelles ressources dédiées aux maladies infectieuses émergentes introduisent aussi de nouvelles modalités de gouvernance et de suivi : il faudra être vigilant à préserver les marges de pilotage stratégique, pour contribuer à*

*une simplification et à une unification des ressources que l'ANRS-MIE sera capable de mobiliser au service de ses objectifs.*

*La problématique d'attractivité du métier de chercheur, et plus particulièrement pour les domaines à l'interface avec le soin, soulignée à juste titre dans le rapport, touche également les métiers de l'accompagnement de la recherche. L'Inserm et l'ANRS-MIE sont confrontés à des difficultés de recrutement et de maintien des compétences, dans une compétition internationale pour les talents qui est importante. Les mesures d'attractivité portées dans la loi de programmation de la recherche sont une première étape pour relever le défi d'un accompagnement scientifique efficace et orienté vers l'innovation, et d'une activité de financement intelligente, focalisée sur les équipes les plus prometteuses et les projets à fort potentiel. Mais elles n'épuisent pas à elles seules la problématique.*

*Enfin, nous souhaitons insister sur l'articulation au quotidien de l'ANRS-MIE au sein du collectif Inserm, dont le rapport de la Cour ne nous semble pas suffisamment rendre compte. Cette intégration est essentielle en termes à la fois d'économie de moyens, mais aussi et surtout de concentration d'une masse critique d'expertise et d'alignement stratégique de l'ANRS-MIE, comme agence de financement et de pilotage scientifique, et de sa maison mère l'Inserm, comme acteur central de la recherche en infectiologie, ceci en lien étroit avec ses partenaires académiques ou hospitalier, français mais aussi européens.*

---

**RÉPONSE DE L'ADMINISTRATEUR GÉNÉRAL  
DU COMMISSARIAT À L'ÉNERGIE ATOMIQUE  
ET AUX ÉNERGIES ALTERNATIVES (CEA)**

*Le CEA contribue, au côté de ses partenaires académiques et industriels, à la recherche sur les maladies infectieuses émergentes depuis près de 40 ans (virus et bactéries, mais aussi infections atypiques de type prion), en particulier en apportant ses compétences dans les domaines de la microbiologie et des risques bioterroristes associés, de la biologie structurale, des omiques, de la pharmacologie, etc. De plus, par son positionnement assez spécifique dans le paysage de la recherche français en tant que RTO<sup>1</sup>, le CEA fait aussi le lien entre ces disciplines et des technologies génériques qu'il développe (microfluidique, capteurs, microélectronique, etc.) pour être en mesure de se positionner sur des biotechnologies appliquées au diagnostic et à la thérapie ou sur des dispositifs médicaux, et en étant capable d'aller jusqu'à des innovations transférées à des industriels de la santé et alors disponibles sur le marché.*

*Compte tenu des compétences historiques du CEA et de leurs développements plus récents et de l'effectif mobilisé sur cette thématique, le CEA a fait le choix de se positionner dans quelques domaines d'intervention qui sont à même d'apporter des éléments de réponse à des crises liées à des maladies infectieuses et où il apparaît complémentaire des autres organismes.*

*Il s'agit du développement :*

- *de solutions vaccinales et immunologiques contre les maladies infectieuses et émergentes avec leurs modèles précliniques associés pour leurs évaluations ;*
- *de nouvelles approches thérapeutiques (nouveaux candidats médicaments, anticorps thérapeutiques, thérapies géniques ou cellulaires, organes sur puces) avec un positionnement dans le champ des biothérapies et de la bioproduction pour assurer une capacité de passage à l'échelle ;*
- *de dispositifs médicaux pour la détection et le diagnostic, notamment au plus près du terrain.*

*À ces développements sont associées des études de compréhension des mécanismes d'infection en utilisant notamment la biologie structurale et les moyens accessibles dans l'infrastructure FRISBI (Infrastructure Française pour la Biologie Structurale Intégrée).*

*Si pour le CEA il ne fait aucun doute que l'infectiologie doit être soutenue, le succès de la recherche française sur le sida à laquelle le CEA a contribué, illustre comment la focalisation des moyens dans la durée a permis le développement d'une communauté de recherche d'une taille suffisante. Aussi, quelques maladies seront, sans doute, à prioriser par l'ANRS-MIE pour développer des communautés de laboratoire susceptibles de peser sur la scène mondiale et de répondre efficacement à une future pandémie grâce à la taille de leur réseau.*

*La pandémie de covid 19 a enfin montré que la disponibilité de moyens génériques était indispensable pour être réactif et apporter des réponses rapidement. À cet égard, les infrastructures nationales en biologie et santé (INBS) ont su se mobiliser pour apporter des réponses. En particulier, l'infrastructure IDMIT<sup>d</sup> (Infectious Disease Models and Innovation Therapies - CEA, Institut Pasteur, Inserm, Université Paris Sud/Université Paris-Saclay, ANRS-MIE, OncoDesign), opérationnelle depuis 2018 deux ans avant la pandémie et unique en France et en Europe, a ainsi permis le développement de modèles précliniques ad hoc permettant de tester la faisabilité d'utilisation et l'efficacité de six molécules de repositionnement contre la covid 19, des immunothérapies et huit stratégies de vaccination contre le SARS-CoV-2.*

*Cependant, comme le souligne le rapport de la Cour, ces infrastructures sont intimement liées aux mécanismes de financement par le PIA, avec un questionnement fort sur le financement de leur entretien et de leur jouvence. Le CEA partage ce constat, en rappelant le rôle récent tenu par des plateformes telles IDMIT ou FRISBI dans la réponse apportée à la crise de la pandémie de covid 19. Il lui paraît important d'assurer le maintien de ces infrastructures au plus haut niveau d'excellence par des financements pérennes, comme cela est inscrit au contrat d'objectifs et de performance État-CEA signé en 2021 et comme cela est le cas en Allemagne ou en Suisse par exemple.*

---

**RÉPONSE DE LA PRÉSIDENTE-DIRECTRICE GÉNÉRALE  
DE L'INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DÉVELOPPEMENT  
(IRD)**

*L'IRD a pris connaissance du rapport public thématique intitulé « La recherche en infectiologie - Un enjeu fort insuffisamment piloté ». Il tient à remercier la Cour des comptes pour la qualité de son travail et pour avoir pris en compte la majorité des remarques formulées que nous vous avons transmises sur la version provisoire du rapport.*

*L'IRD partage la plupart des constats formulés par la Cour mais souhaite apporter encore quelques clarifications et compléments sur les enjeux de la recherche en infectiologie notamment au Sud.*

*Dans le chapitre I « Une recherche en infectiologie réputée mais une priorité insuffisante accordée aux maladies émergentes et réémergentes », il y est fait état du constat de la faiblesse des financements ANR et de la disproportion des financements ANRS (sur VIH notamment). L'IRD partage en partie ce constat mais tient à rappeler qu'aujourd'hui la question principale concerne l'élargissement de la couverture hors du territoire français. En effet, ces maladies représentent encore les principales causes de mortalité dans le monde. L'élargissement de l'ANRS aux maladies infectieuses émergentes avec la fusion de REACTing/Inserm doit permettre maintenant de relativiser cette disproportion constatée.*

*L'IRD salue l'ajout du schéma 1 : « acteurs de la recherche en infectiologie » qui donne un panorama des principaux acteurs de la politique de recherche en infectiologie. Néanmoins, nous notons qu'il manque quelques acteurs importants comme les bailleurs internationaux (ex. NIH) ou les fondations privées (ex. Fondation Mérieux) dans la partie « financements ». Également, dans la section « essai clinique », la CNIL et MESRI (procédure CODECOH) sont des acteurs clés qui pourraient être mentionnés.*

*L'IRD a été particulièrement attentif à la section intitulée « Un manque de coordination des forces de recherche dans les pays à faible revenu » présente dans le chapitre II « La recherche en infectiologie entre défaut de pilotage et complexité administrative ».*

*Sur l'absence de stratégie concertée entre institutions impliquées dans les pays du Sud, l'IRD tient à souligner que c'est au travers de l'ANRS et des sites que se fait essentiellement la coordination de nos actions. Par ailleurs le fait qu'il n'y ait pas de collaboration ne veut pas dire qu'il y ait redondance ou compétition entre instituts. Les collaborations comme critères d'appréciation nous semblent être une approche assez réductrice qui ne prend pas en compte la spécificité intrinsèque des instituts cités.*

*Tous les instituts de recherche française ne sont par ailleurs pas présents dans chaque pays. Si nous prenons deux exemples où l'IRD est présent : le Cameroun et la République Démocratique du Congo (RDC). Le Cameroun accueille le Centre Pasteur Cameroun (CPC) et l'IRD. L'IRD travaille sur la filariose, maladie non traitée par le CPC, d'où l'absence de collaboration. En RDC, l'IRD est le seul institut présent ce qui rend les collaborations sur place et dans le pays plus difficile.*

*Par ailleurs, il manquerait à l'analyse sur le paysage des forces de recherche intervenant dans les pays du Sud, l'Inserm (avec lequel nous partageons une unité mixte de recherche) qui développe de façon croissante ses partenariats au Sud notamment avec les ONG (comme ALIMA).*

*Dans ce même chapitre, sur le modèle d'organisation en UMR, l'IRD souligne qu'outre « la souplesse de collaboration pour les chercheurs provenant de diverses institutions », il permet également une réelle coordination et dialogue entre les acteurs et favorise la cohérence des actions de recherche et dispositifs des différents instituts de recherche tutelles de l'UMR.*

---

### **RÉPONSE DU PRÉSIDENT DE LA CONFÉRENCE DES PRÉSIDENTS D'UNIVERSITÉ (CPU)**

*Je vous remercie de m'avoir adressé le rapport intitulé « Recherche en infectiologie : un enjeu fort insuffisamment piloté » qui donne un éclairage spécifique sur la recherche, dans l'un des secteurs de sciences de la vie et de la santé mis en exergue par la crise sanitaire.*



*Si je partage la grande majorité des analyses qui y sont détaillées, différents points me paraissent devoir être soulignés afin que les conclusions du rapport puissent mieux contribuer à l'amélioration de l'organisation de la recherche dans le domaine.*

***1/ Une grande partie du rapport met en avant des constatations ou oriente vers des conclusions qui ne sont pas spécifiques de l'infectiologie et qui pourraient être transposées à d'autres thèmes dans le domaine des sciences de la vie et de la santé, ou à d'autres domaines de la recherche en général.***

*Le rapport n'ayant pas toujours fait de comparaison entre l'infectiologie et d'autres thématiques (en dehors de la bibliométrie et du financement) ayant également un fort impact sur la santé (comme la cancérologie, les maladies neurologiques, les maladies cardiovasculaires), il est difficile de démontrer une forme de spécificité de la recherche dans cette spécialité, même si le contexte sanitaire s'y prête. Ainsi, le diagnostic fait sur la pluralité des organismes de recherche et leurs organisations propres, la multiplicité des tutelles de laboratoires, la perte de l'attractivité des laboratoires, l'insuffisance de financement dans la durée ou celui des infrastructures est largement partagé par les différents domaines de la recherche française. S'agissant plus spécifiquement du domaine de la santé, la multiplicité des acteurs de la recherche ou le cloisonnement observé entre les différentes sources de son financement, bien expliqués par le rapport, sont applicables à tous les secteurs de la recherche médicale. Il est en revanche probable que la sollicitation du monde de l'infectiologie, à la faveur de la crise covid, a mis en lumière plus que pour d'autres disciplines les dysfonctionnements dénoncés.*

***2/ L'exemple de l'infectiologie dans le contexte de la crise sanitaire illustre dans ce rapport l'un des dysfonctionnements essentiels dans l'organisation de la recherche dans le pays : la confusion entre les missions d'orientation stratégique nationale, d'agence de financement et d'opérateur de recherche.***

*L'une des constatations du rapport est une insuffisante prise en compte des maladies émergentes dans ce qu'aurait dû être la préparation du pays à des pandémies, alors que des structures comme le Haut Conseil de la santé publique avaient proposé un plan stratégique dans ce domaine, et que la Cour elle-même avait fait des préconisations de financement pour la recherche dans les maladies infectieuses émergentes. Il y a là une carence de la mission d'orientation stratégique nationale dont le besoin n'apparaît qu'au cœur de la crise sanitaire, plus en réaction qu'en anticipation et qui n'est pas clairement identifiée et confiée à une structure indépendante. À ce titre les perspectives d'agence inspirées de la BARDA, au niveau national et/ou européen (HERA) pourraient répondre à une*

*partie de cette mission mais ne couvrent pas le champ plus large des autres défis auxquels le pays est confronté en dehors des crises et sur le long cours. Ce déficit, probablement aggravé par le retard du pays en matière de santé publique, est souligné par le rapport lorsqu'il dénonce l'absence de stratégie concertée entre le ministère de la santé et des solidarités et le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, à laquelle sont préférés des plans thématiques, ainsi que le manque de coordination. Le rapport évoque à cet égard la recommandation faite en 2008 dans le cadre de l'évaluation de l'Inserm de voir évoluer la structure vers un institut chargé du pilotage et du financement de la recherche en santé ; il évoque "l'essoufflement" de l'alliance AVIESAN et dresse un constat mitigé de l'ITMO I3M et de sa connexion avec l'ANRS. En ayant suivi une partie seulement des recommandations de l'évaluation, l'Inserm a d'une part conservé le principe d'unités mixtes multititulées et maintenu sa position d'opérateur de recherche, et d'autre part basé son organisation en ITMOs et développé son rôle d'agence de moyens. La création du consortium REACTing coordonné par l'ITMO-I3M, sous l'égide d'AVIESAN, est un exemple de dispositif qui cumule ainsi les trois missions sus-citées sans simplifier pour autant ni renforcer significativement le financement de la recherche en infectiologie.*

**3/ Le rapport se focalise sur une nouvelle instance de pilotage, l'ANRS-MIE dont il recommande d'élargir progressivement le rôle.**

*Si on ne peut que partager le diagnostic d'un déséquilibre de financement entre les différents types de maladies infectieuses et saluer la volonté d'éviter les saupoudrages, il faudrait, avant d'aller dans ce sens, mieux intégrer dans la réflexion deux dimensions politiques et organisationnelles, évoquées dans le rapport :*

- la garantie souhaitée d'une participation de l'ensemble des acteurs de l'infectiologie au fonctionnement de l'agence et la notion d'indépendance évoquée par rapport à l'Inserm en s'inspirant du modèle du NIH, ce qui positionne un peu plus l'Inserm comme une agence de moyens et pose plus directement la question de son devenir en tant qu'opérateur de recherche (cf supra) ;*
- l'élargissement du rôle de l'ANRS-MIE et la volonté de lui confier des missions stratégiques, notamment en cas de crise épidémique, suppose de définir une claire articulation avec l'ANR afin d'éviter le système à deux vitesses dénoncé dans le rapport, ce d'autant qu'il est légitimement attendu un financement plus pérenne dans la recherche en infectiologie.*

**RÉPONSE DE LA PRÉSIDENTE DE LA CONFÉRENCE  
DES DIRECTEURS GÉNÉRAUX DE CENTRES  
HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES (CHU)**

*La conférence nationale des directeurs généraux de centres hospitaliers universitaires (CHU) a été destinataire d'un rapport public thématique intitulé « La recherche en infectiologie : Un enjeu fort insuffisamment piloté ».*

*Vous trouverez ci-après les observations de la conférence nationale des directeurs généraux de CHU :*

6. *La conférence des directeurs généraux de CHU remercie la Cour des comptes pour le partage du rapport. Cependant, la conférence note qu'elle n'a pas été destinataire des questionnaires adressés aux opérateurs de recherche, ni été entendue dans le cadre des travaux de l'enquête alors même que les CHU sont identifiés comme des acteurs essentiels de la recherche en santé en général et de la recherche en infectiologie en particulier (cf. schéma n°1 « acteurs de la recherche en infectiologie », participation de la conférence à la gouvernance de l'alliance AVIESAN, réalisation des PHRC, etc.).*

*Sur la production scientifique, le comité national de coordination de la recherche (Groupement d'intérêt public rassemblant les gouvernances des CHU et CH) a réalisé, à la demande de la conférence nationale des directeurs généraux de CHU, une analyse de la production scientifique covid en 2020 et 2021 (données datant de septembre 2021).*

*Si la France se situe au 10<sup>ème</sup> ou 11<sup>ème</sup> rang mondial en volume de publications sur la covid 19, elle se place au 7<sup>ème</sup> rang mondial sur les indicateurs de qualité et d'impact (indicateurs de citations, d'impact factor (premier quartile) ou de part dans les six grandes revues mondiales (Nature, Science, BMJ, JAMA, NEJM, The Lancet).*

*En particulier sur la recherche covid 19, c'est dans la catégorie « Maladies infectieuses » que le positionnement de la France est le plus favorable parmi les catégories Web of Science : 8 % des publications françaises de la covid 19 ont été répertoriées dans cette catégorie contre 5,1 % des publications mondiales sur la covid 19 illustrant la mobilisation des cliniciens chercheurs infectiologues durant la crise.*

*Sur les 3 994 publications covid 19 pour lesquelles au moins un auteur est rattaché à une institution française, 52 % (2 095) sont co-signées par un CHU. Le taux de corresponding author est particulièrement élevé pour plusieurs CHU (par exemple : 47,9 % pour l'AP-HP, 47,7 % pour le CHU de Strasbourg et 36,1 % pour l'AP-HM) illustrant le leadership hospitalo-universitaire sur ces publications. La conférence tient à la disposition de la Cour le détail de l'analyse réalisée.*

*Le comité national de coordination de la recherche aurait pu être sollicité par la Cour pour produire les analyses longitudinales nécessaires pour analyser la production scientifique en matière de maladies infectieuses, en calculant le nombre de publications et l'indice de citation normalisé.*

7. **Sur les financements dédiés à la recherche en infectiologie**, les projets portés par les CHU n'ont pas été comptabilisés dans les travaux de la Cour (cf. graphique 3) alors que les CHU portent des projets PIA, des projets européens (FP7, H2020, etc.), PHRC, des collaborations industrielles et des projets locaux en infectiologie.

*Concernant la dotation socle des MERRI, la conférence des directeurs généraux de CHU souligne qu'il s'agit d'une dotation de compensation (cf. guide MIGAC : « La dotation socle a vocation à couvrir des charges nécessaires pour compenser les pertes de production d'activités de soins dues à l'effort de recherche, d'enseignement et d'innovation. Cette compensation se fait sur la base d'une production réelle mesurée à travers des indicateurs spécifiques de la recherche et de l'enseignement en établissement de santé. »).*

*Comme le mentionne la Cour (cf. Annexe 2 « en dépit de son affichage, la partie « socle » des MERRI n'est pas un financement de la recherche clinique »), cette dotation n'est pas mobilisée par les établissements de santé pour financer des projets de recherche qui porteraient notamment sur l'infectiologie.*

8. **Sur l'action d'AVIESAN, alliance nationale coordonnée par l'Inserm**, et dans le cadre de la création de l'ANRS-MIE (ou plus exactement de l'extension du champ d'intervention de l'ANRS aux maladies émergentes), d'une part, et de l'Agence de l'innovation en santé, d'autre part, les conférences nationales des directeurs généraux et des présidents de commission médicale d'établissement de CHU avaient indiqué en juin 2021 : « La création d'AVIESAN, sans personnalité morale, non seulement n'a pas permis de simplifier les dispositifs existants, mais de plus s'est doublée de la création systématique de nouvelles agences thématiques: Inca, ANRS, par exemple. Dans ce cadre, l'instauration d'une nouvelle agence de l'innovation doit impérativement reposer sur la définition claire de son positionnement au regard des agences existantes : son rôle dans la définition stratégique doit être précisé au regard du financement et de l'évaluation des politiques menées et son installation doit s'accompagner de la disparition d'organes existants comme AVIESAN, sous peine de complexifier encore davantage le dispositif. »

9. *Sur le défaut de pilotage durant la crise covid 19, la conférence nationale des directeurs généraux de CHU a alerté dès le mois d'avril 2020 sur les insuffisances du pilotage au niveau national et notamment le défaut de coordination par le consortium Inserm-REACTing qui devait permettre le rapprochement des projets et ainsi éviter leur redondance. Des membres du jury des PHRC Covid étaient également membres de REACTing et participaient aux séances de présentation des projets soumis par les établissements de santé sans qu'un avis formel ne soit rendu aux porteurs de projet par REACTing. Dans le cadre de ces deux dispositifs, ils ont donc eu l'opportunité de sélectionner et financer les projets en recherche jugés les plus pertinents.*

*En dépit de l'ampleur de la crise sanitaire à laquelle les hospitaliers faisaient face, les CHU ont participé activement aux études nationales prioritaires dès la première vague épidémique.*

*Exemple :*

*En mai 2020, l'étude Discovery (promotion Inserm) qui était ouverte dans quatre pays européens avait réalisé la quasi-totalité de ses inclusions en France, avec près de 800 patients inclus indépendamment du design de l'étude peu adaptatif (contrairement à l'essai britannique Recovery), de l'exhaustivité du cahier d'observations et du nombre d'analyses à réaliser pour chaque patient.*

*Sur la capacité à mener les projets, la conférence nationale des directeurs généraux de CHU a transmis des éléments de réponse à la Cour des comptes en avril 2021 dans le cadre à l'enquête sur « Les ressources financières mobilisées dans le domaine de la recherche dans le cadre de la lutte contre la pandémie de covid 19 ». Dans cette réponse, il a été partagé le fait que les CHU ont réussi à mener jusqu'au bout une majorité de projets dont ils sont les promoteurs (recherches impliquant la personne humaine de catégorie 1) et en particulier les études à promotion CHU disposant du label « priorité nationale ».*

*Sur la création du CAPNET (comité ad hoc de pilotage national des études thérapeutiques Covid 19), la conférence constate qu'elle n'a pas permis d'accélérer la recherche covid 19 en particulier sur la fin 2020 au moment de la seconde vague épidémique : le CAPNET a instruit durant tout l'automne 2020 des projets de recherche déjà autorisés et en cours et a freiné l'émergence de nouveaux projets, y compris d'envergure. En août et septembre 2020, la conférence avait transmis des points de vigilance et d'évolution du CAPNET pour en faire un levier d'accélération de la recherche covid 19. Face aux dysfonctionnements du CAPNET (lenteurs,*

*passage en revue d'études déjà en cours et financés, retard sur les nouvelles études, manque d'informations sur les évaluations du comité scientifique REACTing), les trois conférences des doyens des facultés de médecine, des PCME et de CHU et des DG de CHU ont démissionné du CAPNET en décembre 2020.*

Sur les données mentionnées dans le rapport :

- « La plateforme *clinicaltrials.gov*, sur laquelle toutes les recherches cliniques mondiales sont accessibles, recense, début mai 2021, 703 essais français sur les 5 589 déclarés ».

*Il convient de préciser que la base recense à la fois les essais cliniques interventionnels impliquant la personne humaine ainsi que les études observationnelles sur données. L'analyse du CNCR (mentionnée supra) permet d'affiner les données. Elle fait état, en septembre 2021, de 532 études à promotion CHU sur 797 études réalisées en France. Sur ces 532 études, 167 sont interventionnelles et 375 sont observationnelles.*

*Les études réalisées sur données, les études à visée diagnostic ou organisationnelle, et celles associant les sciences humaines et sociales qui sont réalisées dans les CHU ont permis d'améliorer nos connaissances sur la maladie et ont fait l'objet de nombreuses publications scientifiques. Elles n'entrent pas en concurrence avec les études interventionnelles pour l'accès aux patients.*

- Le tableau n° 6 du rapport (État d'avancement en mars 2021 des essais cliniques financés par le PHRC) mériterait d'être mis à jour à début 2022 afin de donner une information à jour et transparente.

*Pour ces raisons, la phrase « toutefois, leur absence de coordination a empêché dans les premiers mois de la crise de prioriser les essais considérés comme les plus importants et a conduit à l'impossibilité pour un nombre important d'entre eux d'être menés à leur terme, en asséchant notamment la disponibilité des patients susceptibles de se prêter aux tests » paraît insuffisamment documentée et ne reflète pas, pour la conférence des directeurs généraux de CHU, la réalité de la recherche covid 19 menée depuis près de deux ans.*

Sur la création de l'agence ANRS-MIE, la conférence souhaite partager le fait que les CHU sont associés à la gouvernance de l'Agence au sein du comité d'orientation de l'Agence (représentation par un directeur général et un président de CME, suppléant du premier). La conférence a été favorable à l'élargissement de l'ANRS aux maladies infectieuses et émergentes. Les CHU mènent de nombreux programmes de recherche en collaboration avec l'agence, en particulier sur le VIH et les

*hépatites. La mission historique de coordination de l'ANRS est reconnue par la communauté hospitalo-universitaire, à l'instar des questionnaires rapportés par la Cour « 82 % des chercheurs travaillant dans le domaine du VIH et des hépatites estiment que l'ANRS joue un rôle satisfaisant de coordination de la communauté scientifique ».*

*Sur le modèle de l'agence (cf. annexe 7), la conférence appelle néanmoins à une clarification de ses missions notamment entre opérateur de recherche, coordination de la communauté scientifique et agence de financement. Contrairement à l'INCa, l'ANRS-MIE mène des activités de recherche en propre (l'agence assure la promotion d'études cliniques par exemple), finance, en même temps, des programmes et oriente la politique scientifique dans son domaine d'intervention.*

*Cette activité mixte mériterait d'être clarifiée afin de ne pas induire une nouvelle complexité administrative que la Cour souligne par ailleurs. Le modèle de l'Institut national du Cancer semble particulièrement adapté (gestion d'un PHRC dédié, orientations nationales, conseil scientifique, sensibilisation des parties prenantes, etc. sans être opérateur de recherche) au regard notamment de la recommandation 3 (« Elargir progressivement le rôle de l'ANRS-MIE à l'ensemble du spectre des maladies infectieuses en lui confiant le financement des appels à projets en France »).*

*Sur le programme et équipement prioritaire de recherche (PEPR) piloté par l'ANRS-MIE, les conférences des directeurs généraux et des PCME de CHU regrettent l'absence de concertation des pilotes avec les conférences des CHU sur le programme scientifique et sur la gouvernance a fortiori dans l'objectif d'accélérer le passage de la recherche fondamentale à l'innovation.*

**10. Sur la complexité administrative au sein des laboratoires de recherche** et des unités mixtes de recherche, la conférence des directeurs généraux a partagé le même constat avec les MSS et le MESRI dans le cadre de ses observations au contrat d'objectifs et de moyens de l'Inserm. La gestion des UMR doit être simplifiée avec une gestion locale renforcée, une gestion à laquelle certains CHU participent déjà dans une logique de politique de site : université, CHU, EPST. Il n'est pas rare que les CHU soient, par exemple, sollicités pour accélérer la commande de réactifs biologiques ou pour réaliser le portage salarial de certains personnels de recherche dans l'attente d'un concours EPST ou d'une pérennisation contractuelle à l'Université.

### **11. Sur les liens entre recherche fondamentale et recherche clinique.**

*La conférence rappelle que nombre d'idées de recherche fondamentale sont issues directement du soin, que nombre de dispositifs ou produits innovants trouvent leur origine dans des équipes médicales ou soignantes, ou directement de patients. À ce titre, la recherche clinique est le pivot de la recherche translationnelle. Elle est le cœur de l'activité de recherche et d'innovation des CHU.*

*Les CHU participent activement au développement de la recherche translationnelle : localement avec la mobilisation de personnels hospitaliers médicaux et non médicaux et les personnels hospitalo-universitaires au sein des FHU (impliquant équipes cliniques, UMR avec une labélisation CHU Université Inserm), mais également dans le programme scientifique des unités de recherche, avec la mise à disposition de locaux adaptés aux activités de recherche, avec le financement de postes dans des unités de recherche, et des co-financements d'équipements. L'action des CHU s'inscrit dans la politique de site qui est concertée avec les universités, les écoles et les EPST (CNRS, INRAE, Inria, Inserm, CEA) au sein des CRBSP. Sur la base d'une politique de site que les CHU appellent de leur vœux, efficace, concertée et décloisonnée entre CHU / université et EPST, les liens entre recherche fondamentale et recherche clinique ne pourront qu'être renforcés. Cette participation permet aux tutelles des unités (dont certains CHU) de bénéficier de l'expertise clinique pour des réponses à des appels d'offres d'envergure : H2020, RHU, etc.*

*La conférence rappelle que le programme de recherche translationnelle (PRT) n'est pas le seul appel à projets en faveur de la recherche translationnelle. La conférence note cependant que la gestion de cet appel à projets questionne les équipes hospitalo-universitaires : en 2013 (année non reprise dans le tableau n° 21 en annexe 14), le PRT-S finançait 21 projets pour un montant total de 8,2 M€ alors qu'en 2019, le PRT-S n'a financé que 4 projets pour un montant total d'1 M€. Face à cette évolution défavorable, la conférence recommande que la gestion de cet appel à projets soit ré-internalisée au sein de la DGOS plutôt qu'à l'ANR.*

*Afin de renforcer les liens entre recherche clinique et recherche fondamentale, les CHU avaient proposé, dans le cadre de la loi de programmation pluriannuelle de la recherche, d'instaurer une Conférence nationale annuelle des CHU, présidée par le MSS et le MESRI, associant les six Conférences (DG, présidents de CME, doyens, présidents d'Université) avec une invitation des PDG des EPST et EPIC ayant une interaction dans le domaine de la santé (Inserm, CRNS, Inria, INRAE, CEA) afin de renforcer la coordination.*



## **12. Sur le passage à l'innovation.**

*Les CHU génèrent 10 % des revenus de la valorisation publique française issue des licences d'exploitations des brevets (les CHU disposent d'offices de transfert de technologie au sein de leur direction de la recherche et de l'innovation), et participent au développement de leurs écosystèmes permettant la création de valeur économique, à laquelle ils participent de façon majeure notamment dans le domaine des biomarqueurs, des dispositifs médicaux, ou encore de la médecine numérique.*

*Les CHU participent ainsi aux études cliniques promues par les industriels. La dernière enquête du Leem publiée en décembre 2021 affiche une amélioration de la situation française : la France remonte à la 3<sup>ème</sup> place européenne (en termes de participation aux essais internationaux), la France est à la 4<sup>ème</sup> place européenne sur les phases précoces. Par ailleurs, l'enquête mentionne une démarche pilotée conjointement entre les CHU, le Leem, le SNITEM et France Biotech depuis l'automne 2021 pour améliorer la performance de la France en matière d'essais cliniques. La crise de la covid 19 a mis en exergue la nécessité d'aller plus loin dans les domaines de la recherche et de l'innovation en santé, à travers une approche holistique nouvelle associant CHU, universités (médecine, mathématiques, biophysique, sciences humaines et sociales notamment) EPST, grandes écoles, acteurs industriels, et bien sûr patients et professionnels de santé, afin de produire une fertilisation croisée extrêmement riche, dans un esprit de coopérations nouvelles et renforcées permettant une meilleure coordination et une meilleure optimisation des moyens dédiés. Les constats partagés par la Cour font partie de ceux qui ont motivé la création d'une agence de l'innovation en santé à périmètre interministériel. La conférence des DG de CHU est favorable à la création cette agence prévue début 2022 afin de définir les priorités nationales et d'identifier les opportunités de création d'innovation à la fois sur des thématiques ciblées (par exemple infectiologie) et sur des plateaux de haute valeur ajoutée. Il est également attendu que l'Agence pilote les actions permettant de lever les freins au développement de l'innovation (freins réglementaires, difficultés de passage à l'échelle, leviers financiers, etc.).*

*Au niveau local, la conférence recommande que le trinôme CHU-Université-Inserm pilote l'écosystème territorial de recherche en santé en associant, les acteurs impliqués autour de la déclinaison des axes transversaux définis par l'agence et de la définition des objectifs et actions locaux : IHU, EPST, acteurs académiques, pôle de compétitivité, clusters d'entreprise.*

*L'accélération de l'innovation en santé passe, par ailleurs, par des formations mixtes associant les formations aux métiers de la santé et les formations d'ingénieurs, de juristes et d'économistes, etc.*

*Enfin, le temps médical et non médical consacré à la recherche ainsi qu'à l'innovation (notamment accompagnement de start up sur des solutions innovantes) doit, à travers cette création, être mieux identifié et mieux rémunéré. Les montages permettant d'associer des scientifiques de différentes disciplines ou provenances à la recherche médicale en CHU, doivent être soutenus (de type contrats d'interface hospitalier pour accueillir un mono-appartenant universitaire ou EPST dans un CHU).*

---

### **RÉPONSE DU DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS**

*La crise de covid 19 nous a rappelé l'importance de la recherche en infectiologie.*

*L'Institut Pasteur salue le travail de grande qualité réalisé par la Cour sur cet enjeu majeur. Il partage largement l'analyse et les principales recommandations proposées par la Cour et souhaite ici souligner cinq enjeux particulièrement importants pour l'avenir de la recherche française en infectiologie.*

#### **Tirer les leçons de la crise covid 19 à la lumière des comparaisons internationales**

*La crise actuelle met en lumière certaines fragilités structurelles de la recherche française en infectiologie. Aux yeux des Français, l'incapacité de la France à se doter d'un vaccin anti-covid 19 en est l'illustration la plus récente.*

*Les éléments de comparaison internationale présentés ici par la Cour des comptes montrent la réalité du retard de la France par rapport aux États-Unis, à l'Allemagne et au Royaume-Uni, dans certains domaines stratégiques. Le décrochage de la France par rapport à l'Allemagne en matière de cryo-microscopie électronique à haute résolution est particulièrement préoccupant (39 instruments en Allemagne contre seulement 4 en France).*

*Le manque de capacités de production de lots précliniques et cliniques, indispensables au développement rapide de nouveaux vaccins et traitements, constitue également un désavantage compétitif majeur pour la recherche académique française, par rapport notamment au Royaume-Uni (l'exemple du Jenner Institute d'Oxford est très pertinent).*

### ***Accroître structurellement les financements publics et privés de la recherche académique***

*Il est nécessaire et urgent de renforcer significativement le financement de la recherche académique française (publique et privée) en infectiologie. La crise de covid 19 et ses conséquences désastreuses sur la société, l'économie, mais aussi les finances publiques, doivent nous pousser collectivement à agir avec force en matière de soutien public à la recherche sur les maladies infectieuses émergentes. La mise en place d'une stratégie d'accélération en matière de maladies infectieuses émergentes (MIE) est à cet égard positive. Nous recommandons de privilégier des mécanismes de financement de projets qui dépassent la structure porteuse (académique ou industrielle), afin d'assurer au mieux la continuité des projets. Nous préconisons également d'établir une doctrine publique plus ambitieuse en matière d'investissements de rupture, se traduisant de fait par une prise de risque plus importante. À cet égard, il semble pertinent d'étudier la possibilité de confier à l'Agence d'innovation en santé une mission de financement des investissements de rupture, à l'image de l'ARPA-H (Advanced Research Projects Agency for Health).*

*Le financement privé de la recherche en infectiologie est également un enjeu majeur. Une analyse approfondie des investissements privés et des coopérations entre les acteurs de la recherche académique et le secteur industriel serait un complément utile à ce rapport. Au cours des vingt dernières années, les acteurs privés ont en effet fortement réduit leur investissement dans le domaine de la recherche en infectiologie, au profit notamment de la recherche sur les maladies cardio-vasculaires et sur le cancer.*

*Enfin, la générosité publique (dons, legs, mécénat) constitue une ressource essentielle pour des acteurs privés à but non lucratif comme l'Institut Pasteur. Alors que la Cour souligne à juste titre l'importance des charités au Royaume-Uni (par exemple, le Wellcome Trust) et aux États-Unis (la Gates Foundation). Nous recommandons de nouvelles mesures de soutien à la « philanthropie à la française » pour faire émerger des leaders français dans ce domaine.*

### ***Mieux coordonner et simplifier la gouvernance des principaux acteurs publics et privés de la recherche académique française***

*La Cour met également en lumière certaines défaillances persistantes dans la gouvernance de la recherche française en infectiologie – un problème pointé dans plusieurs rapports successifs. Une difficulté inhérente tient à la multiplicité des acteurs mobilisés (opérateurs, financeurs, hôpitaux) et donc des ministères et agences concernés (MESRI, MSS, ANR, mais aussi Bercy et Bpifrance pour le soutien à l'innovation). La coordination par les différents opérateurs au sein d'AVIESAN est en fait purement institutionnelle.*

*La création de l'ANRS-MIE constitue une avancée en matière de pilotage et de coordination en cas de réponse à une nouvelle émergence, bien que des interrogations demeurent quant à son double positionnement d'agence de moyens et d'opérateur de recherche, notamment à l'international. L'« Équipe France » ne réussit pas, aujourd'hui, à agir de façon coordonnée et cohérente à l'étranger, notamment au Sud. Nous recommandons de mieux associer le Pasteur Network (33 membres répartis dans 25 pays) aux différentes initiatives en cours.*

*La question de l'articulation et de la mise en cohérence de l'organisation de la recherche française avec les dernières initiatives européennes, dont HERA, est également particulièrement importante.*

***Privilégier une approche raisonnée et harmonisée en matière de cadre réglementaire***

*La Cour souligne l'enjeu du cadre réglementaire de la recherche en France, montrant qu'une majorité de chercheurs interrogés ont rencontré des difficultés voire des freins à ce niveau-là dans le cadre de la réponse à la crise covid 19.*

*Nous attirons l'attention des pouvoirs publics sur les enjeux liés à l'application du RGPD et de la loi Informatique et libertés en matière de recherches sur la personne. Il semble en effet important de souligner que le code de la santé publique facilite l'utilisation secondaire des échantillons biologiques des personnes en recherche alors que le RGPD et la loi LIL la rendent plus difficile en exigeant une information spécifique des personnes à chaque projet de recherche.*

*Nous recommandons une harmonisation des deux régimes juridiques et la possibilité pour le chercheur d'informer, en amont, les personnes de l'utilisation de leurs échantillons et de leurs données au sein d'un même « programme de recherche ».*

***Mettre en œuvre une véritable stratégie scientifique à l'horizon 2030***

*L'avenir de la recherche française en infectiologie dépend de choix stratégiques clairement définis en matière de vision, d'objectifs et de moyens. Quelles priorités scientifiques et industrielles veut-on se donner pour faire réussir la France en 2030 ? Plusieurs pistes sont présentes dans ce rapport. La réflexion est à poursuivre.*

*L'Institut Pasteur est disposé à contribuer utilement au débat public sur l'avenir de la recherche française en infectiologie.*