



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

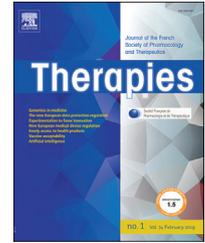


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ATELIERS DE GIENS 2021/TECHNOLOGIES DE SANTÉ

Crise sanitaire : quelles opportunités pour la recherche clinique sur le médicament ?[☆]

Dominique Deplanque^{a,*}, Stanislas Cviklinski^b,
Marc Bardou^c, Florence Ader^{d,1}, Hervé Blanchard^{e,1},
Philippe Barthélémy^{f,1}, Isabelle David^{g,1},
Eric D'Ortenzio^{h,1}, Hélène Espérou^{i,1},
Odile Launay^{j,1}, Milan Lazarevic^{k,1},
Philippe Lechat^{l,1}, Françoise Lethiec^{m,1},
Yves Levy^{n,1}, David Pérol^{o,1}, Virginie Rage^{p,1},
Matthieu Roustit^{q,1}, Gabriel Thabut^{r,1}

^a University Lille, Inserm, CHU Lille, CIC 1403 - Centre d'investigation clinique, 59000 Lille, France

^b Roche SAS - Direction des opérations cliniques, 92100 Boulogne-Billancourt, France

^c Cellule interministérielle recherche, direction générale de la santé, ministère des Solidarités et de la Santé, 75350 Paris 07 SP, France

^d Département des maladies infectieuses et tropicales, hôpital de la Croix-Rousse, Hospices civils de Lyon, 69004 Lyon, France

^e Pfizer France, 75014 Paris, France

^f AstraZeneca R&D France, 92400 Courbevoie, France

^g Sanofi Clinical Study Unit, 91385 Chilly-Mazarin, France

^h Inserm ANRS-Maladies infectieuses émergentes, Université de Paris, Inserm Infection, Antimicrobien, Modélisation, Evolution (IAME) ; AP-HP Hôpital Bichat, Service de maladies infectieuses et tropicales, Paris, France

ⁱ Pôle de recherche clinique, institut de santé publique, INSERM, 75013 Paris, France

^j Inserm CIC 1417, F-CRIN, COVIREIVAC, Assistance publique - hôpitaux de Paris, hôpital Cochin, 75014 Paris, France

[☆] Les articles, analyses et propositions issus des Nouveaux Ateliers de Giens sont ceux des auteurs et ne préjugent pas des propositions de leur organisation.

* Auteur correspondant. Département de pharmacologie médicale, faculté de médecine, 1, place de Verdun, 59045 Lille cedex, France
Adresse e-mail : dominique.deplanque@univ-lille.fr (D. Deplanque).

¹ Les participants à la table ronde « Technologies de santé » des Nouveaux Ateliers de Giens 2021.

^k DRCI, AP–HP, 75010 Paris, France

^l Université de Paris, Assistance publique - hôpitaux de Paris, AGEPS, 75005 Paris, France

^m Janssen France, 92130 Issy-les-Moulineaux, France

ⁿ Vaccine Research Institute, université Paris-Est Créteil, faculté de médecine, INSERM U955, Team 16, 94000 Créteil, France

^o Direction de la recherche clinique et de l'innovation, centre Léon Bérard, 69008 Lyon, France

^p Faculté de pharmacie, laboratoire de droit et économie de la santé, 34093 Montpellier, France

^q University Grenoble Alpes, CHU de Grenoble, Inserm CIC1406, 38000 Grenoble, France

^r AstraZeneca France, 92400 Courbevoie, France

Reçu le 15 novembre 2021 ; accepté le 23 novembre 2021

Disponible sur Internet le 6 décembre 2021

MOTS CLÉS

COVID-19 ;
Recherche clinique ;
Médicament ;
Réglementation ;
Partage des données

Résumé La pandémie de *coronavirus disease-19* (COVID-19) a conduit au déploiement d'un effort de recherche académique et industriel sans précédent dont on peut regretter le caractère parfois redondant ainsi que le manque de pilotage tant national qu'international. Pourtant, force est de constater qu'à l'occasion de cette crise, les procédures réglementaires ont été adaptées de même que certains freins dans l'organisation de la recherche clinique ont pu être en partie levés pour contribuer au déploiement d'essais au plus près des patients et faciliter les modalités de suivi et de contrôle. La digitalisation de certains processus et la décentralisation de certaines activités ont pu être mises en œuvre sous couvert d'une mobilisation des autorités et de l'ensemble des acteurs institutionnels, académiques ou industriels. Si outre-manche, l'optimisation des ressources, au travers d'un essai de plateforme unique, a permis de montrer ou d'infirmier l'efficacité de nombreux traitements, en France la crise sanitaire a mis en lumière la fragilité de l'organisation de la recherche clinique, notamment un déficit de coordination et de financement, des difficultés dans la mise en œuvre des études ou encore une certaine frilosité concernant le partage des données. Cependant, la crise a aussi révélé les capacités d'adaptation des différents acteurs et permis l'amélioration de plusieurs processus utiles au déploiement de l'innovation thérapeutique. Gageons que les leçons tirées à l'occasion de cette crise permettront une meilleure efficacité en cas de nouvelle pandémie et surtout que les progrès obtenus continueront de s'appliquer à l'ensemble des activités de recherche clinique futures.

© 2021 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abréviations

AAP	appels à projets	CME	Commission médicale d'établissement
ANR	Agence nationale de la recherche	CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
ANRS-MIE	ANRS—maladies infectieuses émergentes	CPP	Comité de protection des personnes
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	CRO	<i>Clinical Research Organization</i>
AP-HP	Assistance publique—Hôpitaux de Paris	DRCI	Direction de la recherche clinique et de l'innovation
BPC	bonnes pratiques cliniques	FCRIN	<i>French Clinical Research Investigation Network</i>
BPI	Banque publique d'investissements	IGESR	Inspection générale de l'éducation, du sport et de la recherche
CAPNET	Comité ad hoc de pilotage national des essais thérapeutiques et autres recherches sur la COVID-19	INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
COVID	<i>coronavirus disease</i>	LEEM	Les entreprises du médicament
CHU	centre hospitalier universitaire	MESRI	ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation
CLCC	Centre de lutte contre le cancer	MSS	ministère de la Santé et des Solidarités

OMS	Organisation mondiale de la santé
PIA	programme d'investissements d'avenir
PHRC	programme hospitalier de recherche clinique
PSPC	projets structurants pour la compétitivité
SARS-CoV-2	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus-2</i>
SFPT	Société française de pharmacologie et de thérapeutique
SIGREC	système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques
SNDS	système national des données de santé
UFR	unités de formation et de recherche

Introduction

Dès la fin décembre 2019, de premiers cas d'infection au *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) étaient rapportés avant que rapidement cette épidémie ne devienne une pandémie mondiale. Plus de 18 mois plus tard, ce sont près de 245 millions de personnes infectées et près de 5 millions de décès qui sont recensés. Au-delà de l'impact sanitaire, cette crise sans équivalent ces cinquante dernières années est venue perturber de manière majeure l'ensemble de la planète obligeant notamment à des mesures de confinement inédites aux conséquences sociétales et sociales indéniables pour partie encore difficilement mesurables à ce jour. En parallèle, dans un contexte scientifique et médical sans commune mesure avec celui des grandes crises historiques comme par exemple celle de la pandémie de grippe espagnole, la séquence génétique du virus était déterminée dès janvier 2020 ouvrant le champ à de nombreuses recherches en particulier thérapeutiques. Concernant la recherche sur le médicament, cette crise a été, comme nous le détaillerons, un révélateur des forces et faiblesses de la recherche médicale, voire de nos sociétés dans leur ensemble. Autant d'éléments qui requièrent une certaine forme d'inventaire et l'élaboration de quelques propositions ou recommandations afin que ces erreurs ou au contraire l'agilité de certaines solutions soient mieux prises en compte à l'occasion d'une éventuelle crise future. Bien que la recherche préclinique, voire fondamentale, ait été l'enjeu de difficultés similaires, nous avons focalisé les discussions de notre table ronde sur la recherche clinique sur le médicament en excluant cependant les approches de pharmaco-épidémiologie et de pharmacovigilance.

Un effort de recherche sans précédent

De nombreux essais cliniques parfois redondants voire discutables

De janvier 2020 à juin 2021, à l'échelle mondiale, plus de 1800 essais thérapeutiques ont été ouverts et déclarés sur le site *clinicaltrial.gov* qui recense une bonne partie des recherches en cours. Ce niveau d'activité sans précédent sur une période aussi courte et à propos d'une seule pathologie rend certainement compte de l'importante réactivité des différents acteurs, notamment académiques, et de la capacité à organiser rapidement une activité de recherche

clinique sur le médicament. Il convient cependant d'en souligner plusieurs écueils.

En premier lieu, la coordination de ces activités aux niveaux national et international tant sur le plan scientifique que sur celui de la mobilisation des ressources a été particulièrement limitée comme cela a pu d'ailleurs être souligné dans un rapport de l'Inspection générale de l'éducation, du sport et de la recherche (IGESR) diffusé en juin 2021 [1].

Deuxième constat, celui de l'importante redondance des recherches conduisant, par exemple, à l'évaluation de l'hydroxychloroquine dans plus de 250 essais, ou celle de l'ivermectine dans près de 100 études [2]. Force est de constater que, dans la plupart des cas, ces essais consistaient en un repositionnement de médicaments anciens sur des bases théoriques pas toujours très argumentées d'un point de vue pharmacologique et s'affranchissant régulièrement de l'exploration préclinique pourtant nécessaire. L'évaluation préclinique ultérieure démontrait d'ailleurs le caractère inepte de tel ou tel repositionnement [3,4]. Il faut enfin souligner la mise en œuvre d'approches méthodologiques parfois discutables, voire injustifiables, y compris dans le contexte de l'urgence sanitaire [5].

Derrière la redondance des essais, les enjeux méthodologiques

Si dans l'urgence, et face à des patients dans un état grave, il pouvait être légitime de tenter des approches thérapeutiques innovantes sur la base de quelques éléments théoriques, la répétition sur le long terme d'études méthodologiquement discutables, notamment en l'absence de groupe comparateur et de critères de jugement pertinents ne peut se justifier [5]. Le risque principal dans ce contexte était l'adoption de traitements non validés et leur éventuelle utilisation à large échelle alors même que le niveau de preuve ne pouvait le justifier. Tout le monde a ainsi en tête l'exemple de l'hydroxychloroquine qui apparaît totalement caricatural dans ce contexte.

La démonstration de l'intérêt de recourir à une méthodologie solide peut cependant s'envisager à partir d'autres exemples comme celui du remdésivir. Dans une première étude en ouvert dite compassionnelle publiée en ligne dans le *New England Journal of Medicine* en avril 2020, il était évoqué un bénéfice de ce traitement chez 68 % des patients traités [6]. Cependant, les études ultérieures conduites dans de meilleures conditions méthodologiques, notamment avec un comparateur, voire en double aveugle contre placebo, n'ont au mieux montré qu'un effet discret de cette molécule à savoir une réduction de quelques jours du délai de récupération sans aucun effet sur la mortalité [7,8]. Ces constats rappellent l'intérêt à mettre en œuvre, même en situation d'urgence, des essais thérapeutiques méthodologiquement solides, seuls à même de démontrer le bénéfice d'un traitement.

Cette crise sanitaire a aussi été l'occasion de déployer à large échelle des méthodologies particulières, notamment des essais dits de plateforme. Ces designs originaux d'essais utilisés en oncologie permettent l'évaluation de plusieurs traitements simultanément ou au fil du temps, les différents bras pouvant être interrompus ou ajoutés en fonction des analyses intermédiaires [9]. Dans le cadre

de *coronavirus disease* (COVID), on peut citer le déploiement du protocole SOLIDARITY de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), protocole mis en œuvre en France et en Europe dans l'étude DisCoVeRy [8]. Il faut aussi citer le protocole RECOVERY développé avec un grand succès en Grande-Bretagne, protocole ayant en particulier permis de démontrer assez rapidement le bénéfice d'un traitement par dexaméthasone sur la survie des patients hospitalisés pour COVID-19 [10]. Ces essais, qui se poursuivent actuellement, présentent l'intérêt de pouvoir adapter l'évaluation de traitements au regard de l'évolution des connaissances. Cependant, leur dissémination requiert une attention toute particulière sur certains aspects méthodologiques comme le choix et l'évolution éventuelle du groupe comparateur ainsi que les outils statistiques mis en œuvre pour analyser les résultats [9]. Une acculturation des autorités compétentes en matière d'évaluation des médicaments sera sans doute aussi à envisager pour que ces plateformes d'essais cliniques puissent permettre à terme la mise sur le marché de nouveaux traitements.

Recommandations

Les discussions lors de la table ronde ont permis de proposer deux recommandations sur ces sujets :

- mettre en place un outil de coordination nationale en cas de crise sanitaire : un tel outil aurait vocation à piloter les activités de recherche (du plus fondamental aux applications cliniques) ainsi que d'optimiser l'accès aux ressources. Il est souhaitable qu'une déclinaison à l'échelon régional soit discutée ou, qu'à minima, l'organisme national interagisse directement avec les acteurs locaux pour une planification à court, moyen et long terme des actions de recherche. Ce rôle, sans doute dédié à terme à l'ANRS—maladies infectieuses émergentes (ANRS-MIE), devrait aussi intégrer des acteurs ou des représentants du privé ;
- affiner les approches méthodologiques de recherche clinique en période de crise sanitaire : ceci inclut la prise en compte des avantages et inconvénients des essais de plateforme ou de nouveaux designs d'essais cliniques, l'acculturation des différents acteurs à ces méthodologies et la préservation d'essais cliniques de petite taille dans un but de « preuve de concept » avant la réalisation d'essais à grande échelle.

Du pilotage national au déploiement d'études en médecine de proximité

Accélération des processus d'autorisation

L'essor rapide de nombreux essais cliniques a été grandement facilité en France par des modifications importantes des processus d'autorisation réglementaire sans que ne soit cependant mise en cause la sécurité. Ainsi, dès le début de la crise sanitaire un circuit court dédié aux études cliniques sur la COVID a été mis en place par le ministère de la Santé et des Solidarités (MSS) afin que les projets reçoivent l'avis d'un Comité de protection des personnes (CPP) dans des délais d'environ 15 jours, voire moins. De son côté, l'Agence nationale de sécurité des médicaments

(ANSM) adaptait ses procédures de « *fast-track* » pour répondre là aussi dans des délais très courts aux demandes des promoteurs académiques et industriels. De telles procédures, inconcevables en temps normal, ont ainsi permis l'autorisation de très nombreuses études et essais cliniques sur une période de quelques mois. Certes, l'accélération des processus d'autorisation doit sans doute beaucoup au fait que la recherche clinique dans les autres domaines se trouvait en partie à l'arrêt, mais cela démontre néanmoins que lorsque les moyens mis en œuvre sont adaptés à la demande, les processus jugés habituellement trop longs et complexes peuvent être optimisés et ce sans rien abandonner en termes de qualité et de sécurité. Au cours de la crise, la limite de ce système s'est néanmoins trouvée atteinte lorsque le nombre de nouveaux projets a dépassé les capacités de traitement des dossiers, imposant la mise en œuvre d'un processus de priorisation un peu plus contraignant.

Mise en place progressive d'un système de priorisation

Si la coordination nationale a initialement fait défaut, un Comité ad-hoc de pilotage national des essais thérapeutiques et autres recherches sur la COVID-19 (CAPNET) a été mis en place dans le courant du dernier trimestre 2020 afin de mieux coordonner les recherches et d'introduire un mécanisme de régulation permettant de prioriser les études à fort potentiel supposé. Cette régulation reposait sur la définition, par le conseil scientifique de REACTing (consortium multidisciplinaire de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale INSERM) dans le domaine des maladies infectieuses émergentes préexistant à la crise sanitaire), de critères de priorisation évolutifs et l'attribution par le CAPNET d'un label de « priorité nationale de recherche » à un nombre limité d'études sur la base de ces recommandations.

Ce label « priorité nationale de recherche » permettait l'accès exclusif à une procédure accélérée d'évaluation du dossier d'autorisation réglementaire, une valorisation spécifique relative aux inclusions via le système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques (SIGREC) ainsi que l'accès éventuel à un financement institutionnel. Le CAPNET était initialement composé de représentants des directions d'administration centrale de la Cellule interministérielle recherche, de représentants institutionnels de la recherche en santé et des promoteurs d'essais cliniques académiques (conférence des directeurs généraux de centres hospitaliers universitaires [CHU]), de représentants des communautés de chercheurs-cliniciens et investigateurs (conférence des présidents des commissions médicales d'établissements [CME]), de représentants des unités de formation et de recherche (UFR) de médecine (conférence des doyens de faculté de médecine) et de représentants des usagers. Y siégeaient aussi des représentants de REACTing, de l'ANSM et des CPP en qualité de contributeurs, sans pouvoir décisionnaire, afin d'éclairer le CAPNET sur les essais en cours. La présence de l'ANSM et des CPP au sein de ce comité ne conditionnait d'ailleurs pas l'avis rendu par ces instances dans leurs domaines de compétences respectifs. La mise en place de CAPNET a marqué un tournant dans la mise en œuvre de nouvelles études ou de nouveaux essais

cliniques relatifs à la COVID limitant notamment l'accès à un processus accéléré d'autorisation. Cependant, parmi les points qui ont pu faire débat, on peut lister la question des prérogatives de ce comité et de ses modalités de fonctionnement ainsi qu'un défaut de transparence sur les critères retenus pour la priorisation des projets et leur éventuel financement.

Une recherche en médecine ambulatoire ou de soins premiers qui reste à consolider

À l'échelon médical de proximité, en dehors des hôpitaux ou centres hospitaliers, des CHU, des Centres de lutte contre le cancer (CLCC)..., impliqués dans de nombreux projets de recherche, la mise en œuvre d'une recherche clinique impliquant les acteurs des soins premiers a été plus difficile. Ceci tient notamment au fait qu'en dehors même de toute crise sanitaire, la recherche impliquant les acteurs des soins premiers reste pour diverses raisons le parent pauvre de la recherche clinique en France. Il serait sans doute intéressant à terme de revoir et fluidifier les liens ville/hôpital sur ces sujets. L'exemple du projet COVERAGE mis en place par le CHU de Bordeaux est sans doute assez emblématique de ce sujet tout en illustrant parfaitement les difficultés pratiques à la mise en œuvre d'une recherche thérapeutique ambulatoire de grande ampleur. De même, l'impossibilité de trouver des solutions concrètes pour impliquer les médecins généralistes dans l'évaluation des vaccins, en dépit de nombreuses discussions au sein de COVIREIVAC, la plateforme mise en œuvre pour développer la recherche vaccinale COVID en France, est là encore symptomatique [11]. Le développement de la recherche en soins premiers reste donc un enjeu majeur pour notre pays. Le développement d'unités de recherche clinique mobiles ou l'appui sur des maisons de santé pourrait être des éléments déterminants. A minima, la formation à la recherche des futurs acteurs de soins premiers demeure un enjeu fondamental afin qu'à l'occasion d'une crise sanitaire ultérieure, le déploiement d'une activité de recherche de proximité puisse être effectif. L'ouverture d'appels d'offres dédiés, comme l'appel à projets ReSP-Ir ouvert à l'été 2021, pourrait sans doute contribuer au développement de ces activités de recherche.

Recommandations

Les sujets développés ci-dessus ont amené à proposer trois autres recommandations :

- préciser les prérogatives, les modalités de fonctionnement et les critères de priorisation de CAPNET qui, par ailleurs, doit demeurer une mesure de crise exceptionnelle ;
- capitaliser sur la fluidité des processus réglementaires au-delà de la crise sanitaire et ce pour l'ensemble des thématiques de recherche. Cela suppose une augmentation des moyens des CPP et de l'ANSM tout en veillant à ce que la mise en œuvre du règlement européen sur les essais cliniques ne vienne pas contrarier une telle démarche ;
- mettre en place l'environnement nécessaire à l'implication des acteurs de soins premiers, y compris libéraux, dans la recherche clinique ambulatoire. Cela suppose de renforcer la formation des médecins, une

évolution de la réglementation sur plusieurs aspects (gestion des centres, des traitements...) et surtout de renforcer les liens entre la médecine libérale et la médecine hospitalière.

Digitalisation et décentralisation de la recherche clinique

De rapides adaptations aux mesures de confinement

La crise sanitaire et le confinement généralisé de mars 2020 ont imposé d'adapter rapidement les modalités de déploiement et de suivi des recherches. Nombre de recherches en cours, notamment hors essais de médicaments ont ainsi été interrompues. En revanche, tout a été fait pour maintenir le suivi et les traitements des patients préalablement inclus dans des essais thérapeutiques, voire pour certains champs de recherche, comme l'oncologie, maintenir coûte que coûte la possibilité de nouvelles inclusions. Ainsi, des modalités de suivi à distance ont parfois été mises en place et surtout, après concertation entre investigateurs et promoteurs, les traitements ont parfois pu être administrés à domicile à condition qu'un circuit sécurisé ait pu être mis en place. D'autre part, alors que l'accueil de personnels extérieurs aux établissements hospitaliers n'était pas possible, des procédures d'adaptation du monitoring ont été mises en place à travers, par exemple, la délégation réciproque de l'activité de monitoring entre promoteurs académiques ou encore par la mise en place de procédures de monitoring à distance. Dans ce contexte, la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a d'ailleurs publié en avril 2021, des recommandations relatives à la mise en œuvre provisoire de cette activité à distance [12]. La pandémie a donc permis de lever, au moins temporairement, un certain nombre de blocages avec un effet catalyseur sur plusieurs sujets restés en « stand-by » depuis de nombreuses années.

Les freins qui demeurent

En dépit de quelques progrès, tous les problèmes ne sont pas définitivement réglés. En effet, pour ce qui concerne la mise en œuvre de procédures à distance, que ce soit pour le consentement, la délivrance des traitements, le suivi des patients ou le monitoring, la réglementation et son interprétation restent contraignantes voire inadaptées. On peut d'ailleurs souligner le problème de responsabilité que cela peut soulever pour l'investigateur en charge d'un patient. Outre ces problèmes réglementaires, alors que les outils sur support numérique se multiplient dans le cadre des essais thérapeutiques, la fracture numérique, consécutive à l'inégalité d'accès territorial à internet auquel s'ajoute parfois le manque d'équipement, risque d'accroître les difficultés dans l'accès à l'innovation thérapeutique si de tels supports deviennent incontournables. Dans ce contexte, il est important que les différents partenaires de la recherche thérapeutique (acteurs académiques, industriels, établissements...) se concertent pour avancer sur ces sujets, une étape indispensable pour favoriser à

terme l'accès précoce à l'innovation thérapeutique pour les patients.

Recommandations

Dans ce contexte, la table ronde a pu dégager plusieurs recommandations supplémentaires :

- faire évoluer le cadre juridique et réglementaire de manière pérenne sur le sujet notamment du monitoring à distance en tenant compte des évolutions technologiques possibles au fil du temps et en intégrant les futures contraintes éventuellement liées au règlement européen sur les essais de médicaments ;
- développer et disposer de solutions techniques adaptées au monitoring à distance en intégrant la problématique de l'interopérabilité (que certains opérateurs privés sont déjà capables de gérer), en proposant le cas échéant des systèmes de serveur miroir avec un accès restreint aux seules données nécessaires, ou encore en capitalisant sur les nombreux entrepôts de données de santé qui se mettent actuellement en place dans nombre d'établissements de santé ;
- affiner le cadre réglementaire des bonnes pratiques cliniques (BPC) sur la problématique de la responsabilité des investigateurs versus la responsabilité de structures externes ne dépendant pas des investigateurs (centres satellites, infirmières à domicile, mesures spécifiques de suivi à distance...).

Financements nationaux de la recherche COVID

Les financements publics

Selon l'audit « flash » réalisé par la Cour des comptes et publié en juillet 2021, le montant total des ressources affectées à la recherche publique française sur la COVID-19 s'élevait à un peu plus de 500 M€ hors fonds européens [13]. Bien que notable, cet effort financier demeure nettement inférieur à celui fourni par l'Allemagne (trois fois plus) ou par le Royaume-Uni (deux fois plus). Le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) et le MSS se sont néanmoins mobilisés pour financer des appels à projets (AAP), soit directement, soit en reformatant certains AAP comme le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) par exemple, soit encore par l'intermédiaire des agences de financement, notamment l'Agence nationale de recherche (ANR). Comme le précise la Cour des comptes, les financements se sont avérés trop dispersés pour répondre aux enjeux de la crise et comme souligné précédemment le défaut d'organisation a sans aucun doute accentué l'éparpillement alors que par ailleurs l'attribution directe de certains financements a manqué de transparence. Cette situation s'est aussi trouvée amplifiée par l'absence d'une coordination reconvenue par tous. Les efforts d'organisation attendus avec la création de l'ANRS-MIE sont quant à eux intervenus tardivement et initialement sans moyens supplémentaires. Enfin, le sous-financement chronique des structures reste un handicap certain même si dans le cas de la plateforme de recherche vaccinale COVIREIVAC [11], les centres

d'investigation cliniques labellisés INSERM-DGOS ont su se mobiliser rapidement et efficacement. Dans le cas particulier de cette plateforme qui a su mobiliser rapidement de nombreuses structures de recherche et inscrire en quelques semaines plus de 50000 volontaires, le problème n'a finalement pas tellement été celui des financements mais le retard de mise en place des essais.

Les financements industriels et privés

À l'interface public-privé, dans le cadre de l'action « Projets de recherche et de développement structurants pour la compétitivité » du PIA3 dont BPI-France (Banque publique d'investissements) est l'opérateur, un appel à projets structurants pour la compétitivité (PSPC) spécial COVID-19 a été lancé fin mars 2020, afin de soutenir les entreprises et partenaires publics qui proposaient des solutions thérapeutiques contre la COVID-19. Cet AAP proposait de financer des essais cliniques sur le sol français pour un montant maximum de 50 M€ par projet. Au 1er juin 2021, BPI-France comptabilisait ainsi un total de 7 projets pour un montant de 84 M€ d'aides. Par ailleurs, l'action « accompagnements et transformation des filières », mise en œuvre là aussi par BPI-France, incluait un appel à manifestation d'intérêt (AMI) destiné à identifier et à soutenir les projets innovants, projets dont le potentiel reposait sur le développement de nouvelles capacités de fabrication et de production de médicaments nécessaires à la prise en charge des patients atteints de la COVID-19. En juillet 2021, 18 projets avaient été sélectionnés pour plus de 165 M€. Pour ce qui est des industriels eux-mêmes, on peut souligner le développement en propre de quelques essais cliniques et la participation de plusieurs industriels au financement d'essais thérapeutiques notamment par la mise à disposition de médicaments coûteux comme le remdésivir ou le tocilizumab par exemple. Quelques Biotech de petites tailles ont aussi contribué à l'effort financier et de recherche mais ces flux financiers restent plus difficiles à identifier précisément.

Quelques initiatives locales

Les organismes de recherche, les universités, les CHU, les CLCC ont aussi obtenu, dans des proportions variables mais souvent significatives, des financements européens ou privés ou ont utilisé leurs ressources propres pour financer de nombreux projets. L'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) a ainsi constitué un fond d'urgence COVID-19 qui a pu recueillir de nombreux dons y compris de grands groupes industriels hors santé, l'ensemble permettant de faciliter l'organisation des soins et la réalisation de projets de recherche [14]. Un autre exemple est celui de l'initiative de l'I-SITE Université Lille Nord-Europe qui, outre la création d'une Task Force réunissant tous les acteurs de la recherche en santé du campus lillois, a mis à disposition une enveloppe de 2 M€ permettant le soutien de nombreuses actions liées aux soins et surtout à la recherche sur la COVID-19. Enfin, à l'échelon opérationnel, notamment dans les structures publiques, on ne peut que regretter la complexité des circuits financiers engendrant notamment des délais de mise à disposition des fonds et l'obligation pour les promoteurs académiques d'effectuer d'importantes avances de fonds

voire de travailler à fonds perdus ou au détriment d'autres activités de recherche.

Recommandations

Pour anticiper de futures crises sanitaires, plusieurs recommandations peuvent être proposées :

- renforcer les outils et agences de financement public/privé telle que BPI-France ;
- doter l'ANRS-MIE d'une réelle autonomie budgétaire et renforcer sa capacité à générer des AAP en situation de crise ;
- repenser et optimiser les flux de finances publiques dédiées à la recherche et ce tant en situation de crise qu'en dehors de toute crise sanitaire ;
- améliorer les financements pérennes des structures de recherche, précliniques et cliniques publiques comme des structures à visée non lucrative ;
- conférer à l'agence de l'Innovation en Santé la capacité d'améliorer et de simplifier les modalités de financement de la recherche.

Autres enjeux nationaux

Gestion des ressources humaines

« recherche » en temps de pandémie

Le développement de la pandémie et le confinement ont eu un impact majeur sur la gestion des ressources humaines habituellement dédiées aux activités de recherche clinique dans les établissements hospitaliers. D'un côté, de nombreuses études cliniques étaient interrompues, les personnels en charge de celles-ci pouvant le cas échéant se trouver privés d'activité voire confinés à domicile. D'un autre côté, de nombreux travaux de recherche sur la COVID étaient mis en œuvre nécessitant de déployer un nombre important de personnes afin d'en assurer la réalisation ou le suivi. Ainsi, dans de nombreux établissements, à hauteur de leur participation à certains projets nationaux tels que la cohorte nationale (cohorte French Covid) ou l'essai thérapeutique DisCoVeRy, l'ensemble des personnels d'investigation voire les personnels de la promotion des Directions de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI) ont été redéployés afin de répondre aux différents besoins. Un effort particulier a notamment concerné la saisie en temps réel de nombreuses données, de possibles monitorings croisés entre les différents promoteurs académiques ou encore un travail portant sur le développement et les demandes d'autorisation des nombreux projets de recherche avec la fusion des projets en projet unique afin d'optimiser le recueil futur des données et l'alimentation de nombreux sous-projets. Enfin, il faut souligner la mobilisation nationale des structures de recherche clinique labellisées par l'INSERM et soutenues par la DGOS, les centres d'investigation cliniques, mobilisation qui a facilité le déploiement de plusieurs grands projets nationaux tels que la cohorte nationale ou comme évoqué précédemment la plateforme COVIREIVAC [11].

La communication dans la tourmente

On ne peut que constater ici une communication massive autour de la COVID-19, que ce soit les bilans comptables quotidiens exposés par la Direction générale de la santé, l'émergence de nouvelles modalités de communication sous la forme de chaînes *You Tube* très personnalisées ou encore l'essor de l'utilisation des réseaux sociaux comme vecteur de partage d'information sur la pandémie, parfois pour le meilleur mais souvent pour le pire. Dans ce contexte difficilement intelligible pour le non-spécialiste, plusieurs initiatives ont été mises en œuvre pour apporter une information réfléchie, le cas échéant vulgarisée. On peut citer notamment le canal Detox de l'INSERM [15], la plateforme d'information développée par Les entreprises du médicament (LEEM) [16], ainsi que le site PHARMACOVIC développé sous l'égide de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) dans le but d'apporter des réponses d'experts à l'ensemble des questions qui ont pu se poser sur le sujet des médicaments et de la COVID [17–19]. Force est de constater néanmoins que ces initiatives variées et pertinentes n'ont sans doute pas été suffisantes pour informer et surtout rassurer la population au regard du déferlement de fausses informations diffusées sur les réseaux sociaux.

Recommandations

Au détour des discussions, le groupe a proposé les recommandations suivantes :

- développer des plans blancs « recherche » à l'échelon local voire national afin de faciliter le redéploiement des personnels de soutien à la recherche notamment, mais pas exclusivement, dans les établissements hospitaliers ;
- soutenir et pérenniser les initiatives de vulgarisation scientifique et médicale en privilégiant des canaux institutionnels indépendants plutôt que des canaux politiques, gouvernementaux ou industriels. Il faut y ajouter des actions de formation des professionnels et du grand public sur les enjeux de la recherche ;
- travailler plus globalement sur des plans de communication plus pertinents et plus efficaces en s'attachant à délivrer des messages concertés et scientifiquement fondés, en faisant appel à des professionnels de la communication de crise ou en développant des partenariats avec les grands médias nationaux, si possible en travaillant cette communication avec des représentants des usagers et de la société civile ;
- mettre en place des évaluations de la façon dont les actions de communication sont reçues et comprises, pour pouvoir les adapter.

Enjeux internationaux

Pilotage et financement

À l'image de ce qui a pu se passer au niveau national, l'échelon international n'est globalement pas non plus à son avantage notamment en termes de redondances des essais comme cela a déjà été souligné précédemment [2]. On peut néanmoins citer l'impact majeur des travaux réalisés en Grande-Bretagne à travers l'essai RECOVERY [20].

Cet essai plateforme a en effet réussi à agréger une bonne part, si ce n'est la totalité, de l'effort de recherche thérapeutique outre-manche avec le recrutement de plusieurs dizaines de milliers de patients permettant de montrer l'effet sur la mortalité de la dexaméthasone [10] ou du tocilizumab [20] et d'infirmier l'effet thérapeutique de plusieurs médicaments comme l'hydroxychloroquine, l'association lopinavir-ritonavir, l'azithromycine, le plasma de convalescent, la colchicine ou encore l'aspirine [21–26]. Si une telle puissance a nécessité la mise à disposition de financements importants, c'est sans doute aussi la structuration particulière du système de santé britannique, associée au pragmatisme du CRF de l'étude qui ont rendu cela possible. De manière plus globale, on peut regretter à l'échelon de l'Europe un défaut de pilotage et de financements communs, sans doute en partie responsable de l'échec relatif du déploiement européen de l'étude DisCoVeRy. A cet égard, la mise en place d'une plateforme européenne dans le cadre du programme EU Response devrait en partie permettre de relever ce défi.

Le problème récurrent du partage des données

Comme la crise sanitaire le souligne cruellement, la recherche clinique sur le médicament en général et celle liée spécifiquement à la COVID, pâtit d'un déficit de partage des données avec des visions assez différentes sur le sujet de la part des nombreux acteurs. Paradoxalement, dans les structures académiques, il y a parfois plus de réticences au partage que dans certaines structures privées. Pourtant, la mise en œuvre de conventions précisant les modalités du partage et de la valorisation éventuelle des analyses qui en résultent devrait pouvoir être développée sans trop de difficultés. Rappelons que la plupart des éditeurs de grandes revues médicales et scientifiques imposent aujourd'hui l'accès aux données ayant conduit à une publication, la mise en œuvre demeurant là encore diversement appréciée [27]. Un autre point est celui de la sous-utilisation ou de l'éventuelle difficulté d'accès aux grandes bases de données que ce soient les bases nationales du SNDS ou du Health Data Hub ou encore l'ensemble des entrepôts de données de santé développés par les CHU et autres établissements hospitaliers. En parallèle, des acteurs privés comme TriNetX se positionnent sur ce marché de la donnée médicale afin, sous couvert de convention de partenariat, d'agréger les données de différents établissements à l'échelle mondiale pour, le cas échéant, les valoriser sur le plan scientifique [28].

Recommandations

Dans ces conditions, les recommandations retenues sur ces aspects internationaux de la crise sanitaire COVID étaient :

- mettre en place une Task Force européenne capable de réagir en cas de crise sanitaire ;
- renforcer l'infrastructure ECRIN dans l'objectif de faciliter le déploiement d'essais thérapeutiques européens initiés en cas de pandémie ;
- renforcer la collaboration publique/privée afin de mutualiser les forces tant en termes de ressources humaines et techniques que de production de nouvelles molécules,

pour assurer un accès le plus massif possible des patients aux thérapies innovantes ;

- définir plus clairement les obligations relatives au partage des données issues de la recherche.

Conclusion

De manière indéniable, à l'image de ses effets sur la population en général, la crise sanitaire aura bouleversé fortement les activités de recherche clinique, en particulier les essais thérapeutiques. La course effrénée à la découverte du, ou d'un, traitement efficace a mis en lumière les forces mais surtout les faiblesses d'une recherche mondialisée. En dehors de la recherche vaccinale anti-COVID qui a pu aboutir à la mise sur le marché de plusieurs vaccins en un temps record [29], force est de constater que la recherche thérapeutique n'a pas connu le même succès. Certes, la découverte d'un traitement contre les virus respiratoires reste une gageure et espérer trouver un traitement universel pour une pathologie à l'histoire évolutive si complexe, est un défi sans doute très difficile à relever.

Néanmoins, en France comme dans bon nombre de pays, les organisations en place n'ont pas toujours su être à la hauteur et leur adaptation, même partielle, ne s'est pas faite sans difficulté.

On peut sans doute résumer les différentes recommandations énoncées précédemment en trois points :

- pouvoir disposer d'une structure centralisée à même de coordonner les efforts de recherche tant précliniques que cliniques et qui soit acceptée par tous les acteurs de la recherche ;
- mettre en place des circuits agiles et transparents pour la mise à disposition rapide de financements ;
- améliorer la concertation internationale pour limiter la redondance inutile de certaines recherches.

Au-delà d'actions ponctuelles mises en œuvre en urgence, le plus important reste sans doute la nécessité de bâtir sur le long terme un système de recherche solide où acteurs publics et privés peuvent interagir efficacement pour le bien commun et qui puisse se déployer tant pour les études conduites à l'hôpital qu'en médecine ambulatoire.

Déclaration de liens d'intérêts

DP :• honoraires (expertises, formations) : AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers-Squibb, Eli-Lilly, Ipsen, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pierre-Fabre, Pfizer, Roche, Takeda.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Gallié EP, Ott MO. Mécanismes de coordination des acteurs et des démarches en matière de recherche liée à la Covid-19. Rapport n°2021-131 de l'IGESR; 2021, https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/imported_files/documents/IGESR-Rapport-2021-131-Mecanismes-

- coordination-acteurs-demarches-recherche-Covid-19.1414954.pdf [Consulté le 23 novembre 2021 (82 pp.)].
- [2] Pearson H. How COVID broke the evidence pipeline. *Nature* 2021;593:182–5.
 - [3] Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, Behillil S, Solas C, Marlin R, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature* 2020;585:584–7.
 - [4] Roustit M, Guilhaumou R, Molimard M, Drici MD, Laporte S, Monastruc JL. French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT). Chloroquine and hydroxychloroquine in the management of COVID-19: Much kerfuffle but little evidence. *Thérapie* 2020;75:363–70.
 - [5] Kalil AC. Treating COVID-19—off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA* 2020;323:1897–8.
 - [6] Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2327–36.
 - [7] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383:1813–26.
 - [8] Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2021, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8439621/> [Consulté le 23 novembre 2021] S1473-3099(21)00485-0.
 - [9] Collignon O, Burman CF, Posch M, Schiel A. Collaborative platform trials to fight COVID-19: methodological and regulatory considerations for a better societal outcome. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:311–20.
 - [10] Collaborative Group RECOVERY, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693–704.
 - [11] Plateforme COVIREIVAC. 2021. <https://www.covireivac.fr> [Consulté le 23 novembre 2021].
 - [12] Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Recommandations provisoires de la CNIL sur le monitoring à distance; 2021, <https://www.cnil.fr/fr/recommandations-provisoires-contrôle-qualité-essais-cliniques-crise-sanitaire> [Consulté le 23 novembre 2021].
 - [13] Cour des comptes. Audit flash - Le financement de la recherche publique dans la lutte contre la pandémie de COVID-19; 2021, <https://www.ccomptes.fr/fr/publications/le-financement-de-la-recherche-publique-dans-la-lutte-contre-la-pandemie-de-covid-19> [Consulté le 23 novembre 2021].
 - [14] Fondation A.P.H.P. COVID-19: ils nous soutiennent; 2020, <https://www.aphp.fr/patient-public/coronavirus-covid-19/covid-19-ils-soutiennent-lap-hp> [Consulté le 23 novembre 2021].
 - [15] INSERM. Canal Detox de l'Inserm; 2021, <https://presse.inserm.fr/canal-detox/> [Consulté le 23 novembre 2021].
 - [16] Les entreprises du médicament (LEEM). Plateforme d'information COVID-19 du LEEM; 2020, <https://www.leem.org/coronavirus-tous-les-contenus-du-leem> [Consulté le 23 novembre 2020].
 - [17] Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT). Pharmacovid—SFPT; 2021, <https://sfpt-fr.org/covid19> [Consulté le 23 novembre 2021].
 - [18] Cracowski JL, Molimard M, Richard V. Ultrafast response of the French Society of Pharmacology and Therapeutics to the COVID-19 pandemic. *Thérapie* 2020;75:317–8.
 - [19] Larrouquere L, Gabin M, Poingt E, Mouffak A, Hlavaty A, Lepelley M, et al. Genesis of an emergency public drug information website by the French Society of Pharmacology and Therapeutics during the COVID-19 pandemic. *Fundam Clin Pharmacol* 2020;34:389–96.
 - [20] RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:1637–45.
 - [21] RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2030–40.
 - [22] RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020;396:1345–52.
 - [23] RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:605–12.
 - [24] RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:2049–59.
 - [25] RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med* 2021, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260021004355?via%3Dihub> S2213-2600(21)00435-5 [Consulté le 23 novembre 2021].
 - [26] RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014073621018250?via%3Dihub> S0140-6736(21)01825-0 [Consulté le 23 novembre 2021].
 - [27] Naudet F, Siebert M, Pellen C, Gaba J, Axfors C, Cristea I, et al. Medical journal requirements for clinical trial data sharing: Ripe for improvement. *PLoS Med* 2021;18:e1003844.
 - [28] Buckley BJR, Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Lane DA, Lip GYH. Prevalence and clinical outcomes of myocarditis and pericarditis in 718,365 COVID-19 patients. *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13679.
 - [29] Deplanque D, Launay O. Efficacy of COVID-19 vaccines: From clinical trials to real life. *Thérapie* 2021;76:277–83.