

Entretien avec ...

Un entretien avec Gilles Bloch, président-directeur général de l'Inserm : enseignements et défis d'une crise sans précédent



► Le moment historique que représente la pandémie Covid-19, avec les bouleversements scientifiques, médicaux et sociaux qu'elle a provoqués et continue de provoquer, a conduit *médecine/sciences* (*m/s*)<sup>1</sup> à s'entretenir avec le président-directeur général de l'Inserm, le Dr Gilles Bloch. Cet entretien a porté sur la pandémie et ses éventuelles conséquences sur la mise en œuvre du plan stratégique de l'Inserm, conçu avant celle-ci, mais aussi sur le positionnement de l'Inserm en santé numérique, ses actions pour la gestion des données, et sur l'attractivité de la recherche et de ses organismes publics pour les jeunes médecins et scientifiques et des moyens mis en œuvre pour l'améliorer.

Cet entretien a été préparé et mené le 21 juillet 2021 par Hélène Gilgenkrantz, directrice de recherche à l'Inserm au Centre de recherches sur l'Inflammation (CRI) et médecin hépatologue à l'hôpital Cochin à Paris, membre du comité éditorial de *m/s*, et Jean-Luc Teillaud, son rédacteur en chef, directeur de recherche émérite à l'Inserm et immunologiste au Centre d'immunologie et des maladies infectieuses (CIMI-Paris). Pour en faciliter la lecture, des notes de bas de page et des encarts ont été ajoutés par ces derniers.

En voici les principaux messages :

**m/s :** *À peine un an après votre prise de fonction, nous sommes entrés dans une période de pandémie. Ces derniers mois ont-ils changé votre vision du rôle de la recherche publique ou modifié le plan stratégique 2021-2025 de l'Inserm que vous aviez préalablement établi ?*

**Gilles Bloch :** La pandémie a changé notre perception collective des maladies infectieuses émergentes. Lorsque je suis arrivé il y a deux ans et demi à la tête de l'Inserm, dans ma lettre de mission figurait déjà la volonté d'élargir le rôle de l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) pour en faire une agence englobant les maladies infectieuses émergentes dont on savait déjà qu'elles constituaient une menace.

Nous avons organisé le consortium REACTing (*Encadré 1*), un réseau collaboratif pluridisciplinaire d'institutions de recherche françaises pour l'étude des maladies infectieuses émergentes, qui étaient jusque-là essentiellement circonscrites aux pays du Sud. Mais, comme dans les grands tremblements de terre, cela n'est que lorsqu'on a le *big one* qu'on réalise que c'est effectivement une grande priorité. Nous y sommes et, au vu de la capacité du virus responsable de la Covid-19 à muter, nous y sommes probablement encore pour un cer-

tain temps. L'Inserm en est ressorti aguerri, car nous avons pu très vite identifier des projets de recherche, *via* le réseau REACTing qui, dès février 2020, a établi une feuille de route officielle et dès début mars 2020, a permis de lancer avec des moyens d'amorçage une vingtaine de projets, annoncés lors de la première conférence de presse avec Madame Frédérique Vidal, ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation.

L'Inserm a tenu son rang en termes de travaux et de publications scientifiques. On peut notamment citer celles de Jean-Laurent Casanova et de ses collègues dans *Science* sur

1 REACTing et CAPNET

REACTing (*Research & Action Targeting Emerging Infectious Diseases*) est un consortium pluridisciplinaire travaillant sur les maladies infectieuses émergentes, qui a fusionné en janvier 2021 avec l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) pour devenir l'ANRS/Maladies infectieuses émergentes, agence interne de l'Inserm, et dont la mission est l'animation, la coordination et le financement de la recherche sur les maladies infectieuses (VIH/sida, hépatites virales, maladies sexuellement transmissibles, tuberculose, maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes). (<https://anrs.fr/>).

Le CAPNET (Comité ad-hoc de pilotage national des essais thérapeutiques sur la Covid-19) est une instance de priorisation de la recherche clinique dont la mission est de coordonner les études cliniques et précliniques sur la Covid-19. Il s'appuie sur les avis du Comité scientifique de l'ANRS-MIE pour labelliser les projets qu'il juge prioritaires, leur permettant de bénéficier d'une procédure accélérée. Ce comité est composé de représentants des directions d'administration centrale qui composent la Cellule interministérielle recherche, d'institutions de la recherche en santé, de différents promoteurs d'essais cliniques académiques (issus des conférences des directeurs généraux de Centre hospitalier universitaire (CHU), des présidents de Commissions médicales d'établissement (CME) et des doyens des facultés de médecine) et de représentants des usagers. (<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/professionnels-de-sante/recherche-sur-la-covid-19/article/comite-ad-hoc-de-pilotage-national-des-essais-therapeutiques-et-autres#Qu-est-ce-que-le-CAPNET>).

<sup>1</sup> Revue dont le P-DG de l'Inserm est le directeur de publication, mais qui jouit d'une totale indépendance en termes de ligne éditoriale et de contenu des articles.

le rôle de l'interféron et des anticorps anti-interféron [1, 2], mais aussi l'intérêt de grandes études épidémiologiques et d'essais thérapeutiques [3] (donné à titre d'exemple), alors que les investissements en France étaient loin d'être à la hauteur de ceux de certains de nos voisins, notamment les États-Unis. Nous avons montré notre capacité à réagir vite et démontré l'excellence de nos équipes sur la physiopathologie de la maladie, à laquelle personne ne comprenait rien au départ, grâce à l'établissement de cohortes comme EPICOV<sup>2</sup>, démarrée dès le mois d'avril 2020, à un moment où tout était très compliqué, ou, enfin, avec une étude sur les Covid longs [4]. Malheureusement, sont aussi apparus quelques travers de notre système et notamment le manque de pilotage stratégique de la recherche clinique. Nous avons fait le choix d'un gros essai structurant multi-bras, mais de multiples études se sont développées un peu partout sans réelle coordination, aboutissant à plus de 60 projets simultanés. Mais nous avons appris de cette situation et, dès l'été 2020, a été mis en place le CAPNET, une instance nationale de pilotage et de priorisation des essais cliniques sur la Covid-19 (Encadré 1). Cette instance sera désormais gérée au sein de l'agence interne de l'Inserm, l'agence ANRS-MIE (Maladies infectieuses émergentes) qui a un rôle de coordination, d'animation et de financement de la recherche sur les maladies infectieuses, ce qui permettra d'être plus réactif pour le recrutement des patients et de donner un label de priorité nationale. Cette agence aura des moyens spécifiques notifiés par l'État et contrôlés par le conseil d'orientation.

En conclusion, nous avons été présents, les scientifiques se sont mobilisés, l'Inserm en recettes externes a collecté en 2020 pas loin de 60 millions d'euros, mais s'est heurté aux limites du système français qui se traduit parfois par un manque de pilotage stratégique par *top down*<sup>3</sup> car cela n'est pas dans la culture de notre pays. Quant au plan stratégique, je n'avais volontairement pas établi, en l'absence d'hypothèses de financement, de listes de priorités en dehors de celles de la santé mentale et de la santé publique, qui me tiennent particulièrement à cœur, qui nécessitent un réel rattrapage au niveau national. Donc, finalement, le plan stratégique que nous sommes en train de déployer reste d'actualité. Les premiers thèmes sur lesquels nous voulons mettre des moyens sont naturellement les maladies infectieuses émergentes avec des crédits exceptionnels qui nous sont déjà alloués, puisque le PEPR (Programmes et équipements prioritaires de recherche) mis en place par l'État doit financer environ 80 millions d'euros sur 3 à 5 ans.

**m/s :** *Alors que les chercheurs se plaignent, à juste titre, de la lenteur de la mise à disposition des financements des appels d'offres, peut-on tirer des leçons de cette réactivité et appliquer cette*

<sup>2</sup> Il s'agit d'une cohorte constituée pour mener une grande enquête statistique sur l'état de santé et les conditions de vie en lien avec l'épidémie due au coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). Cette enquête est menée conjointement par l'Inserm et la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) du ministère des Solidarités et de la Santé. <https://www.epicov.fr/>

<sup>3</sup> Une planification Top-down consiste à faire définir d'abord des objectifs globaux d'une entreprise ou d'une institution par sa Direction. Les moyens pour atteindre ceux-là sont également déterminés. Ces objectifs sont alors progressivement diffusés dans les différentes branches et niveaux de la hiérarchie de l'entreprise ou de l'institution afin d'y être développés et précisés.

*capacité à lever des fonds rapidement en dehors de tout contexte d'urgence ?*

**GB :** C'était une situation exceptionnelle, l'économie française était au ralenti, l'anxiété de la population était énorme. L'ANR (Agence nationale de la recherche) a fait des Appels d'offre flash, l'Inserm a anticipé des financements en faisant de l'avance de trésorerie alors que les budgets n'étaient pas alloués. Certes, il faut tirer les leçons sur le fait qu'on peut contracter un peu le temps, mais la recherche se conduit généralement sur un temps long et j'espère plutôt ne pas revivre cette situation traumatisante du début 2020.

**m/s :** *Le contexte actuel modifie-t-il les priorités en termes notamment de besoins en épidémiologie ou de sciences humaines et sociales ? Certaines priorités ont-elles changé ?*

**GB :** Concernant l'épidémiologie, et en particulier la constitution de grandes cohortes, la France avait un réel retard et je n'avais pas attendu la crise sanitaire pour faire de l'épidémiologie un axe de progrès important et considérer que c'était un investissement essentiel pour l'avenir. Dès février 2019, j'avais réuni toutes les grandes cohortes dans lesquelles l'Inserm était impliqué et nous avons mis en place le concept de France Cohortes<sup>4</sup>, qui est une unité de service que nous avons donc créée, permettant d'accompagner la structuration des données de ces cohortes et de monter une infrastructure d'hébergement avec la redondance nécessaire pour respecter la protection et la sécurisation des données (barrières de sécurité pour respecter le Règlement général sur la protection des données, RGPD). Nous avons déjà des joyaux comme CONSTANCES (Encadré 2) qui est envié au niveau européen et a conduit à la publication d'articles de très haut niveau. Accompagnés par l'État grâce au PIA (Programme des investissements d'avenir) assorti de postes qui seront mis au recrutement tout au long des cinq prochaines années, nous investissons des millions d'euros.

Les PEPR exploratoires devraient permettre d'accélérer le développement d'un certain nombre de domaines thématiques. Nous avons proposé dans ce cadre plusieurs projets autour des thématiques suivantes : la santé publique, la santé mentale, la biologie du vieillissement.

**m/s :** *Quelles leçons tirez-vous des essais cliniques européens ?*

**GB :** L'Europe est excellente pour construire des infrastructures de recherche ou pour financer des lauréats ERC (European Research Council), mais pour monter des essais cliniques européens ou débloquent des fonds dans l'urgence et recruter des patients, c'est beaucoup plus compliqué. Pour vous donner une idée, dans l'étude Discovery<sup>5</sup> (Encadré 3) à laquelle vous faites probablement allusion, nous avons fini de recruter des volontaires quand aucun autre pays européen n'avait démarré. Mais, finalement, il faut

<sup>4</sup> Le projet France Cohortes de l'Inserm, piloté par les instituts thématiques Santé publique et Technologies pour la santé, vise à mutualiser des moyens techniques et humains au service de onze des grandes cohortes de l'Institut. <https://www.inserm.fr/actualite/france-cohortes-comment-perenniser-outil-recherche-exceptionnel/>

<sup>5</sup> <https://presse.inserm.fr/lancement-dun-essai-clinique-europeen-contre-le-covid-19/38737/>



## 2 La cohorte **CONSTANCES\***

**CONSTANCES** [5] est la plus importante cohorte épidémiologique française, destinée à contribuer au développement de la recherche en santé et à fournir des informations de santé publique. Réalisée dans le cadre d'un partenariat avec la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM), **CONSTANCES** est une « *Infrastructure nationale en biologie et santé* », financée notamment par les Investissements d'avenir.

La cohorte est constituée d'un échantillon aléatoire de 220 000 volontaires âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion. L'inclusion des volontaires a lieu dans un des 21 Centres d'exams de santé de la sécurité sociale dont la répartition géographique représente les principales régions françaises.

Les nombreuses données recueillies lors de l'inclusion et tout au long du suivi couvrent divers domaines : données de santé issues d'exams de santé, de questionnaires et de données du SNDS (données de remboursement de soins, d'affections de longue durée) et d'hospitalisation ; données de comportement (tabac, alcool, alimentation, exercice physique). Un focus important est mis sur les données socioéconomiques, notamment grâce à l'appariement aux bases de données de la Caisse nationale d'assurance vieillesse (CNAV), qui permet le suivi exhaustif des principaux événements socioprofessionnels des participants. Une biobanque (sang et urine) est en cours de constitution.

Du fait de la nature très sensible des données personnelles collectées, le dispositif garantissant la confidentialité repose sur un « tiers de confiance », organisme indépendant qui gère un fichier de correspondance entre le « pseudonyme » associé à chaque participant dans la base de données et son identité. Il n'a pas accès à la base de données et l'équipe **Constances** n'a pas accès au fichier nominatif.

**CONSTANCES** est une infrastructure de recherche ouverte à la communauté scientifique française et internationale, et accueille de nombreux projets utilisant les données réunies.

\* <http://www.constances.fr/>

être positif, la gestion de l'urgence est une gestion de proximité. Et l'Inserm poursuit son action, avec notamment un projet européen, *EU-Response*<sup>6</sup>, dont il est le coordinateur et dont le but sera d'assurer une meilleure harmonisation des études lors de l'apparition d'une nouvelle maladie émergente, à un moment où il faudra rapidement recruter plusieurs milliers de patients ou de volontaires au niveau européen.

**m/s** : Vous parlez de soutenir des recherches de rupture. Qu'entendez-vous par là ?

**GB** : Il s'agit d'encourager des équipes à amorcer des recherches à risque mais originales, qui ne peuvent pas rentrer dans le mécanisme de financement de l'ANR, de l'Europe ou des plans de financement actuels. Il faut donc de l'amorçage institutionnel, qui ne soit pas pris sur la dotation de base qui est actuellement saturée par, notamment, les coûts de maintenance. Nous allons également redonner à nos

<sup>6</sup> L'objectif principal de ce projet européen, d'une durée de cinq ans, est de construire un réseau multinational européen capable de mettre en place rapidement des essais cliniques face à la Covid-19 et à des maladies infectieuses émergentes. Ce projet est fondé sur des initiatives déjà existantes, apportant expérience et expertise, et doit notamment permettre l'extension européenne de *Discovery* et l'établissement d'une plateforme de mise en place rapide d'essais cliniques contre la Covid-19. <https://eu-response.eu/>

Instituts thématiques, qui ont actuellement uniquement des capacités d'animation comme l'organisation de colloques, la possibilité de donner des petits financements « d'amorçage », de l'ordre de 20 à 40 000 euros, pour soutenir de premières expériences autour d'une nouvelle idée ou d'un nouveau concept. C'est donc un niveau de « proximité », amorcé cette année.

**m/s** : Parlons un peu de santé numérique. Que va faire l'Inserm face à l'explosion des données numériques ?

**GB** : Le premier enjeu est celui de la sécurisation de nos données. Les mauvaises conditions d'hébergement de ces données les rendent vulnérables. Avec la crise Covid, notre action a été un peu ralentie, mais, depuis mon arrivée, nous avons mis 10 à 15 millions d'euros par an pour nos infrastructures informatiques afin de combler le retard accumulé du fait de la rareté des financements. L'autre aspect, c'est la mise en partage dans de bonnes conditions. Pour cela, un plan d'action, inclus dans le contrat d'objectifs, sera signé d'ici la fin 2021. Il visera à structurer une aide à la mise en partage des données, non seulement les données de cohortes qui naturellement sont de grands réservoirs qui doivent être accessibles, mais aussi nos données cliniques, pré-cliniques et de biologie, qui pourront être exploitées par d'autres laboratoires, en respectant bien sûr les règles et les embargos. La régulation par la transparence est de plus une très bonne politique pour l'intégrité scientifique. Les laboratoires doivent stocker leurs données primaires et les cahiers électroniques contribuent à cet effort vers l'intégrité scientifique.

Cet axe de « données ouvertes » figure dans le plan stratégique et une accélération s'impose. Sur le volet santé numérique, l'Inserm est porteur avec l'Institut national de recherche en sciences et technologies du numérique (Inria) d'une stratégie d'accélération de nos actions sur la santé numérique, avec un aspect majeur qui concerne l'exploitation des gros volumes de données grâce à des développements d'algorithmes spécifiques qui correspondent aux besoins actuels de mise de ces données en sécurité, à des endroits accessibles, avec des montants financiers qui vont être annoncés. Notre rôle, c'est de construire des propositions, de les défendre, d'en obtenir les financements et de piloter ensuite leur déploiement.

**m/s** : Comment améliorer l'attractivité de la Recherche notamment pour les jeunes, en ces temps de pandémie où sa remise en cause, en particulier sur les réseaux sociaux, semble impacter la crédibilité de la recherche scientifique, et la Science en général ?

**GB** : Il y a eu du mauvais, avec beaucoup de prises de parole dans les médias, caractérisées par leur inexactitude. Contre ce phénomène, avec madame Carine Delrieu, directrice de mon cabinet et directrice de la communication de l'Institut, l'Inserm a effectué un gros effort anti-*fake news*, en produisant ses vidéos *Canal Detox* avec sa cellule « Riposte »<sup>7</sup>. Mais

<sup>7</sup> La cellule Riposte de l'Inserm est chargée d'accompagner, avec l'appui des chercheurs Inserm, les journalistes dans le traitement des informations liées à la pandémie.

### 3 Les essais Discovery et Solidarity

L'Inserm, via son consortium REACTing a mis en place, en mars 2020, *Discovery*, un essai clinique européen visant à évaluer l'efficacité de quatre traitements antiviraux repositionnés dans l'indication Covid-19, nécessitant une hospitalisation (le remdésivir, l'hydroxychloroquine, le lopinavir et l'interféron bêta-1a). En parallèle, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) avait mis en place un grand consortium d'essais cliniques baptisé *Solidarity*, dont l'objectif était également de tester l'efficacité de ces quatre traitements. *Discovery* a rejoint *Solidarity*. Les résultats intermédiaires de l'étude *Solidarity* ont été publiés en février 2021 dans le *New England Journal of Medicine* [6].

il y a eu aussi du bon, et le fait d'avoir élaboré des vaccins en un an, avec un niveau de sécurité excellent, montre que la Science peut apporter des solutions remarquables.

Pour améliorer l'attractivité de la recherche pour les jeunes, nous sommes, vous le savez, dans une dynamique d'augmentation progressive des régimes indemnitaires avec la Loi de Programmation de la Recherche (LPR). Cette revalorisation donne un signal positif face à une situation qui frisait l'indécence et permettra de revenir à une situation plus normale d'ici quelques années. Même si la passion anime les jeunes qui choisissent la recherche, les conditions d'exercice, en termes d'environnement technique et d'accès aux infrastructures, sont également déterminantes. Il faut donc que nous parvenions à mettre des moyens dans les laboratoires, par des subventions et un soutien à de nouveaux programmes de recherche, en plus de la revalorisation salariale. La mise à niveau des infrastructures de la recherche et l'augmentation des moyens s'élevant à 300 millions d'euros annoncées par le Président de la République vont donc dans le bon sens. Il faut que nous gardions égale-

ment une synergie étroite avec le monde hospitalier. Nous avons actuellement environ 4 000 hospitalo-universitaires au profil de nos unités et 40 % de nos directeurs d'unités sont des hospitalo-universitaires. Mais il faut dégager du temps de recherche pour les soignants en revitalisant les contrats d'interface et les années de recherche pour des hospitaliers. L'Inserm dialogue avec les Centres hospitaliers universitaires (CHU) et les Centre de lutte contre le cancer (CLCC) pour développer ce type d'outils, qui présentent un intérêt croisé pour ces structures hospitalières. Pour revenir sur la crise que nous traversons, la pandémie et le Ségur de la Santé<sup>8</sup> ont bien mis en avant l'intérêt et la synergie de cette articulation. ♦

**An interview with Gilles Bloch, CEO of Inserm: Lessons and challenges of an unprecedented crisis**

### RÉFÉRENCES

1. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020 ; 370 : eabd4570.
2. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020 ; 370 : eabd4585.
3. Pullano G, Di Domenico L, Sabbatini CE, et al. Underdetection of cases of Covid-19 in France threatens epidemic control. *Nature* 2021 ; 590 : 134-9.
4. The Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Morin L, Savale L, Pham T, et al. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for Covid-19. *JAMA* 2021 ; 325 : 1525-34.
5. Zins M, Goldberg M, and the CONSTANCES team. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *Eur J Epidemiol* 2015 ; 30 : 1317-28.
6. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 497-511.

<sup>8</sup> Le Ségur de la Santé a été une consultation des acteurs du système de santé français, étalée sur plusieurs mois, qui a conduit à un plan d'investissement dans le système de santé et de revalorisation des carrières des personnels hospitaliers soignants et non soignants. <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/segur-de-la-sante/>



Avec m/s, vivez en direct  
les progrès et débats  
de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S  
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur  
**www.medecinesciences.org**