



TESTS DE MALADIES INFECTIEUSES ET PANDÉMIES

LEÇONS DE LA COVID 19



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

ACADÉMIE
DES
TECHNOLOGIES

POUR UN PROGRÈS
RAISONNÉ
CHOISI
PARTAGÉ



Académie
Vétérinaire
de France

TESTS DE MALADIES INFECTIEUSES ET PANDÉMIES

LEÇONS DE LA COVID 19



Rapport du Groupe de travail inter-académies

ACADÉMIE D'AGRICULTURE DE FRANCE

ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

ACADÉMIE DES SCIENCES

ACADÉMIE DES TECHNOLOGIES

ACADÉMIE VÉTÉRINAIRE DE FRANCE



mai 2021

Académie des technologies
Le Ponant – Bâtiment A
19, rue Leblanc
75015 PARIS
+33(0)1 53 85 44 44
secretariat@academie-technologies.fr
www.academie-technologies.fr

ISBN : 979-10-97579-29-6

RÉDACTEURS

BRUNO JARRY, Académie des technologies

DOMINIQUE JOB, Académie d'agriculture de France

CHRISTINE ROUZIOUX, Académie nationale de médecine et Académie nationale de pharmacie

ALAIN PLUQUET, Institut Mérieux

CLAUDE WEISBUCH, Académie des technologies



AVERTISSEMENT :

Les mots marqués d'une astérisque (*) sont décrits dans le glossaire.
La signification des sigles et acronymes est donnée dans le dictionnaire précédent ce glossaire.
Enfin on trouvera une table générale des matières en fin d'ouvrage, ainsi qu'une table des « compléments », courtes monographies sur des sujets particuliers, figurant dans le texte.



AVANT-PROPOS

Bruno Jarry

Membre de l'Académie des technologies

Claude Weisbuch

Membre de l'Académie des technologies

La publication par des scientifiques chinois de la séquence du matériel génétique ARN du virus SARS- CoV-2 en janvier 2020, deux mois après le démarrage officiel de l'épidémie de Covid-19 à Wuhan a été le préliminaire permettant aux technologies issues de la biologie moléculaire de jouer un rôle majeur dans la lutte contre ce redoutable pathogène. En l'espace de quelques mois, deux types d'outils technologiques, des tests biologiques, surtout à base de PCR, et des vaccins à ARN messenger, tous deux issus directement de l'application des connaissances de biologie moléculaire accumulées antérieurement, ont été mis au point, validés et autorisés puis fabriqués industriellement et distribués aux populations. Les tests ont permis d'abord le diagnostic de l'infection et le suivi de l'évolution de l'épidémie, très vite devenue pandémie. Les vaccins permettront son arrêt quand les populations du globe auront été vaccinées.

Il n'en reste pas moins que sur le terrain, et dans beaucoup de pays, cet effort extraordinaire associant la recherche publique et les industries spécialisées correspondantes a été ralenti par un manque de préparation de la part des autorités conduisant à des lenteurs de mise en œuvre qui, dans d'autres pays, ont été beaucoup moins présentes. Les autorités américaines ont largement financé le développement du vaccin Moderna et on peut noter qu'elles ont fait un pari qui s'est avéré gagnant. La France et l'Europe n'ont pas fait ce pari alors qu'elles auraient pu le faire dès le mois de juin 2020 ou même avant. Le ralentissement des chaînes d'approvisionnement pour de nombreux produits dans un contexte politique compliqué au niveau international a attiré l'attention des responsables qui se sont interrogé sur la résilience des industries nationales impliquées.

C'est sous cet angle qu'un Groupe de travail interacadémies réunissant plusieurs académies et des scientifiques renommés tant du secteur public que privé¹ a été mis en place sous l'égide

1 Académies représentées : Académie des sciences, Académie nationale de médecine, Académie d'agriculture de France, Académie nationale de pharmacie, Académie vétérinaire de France, Académie des technologies (cf. Annexe 1 pour la composition des membres).

de l'Académie des technologies. Il s'est concentré sur le rôle des tests biologiques dans le suivi épidémique, avec comme objectif d'analyser les conditions de leur mise en œuvre dans cette période, et de mieux connaître les acteurs industriels servant le territoire national et les moyens dont ils disposent pour assurer au-delà de la pandémie de Covid-19 leur rôle dans les épidémies à venir.

Ce groupe de travail mis en place dès le début de l'année 2020 a auditionné un grand nombre de personnalités éminentes en matière de tests biologiques *in vitro* (cf. auditions présentées dans la deuxième partie du rapport). Le présent rapport est le fruit de ces discussions internes et de ces auditions.

Il est divisé en six chapitres qui peuvent être lus séparément :

- le premier est centré sur la description technologique des tests utilisés, et ceux à venir
- le second décrit les différentes parties prenantes de la chaîne entre fabricants, laboratoires biomédicaux utilisateurs des tests, utilisateurs des résultats ;
- le troisième reprend les éléments du constat sur le déroulé de l'épidémie et l'introduction des tests dans son suivi ;
- le quatrième traite de la situation présente de l'industrie nationale du test et des conditions de son développement au meilleur niveau international ;
- le cinquième analyse le besoin impérieux d'une organisation et d'une planification actualisée, ensembles appelés « plan pandémie », pour faire face aux épidémies futures, et pour faciliter le rôle de chacun dans un contexte nécessairement anxiogène ;
- les recommandations du Groupe de travail sont indiquées dans un sixième et dernier chapitre.

On trouvera en deuxième partie un résumé des auditions qui seront disponibles *in extenso* sur le site de l'Académie des technologies, en annexe 1 la composition du groupe de travail et des personnalités auditionnés et en annexe 2 les sigles, abréviations et glossaire du document.

Ce rapport débute par un résumé exécutif des constats et recommandations. Il s'adresse aux responsables politiques et aux administrations concerné(e)s mais aussi aux enseignants qui pourront y trouver des bases solides pour leurs cours et à tous ceux qui ont cherché, comme nous, à comprendre les raisons des errements initiaux dans le combat contre le virus, et à être mieux préparés pour des épidémies ou pandémies futures qui, malheureusement, peuvent se produire à nouveau.

RÉSUMÉ EXÉCUTIF

Combattre les maladies infectieuses en tirant les leçons de la Covid 19 : relancer le plan pandémie et retrouver une dynamique dans le domaine des tests.

La pandémie de Covid-19 est une maladie infectieuse émergente, provoquée par le coronavirus SARS-CoV-2, un virus à ARN. Le développement de la pandémie a été immédiatement suivi par la mise en place de différents tests de diagnostic adaptés à la détection du nouveau virus ou des réponses immunologiques induites par l'infection et utilisés pour le dépistage individuel, la mesure de la prévalence de l'infection dans la population, la détection de l'émergence de clusters, le suivi des chaînes de contamination, etc.

Ainsi, pour la première fois, la capacité de tester l'infection a permis la mise en œuvre de stratégies en vue du contrôle de la pandémie. Deux sont apparues, l'une visant à l'atténuation de l'épidémie, que l'on peut appeler « vivre avec », l'autre visant à stopper l'épidémie, même en l'absence de traitements ou de vaccins, la « **zéro Covid** ». La première est celle du « *stop and go* » : lorsque le nombre de cas devient élevé, des mesures (couvre-feu, puis confinement) sont imposées ; lorsque le nombre de cas est redevenu faible, ces mesures sont levées, en conséquence de quoi, après un certain temps, le nombre de cas remonte et les mesures restrictives sont de nouveau imposées. C'est l'approche prise par la France et la très grande majorité des pays de l'OCDE, hors zone asiatique. Le « **zéro Covid** » commence par un confinement initial très strict, le plus tôt possible, amenant le nombre de cas de Covid-19 à un chiffre très faible, puis il s'agit de « tester, tracer, isoler » le petit nombre de cas qui réapparaîtraient, d'assurer le suivi des déplacements et rencontres par des applications du type stop Covid, des règles strictes d'isolement des malades et des cas contacts, enfin on réintroduit des confinements locaux très stricts suivant la réapparition du virus. Adeptes du « **zéro Covid** », outre les pays de l'OCDE de la région Asie-Pacifique, Australie, Nouvelle-Zélande, Japon, Corée du Sud, de nombreux pays d'Asie comme la Thaïlande, le Vietnam, la Chine.

C'est l'utilisation massive des tests qui permet de mettre en œuvre l'une ou l'autre des stratégies et qui est donc apparue comme un outil essentiel pour lutter contre la Covid-19.

Toutefois les tests ne peuvent pas tout résoudre. Les deux approches reposent sur la mise en œuvre d'interventions non pharmaceutiques* (INP - c'est-à-dire hors traitements et vaccins, comme port du masque, distanciation physique*, lavage des mains, isolement/quarantaine, etc.).

Il s'avère que les pays qui avaient été touchés ou menacés par les épisodes récents de maladies infectieuses, pour l'essentiel en Asie, étaient mieux préparés, en particulier pour mettre en œuvre rapidement des mesures de test et traçage associées à des mesures strictes de confinement individuels et collectifs. Ces pays ont mis en place la stratégie **zéro Covid** et ont réussi à éradiquer sur leur territoire la Covid-19 en quelques mois, voire pratiquement en un mois dans le cas de la Nouvelle-Zélande. Ceci est à comparer aux épisodes alternant confinements/déconfinements/semi-confinements sur plus de 12-15 mois, à ce jour (mai 2021), dans les pays occidentaux ayant pris l'approche vivre avec la Covid. Le développement des tests et de leur industrie, tels que nous les proposons dans notre rapport pour mieux maîtriser de telles épidémies dans le futur, n'aurait pas beaucoup de sens s'il n'était accompagné par la préparation de la conduite à tenir pour les prochaines épidémies, que nous nommons de manière concise le plan pandémie.

Conscientes que de telles épidémies sont susceptibles de se transformer très rapidement en pandémies, les académies plaident par conséquent pour la réactivation d'un plan pandémie clairement identifié au plus haut niveau de l'organisation gouvernementale.*

À la lumière d'une étude exhaustive de la situation nationale de la production et de la mise en œuvre des tests moléculaires, le Groupe de travail fait les constats suivants:

- a) l'existence d'un ensemble de producteurs parmi lesquels seuls un petit nombre d'entreprises sont en France de taille suffisante pour une compétition mondialisée où les groupes américains, suisse, chinois, dominant le marché ;
- b) l'existence d'un écosystème de réalisateurs de tests, les laboratoires médicaux, partagés entre public et privé ;
- d) un écosystème d'innovation censé s'appuyer sur la recherche académique mais qui pêche par l'insuffisante relation entre public et privé, et par la difficulté à valoriser les outils et résultats de la recherche publique (cela n'étant pas une spécificité du domaine du test ou de la santé) ;
- e) un besoin de test de maladies infectieuses qui va augmenter et des solutions technologiques qui vont encore fortement évoluer. Il y a de très grandes marges de progression. Il y a à la fois un marché à reconquérir en France et des places à prendre dans les nouvelles technologies de test.

Il en découle trois groupes de recommandations, détaillées dans le chapitre 6 du rapport et résumées ci-dessous :

1. UN PLAN PANDÉMIE, RÉNOVÉ, ANTICIPÉ ET OPÉRATIONNEL

Le concept de plan pandémie a été développé et mis en place entre 2005 et 2009, sur le principe du Livre blanc de la défense nationale qui existe depuis longtemps dans le domaine militaire. Ce plan, entre deux pandémies, doit préparer à la prochaine en s'assurant (i) de la capacité des moyens d'intervention (préparation du système de santé dans toutes ses différentes composantes, éléments

de protection, capacités de test, système de mise à l'isolement, etc.), (ii) de la disponibilité des réactifs chimiques et capacités de production des tests et autres consommables (seringues, outils de prélèvement, etc.), de la doctrine de mise en œuvre des différentes mesures visant à juguler la pandémie, en somme du bon niveau de préparation. Pour cela, des exercices à intervalles réguliers sont indispensables. Pendant la pandémie, il assure la mise en route opérationnelle des outils de contrôle, le suivi et la réactivité nécessaire au vu de l'évolution de la situation.

1.1 Le plan doit avoir une gouvernance simplifiée et au bon niveau de l'action gouvernementale: il s'agit de mettre au bon niveau politique, scientifique, industriel un organisme chargé de l'écriture et de l'organisation d'un tel plan, dont l'existence doit être pérennisée dans la loi.

1.2 Ce doit être un plan anticipé et opérationnel : il doit organiser tous les acteurs entre les pandémies, en particulier avec des exercices de périodicité définie à l'avance, et prévoir leur mobilisation en temps de crise ; d'abord sur le plan national, puis sur le plan européen.

1.3 Il doit agir pour, et participer à, la surveillance permanente et internationale de l'émergence des maladies infectieuses au niveau mondial.

1.4 Il doit mener à une souveraineté dans le domaine de la santé restaurée, entre autres par le développement de l'industrie française du test, ce qui suppose un plan ambitieux de recherche, des moyens facilitant l'innovation (c'est à dire la mise sur le marché des inventions) et un environnement réglementaire encourageant leur utilisation.

Deux commentaires importants :

- nous ne traitons ici que de la partie du plan pandémie concernant l'utilisation des tests. Un plan pandémie complet traite des nombreuses autres composantes, système de santé, surveillance des propagations au niveau mondial, ressources médicales et hospitalières, moyens de protection, etc. et assure la cohérence entre les différentes composantes;
- nous n'indiquons pas l'organisation du plan pandémie : c'est un sujet vaste et complexe, et ce d'autant plus dans la situation actuelle de multiplicité d'acteurs, ministériels ou d'agences spécialisées, qui ont montré une grande difficulté à fonctionner de manière cohérente, dans une claire définition des missions et des responsabilités de chacun. Constatant notre niveau de compréhension de ce système et des moyens de le faire fonctionner dans un plan pandémie, nous remettons cette tâche à ceux qui devront définir et mettre en œuvre le plan pandémie global. Vu cependant le grand nombre d'acteurs étatiques aujourd'hui, et sans doute demain, il nous semble essentiel que le responsable du plan pandémie jouisse d'une grande autorité sur l'ensemble des services qu'il aura à piloter. Pour cela, il doit avoir une autorité interministérielle, car il s'agira de faire travailler dans un même objectif les ministères de la santé, de l'industrie, de la recherche, de l'agriculture... et de simplifier les mécanismes de prise de décision. Il ne nous échappe pas que ceci est contradictoire avec les tendances à la décentralisation, mais celle-ci est inéluctablement cause de mise en attente des décisions à prendre ou des moyens à allouer sur un programme à long terme tel que la lutte contre le risque pandémique alors que bien d'autres priorités locales apparaissent continûment et passent devant.

2. RENFORCER L'INNOVATION, DANS LE DOMAINE DU TEST, EN L'ORIENTANT DE MANIÈRE À ÊTRE PLUS GÉNÉRATRICE DE VALEUR MÉDICALE ET ÉCONOMIQUE

Pour cela, plusieurs recommandations peuvent être faites

2.1 Favoriser, encore et encore, le rapprochement de la recherche publique avec les entreprises : malgré les (mauvaises) raisons et difficultés de toutes sortes, la recherche publique doit être amenée à donner tout son potentiel innovateur, et cela repose pour une bonne part sur les interactions entre recherche publique et entreprises, et sur le développement de la culture entrepreneuriale et managériale dans la recherche publique ; rendre possibles, reconnues et attractives des passerelles professionnelles entre chercheurs du public, biologistes cliniques et secteur privé.

2.2 Co-développer les bases scientifiques et les briques technologiques pertinentes en garantissant un équilibre entre approches exploratoires ouvertes et questions plus ciblées relatives à des défis exprimés par des cliniciens ou des industriels ; en augmentant les investissements dans les laboratoires, très sous-équipés, pour pouvoir développer des entreprises sur des bases très technologiques dans les domaines où c'est nécessaire (NGS*).

2.3 Encourager et organiser la multidisciplinarité et la transversalité : développer encore les équipes mixtes public-privé ; créer des environnements permettant le test précoce de nouvelles solutions en situation réelle ; établir des plateformes hospitalières dédiées, centres d'investigation biomédicaux.

2.4 Soutenir la recherche translationnelle en biologie par des appels d'offres ciblés, du fondamental à la mise en œuvre, jusqu'au niveau de la preuve de concept ; établissement de plateformes hospitalières pluridisciplinaires dédiées à la recherche translationnelle.

2.5 Reconnaître la juste valeur médico-économique du diagnostic et y inscrire le diagnostic dans les évolutions du système de santé avec un remboursement considérant le rapport (bénéfice global pour le système de santé) / (coût du test), en s'appuyant sur des études médico-économiques prenant en compte l'impact du test sur l'ensemble du parcours de soins. Le secteur doit être accompagné pour préparer les transformations à venir comme les mutations du rapport entre les patients et les parties prenantes du système de santé, la décentralisation de certains tests vers le *Point of Care*, ou la mise en œuvre de nouvelles technologies, en particulier le big data et l'intelligence artificielle.

2.6 Optimiser les procédures réglementaires et faciliter l'accès au marché des produits de diagnostic *in vitro* innovants.

2.7 Mieux préparer les entreprises émergentes du secteur en poursuivant les efforts déjà engagés, notamment par les pôles de compétitivité, par les incubateurs ou les business studios, et aider leur développement par des fonds d'investissements spécialisés ou par des entreprises matures du domaine.

3. ÉDUCATION, FORMATION, COMMUNICATION

La crise sanitaire a exacerbé le problème des relations entre savoir, pouvoir et opinion. Au-delà des recommandations présentées ci-dessus, le Groupe de travail estime qu'un effort important doit être consacré à l'éducation, à la formation et à la communication vers les différentes cibles : scolaires, étudiants, personnels de santé, entrepreneurs et grand public. Il en va de l'efficacité de la mise en œuvre d'un plan pandémie, avant et pendant les crises.

Première partie



LE RAPPORT

DESCRIPTION TECHNIQUE DES OUTILS DE TESTS DE MALADIES INFECTIEUSES

Les tests de diagnostic d'infections présentent de multiples facettes méconnues du public, mais aussi parfois des professionnels de santé ou des institutionnels. Si la pandémie a mis en lumière leur caractère incontournable, ainsi que leur variété (associée à des performances et des identifications différentes), elle a aussi montré que leur déploiement à grande échelle et l'exploitation de leurs résultats a été complexe et non optimale. Nous les présentons ici sous différents angles en donnant les commentaires ou recommandations ressortis des entretiens et travaux du groupe interacadémique.

LES TESTS D'UN POINT DE VUE MÉDICAL

Santé individuelle

Si l'on considère une personne ou un patient *individuellement*, les questions cliniques auxquelles les tests peuvent répondre, dans les limites de leurs performances, sont :

- « Cette personne est-elle infectée ? » Ce diagnostic d'infection se fera par la recherche et l'identification de l'agent pathogène. Cette question se pose pour les patients suivants :
 - les patients présentant des symptômes de la maladie,
 - les patients hospitalisés ou à hospitaliser, avec ou sans symptômes, pour lesquels une infection doit être systématiquement prise en compte, par exemple avant une chirurgie,
 - les personnes exposées au virus : professionnels de santé, cas contacts ;
- « Cette personne a-t-elle été infectée et/ou est-elle immunisée ? » Le diagnostic se fera dans ce cas avec les tests sérologiques dans les contextes suivants :
 - les personnes exposées au virus et tout particulièrement les professionnels de santé,
 - les patients présentant des symptômes évocateurs de la maladie mais avec un diagnostic d'infection négatif,
 - les patients en suivi post-infection avec complications,
 - les patients en suivi post-vaccination.

D'autres questions sont plus complexes :

- « Cette personne est-elle contagieuse ? » La contagiosité dépend de multiples paramètres (niveau de charge virale, stade de l'infection, conditions de propagation, âge, variant viral etc.).

Les tests de diagnostic d'infection peuvent indiquer un risque de contagiosité en cours. Les tests sérologiques peuvent indiquer un risque de contagiosité ancien.

- « Ce patient est-il susceptible de développer une forme grave ? » Malgré son importance clinique, aucun test basé sur un ou quelques biomarqueurs* ne semble à ce jour capable de répondre simplement à cette question. La prédiction d'une forme grave repose principalement sur les symptômes cliniques, sur des marqueurs biologiques courants résultant d'infection (biochimiques, hématologiques et autres) et sur la prise en compte d'une ou plusieurs comorbidités, pouvant se combiner dans un score (Ryan et al., 2020 ; Carr et al., 2021), comme le NEWS2+age qui regroupe fréquence respiratoire, saturation en oxygène, respiration air ou oxygène, pression artérielle systolique, fréquence cardiaque, conscience, température et âge. De nombreuses équipes cherchent à mettre en évidence des marqueurs reposant sur des caractères génomiques de l'hôte, sur des marqueurs protéiques ou transcriptomiques (Wu et al., 2020 ; Pairo-Castineira et al., 2021) sans que ces approches n'aient encore débouché sur des tests utilisés à grande échelle à ce jour. Ces caractères peuvent surtout indiquer des **prédispositions ou des facteurs de risque aggravé.**

SANTÉ PUBLIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Si l'on considère maintenant les aspects collectifs dans une perspective épidémiologique ou de santé publique, les principales questions sont :

- « *Comment l'épidémie se développe-t-elle ?* », « *Quelles sont la prévalence et l'incidence² dans un groupe donné, à un instant donné, dans un lieu donné ?* », « *Comment le virus se propage-t-il ?* ». Ces questions sont centrales pour caractériser, modéliser et, si possible, prévoir et gérer la progression de l'épidémie :
 - dans l'espace (à des échelles très variées, du niveau mondial jusqu'au cluster localisé),
 - dans le temps,
 - dans des catégories de population (âge, sexe, etc.),
 - dans des lieux ou environnements particuliers (milieu scolaire ou universitaire, entreprises, commerces, restaurants, salles de spectacle, etc.),
 - etc.

Il s'agit principalement de dénombrer les cas positifs dans des échantillons de populations, chez des personnes majoritairement asymptomatiques, sans avoir parfois à remonter individuellement aux individus contaminés. C'est le rôle des techniques de dépistage. Leur but est le même que celui des tests de diagnostic d'infection (c'est-à-dire une réponse infectée/non infectée), mais en privilégiant plutôt des tests rapides, moins onéreux, éventuellement utilisables hors laboratoire et en acceptant des performances légèrement dégradées. Dans le cas, fréquent, où l'on veut remonter individuellement aux personnes contaminées dans l'échantillon, la confirmation des cas de ces dépistés positifs par un test de référence* s'impose.

² La prévalence dénombre les cas d'infection dans une population (à un moment donné ou sur une période donnée), l'incidence le nombre de nouveaux cas (sur une période donnée).

Des mises en œuvre autres qu'individuelles peuvent être utilisées pour la surveillance, comme la recherche du virus dans les eaux usées ou sur des surfaces, par exemple en milieu hospitalier ou en établissement de santé.

- « *Quel est l'état de l'immunité collective ?* » dont la connaissance est indispensable pour suivre l'évolution de l'épidémie, la modéliser et pour les surveillances pré- et post-vaccinales, pour chaque campagne de vaccination et chaque vaccin. Les tests sérologiques sont facilement applicables à large échelle et sont adaptés à ces situations.
- « *Quels variants viraux circulent ?* »³ La détection de nouveaux variants et la surveillance de leur propagation repose dans un premier temps sur des techniques de séquençage génomique qui permettent de mettre en évidence des signatures des différents génotypes viraux. Une fois les signatures génomiques de ces variants établies, elles peuvent être intégrées, comme nouvelles cibles, dans les tests de diagnostic par RT-PCR et permettre ainsi, à plus large échelle, la surveillance au niveau territorial et le diagnostic individuel.
- « *Quelles personnes peuvent contaminer un groupe ?* » La situation typique est celle du contrôle d'accès à des lieux où les personnes se croisent avec un risque significatif de transmission comme les entreprises, aéroports, hôtels, bateaux de croisière, salles de spectacle, etc. Peuvent être employées ici, à nouveau, des techniques de dépistage rapides et utilisables hors laboratoire.

En pratique, les outils pour les diagnostics médicaux et pour des questions de santé publique se recouvrent. Ainsi pour le SARS-CoV-2, le large usage des diagnostics individuels et leur déclaration obligatoire via le SI-DEP contribuent aussi au suivi de l'épidémie et à sa modélisation. Inversement, le dépistage appliqué à des enquêtes au sein de groupes permet d'identifier des cas individuels positifs, qui nécessiteront un test diagnostic pour une confirmation individuelle et aussi pour détecter les variants.

Le tableau 1.1 synthétise les principaux tests et leurs usages. Leur description technique est donnée plus bas. Il indique en plus les performances et fréquence de test nécessaires suivant l'utilisation. Il montre en particulier que la fréquence, quasi unitaire en santé personnelle, devient très élevée dans le cas de dépistages massifs pour contrôler la pandémie (voir Compléments 2 et 3). Le coût et la facilité d'utilisation deviennent, dans ce dernier cas, primordiaux.

3 Le taux de mutation des bases composant l'ARN du SARS-CoV-2 est estimé entre 8.1×10^{-4} et 8.1×10^{-3} substitution/nucléotide/génome/an. Il y a déjà eu plusieurs variants du SARS-CoV-2, dont notamment le variant comportant la mutation D614G dans le gène S, mieux adapté à l'homme et plus facilement transmissible, dès février 2020. On citera d'autres variants plus récents comme VUI202012/01, apparu au Royaume-Uni en septembre 2020, ou le 501.V2, apparu en Afrique du Sud en décembre.

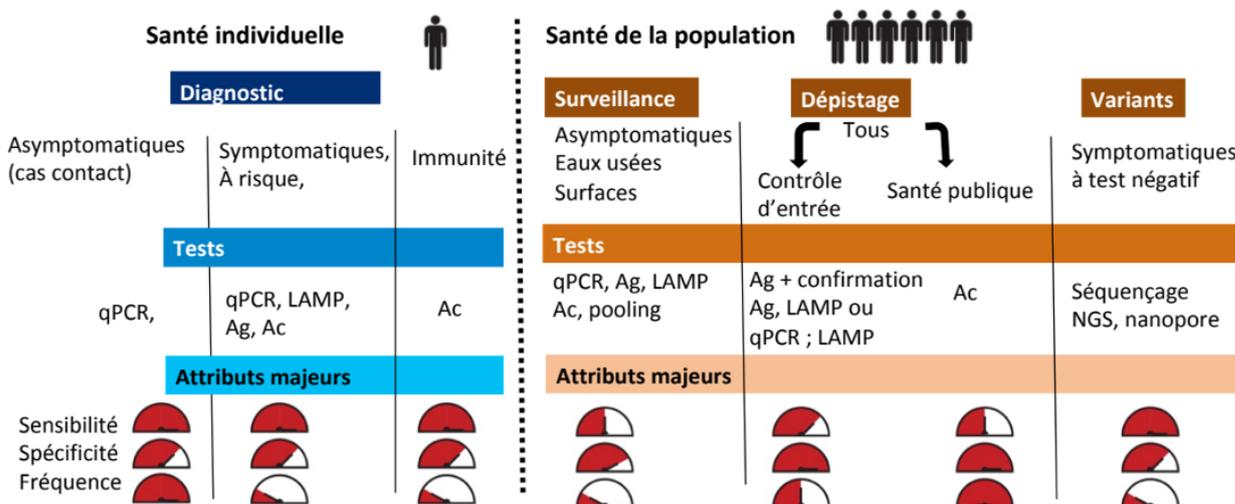


Tableau 1.1 : Le dépistage du SARS-CoV-2

Il peut être pour la santé de la personne ou pour la santé publique. La collecte peut provenir d'individus symptomatiques ou asymptomatiques, ainsi que d'eaux usées et d'échantillons de surfaces. Les tests peuvent être effectués dans des laboratoires centraux, des POC ou à l'aide de tests rapides. Les attributs des tests diffèrent selon l'application (d'après Mina et al., 2021). Abréviations des techniques de test : Ac, anticorps ; Ag, antigène ; LAMP, loop-mediated isothermal amplification ; POC, point of care ; qPCR, quantitative polymerase chain reaction

LES TESTS D'UN POINT DE VUE PHYSIOPATHOLOGIQUE

Comme dans toute infection, la prise en compte de la cinétique des biomarqueurs* recherchés (acides nucléiques viraux, anticorps*, antigènes*) est indispensable pour choisir et interpréter les résultats. La figure 1.1 illustre schématiquement l'évolution de ces marqueurs, dont la cinétique et les amplitudes sont variables selon les individus et les stades de l'infection, *a fortiori* pour une pathologie pour laquelle de nombreuses inconnues subsistent.

Notons qu'il y a besoin de deux types de test, ceux qui vont détecter la présence de virus, actif ou non (quand on détecte la présence de fragments d'ARN du virus détruit) et ceux qui détectent sur les anticorps la réponse immunitaire après infection. Les types d'échantillons (sang, sérum, plasma, prélèvements oropharyngés ou nasopharyngés, expectorats, salive, lavages broncho-alvéolaires, urine, selles, etc.), la qualité de leur prélèvement, de leur conservation et de leur préparation sont également fondamentaux pour obtenir des résultats de qualité. À titre d'exemple, le type d'échantillon (Nairz et al., 2021) ou la méthode d'échantillonnage (Kinloch et al. 2020) peuvent introduire des biais significatifs et des pertes de sensibilité, même en usant d'un bon test. Le tableau 1.2 illustre la variété des situations et des taux de détection rencontrés.

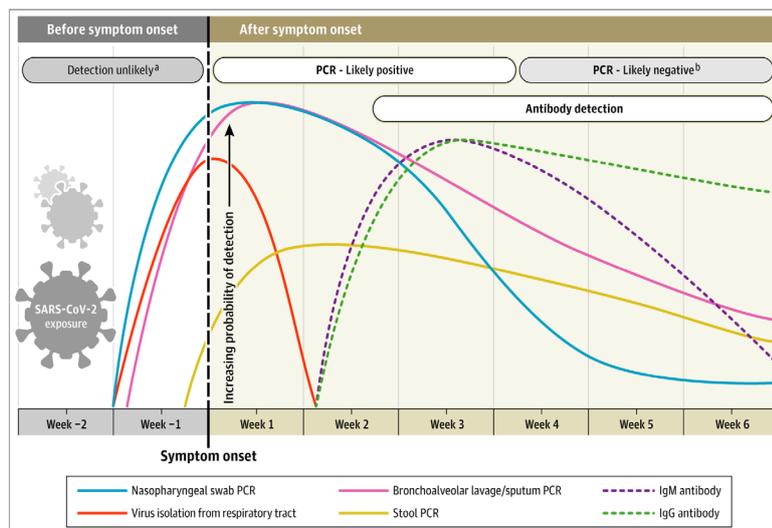


Figure 1.1 : Allure de l'évolution temporelle des biomarqueurs, en unités arbitraires

(d'après Sethuraman et al., 2020, et références citées dans cette publication). Suivant l'avancée de la maladie et la question médicale posée on détectera l'infection par RT-PCR (d'abord dans un prélèvement naso-pharyngé, puis dans les voies respiratoires, dans un lavage broncho alvéolaire ou les expectorations, plus tard dans les selles), un test antigénique (détectant le virus aussi avant l'apparition des symptômes), un test sérologique (après les symptômes, indiquant qu'une infection a eu lieu).

	Prélèvements nasopharyngés	Prélèvements salivaires (crachats)	Prélèvements oropharyngés (écouvillon introduit au fond de la gorge par voie orale)
Patients asymptomatiques	<ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR - Test antigénique chez des personnes-contacts détectées isolément ou au sein de clusters ^(1, 5) - Tests autorisés, voir liste ⁽⁴⁾ 	<p>Pas de RT-PCR Pas de test antigénique Pas de RT-LAMP ^(2, 3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR si prélèvement nasopharyngé difficile ou impossible, dans les indications de dépistage ou de détection des cas contact ⁽⁷⁾
Patients symptomatiques	<ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR OU - Test antigénique ≤ 4 jours suivant le début des symptômes ^(1, 5) ▶ Si le résultat est POSITIF : il n'est pas nécessaire de le confirmer par RT-PCR. ▶ Si le résultat est NEGATIF : confirmation nécessaire par RT-PCR si le patient a ≥ 65 ans ou s'il présente au moins un facteur de risque selon la définition du HCSP (actualisée ⁽⁶⁾) 	<ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR si < J5 - J7 du début des symptômes si prélèvement nasopharyngé contre-indiqué OU - Technique RT-LAMP intégrée (système Easy-CoV) <p>si prélèvement nasopharyngé difficile ou impossible. En cas de résultat POSITIF, un contrôle est nécessaire par RT-PCR sur prélèvement salivaire ⁽²⁾.</p>	<p>Pas de RT-PCR Pas de test antigénique Pas de RT-LAMP</p>

Tableau 1.2 : Les principaux tests utilisés en Covid 19 et leurs caractéristiques principales

À partir de cette variété de tests, de prélèvements, de performances, quand et comment détecter le SARS-CoV2 ?

La sensibilité des tests et le pourcentage de positivité rapportés dans la littérature ont fait l'objet de nombreux débats, car basés sur des méthodologies différentes et donc difficilement comparables.

Plusieurs éléments sont à prendre en compte et peuvent se combiner de façon différente :

- **le moment du prélèvement** : la sensibilité de >90% au moment du pic en RT-PCR, descend à 60% en phase de pneumonie, phase pendant laquelle le virus est principalement présent au niveau du poumon et moins présent au niveau des voies aériennes supérieures, s'ajoute une certaine variabilité entre les patients avec souvent des charges virales moindres et peu persistantes chez les sujets asymptomatiques en comparaison aux sujets symptomatiques.
- **Le type de prélèvement** : le mode d'infection et de transmission majoritaire est via la voie aérienne supérieure. De fait plusieurs types de prélèvements sont possibles incluant notamment les prélèvements naso-pharyngés (relativement profonds) et les prélèvements salivaires. Plus récemment, les auto-prélèvements de la paroi interne du nez sont préconisés pour les auto-tests.
- **la technique utilisée** : les tests par RT-PCR sont plus sensibles et plus spécifiques que les tests antigéniques, mais les réactifs inclus dans un test peuvent être différents d'un fabricant à un autre..

Un certain consensus est désormais acquis et la technique de RT-PCR reste la référence et la plus contributive quand elle est associée aux prélèvements naso-pharyngés. Les prélèvements salivaires, mieux acceptés notamment chez les enfants, ont une sensibilité de 85% (sur la comparaison de prélèvements effectués le même jour et dans les mêmes conditions de RT-PCR). C'est sans doute l'utilisation d'autotests antigéniques effectués avec des prélèvements de la paroi interne du nez que la capacité de détection virale sera la moindre. Il est aussi possible de détecter du virus dans les liquides de lavage broncho-alvéolaires, les urines et les prélèvements de selles. Enfin, il faut souligner que la qualité du résultat dépendra toujours de la qualité du prélèvement

LES TESTS D'UN POINT DE VUE BIO-STATISTIQUE

Un des aspects fondamentaux pour l'interprétation des tests de diagnostic est la bonne compréhension des différentes variables statistiques associées à son usage. C'est sans doute l'un des points les plus difficiles à vulgariser auprès du grand public pour qui, par exemple, une valeur brute de sensibilité élevée peut être perçue comme satisfaisante alors que la réalité peut être tout autre et les conséquences d'une interprétation hâtive risquées. On doit bien distinguer :

- les **performances intrinsèques** du test, c'est-à-dire sa **sensibilité technique** et sa **spécificité**. À ce titre, il faut aussi distinguer la **sensibilité clinique** d'un test, qui bien que techniquement sensible et spécifique, peut se révéler très insuffisant à certains stades de la maladie. Par exemple, la sensibilité clinique d'un prélèvement nasal pourra être de 70 % à un stade avancé de la maladie où le virus est principalement présent au niveau du poumon, malgré la sensibilité technique de 98 % d'un test RT-PCR. Par conséquent, compte-tenu de la cinétique des marqueurs (figure 1.1) et de l'évolution observée ou supposée de la maladie, le clinicien pourra décider de procéder ou non à un tel test, ou en préférer un autre ;
- les **performances extrinsèques** du test, données par les valeurs prédictives positives et négatives qui sont relatives à l'utilisation du test sur une population donnée et qui dépendent de la prévalence de la maladie, c'est-à-dire du nombre de malades, exprimé de façon absolue ou relative, dans cette population.

Le Complément 1 précise les définitions de la sensibilité, de la spécificité et des valeurs prédictives positive et négative. Rappelons simplement ici :

- la **sensibilité** du test est la probabilité que le test soit positif si la personne est infectée. Plus un test est sensible, moins il comporte de faux négatifs (tests négatifs chez des personnes infectées) et mieux il permet, s'il est négatif, d'exclure l'infection chez la personne testée ;
- la **spécificité** du test est la probabilité que le test soit négatif si la personne testée n'est pas infectée. Plus un test est spécifique, moins il comporte de faux positifs (tests positifs chez des personnes non infectées) et mieux, il permet, s'il est positif, d'affirmer le diagnostic d'infection ;
- la **valeur prédictive positive** du test est la probabilité que la personne soit réellement infectée si son test est positif, elle dépend de la prévalence de l'infection dans la population considérée ;
- la **valeur prédictive négative** du test est la probabilité que la personne ne soit pas infectée si son test est négatif, elle dépend de la prévalence de l'infection dans la population considérée.

Un exemple peut illustrer les résultats parfois contre-intuitifs pour le grand public. Pour une prévalence de 2 % de personnes infectées, une valeur réaliste en début de pandémie, et un test sérologique de sensibilité 98 % et de spécificité 98 %, performances typiques d'un test, il y a $2\% \times 98\% \approx 2\%$ de vrais positifs à cause de la sensibilité, mais aussi $100\% \times (1-98\%) = 2\%$ de faux positifs à cause des 98 % de spécificité. La valeur prédictive positive vaut 50 %, autrement dit on pourrait aussi bien tirer à pile ou face. Ceci est particulièrement important à prendre en considération au cours d'enquêtes épidémiologiques effectuées chez des sujets peu exposés et sans symptômes. Un tel test garde cependant toute sa valeur s'il est interprété dans un contexte médical, en considérant d'autres éléments comme des symptômes évocateurs de l'infection (dans ce cas par exemple, la prévalence chez les personnes testées présentant des symptômes peut atteindre 80 % et conséquemment la valeur prédictive positive devient supérieure à 99 %, avec 80 % de vrais positifs et $2\% \times 20\% = 0,4\%$ de faux positifs).

Un exemple clinique démontre l'importance de la sensibilité et de la spécificité (Yan et al., 2020) : en février 2020, début de la pandémie, deux patients présentant des symptômes de dengue sont testés plusieurs fois positifs à la dengue (faux positifs) par des analyses sérologiques (justifiées en présence de symptômes, malgré leur relativement faibles sensibilité et spécificité), et renvoyés chez eux. Revenant avec des symptômes, les tests sérologiques de la dengue sont encore positifs, mais des tests PCR spécifiques montrent une infection par le SARS-CoV-2 et l'absence de dengue. On voit là qu'il faudra, en des temps de prévalence de plusieurs infections respiratoires montrant des symptômes voisins, des tests très spécifiques, comme la PCR multiplex*.

LES TESTS D'UN POINT DE VUE TECHNOLOGIQUE

Les technologies utilisées préexistaient et ont été rapidement adaptées aux spécificités du SARS-CoV-2. Nous abordons ici les principales.

Tests de diagnostic d'infection par RT-PCR

Un test positif de RT-PCR⁴, typiquement sur un prélèvement nasopharyngé, met en évidence la présence du génome viral dans l'échantillon et pose le diagnostic d'infection chez un patient, mais pas systématiquement au stade de pneumonie (Wölfel et al., 2020). Un test par RT-PCR combine, dans un ou plusieurs instruments :

- une étape d'extraction de l'ARN⁵ viral de l'échantillon,
- un mécanisme de transformation de l'ARN viral en ADN⁶, dénommé *transcription inverse*⁷, grâce à une enzyme, la transcriptase inverse,
- la sélection de zones d'intérêt du génome du virus (connues depuis son séquençage), c'est-à-dire de parties de sa séquence de bases* (figure 1.2). Les zones, soigneusement choisies pour être spécifiques du virus⁸, sont fréquemment situées dans les gènes *N*, *RdRp*, *E* et *S* (figure 1.3), zones notamment recommandées par l'OMS. Ces zones, ou amplicons, sont délimitées par des amorces (séquences courtes d'ADN) qui vont délimiter ces zones en s'accrochant sur le gène du virus aux extrémités de ces zones. Deux zones au moins sont nécessaires, une troisième est ajoutée par certains fabricants pour plus de robustesse notamment vis-à-vis du risque de mutations présentes au sein de certains variants viraux,
- l'amplification des zones d'intérêt, par une réaction de polymérisation en chaîne (PCR*), un processus de 30 à 40 cycles d'amplification (associés à autant de cycles de températures pour l'échantillon) (figure 1.3) qui permet de multiplier à chaque cycle le nombre d'amplicons par un facteur proche de deux, ce qui mène à une amplification de plus du milliard,
- un système de détection des produits d'amplification, en général par des méthodes optiques. La détection peut se faire soit en point final (on attend le dernier cycle), soit en temps réel (on mesure une intensité lumineuse proportionnelle à la quantité d'amplicons présents après chaque cycle). Dans ce dernier cas, suivant la concentration en ARN viral dans l'échantillon, la détection peut atteindre le seuil de positivité après peu de cycles (Ct* = 12 par exemple) pour des échantillons à forte concentration au départ, ou plus tard (Ct = 35 par exemple) pour des échantillons à faible concentration. Il n'y a pas de valeur absolue du Ct qui, outre la concentration initiale en ARN viral, dépend de multiples paramètres et notamment de l'instrument et des réactifs utilisés. Les mesures ne sont donc pas quantitatives, le Ct ne donnant qu'une indication à interpréter avec prudence de façon semi-quantitative (Marcelin et al., 2020). On peut de plus détecter des fragments de l'ARN viral qui circulent dans le corps alors que le virus est détruit, ce qui entraîne un faux positif du point de vue clinique, alors que c'est très utile en suivi de santé publique (cas de la détection de fragments dans les eaux usées).

4 *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*. À ne pas confondre avec la PCR en temps réel, aussi désignée par *quantitative Polymerase Chain Reaction* (qPCR), qui repose sur l'observation en temps réel des produits d'amplification à chaque cycle de PCR. Les instruments couramment utilisés sont souvent à la fois RT (au sens *Reverse Transcriptase*) et RT (au sens *Real Time*). Ces tests par RT-PCR sont parfois appelés "tests virologiques".

5 Acide ribonucléique.

6 Acide désoxyribonucléique.

7 Pourquoi "inverse" ? Parce que dans la théorie de l'expression génétique, l'ADN du génome est transcrit en ARN messager qui est ensuite traduit en protéines par la machine de fabrication de la cellule, le ribosome. Passer d'un ARN à l'ADN correspondant est donc l'inverse du processus habituel.

8 Rappelons qu'une séquence de bases est comme une séquence de lettres de l'alphabet : une suite de lettres, même courte, peut être caractéristique d'un livre complet et de lui seul.

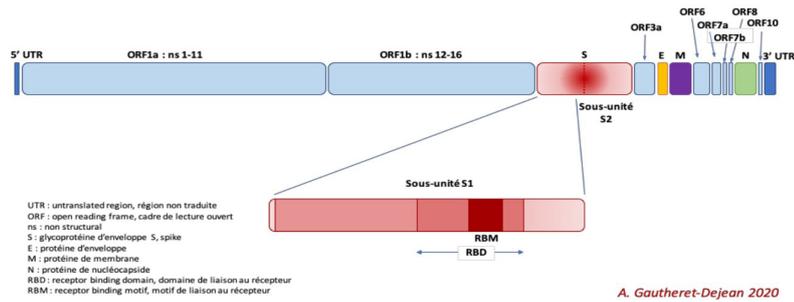


Figure 1.2 : Organisation génomique du SARS-CoV-2 (29 903 nucléotides).

D'après Lelievre et al. (2020).

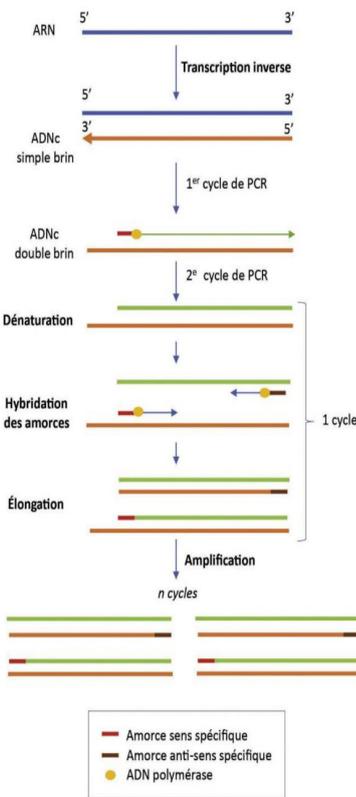


Figure 1.3 : Principe de la RT-PCR (voir texte).

D'après Lefeuve et al. (2020) ; dans chaque cycle, la dénaturation a lieu à haute température, l'hybridation à basse température, l'élongation à température moyenne, d'où la nécessité d'un thermocycleur, appareil faisant subir à l'échantillon des cycles de températures à trois niveaux.

De nombreux systèmes de RT-PCR pour le diagnostic d'infection au SARS-CoV-2 ont été adaptés ou développés par des acteurs académiques ou industriels, au niveau mondial. Selon le Centre national de référence (CNR), on dénombre ainsi⁹, utilisables en France, plus d'une centaine de solutions (tableau 1.3) :

⁹ Données au 8 janvier 2021.

	Évalués par le CNR	Avec marquage CE	Validés par le CNR	Avec marquage CE et validés par le CNR
RT-PCR simple	105	74	58	29
RT-PCR multiplex	12	12	2	2
RT-LAMP	7	4	4	1

Tableau 1.3 Différents tests disponibles

- Ces systèmes diffèrent principalement par les points interdépendants suivants (figure 1.5) :
- niveau *d'automatisation* et *d'intégration* plus ou moins complet des étapes techniques :
 - *extraction* de l'ARN viral : manuelle, extracteur automatique séparé ou intégré à un automate complet,
 - *préparation de l'échantillon* à amplifier (dilutions, ajout des amorces, ajout des contrôles, etc.) : manuelle, pipetage/dilution automatisé séparé ou intégré à un automate complet,
 - *amplification* par RT-PCR : thermocycleur séparé ou intégré à un automate complet,
 - *lecture* et production informatisée du rapport ;
 - *débit* : celui-ci est la combinaison du temps de résultat (TTR¹⁰) et de la capacité de tester en parallèle de nombreux prélèvements dans une même machine. En schématisant, on rencontre :
 - des solutions rapides (TTR d'une heure ou moins, de l'introduction de l'échantillon au résultat), mais à bas débit, puisque, typiquement, un échantillon va immobiliser un instrument pendant tout le processus,
 - des solutions un peu moins rapides (TTR de quelques heures), mais à *haut débit* avec des instruments capables de réaliser une partie du processus pour plusieurs centaines voire milliers d'échantillons simultanément.
 - niveau de *multiplex*¹¹ : certaines plateformes intègrent la détection des gènes du SARS CoV-2 dans des panels multiplexés couvrant, dans le même test dit syndromique, la détection par PCR et RT-PCR d'autres pathogènes d'intérêt pour les pathologies respiratoires comme la grippe.
 - *conditions d'utilisation* : certaines plateformes sont conçues pour le laboratoire à basse, moyenne ou haute cadence, correspondant aux besoins courants et à l'organisation de la majorité des laboratoires de biologie médicale. D'autres visent le terrain, en misant par exemple sur des technologies d'amplification isotherme¹² pour des systèmes portables ou transportables, permettant de faire de la biologie « hors les murs » même si ces pratiques restent encore très minoritaires par rapport aux tests en laboratoire. Enfin, les systèmes peuvent être ouverts (par exemple avec la possibilité d'utiliser des réactifs et consommables provenant de différents fournisseurs) ou *fermés* (ou seuls les réactifs et consommables utilisables sont ceux conçus et optimisés pour l'instrument du fournisseur).

10 *Time To Result.*

11 Détection multiplex: capacité de détection de plusieurs agents infectieux en un seul test PCR, avec autant d'amorces spécifiques pour chaque agent.

12 La PCR classique repose sur des cycles thermiques entre environ 92°C et 75°C. D'autres techniques d'amplification s'affranchissent de ces cycles thermiques, comme la LAMP (Loop-mediated isothermal AMPLification), une technique à température constante (60 °C par exemple) grâce à des amorces spécifiques et plus nombreuses mais introduisant d'autres contraintes techniques.

- *éléments plus opérationnels* comme la capacité de production, les délais, les supports techniques offerts par les fournisseurs, qui vont de très grands groupes internationaux à des start-up. En début d'épidémie, les laboratoires d'analyses de biologie médicale français, publics ou privés, étaient globalement sous-équipés en solutions automatisées à haut débit pour faire face à la très forte demande de tests de diagnostic, une situation sensiblement différente de celle de l'Allemagne laquelle disposait de plateaux techniques à haut débit. Les performances des instruments de RT-PCR et des réactifs associés sont excellentes (sensibilité et spécificité proches de 100 %). Les performances des tests peuvent être sensiblement dégradées (Kinloch et al., 2020 ; Tahamtan et Ardeb, 2020) en fonction notamment :
 - du type, de la qualité et de la conservation du prélèvement ;
 - de la charge virale au moment du prélèvement ;
 - du soin porté aux étapes pré-analytiques.

Ces tests sont néanmoins considérés comme la référence pour le diagnostic d'infection au SARS-CoV-2 (Böger et al., 2021).

Tests antigéniques d'infection

Les tests d'infection dits antigéniques reposent sur la détection des antigènes* qui signent la présence du virus¹³. On cherche ainsi à détecter par exemple la protéine S, son domaine RBD (*Receptor Binding Domain*) ou la protéine N (protéine de la nucléocapside) (figure 1.6) (Li et al. 2020). Ces tests peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés ou des prélèvements des voies respiratoires basses. Un test positif signale donc, dans la limite des performances du test, un patient infecté. En revanche, un résultat négatif est moins informatif du fait que ces tests ne détectent que des concentrations d'antigènes élevés (ils ne bénéficient pas d'amplification d'un composant du virus comme dans la PCR).

Ces tests reposent sur des techniques d'immunoessais*, qui consistent à présenter des anticorps* spécifiques¹⁴ et à détecter leur liaison sélective avec les antigènes de l'échantillon, le plus souvent par immunochromatographie*¹⁵ et fluorescence¹⁶. Ces tests sont faciles d'emploi, à lecture visuelle ou automatisée, rapides (15 à 20 minutes) et nettement moins onéreux¹⁷ que des tests par RT-PCR (figure 1.4).

Le CNR recense 76 tests antigéniques marqués CE, et évalués conformes par la HAS¹⁸

-
- 13 Les antigènes sont des molécules à la surface du virus capables de déclencher une réponse immunitaire, les anticorps, visant à l'éliminer car ils sont responsables de l'infection.
- 14 Rappelons que l'anticorps, généré par le système immunitaire pour empêcher l'accrochage du virus sur les cellules, le fait en se fixant sur l'antigène du virus. Antigènes et anticorps sont donc complémentaires et spécifiques : on va donc détecter le virus par ses antigènes grâce à sa fixation sur de anticorps du virus, ou bien des anticorps signe de l'infection en les fixant sur des antigènes du virus.
- 15 L'immunochromatographie est une technique de reconnaissance de liaison anticorps/antigène (immuno-) grâce à la chromatographie (propagation de fluides par capillarité sur un support de type papier).
- 16 D'autres techniques de lecture sont possibles : chimioluminescence, optique, magnétique, électrochimique, plasmons de surface, etc.
- 17 En France, en avril 2020, un test de RT-PCR est remboursé 54 €. Le prix des tests antigéniques en pharmacie est de 34 €. Le prix de référence pour le remboursement de l'acte de réalisation d'un test sérologique est de 12,15 € pour les tests ELISA et de 9,45 € pour les tests TDR. (Tests et prestations de l'opérateur).
- 18 Données au 8 janvier 2021.

Les tests antigéniques présentent une excellente spécificité (Bernard-Stoecklin et al., 2020 ; Fourati et al., 2020 ; Weitzel et al., 2020.) proche de 100 % et donc peu de faux positifs. Leur sensibilité est par contre plutôt médiocre, en moyenne 70 % avec une très grande disparité autour de cette valeur [Ibid.]. Ils ne peuvent donc se substituer aux tests de diagnostic par RT-PCR. Accessibles à tous en pharmacie, y compris pour les sujets symptomatiques ou asymptomatiques, les tests antigéniques doivent être réalisés dans des conditions précises, définies par l’HAS (si positif : le résultat doit être confirmé par RT-PCR, notamment pour identifier le variant en cause¹⁹).

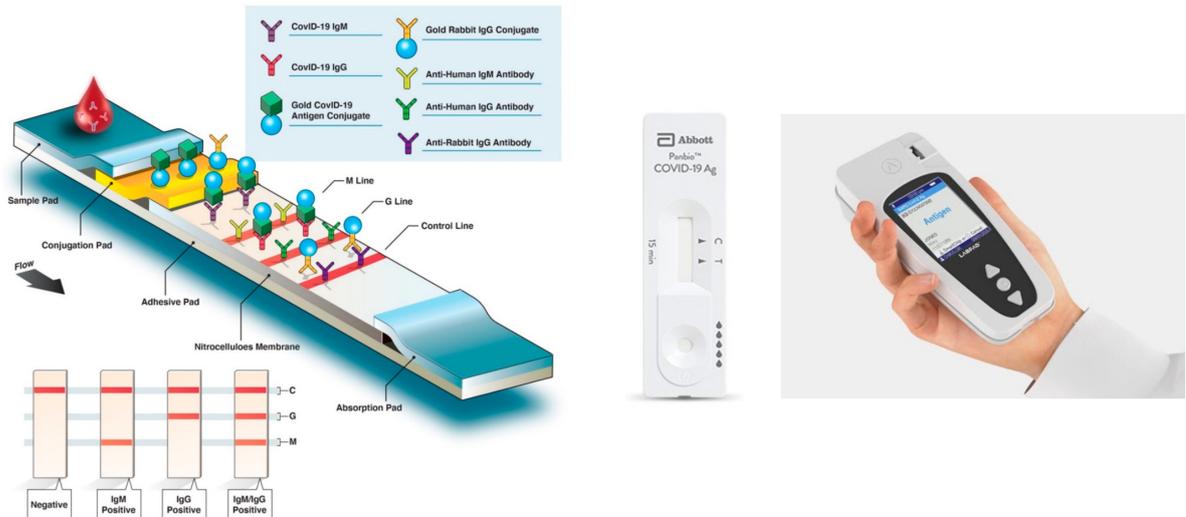


Figure 1.4 : Exemples de tests anticorps et antigéniques

À gauche, schéma du fonctionnement d'un test anticorps (Ghaffari et al., 2020). Le fluide du prélèvement se propage de gauche à droite par capillarité dans la membrane. Les anticorps du sérum se chargent de l'antigène correspondant et d'une particule d'or colorée. L'ensemble s'accroche ensuite sur la bande chargée de l'anti-anticorps correspondant, révélant, ou non, la présence de l'anticorps correspondant dans le sérum. On peut détecter deux anticorps, IgG et IgM. On détecte aussi un complexe antigène – anticorps de lapin pour vérifier que le test fonctionne bien. Un test antigénique inverse les rôles respectifs des antigènes et des anticorps. Au centre, le test Panbio™ d'Abbott à lecture visuelle (marqué CE et avec conformité HAS). À droite, le Ksmart® SARS COV-2 ANTIGEN à lecture automatisée d'Avalun (marqué CE).

19 Avis n° 2020.0059/AC/SEAP du 8 octobre 2020 du collège de la Haute autorité de santé relatif à l'utilisation de la détection antigénique du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé en contexte ambulatoire; Avis n° 2020.0080/AC/SEAP du 27 novembre 2020 du collège de la Haute autorité de santé.



Figure 1.5 : Exemples de solutions de RT-PCR.

À gauche, le système CobasTM de Roche, automatisé et à haut débit. À droite, le système FilmArrayTM de bioMérieux, entièrement intégré ("sample-in/result-out") avec résultat en moins d'une heure, dans une approche syndromique multiplex, c'est-à-dire couvrant 23 agents infectieux cibles responsables d'autant d'infections respiratoires aiguës, dont SARS-CoV-2.

Tests sérologiques

Les anticorps produits par une personne infectée, immunoglobulines G et M (IgG, IgM), sont des biomarqueurs permettant de suivre les différents stades de l'infection. La concentration des anticorps varie non seulement dans le temps comme indiqué ci-dessus (figure 1.1), les IgM précédant les IgG, mais également selon les patients, leur âge, sexe et les comorbidités éventuelles (par exemple l'immunodépression) (Lin et al., 2020.).

La détection de ces anticorps spécifiques repose sur des méthodes connues en immunoessais, symétriques de celles présentées ci-dessus pour les tests antigéniques, puisque l'on présente cette fois des antigènes spécifiques qui vont se lier sélectivement aux anticorps de l'échantillon (figure 1.4 gauche).

Ces tests se pratiquent principalement sur des échantillons sanguins, avec des différences notables selon le type d'échantillon et de test (figures 1.4 et 1.7) :

- échantillon sanguin issu d'une ponction veineuse et traité sur un automate de laboratoire²⁰ : ces tests présentent une excellente spécificité (proche de 100 %) et une très bonne sensibilité (Abiteboul et al., 2020) qui évolue néanmoins avec le temps en suivant la cinétique de l'infection (par exemple, pour des IgG, de 65 % entre 0 et 6 jours après le diagnostic d'infection par RT-PCR à 100 % au-delà de 14 jours (figure 1.1) (Elecsys[®] Anti-SARS-CoV-2, 2020), alors que les IgM peuvent être fugaces et disparaître rapidement). Ces machines automatiques peuvent couvrir, selon les fournisseurs, des débits variés, de quelques échantillons au haut débit (plusieurs centaines d'échantillons) par heure et par instrument, avec des temps de résultats allant d'une vingtaine de minutes à quelques heures ;
- gouttes de sang prélevées au bout du doigt et caractérisées sur un test unitaire rapide²¹ à flot latéral révélé par immunochromatographie, utilisable en dehors du laboratoire (Figure 1.4). Ces tests rapides (typiquement 20 minutes suffisent) présentent des spécificités correctes

²⁰ Souvent dénommés test ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent asSAy*), même si de nombreuses variantes techniques autres que l'ELISA existent.

²¹ Souvent dénommés TROD (Test rapide d'orientation diagnostique) ou TDR (Test de diagnostic rapide). La différence entre TROD et TDR réside dans le fait qu'un TRD est réalisé en laboratoire de biologie médicale, alors qu'un TROD est réalisé hors laboratoire, mais par un professionnel formé. Les autotests sont, à ce stade, exclus en France.

(de 90 % à 100 %), mais des sensibilités très hétérogènes, suivant la qualité des réactifs et le soin apporté par les fabricants, avec des valeurs entre 36 % et 100 % (Abiteboul et al., 2020).

Au regard de ces performances contrastées, des difficultés d'interprétation et des risques associés dans un contexte épidémique, la Haute autorité de santé a spécifié les performances minimales de ces tests (sensibilité de 90/95 % selon l'usage et spécificité de 98 %) et encadré leur usage (Abiteboul et al., 2020). Le CNR dénombre²² pas moins de 121 tests (tableau 1.4) :

	Avec marquage CE	Validés par le CNR	Avec marquage CE et validés par le CNR
Tests sur automate de laboratoire	46	45	45
Test unitaires rapides	77	76	76

Tableau 1.4 Différents tests disponibles

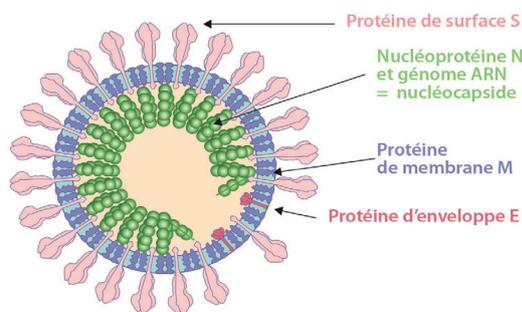


Figure 1.6 : Structure du SARS-CoV-2

D'après Lefeuve et al. (2020). Les antigènes généralement détectés dans les tests sont les protéines S (le spike) et M.



Figure 1.7 : Exemples de tests sérologiques

À gauche, automate généraliste de laboratoire pour les immunoessais (Vidas, bioMérieux), avec chargement d'un test SARS-CoV-2 IgM. À droite, test BIOSYNEX COVID-19 BSS pour la détection qualitative des anticorps contre le SARS-CoV-2, IgG et IgM.

22 Données au 8 janvier 2021.

Génotypage et séquençage

Pourquoi séquencer le pathogène ?

Dans le contexte de l'épidémie de SARS-CoV-2, il est nécessaire de surveiller la circulation des virus et d'identifier rapidement d'éventuels nouveaux variants viraux. Les mutations apparaissant dans ces variants peuvent en effet engendrer des modifications des protéines virales, modifications qui peuvent à leur tour avoir des conséquences sur la pathologie et l'épidémiologie : plus ou moins hauts niveaux de réplication virale, de transmissibilité ou de virulence, résistance aux tests, aux traitements ou aux vaccins.

En l'absence de connaissances génomiques *a priori* sur les variants, la détection de ces mutations n'est pas possible par les analyses RT-PCR habituelles puisque les amorces sont spécifiques d'un virus précédent, et la PCR va soit répondre indifféremment selon les variants (le nouveau variant sera alors détecté, mais confondu avec un variant connu pour lequel le test de RT-PCR a été initialement conçu et dont l'amplicon est commun avec le variant), soit ne pas répondre du tout (le test sera un faux négatif et le nouveau variant ne sera pas détecté). Les techniques de séquençage moléculaire des génomes viraux permettent de détecter, sans *a priori*, des mutations et dans certains cas d'en déduire les modifications au niveau fonctionnel.

C'est l'un des rôles des CNR que de réaliser cette surveillance d'épidémiologie moléculaire ainsi que l'étude des propriétés biologiques des nouveaux variants. La base mondiale de données de séquences GISAID (GISAID Initiative, 2021) permet de réunir l'ensemble de données de tous les pays, d'effectuer ainsi une surveillance sur l'ensemble de la planète et de suivre l'apparition éventuelle de nouvelles souches dans certains territoires.

Dans le passé, les laboratoires de biologie médicale publics et privés ont été amenés à développer des techniques de séquençage car elles s'avèrent particulièrement utiles dans le cadre de l'identification de mutations de résistance aux antiviraux (ex : HIV, HBV, HCV). De plus, le génotypage viral (caractérisation d'un sous-type viral tel que HIV-1 ou HIV-2) est aussi nécessaire pour chaque patient infecté, du fait de leur différence de sensibilité aux antirétroviraux.

Comment séquencer ?

Historiquement, la première technique utilisée dans le contexte du diagnostic médical a été la technique de Sanger (1976). Encore utilisée de nos jours, elle permet le séquençage de courtes parties d'un génome viral, comme celles codant la protéine S de spicule.

Des techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) se sont aujourd'hui largement répandues, même si elles restent encore, comme toutes les technologies de séquençage, plutôt réservées à des laboratoires pouvant investir dans ces équipements et disposant de personnel qualifié. Les coûts (équipements, réactifs, bio-informatique, main-d'œuvre) sont au moins un ordre de grandeur supérieur aux techniques de RT-PCR et dépendent de nombreux paramètres et choix techniques (plateforme, volumes séquencés, type et profondeur du séquençage, pooling^{*23}, etc.).

23 Non spécifique au séquençage, le pooling est une technique qui consiste à traiter plusieurs échantillons mélangés dans un même lot et d'en réduire ainsi le coût. Hors séquençage, il s'utilise par exemple en dépistage dans les populations à faible prévalence. Avec le séquençage, on peut « barcoder » les échantillons mélangés, c'est-à-dire leur attacher une étiquette constituée d'un petit fragment d'ADN spécifique, ce qui permettra de reconnaître l'échantillon lors du traitement des données.

Les temps de résultats se comptent plutôt en jours et varient, eux aussi, beaucoup en fonction des mêmes paramètres et choix techniques.

Ces séquenceurs NGS offrent des fonctionnalités très variées, comme par exemple:

- le séquençage non ciblé complet de tous les microorganismes présents dans un prélèvement (métagénomique) ;
- le séquençage ciblé d'un microorganisme particulier ou de certaines régions de son génome, par exemple pour identifier de nouveaux variants ;
- le séquençage ultra-profond d'amplicons particuliers, par exemple pour caractériser finement des variants.

Les technologies de séquençage sont particulièrement sophistiquées et les décrire ainsi que leurs nombreuses variantes dépasse le cadre de ce rapport (Slatko et al., 2018). Citons cependant les deux principales techniques utilisées aujourd'hui en microbiologie :

- le séquençage par synthèse, consiste, à partir de l'ADN à séquencer, préparé sous forme d'une collection de simples brins assez courts (quelques centaines de bases), à reconstituer, base par base, les brins complémentaires de chacun de ces brins courts. La détection, optique ou électrique, du type (A, T, C ou G) de chacune des bases complémentaires reconstruites donne accès à la séquence, moyennant un traitement des données pour assembler les courtes séquences obtenues en des zones contiguës plus longues, pouvant couvrir éventuellement l'ensemble du génome ;
- le séquençage par *nanopores*, consiste à faire passer un simple brin d'ADN à travers des trous de taille nanométrique ménagés dans des membranes et de caractériser, par une méthode électrique ou optique, le type de base au moment de sa traversée du nanopore (Figure 1.8). À nouveau, une étape de traitement des données spécifique est nécessaire pour assembler tout ou partie du génome.

Les machines proposées par les fournisseurs, dont celles d'Illumina qui domine très largement ce marché, vont de machines à bas débit jusqu'à des plateformes capables de traiter un très grand nombre d'échantillons simultanément (voir figure 1.9). Dans le cas d'une pandémie, ceux-ci peuvent par exemple provenir de différentes régions du territoire, permettant ainsi d'effectuer de l'épidémiologie moléculaire des virus circulant à chaque phase de l'épidémie, y compris après la mise en place de programmes de vaccination, de façon à identifier une éventuelle évolution des virus en circulation.

Outre des équipements, des réactifs et des protocoles de laboratoire spécifiques pour le séquençage proprement dit, des outils bio-informatiques sophistiqués et des bases de données de référence sont indispensables pour produire des résultats exploitables cliniquement ou épidémiologiquement.

Même si l'on trouve des capacités de séquençage dans des laboratoires privés et publics français, d'autres pays sont bien mieux équipés et préparés à l'utilisation de ces techniques de séquençage pour les maladies infectieuses. La comparaison avec le Royaume-Uni est à ce titre particulièrement marquante : dès le début des années 2010, *Public Health England* (PHE) a investi dans de nombreux programmes de recherche autour du séquençage et des maladies infectieuses, sous l'égide de chercheurs d'Oxford et de Cambridge, en étroite collaboration avec des cliniciens et des entrepreneurs. Ils en tirent aujourd'hui les bénéfices pour la gestion de la pandémie et pour

avoir créé un acteur industriel majeur (Oxford Nanopore). À noter que le budget de Santé publique France s'établissait à 195 millions d'euros en 2020 et ses effectifs à 586 équivalents temps plein. À titre de comparaison, la subvention publique annuelle de *Public Health England* avoisine 330 millions d'euros et ses effectifs s'élèvent à environ 5 500 personnes²⁴.

À ce propos, il convient d'encourager le séquençage à très haut débit des organismes pathogènes afin de détecter les mutations (e.g., les variants du SARS-CoV-2) et mettre en ligne rapidement (idéalement en temps réel) ces données de séquençage accompagnées des métadonnées relatives aux individus testés (données pertinentes extraites du dossier médical du patient, situation épidémiologique au moment du prélèvement) pour améliorer notre compréhension des mécanismes de propagation des pathogènes et de leur contrôle (cf. le communiqué conjoint de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de médecine du 3 novembre 2020) ; bien que s'étant dotée d'infrastructures performantes (e.g., GISAID et sa base de données EpiCov), la France accuse un retard à ce niveau en comparaison de la politique de séquençage très active au Royaume-Uni.

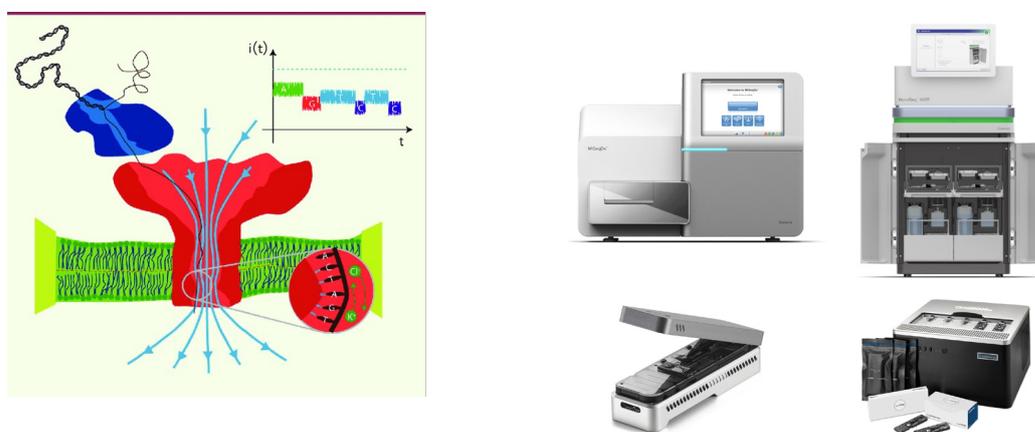


Figure 1.8 Séquençage

À gauche, **Séquençage par nanopore biologique** : L'ADN à séquençer est capté par une enzyme (hélicase ou ADN polymérase, en bleu) qui extrude l'ADN simple brin à une vitesse réduite. Le nanopore lui-même (en rouge) constitue une ouverture dans la membrane lipidique (en vert) dans laquelle le champ électrique (flèches bleues) force le passage de l'ADN simple brin (en marron). Ce dernier est ralenti au passage par la constriction du nanopore (encart du bas) et permet l'identification des bases individuelles par mesure de l'intensité du courant électrique traversant le pore à un instant donné (encart du haut). Le trait pointillé bleu représente le courant à vide du nanopore. Source Monteil (2018);

À droite, **Exemples de séquenceurs NGS**. En haut à gauche : séquenceur MiSeq Dx d'Illumina, fréquemment rencontré dans les laboratoires de microbiologie, utilisable jusqu'à une dizaine de gigabases séquencées par run. En haut à droite : séquenceur à très haut débit NovaSeq 6000, également d'Illumina, capable de réaliser 6 Tb (6 Terabytes ou 6 Téra octets) et 20 milliards de lectures en moins de deux jours, réservé aux très grands laboratoires. En bas à gauche : séquenceur portable Minion d'Oxford Nanopore, utilisable pour le séquençage d'échantillons isolés en 7 heures environ. En bas à droite : système LamPORE du même fabricant combinant une amplification isotherme par RT-LAMP et séquençage, conçu pour le haut débit.

24 Santé publique : pour un nouveau départ - Leçons de l'épidémie de covid-19 - Rapport n° 199 (2020-2021) de Mme Catherine DEROCHE, M. Bernard JOMIER et Mme Sylvie VERMEILLET, fait au nom de la commission d'enquête « Évaluation des politiques publiques face aux pandémies », déposé le 8 décembre 2020 (<http://www.senat.fr/rap/r20-199-1/r20-199-123.html>)

Quelles évolutions pour le futur ?

Ce groupe de travail s'est, dès le début de sa création il y a quelques mois, emparé de la question de la pertinence des tests à mettre en place pour diagnostiquer de manière appropriée les avancées de la pandémie de Covid-19. De manière logique, et fort des auditions effectuées, le Groupe de travail a dans un premier temps mis l'accent sur les technologies les plus éprouvées, notamment les tests moléculaires par RT-PCR et les tests antigéniques et sérologiques. Toutefois, au cours des derniers mois, des progrès spectaculaires ont été enregistrés concernant de nouveaux tests plus rapides et réalisables à très haut débit. On peut citer à cet égard les améliorations des techniques de RT-PCR (e.g., RT-LAMP) et le développement des techniques de protéomique et de métabolique basées sur les performances sans cesse améliorées de la spectrométrie de masse. Il s'avère que ces nouvelles techniques sont très prometteuses en termes d'applicabilité dans le suivi de l'épidémie au niveau de la population (détection environnementale notamment). Compte-tenu de ces évolutions, ce Groupe de travail recommande de mettre en œuvre de telles approches globales, ce qui implique un soutien fort de la recherche pour leur développement, tout en ne négligeant pas les approches plus classiques bien éprouvées au plan du diagnostic individuel, mais s'avérant trop lentes en termes de diagnostic à haut débit. Une combinaison de ces deux types de technologies permettra un dépistage rapide, à grande échelle et fiable de la Covid-19 et des épidémies ou pandémies futures. Au-delà du test sur les individus, il importera de développer des tests de dépistage pour contrôler l'environnement, tel que déjà pratiqué dans les eaux usées, notamment la qualité de l'air dans les lieux publics (le rôle des aérosols dans la transmission de la pandémie de Covid-19 est désormais bien établi).

Encadré 1

Un grand marché futur de tests : le test dans le diagnostic des cancers

La détection d'ADN tumoral est une question générique et passionnante. Aux États-Unis, on compte plus de dix milliards d'investissements sur ce concept pour le dépistage, le diagnostic, le monitoring et la médecine personnalisée, avec une vingtaine ou une trentaine d'entreprises, dont certaines ont des capitalisations au-delà du milliard de dollars et qui n'ont pas encore une once de vente. Cela s'est fait dans les cinq dernières années et s'est accéléré depuis deux ans. Il ne fait aucun doute que cette technologie va révolutionner la prise en charge des cancers même si, aujourd'hui, quand on regarde les résultats des essais cliniques, ils sont extrêmement partiels. Mais il y a de toute façon des essais cliniques avec plusieurs milliers de patients qui ont été démarrés. Il y a donc un travail technologique qui est réalisé et des résultats, bientôt obtenus, qui vont venir bouleverser la façon dont on prend en charge les patients. Il est prévisible que dans dix ou quinze ans, le nombre de patients métastatiques tous cancers confondus va être divisé par quatre. Cela va bouleverser aussi l'industrie pharmaceutique. C'est la première fois que l'on va voir que l'industrie du diagnostic, qui aujourd'hui ne pèse pas grand-chose face à l'industrie pharmaceutique, va la bousculer.

On peut ajouter qu'en France, des équipes ont déposé des brevets sur ces concepts de façon très compétitive par rapport aux États-Unis et elles n'ont pourtant pas trouvé de financement. La position française est très forte concernant les biomarqueurs du cancer, ce qui illustre les atouts et les difficultés de la filière du DIV en France, une position forte dans certains domaines amont, et le manque de passage en production. Évidemment, dans cinq ans, sans prise de conscience on va acheter ces tests aux Américains...

Encadré 2

Prenons de la hauteur ! Les bouleversements à venir

Cette pandémie illustre que le monde doit être bien mieux préparé à détecter, définir et vaincre rapidement les futures pandémies. Pour cela, il faut rassembler des informations aujourd'hui éparses, et créer les grandes bases de données à partir des épisodes passés et des nouveaux outils : Mina et al (2020) proposent ainsi la création d'un Observatoire immunologique mondial et les développements associés en immunologie des systèmes, en thérapeutique et en conception de vaccins qui soit au cœur d'une telle entreprise. Il apparaît que des enquêtes sérologiques sur des cohortes de patients ou des populations saines peuvent caractériser des variables clés à partir de leurs réponses immunitaires à l'ensemble des infections auxquelles ils ont été soumis. Cela pourrait permettre de parvenir rapidement à une compréhension préliminaire de la dynamique de l'immunité lors de l'arrivée d'un nouvel agent infectieux ; quelques semaines gagnées auraient été bénéfiques dans la crise actuelle.

Une autre initiative concerne l'outil VirScan, développé par la Harvard Medical School, qui permet de détecter les anticorps dans le sang des personnes affectées par des infections actives et passées par des virus et des bactéries et donc d'analyser des échantillons de sang de personnes qui se remettent de l'infection afin d'en savoir plus sur la façon dont le virus affecte le système immunitaire et sur l'épidémiologie de la maladie.

Il faut que la France rejoigne/soutienne sans réserve de telles initiatives visant à caractériser les très nombreux virus et microorganismes responsables des maladies dont on voit aujourd'hui l'impact grandissant. Il faut remarquer que l'on entre là dans des démarches qui sont de nature industrielle dans la production de données, telle que l'a été l'aventure du Généthon en 1991 avec les laboratoires de Daniel Cohen remplis de machines automatiques, ses techniciens et ses quelques chercheurs. On se rappelle la levée de boucliers à l'époque contre une telle approche de la recherche... Il ne faudrait pas rater le coche ... Cela est cependant parfois encore possible comme le montre le projet STOIC, porté par Marie-Pierre Revel, consortium public-privé qui a compilé 10 000 images de scanners de Covid provenant d'un groupe de vingt radiologues experts. Cette base de données va permettre de créer des algorithmes de pronostic à base d'intelligence artificielle pour un patient tout juste scanné.

Un autre grand bouleversement à ne pas rater sera celui de l'association des tests sur un individu à l'ensemble de l'environnement de santé de l'individu et à l'ensemble des connaissances sur le domaine concerné via l'intelligence artificielle qui sera un énorme facteur multiplicateur de l'efficacité clinique du test. La création de l'environnement de données et de connaissances cliniques sera un facteur décisif.

COMPLÉMENT 1 — RAPPELS DE BIO-STATISTIQUE

Sensibilité et spécificité s'obtiennent en considérant le tableau suivant :

	Personnes infectées	Personnes saines	
Tests positifs	$VP =$ vrais positifs	$FP =$ faux positifs	$VP + FP =$ total positifs
Tests négatifs	$FN =$ faux négatifs	$VN =$ vrais négatifs	$VN + FN =$ total négatifs
	$VP + FN =$ total personnes infectées	$FP + VN =$ total personnes saines	$VP + FP + VN + FN =$ effectif total

La sensibilité du test est la probabilité que le test soit positif si la personne est infectée, soit

$$Se = \frac{VP}{(VP + FN)} \quad (1)$$

Plus un test est sensible, moins il comporte de faux négatifs (tests négatifs chez des personnes infectées) et mieux il permet, s'il est négatif, d'exclure l'infection.

La spécificité du test est la probabilité que le test soit négatif si la personne testée n'est pas infectée, soit

$$Sp = \frac{VN}{(VN + FP)} \quad (2)$$

Plus un test est spécifique, moins il comporte de faux positifs (tests positifs chez des personnes non infectées) et mieux il permet, s'il est positif, d'affirmer le diagnostic d'infection.

La valeur prédictive positive du test est la probabilité que la personne soit réellement infectée si son test est positif, soit

$$VPP = \frac{VP}{(VP + FP)} = \frac{SeP}{(SeP + (1 - P)(1 - Sp))} \quad (3)$$

où

$$P = \frac{VP + FN}{VP + FP + FN + VN}$$

est la prévalence de l'infection dans la population considérée.

La valeur prédictive négative du test est la probabilité que la personne ne soit pas infectée si son test est négatif, soit

$$VPN = \frac{VN}{FN + VN} = \frac{Sp(1 - P)}{Sp(1 - P) + P(1 - Se)} \quad (4)$$

Les valeurs prédictives positives et négatives sont donc à considérer pour l'interprétation d'un test lorsque l'on connaît, au moins approximativement, la prévalence de la maladie.

Les valeurs prédictives varient considérablement en fonction des paramètres, et comme l'illustrent les figures suivantes pour quelques exemples. L'interprétation d'un test par une personne formée ou a minima informée est donc indispensable.

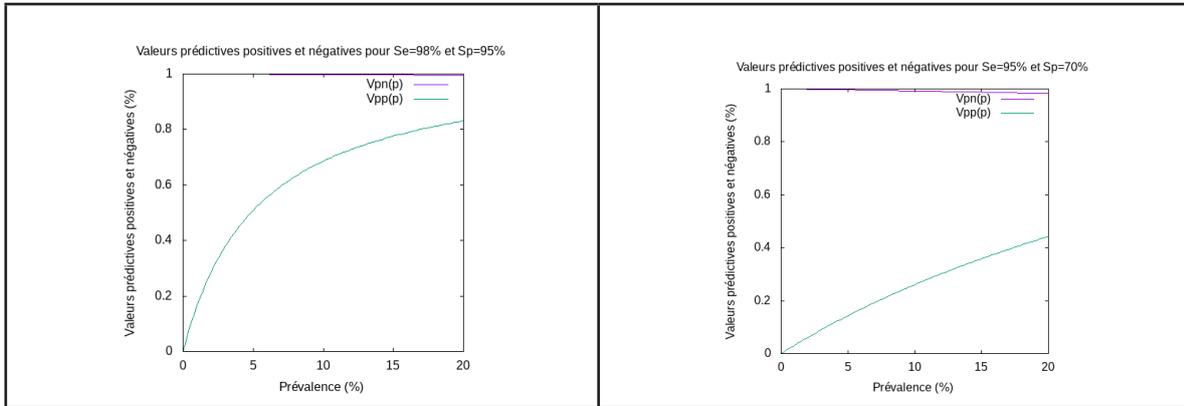


Figure C1.1 Valeur prédictives positive (vert) et négative (violet) en fonction de la prévalence.

À gauche: un test « correct » (sensibilité 98%, spécificité 95%). À droite: un test « médiocre » (sensibilité 95%, spécificité 70%). Dans les deux cas, la valeur prédictive négative est excellente car on reste ici à assez basse prévalence. La valeur prédictive positive dépend beaucoup de la prévalence et de la sensibilité dont on voit qu'elle est un critère majeur de sélection d'un test.

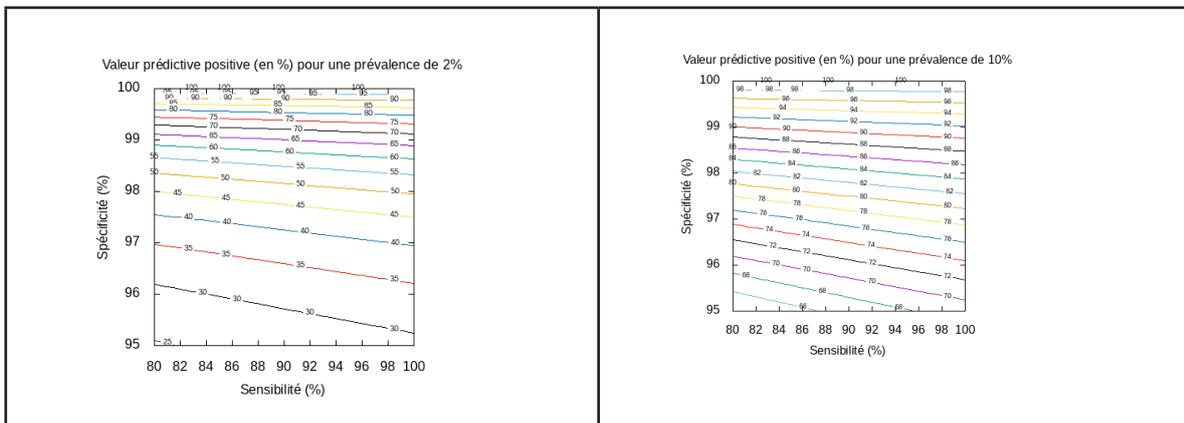


Figure C1.2 Valeur prédictive positive en fonction du couple sensibilité-spécificité.

En haut : pour une prévalence de 2%. En bas : pour une prévalence de 10%. À nouveau, les situations à basse prévalence exigent des tests de très bonnes performances.

COMPLÉMENT 2 — COMMENT LE DÉPISTAGE PAR TESTS PEUT STOPPER LA PANDÉMIE, EN L'ABSENCE DE TRAITEMENTS ET DE VACCINS EFFICACES (STRATÉGIE ZÉRO COVID)

Les tests de dépistage en santé publique peuvent atténuer les flambées de propagation en diminuant le nombre moyen de nouveaux cas provenant de personnes infectées lorsque les tests peuvent être fréquemment utilisés pour le dépistage et que les résultats positifs sont suivis d'un isolement ultérieur ou de l'adoption d'activités aménagées pour empêcher la transmission ultérieure.

Les exemples d'association de stratégies de tests associées à des Interventions non-pharmaceutiques (INP) dès le début de la pandémie se trouvent en Asie. Pour une telle stratégie déployée plus près de nous, on trouve la Slovaquie, en octobre-novembre 2020, décrite dans le chapitre 3.

Dans un article détaillant les différents besoins en tests suivant les objectifs de santé individuelle ou publique, Mina (2021) simule en 2021 l'utilisation massive de tests pour contrôler une pandémie (figure 2.2). On suppose que 50 % de la population se fait tester tous les trois jours, et que les cas positifs sont isolés. On a aussi supposé que 10 % de tests donnent par erreur un faux négatif, ou ne mènent pas à un isolement efficace, et donc ne stoppent pas la transmission par le porteur du virus. On obtient un arrêt complet en moins de deux mois. Le nombre de cas est inversé en une semaine, passant de la hausse à la baisse. Cela correspond au passage de l'épidémie d'une croissance exponentielle à une décroissance en réduisant le coefficient R du virus en dessous de un. Surtout, ce modèle simple montre qu'un programme de dépistage de santé publique réussissant à stopper la pandémie ne nécessite ni participation totale, ni perfection des tests de dépistage en santé publique.

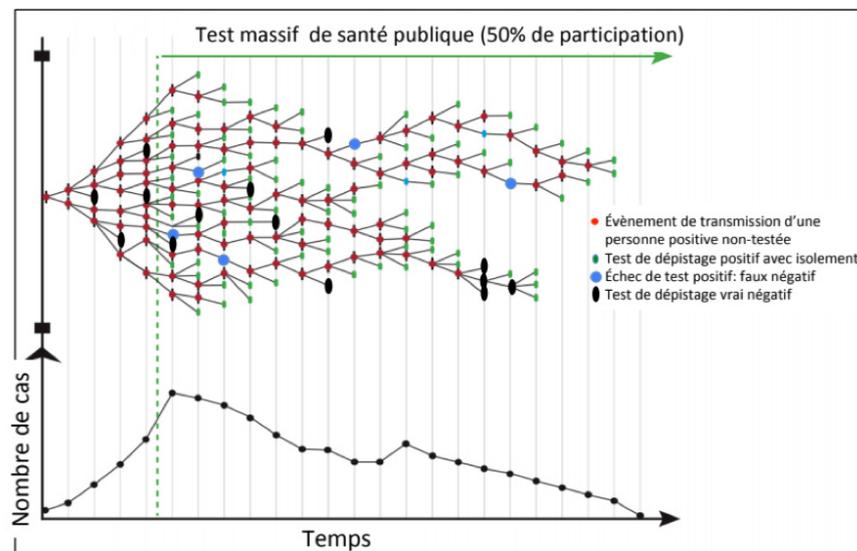


Figure 2.2 : Schéma de l'arbre de transmission de la covid-19

en situation de tests tous les trois jours (trois jours entre chaque trait vertical) avec mise à l'isolement des testés positifs [D'après Mina2021].

COMPLÉMENT 3 — EXPÉRIENCES DE DÉPISTAGE MASSIF : SLOVAQUIE ET FRANCE

Le dépistage peut permettre un contrôle rapide de la pandémie (voir complément 2). Le principe en est simple : on teste localement une large fraction de la population et l'on isole les cas positifs pour éviter la propagation. On recommence l'opération une semaine après pour dépister et isoler les nouveaux cas.

Une expérimentation conduite en octobre-novembre 2020 en Slovaquie avec 5 276 832 tests antigéniques dans les quatre puis quarante-cinq districts les plus infectés aurait mené à une diminution de 82 % de cas en deux semaines (Pavelka et al., 2020). Les résultats ont été considérés comme trop beaux, mais la critique (McKee et Nagyova, 2020) est assortie du commentaire : « *La réussite de la Slovaquie, combinant verrouillage et tests, est clairement impressionnante. Cependant, les défis pratiques et politiques de faire de même en Angleterre sont probablement insurmontables. Étant donné que les taux d'infection sont déjà en baisse²⁵, il existe peut-être de meilleures façons d'utiliser la vaste quantité de ressources qui seraient nécessaires. Un bon début serait de réparer le système de dépistage et de traçage dysfonctionnel et de fournir un soutien significatif à ceux qui doivent s'isoler* ». D'autres critiques insistent sur la ponction sur des ressources déjà insuffisantes (Holt, 2021) et soulignent la nécessité de comparer les résultats attendus de telles campagnes massives à ceux de campagnes ciblées associées à des mesures strictes de distanciation sociales. Il est clair que ce type d'action sur une pandémie lors d'une très forte prévalence est bien plus difficile à mener que le contrôle de clusters lorsque ceux-ci sont en nombre suffisamment faible pour être tous suivis de manière efficace.

Cette analyse est confirmée par une simulation du rebond en France à l'automne 2020 montrant que dans le cas d'un seul dépistage massif on ne réduisait les nouveaux cas journaliers que de 20-30 % (Bosetti Paolo et al., 2021). La possibilité d'entreprendre une telle action en France semble extrêmement faible : la campagne au Havre en décembre 2020 n'a ainsi touché que de l'ordre de 10 % de la population cible, au lieu de 50 % nécessaires²⁶. Un dépistage à grande échelle a été lancé en Région Auvergne-Rhône-Alpes en décembre 2020, en coordination avec l'Agence régionale de santé. Plus de 600 000 personnes ont été testées parmi les quelque 8 millions d'habitants de cette Région, permettant la détection de 28 000 cas de Covid-19²⁷. Dans ces deux études, le taux de positivité était plus fort que selon les estimations scientifiques. À Roubaix on a enregistré une faible mobilisation pour l'opération de dépistage de la population de janvier 2021 ; seulement de l'ordre de 5 000 personnes sont venues se faire dépister²⁸. Malgré des résultats utiles, la lourdeur des opérations à mettre en œuvre et leur coût n'incitent pas à recommander le développement de telles initiatives dans l'avenir.

25 Notons l'optimisme régnant le 7 décembre 2020, avant l'apparition du mutant anglais.

26 Entre le 14 et le 19 décembre dernier, lors de l'opération de dépistage massif de la Covid-19 au Havre, près de 31 000 tests ont été réalisés, pour un coût de 800 000 euros. Cela représente 11% de la population de l'agglomération. Sur les 31 000 tests, 350 se sont avérés positifs (source Agence régionale de santé de Normandie, 22 décembre 2020). <https://www.tendanceouest.com/actualite-375205-normandie-depistage-massif-de-la-covid-19-au-havre-11-de-la-population-testee.html>

27 <https://france3-regions.francetvinfo.fr/auvergne-rhone-alpes/depistage-massif-auvergne-rhone-alpes-600-000-personnes-testees-28-000-cas-positifs-au-covid-19-1908480.html>

28 https://www.lemonde.fr/planete/article/2021/01/16/covid-19-la-campagne-de-depistage-massif-a-roubaix-se-termine-sur-un-bilan-modeste_6066536_3244.html

LES DIFFÉRENTS ACTEURS DE LA CONDUITE D'UNE POLITIQUE DE TEST/EXPLOITATION DES TESTS

Ce chapitre vise à cartographier les différents acteurs de la chaîne de réalisation des tests de diagnostic *in vitro* et à éclairer les interactions entre ces différentes parties prenantes (Figure 2.1).

Nous considérons successivement l'industrie du test, l'industrie du diagnostic médical, le CNR, le réseau Sentinelles, les comités/conseils/organismes publics, le plan pandémie.

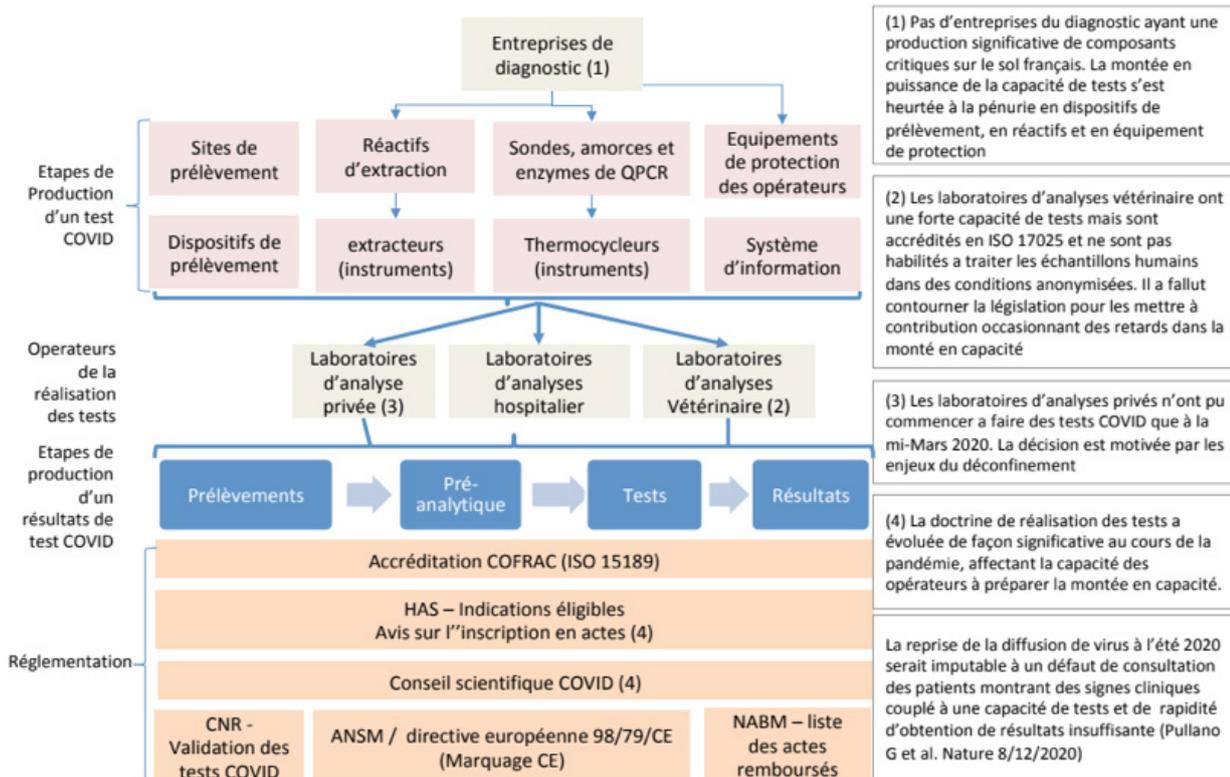


Figure 2.1 : Schéma de l'organisation de la filière en charge de la réalisation des tests Covid PCR en France.

L'INDUSTRIE DES PRODUITS DE DIAGNOSTIC *IN VITRO* (DIV)

Le secteur du diagnostic *in Vitro* (DIV) regroupe l'ensemble des techniques analytiques réalisées avec des systèmes et des réactifs sur des prélèvements issus du patient (sang, urine, tissus humains...) permettant au médecin d'orienter ses décisions thérapeutiques en fonction des résultats obtenus. La majorité des produits est utilisée par des biologistes médicaux et des médecins anatomo-cytopathologistes. Les produits de DIV tiennent une place à part dans le secteur de la santé aux côtés des médicaments et des dispositifs médicaux (DM), car utilisés à toutes les étapes du parcours de soins et tout au long de la vie, ils permettent de dépister et diagnostiquer l'état de santé d'un patient, de prévenir, pronostiquer, évaluer, gérer et surveiller une maladie et de suivre les traitements. Le patient lui-même peut également y avoir recours dans le cas des autotests-surveillance disponibles à ce jour (autosurveillance glycémique, tests de grossesse...). Dans le cas d'épidémies ou de pandémies, le DIV sert aussi en santé publique pour suivre/contrôler la prévalence de l'infection dans la population. Tout le monde fait donc des tests, mais ce qui se passe derrière les murs des laboratoires est largement inconnu.

Les industriels du DIV développent, produisent et commercialisent des systèmes composés d'instruments, de réactifs, de consommables, de logiciels et de services (ex : maintenance, formation...). La très grande variété des prélèvements et des caractéristiques qui y sont recherchés mène à une grande diversité de produits. Il s'ensuit que la conception des systèmes de DIV fait appel à des technologies extrêmement variées : biologie, chimie, robotique, numérique, mécanique, électronique, optique etc. De même, les réactifs utilisés sont très nombreux, souvent spécifiques et requièrent de plus un contrôle qualité extrême. Le cas exemplaire est celui des réactifs de PCR, qui peuvent être contaminés par des doses infimes de séquences nucléotidiques qu'ils sont amenés à détecter. Le domaine, et en particulier ce qui concerne le diagnostic de maladies infectieuses, est en pleine évolution technologique, car il doit pouvoir répondre rapidement à l'émergence de nouvelles menaces, par exemple l'émergence de variants. L'industrie se doit donc d'être particulièrement réactive, en plus du besoin continu d'innovation. C'est un secteur à forte composante de R&D, donc considéré de haute technologie. Il se distingue ainsi des autres produits de santé, en ce qu'il peut intervenir avant, pendant et après un diagnostic et/ou un traitement. L'ensemble des technologies (immunoessais, biochimie clinique, biologie moléculaire, microbiologie, hémostase, cytométrie en flux, séquençage d'ADN, etc.) permet de couvrir toutes les aires thérapeutiques : maladies chroniques, cancers, maladies infectieuses et urgences. C'est donc un secteur technologiquement exigeant, impliquant de nombreux domaines, appelé à de grands progrès dans les domaines existants et à des percées spectaculaires (la médecine personnalisée par exemple) et porteur d'une grande valeur médicale, scientifique et économique: 70 % des décisions médicales qui ne sont pas de routine reposent sur les résultats des tests de diagnostic *in vitro*, alors que ceux-ci ne représentent que 2 à 3 % des dépenses de santé.

Le diagnostic *in vitro* fait donc partie d'une chaîne de valeur.

- 1/ Les industriels sont des partenaires des laboratoires et des professionnels de santé. Ils leur fournissent les systèmes de diagnostic *in vitro* dont ils ont besoin. Ils assurent la maintenance des instruments, forment le personnel à leur bonne utilisation et à la lecture des résultats.

- 2/ Les professionnels de santé réalisent les analyses à partir d'un échantillon prélevé du corps humain, dans des conditions précises ; la qualité de ce prélèvement et du processus de l'analyse est essentielle à la performance du résultat.
- 3/ Le résultat est ensuite fourni au médecin traitant qui prend la décision médicale la plus adaptée pour le patient.

Il faut aussi inclure dans cette chaîne le payeur, la CNAM (Caisse nationale de l'assurance maladie), qui joue bien sûr un rôle décisif dans la décision d'emploi via le remboursement.

Il est évident que la valeur de l'industrie du test ne peut être appréhendée qu'en évaluant l'ensemble de la chaîne de valeur. Toute défaillance de cette industrie rejaille sur l'ensemble de la chaîne. On l'a bien vu lors des problèmes d'approvisionnement en tests, cause de difficultés à mettre en place un dépistage efficace lors du premier déconfinement.

Où en est l'industrie française du DIV ?

Elle a un positionnement international modeste. Le marché du diagnostic *in vitro* (DIV) mondial pèse environ 60 milliards d'euros²⁹. Il regroupe toutes sortes de spécialités dont approximativement 15 % pour les maladies infectieuses. Même si bioMérieux³⁰ peut revendiquer une position de leader ou de co-leader dans le domaine spécifique de la microbiologie et Stago³¹ une offre solide pour l'hémostase et la thrombose, force est de constater le poids modeste de notre industrie nationale du DIV comme l'illustre la figure 2.2, le tissu français étant composé majoritairement, en pourcentage d'entreprises, de start-up (figure 2.3).

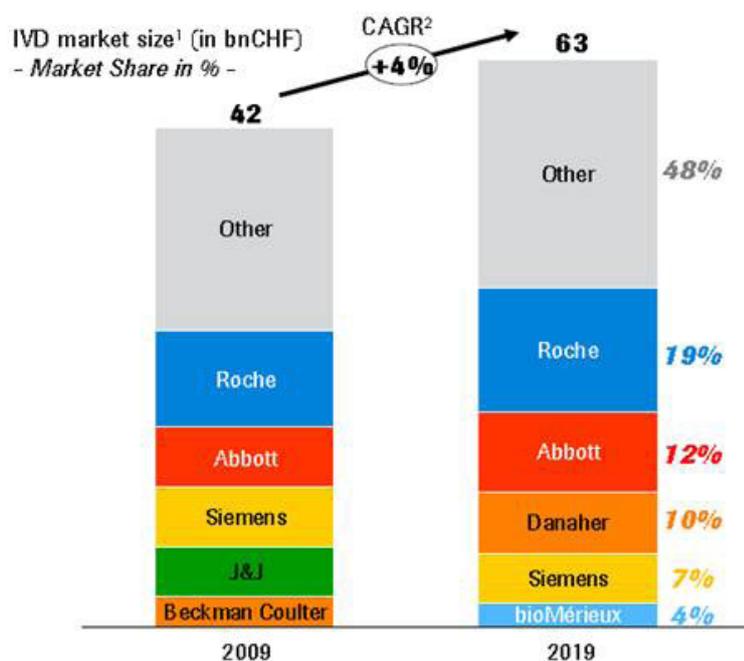


Figure 2.2 : Évolution 2009 – 2019 des principaux industriels.

29 Selon les définitions et estimations, ce chiffre peut varier très sensiblement.

30 Chiffre d'affaires en 2020 : 3,1 milliards d'euros.

31 Chiffre d'affaires en 2018 : 320 millions d'euros.

Le secteur industriel du DIV est composé, en France, d'une centaine d'entreprises dont 61 % de TPE. La raison en est connue : beaucoup de start-up n'arrivent pas à décoller à partir de leur création. Elles survivent avec des activités de R&D, souvent soutenues par des subventions d'origines diverses, et dans les bons cas elles n'assurent que des productions de niveau artisanal. Elles ne trouvent pas les investisseurs leur permettant l'industrialisation de leurs prototypes. La comparaison avec l'Allemagne est édifiante (figure 2.3). Celle-ci n'en a que 36%, contre 54% d'ETI, la spécialité de l'Allemagne connue sous le nom de *Mittelstand*.

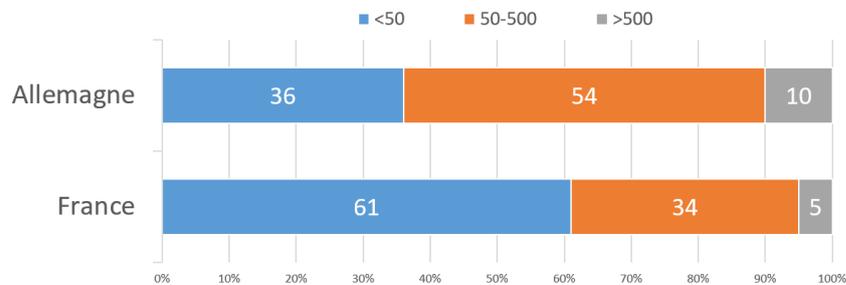


Figure 2.3: Structures des industries du DIV en France et en Allemagne

suivant leur taille exprimées en personnel, en pourcentage du nombre total d'entreprises.

La maturité plus grande de la filière allemande s'explique en particulier par un environnement fertile. Un tissu dense de sous-traitants critiques, allant des composants ou matières de base aux intégrateurs³² ou fournisseurs de machines spéciales pour la fabrication, qui couvrent localement une grande partie des besoins des entreprises. Le système scolaire et universitaire allemand fait une large place aux sciences, mais aussi à l'ingénierie ou à l'économie, fournissant les talents nécessaires aux développements des entreprises allemandes. De grands centres hospitalo-universitaires concentrent une expertise médicale et des plateaux techniques de premier plan, comme celui de La Charité Berlin qui fut, on s'en souvient, à l'avant-garde au début de la pandémie du SARS-CoV-2.

Regardons maintenant les avantages du système américain. Bâti sur la durée par l'effort conjoint des centres académiques, des institutionnels et des industriels, ses environnements propices à l'innovation, il ne doit pas sa réussite au hasard. Quiconque a fréquenté les zones comme Boston ou la baie de San Francisco y aura constaté l'absence de barrières entre les mondes scientifique et entrepreneurial, l'impulsion déterminante des fonds d'investissement, le pragmatisme de la FDA* et surtout une culture vivante de l'innovation et de la prise de risque comme de l'apprentissage de ses erreurs.

Le cas britannique est aussi instructif, par exemple dans le domaine du séquençage pour les maladies infectieuses (Grant, 2018). *Public Health England* (PHE) a commencé à investir dès 2012, en couvrant non seulement les aspects scientifiques fondamentaux, mais aussi, très pragmatiquement, des aspects moins « nobles » comme les infrastructures, les protocoles pour des laboratoires

32 On citera par exemple Stratec, qui développe de nombreuses plateformes IVD pour les plus grands groupes internationaux. La présence de telles ressources sont critiques pour des start-up qui n'ont pas les capacités et compétences pour industrialiser leurs inventions.

de l'échantillon primaire à la bio-informatique, la formation, l'accréditation. Nulle surprise donc de les voir aujourd'hui très en avance dans le domaine du séquençage pour les maladies infectieuses aussi bien pour la santé publique, la recherche ou l'industrie. Oxford Nanopore, issue de l'université d'Oxford avec ses grandes plateformes technologiques permettant des projets techniquement ambitieux, est aujourd'hui entrée dans la liste très fermée des dix meilleures entreprises mondiales du séquençage. D'autres sociétés innovantes comme DNAe, AtlasBiomed, ome, dnanudge, ZOE, pour ne citer que quelques-unes ayant un lien avec l'infectieux, continuent leur progression.

Coté marché, la France est le 2e plus grand marché européen, avec 18 % de parts, derrière l'Allemagne (22 %) et devant l'Italie (16 %) ; le chiffre d'affaires en 2019 est de 1,6 milliard d'€. Au total, l'industrie compte plus de 12 000 emplois directs sur le territoire national.

L'industrie française du DIV se distingue par son dynamisme vis-à-vis des autres secteurs de la santé notamment :

- 40 % des entreprises ont une activité de R&D et de production sur le sol français,
- 12 % du CA sont consacrés à la R&D, dont 70 % sont consacrés à l'innovation incrémentale,
- 80 % de l'activité se fait à l'export.

L'industrie du DIV vise un marché français du diagnostic médical caractérisé par la part prégnante de la biologie médicale privée et publique, pour près de 70 %. C'est dire l'importance de ces opérateurs, aujourd'hui, sur le fonctionnement du marché. Le reste du chiffre d'affaires de l'industrie est réalisé pour un peu plus de 20 % dans le cadre des autodiagnostic (principalement l'autosurveillance glycémique) et pour un peu moins de 10 % auprès des Établissements français du sang, des hôpitaux militaires, des laboratoires de recherche et de la médecine du travail.

Revenant à l'industrie française du test, on a vu qu'il y a peu de grandes entreprises françaises, mais elles sont très exportatrices :

BioMérieux, leader mondial du diagnostic microbiologique, emploie plus de 12 000 salariés dans le monde. Alors qu'elle réalise en France moins de 10 % de son chiffre d'affaires, elle y emploie 35 % de son effectif, sur six sites de productions, quatre de recherche et développement, un centre de logistique internationale et son siège social monde, implanté dans la région lyonnaise par fidélité à ses origines (cf. audition N° 1).

Basée dans les Hauts-de-France, la société Diagast est le 2e producteur mondial d'anticorps monoclonaux et le 5e acteur mondial en immunohématologie. C'est une société française qui s'est développée comme laboratoire au sein du Centre régional de transfusion sanguine de Lille.

Stago est une entreprise française spécialisée en hémostase. Elle détient globalement plus de 30 % des parts du marché mondial du diagnostic *in vitro* en hémostase. La très grande majorité des activités de recherche et développement et de production sont localisées en France, mais aussi aux États-Unis, en Allemagne, en Irlande, aux Pays-Bas et en Chine. 90 % de sa production est dédiée aux clients basés hors de France.

À l'inverse, on note aussi une grande présence d'entreprises étrangères : les huit premiers acteurs mondiaux sont présents en France (Roche Diagnostics, Abbott Diagnostics, Siemens Heathineers, Sysmex, Johnson & Johnson Medical Devices and Diagnostics, Danaher, Becton Dickinson, et bioMérieux, société française). Roche Diagnostics France - filiale française du groupe Roche (Bâle, Suisse) est le numéro un français du diagnostic biologique. Elle est également le centre de management de Roche dans vingt-cinq autres pays francophones, elle propose une

large offre de systèmes, réactifs et services en biologie médicale (chimie, immunologie, biologie moléculaire, biologie délocalisée, coagulation), en histopathologie et en solutions de séquençage.

Mobidiag, PME finno-française, a des activités en France de R&D, production et commercialisation de sa gamme complète de solutions de diagnostic moléculaire pour la détection des maladies infectieuses, adaptées à toutes les tailles de laboratoire.

Cepheid, société américaine, a choisi la France pour localiser son centre de distribution européen. Grâce à ses solides capacités en biologie moléculaire, la société se concentre sur les applications de tests rapides.

Siemens Healthineers a une offre de systèmes diversifiée et propose, en France, des solutions informatiques et logicielles, personnalisées et évolutives, pour renforcer l'efficacité du diagnostic, du suivi et du traitement des maladies et améliorer les flux de travail du laboratoire.

DiaSorin est une société italienne spécialisée dans le diagnostic biologique, en particulier les dosages immunologiques en hormonologie et pour les maladies infectieuses en relation avec les laboratoires de biologie des hôpitaux et les laboratoires d'analyses médicales de ville.

Abbott emploie en France, plus de 700 personnes dans deux pôles d'activités : le diagnostic (hématologie, biologie moléculaire, immunochimie, transfusion, biologie délocalisée, tests rapides) et les dispositifs médicaux. Grâce à un programme de surveillance mondiale des virus et l'auto-surveillance des patients diabétiques, Abbott propose d'accompagner les patients tout au long de leur parcours de soin.

Myriad Genetics est une société de médecine de précision américaine de taille moyenne qui commercialise en France ses tests de diagnostics moléculaires génétiques, pronostiques et de médecine personnalisée.

Dans la crise sanitaire due à la Covid, les industriels du DIV ont montré leur capacité de mobilisation et d'innovation au service des stratégies de diagnostic, du système de santé et de la population générale. Ils ont pu mettre, en continu, à disposition de nouveaux tests en fonction de l'évolution de la situation sanitaire, des besoins et de la doctrine de tests définie par les différentes instances. Les premiers réactifs de biologie moléculaire ont été mis au point et rendus disponibles à la commercialisation en trois mois seulement, et ce dans le respect de la réglementation en vigueur. Les retards perçus au début de la pandémie pour la mise en œuvre des tests ont été dus à la fois aux difficultés d'approvisionnement des réactifs et aux évolutions de la doctrine de test (voir chapitre suivant). L'offre depuis n'a cessé de se compléter : tests sérologiques, tests antigéniques (tests TROD - tests rapides d'orientation diagnostique), diversification des types d'échantillons, tests de séquençage, etc. Par ailleurs, à date, les industriels du DIV ont eu et ont la capacité de répondre, collectivement et quantitativement, à la demande en tests moléculaires RT-PCR et antigéniques de détection du SARS-CoV-2, avec cependant des tensions qui sont détaillées dans le chapitre 3 sur les leçons de la crise de la Covid 19 .

Les avancées technologiques proposées en tests rapides ont mis du temps à être validées par la HAS et le CNR (25 septembre 2020), certainement en raison du besoin de définir préalablement le concept d'emploi en France. Ces tests peuvent être réalisés par du personnel non qualifié et éventuellement, pour certains, par les patients eux-mêmes. Cet accès rapide à un résultat utilisable immédiatement, dont l'isolement des cas positifs, est un élément clé. On voit là comment le développement de l'innovation est tributaire de l'environnement réglementaire.

Il est à noter que la présence d'acteurs américains en France (aussi en Europe) a contribué à la sécurité d'approvisionnement, au moins en partie: c'est ainsi qu'alors que les tests de Cepheid étaient bloqués par un embargo aux États-Unis, sa filiale suédoise pu fournir ces tests en Europe.

L'industrie (services) des laboratoires de tests biologiques

Les analyses de biologie médicale tiennent aujourd'hui une place très importante dans le processus de soins. On estime qu'elles interviennent dans 70 % des diagnostics médicaux. Elles sont utilisées tant pour les soins courants que pour des pathologies chroniques ou aiguës. Le secteur de la biologie médicale se répartit dans sa grande majorité entre laboratoires indépendants installés en ville (4 000 sites regroupés dans 502 sociétés d'exercice libéral (SEL)) et en laboratoires hospitaliers intégrés dans des établissements de soins, 500 publics (CHU, CH) et 120 privés (cliniques). En 2016, 1,3 milliard d'analyses auraient été réalisées par l'ensemble des acteurs, la moitié de la population en ayant effectué au moins une. Pour la COVID, jusqu'à 1,6 millions de PCR ont été réalisées par semaine, 80 % dans le privé et 20 % dans le public. Les tests Ag représentent 15 à 25 % des tests en avril 2021.

Le secteur des laboratoires de biologie médicale* (LBM) a été profondément remodelé ces dernières années, avec l'entrée en vigueur d'une ordonnance en 2010 qui a modifié d'une manière importante l'organisation juridique de ces établissements³³. Depuis cette réforme, et dans un contexte de fortes pressions tarifaires, les biologistes sont devenus de vrais industriels, soumis à des normes de qualité drastiques les obligeant à se regrouper. Ainsi, le paysage concurrentiel s'est profondément modifié. Si le nombre de sites est resté quasi constant, le nombre des LBM a été divisé par près de 7 en 10 ans. 40 % du marché est aujourd'hui entre les mains de quatre LBM : Cerba Healthcare, Inofins, Biogroup et Inovie. Les LBM capitalistiques détiennent 38 % du marché mais les LBM intégrés de biologistes libéraux ont résisté avec succès. La course à la taille critique, source de rentabilité, n'est pas terminée et de nouvelles opérations de croissance externe ou de regroupements sont à prévoir.

Cette industrialisation à marche forcée ne laissera guère de place aux petits LBM indépendants et mènera à une poignée d'acteurs intégrés en mesure de réaliser aussi bien des analyses de routine que des analyses ultra sophistiquées car la capacité nouvelle qu'apportent les regroupements n'est pas mince. Ces laboratoires regroupés se distinguent déjà par l'intégration de nouvelles disciplines médicales, telles que l'anatomo-cytopathologie et la radiologie, ou la diversification vers des secteurs connexes (vétérinaire par exemple). Eurofins est ainsi le laboratoire le plus diversifié (agrosociétés, biopharma, nucléaire...). Nombre de laboratoires, aux solides ressources financières, ont également des velléités à se renforcer, ou acquérir de nouvelles positions, à l'international. Début 2019, Cerba s'est ainsi rapproché de Lancet Africa, le leader de la biologie médicale en Afrique (cf. audition N° 9). Inovie a initié une démarche similaire avec sa filiale MENA (*Middle East and North Africa*).

Le développement des tests de Point of Care (self-tests multiparamétriques, TROD, biologie délocalisée...), des dispositifs médicaux portables et des bio-senseurs est une avancée essentielle pour le futur. Ils vont constituer une nouvelle concurrence pour le secteur des laboratoires

33 <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/points-de-repere/n-51-secteur-de-la-biologie-medicale-en-2016.php>

médicaux, mais il est clair qu'il y aura de facto une complémentarité des différents opérateurs de diagnostic. D'ailleurs, on voit déjà les laboratoires essayer hors les murs dans des structures tels que points de diagnostic en aéroports ou en ville sur parkings ou dans des équipements collectifs (gymnases, écoles...). Par ailleurs, l'*empowerment* (la responsabilisation) des patients et le développement du digital imposent aux laboratoires de proposer de nouveaux services (accueil, communication, interprétation des résultats, conseil...), à l'instar de ce que peuvent faire Quest Diagnostic ou LabCorp, deux entreprises leader dans le test Covid-19 aux États-Unis. Dans un contexte de pression sur les prix, d'accroissement de la concurrence portée par la vague de consolidations qui traverse le secteur, l'innovation, que ce soit en termes de produits, de services ou d'usages, sera indéniablement le facteur clé de succès de demain³⁴. La réponse à ces mutations du marché passe par le développement de nouveaux produits de diagnostic par l'industrie du test, ainsi que l'adaptation des LBM à de nouveaux modes d'intervention.

Comme on l'a vu, les laboratoires hospitaliers ont été les seuls sollicités au début de la pandémie, puis ce rôle a été confié aux laboratoires médicaux. Les laboratoires hospitaliers n'ayant ni les moyens, ni l'organisation pour répondre aux besoins de dépistage massif de la population non hospitalisée. Leur rôle, essentiel, est de faire les diagnostics nécessaires à la chaîne de traitements dans l'hôpital. Les laboratoires vétérinaires ont été très peu utilisés, comme mentionné dans le rappel sur les leçons de la pandémie. Nous décrivons dans le Complément 4 de ce chapitre leurs grandes capacités et discuterons dans le dernier chapitre comment le futur plan pandémie devrait les intégrer dans la stratégie pandémie future.

Les centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles

Les Centres nationaux de référence (CNR) sont des laboratoires experts en microbiologie et des observatoires des maladies transmissibles qui, en centralisant les informations à l'échelle nationale, participent à la lutte contre, et au contrôle de ces maladies. Créés en 1972, les CNR sont localisés dans des établissements publics ou privés de santé, d'enseignement ou de recherche. Leur reconduction par période de cinq ans est soumise à une évaluation. Il existe à ce jour 44 CNR (période 2017 à 2022). Sur ces 44 CNR, 14 sont placés sous la responsabilité de l'Institut Pasteur qui héberge des CNR français depuis 1974. Les CNR sont subventionnés par une dotation de Santé publique France qui est complétée par un financement de l'établissement d'accueil.

Les principales missions des CNR sont :

- l'expertise concernant la microbiologie, la pathologie des agents infectieux et leur sensibilité aux agents anti-infectieux ;
- la contribution à la surveillance épidémiologique ;
- l'alerte par l'information immédiate de Santé Publique France et du ministre chargé de la Santé de toute constatation pouvant avoir des répercussions sur l'état sanitaire de la population ;
- le conseil des pouvoirs publics, des agences de sécurité sanitaire et des professionnels de santé ;
- la formation des personnels et décideurs en santé publique.

Pour les agents pathogènes émergents, les CNR concernés assurent le développement et/ou la validation des techniques diagnostiques, et contribuent à leur diffusion aux laboratoires

34 <https://www.lesechos-etudes.fr/news/2019/11/21/quelles-perspectives-pour-laboratoires-biologie-medicale/>

désignés par les Agences régionales de santé (ARS) ou intéressés, dans les meilleurs délais et suite à la demande du ministère en charge de la santé.

En s'appuyant sur la recherche scientifique, le rôle des CNR est donc triple dans le domaine des tests : développer les premiers tests disponibles et les diffuser ; définir des prérequis relatifs à la performance des tests (sensibilité et spécificité) ; s'assurer, sur demande des pouvoirs publics ou des industriels, de la performance des tests commerciaux.

Au titre de la première mission, le CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe) de l'Institut Pasteur a conçu le premier test moléculaire français pour le diagnostic spécifique du SARS-CoV-2 qui a permis la confirmation des premiers cas suspectés sur le territoire national. Ce test lui a aussi permis d'évaluer la performance des tests de détection du SARS-CoV-2 suivant la technique de RT-PCR à l'effet de mettre à disposition une référence de performance nécessaire pour la lutte contre la pandémie. Au titre de la deuxième mission, il a défini les éléments de comparaison permettant de définir les standards des tests soumis à son évaluation. Comme on le verra au chapitre suivant, la charge de cette mission a explosé pendant la pandémie de Covid 19.

Pour être remboursables, les kits de diagnostic développés par des industriels devaient être marqués CE*. Dans le contexte du SARS-CoV-2, le marquage CE a été très rapidement et largement accordé sur la base des résultats présentés par les industriels (y compris étrangers), lesquels se sont révélés de qualité très inégale (tests de détection génomique, tests antigéniques et tests sérologiques). De fait, l'évaluation par le CNR de tous ces tests s'est révélée nécessaire.

Cette troisième mission du CNR, l'évaluation de performances des tests, s'est inscrite dans le cadre d'une mission de santé publique sur mandat de Santé Publique France et du ministère des solidarités et de la santé. D'emblée, le CNR a démontré la nécessité de cibler deux régions du génome viral pour les tests de RT-PCR, de façon à contourner les échecs d'amplification dus à d'éventuelles mutations. Les recommandations de la Haute autorité de Santé (HAS) ont donc été basées sur les résultats des évaluations effectuées en France sous l'égide du CNR (Source : site web Institut Pasteur).

Entre le début de l'épidémie et le 11 décembre 2020, 73 tests RT-PCR et 158 tests sérologiques ont été évalués par les deux sites du Centre national de référence des virus des infections respiratoires en France métropolitaine (CNR Institut Pasteur et CNR laboratoire associé des hospices civils de Lyon), le troisième site étant en Guyane. Les rapports des évaluations réalisées par le CNR ont été communiqués aux autorités de santé françaises qui sont en charge de définir une méthodologie de validation de ces tests et d'établir une première liste des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* validés, sur le fondement des évaluations du CNR et du cahier des charges de la Haute autorité de Santé.

La liste des évaluations de performance réalisées ainsi que les résultats ont été :

- transmis systématiquement au ministère des solidarités et de la santé et sur demande à d'autres autorités françaises impliquées dans la gestion de l'épidémie de Covid-19 telles que le ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation ;
- pour les tests RT-PCR, publiés sur le site de la Société française de microbiologie, site de référence pour les microbiologistes.

La liste de l'ensemble des tests validés RT-PCR, sérologiques et tests rapides a été publiée par les Autorités de santé le 22 mai 2020 et est régulièrement mise à jour (<https://Covid-19.sante.gouv.fr/tests>).

Le contexte clinique

Dès les années 2000, les tests de détection de virus (la plupart difficiles à cultiver) ont été développés à l'aide des techniques moléculaires principalement par PCR en temps réel. Les techniques semi-quantitatives sont majoritairement utilisées pour le diagnostic des infections virales, de type respiratoire notamment, alors que les techniques quantitatives sont indispensables pour le suivi thérapeutique d'infections telles que VIH, VHB et VHC. Ces techniques ont largement été mises en place tant dans les laboratoires de virologie que dans les gros laboratoires privés d'analyses médicales.

D'emblée, la Covid-19 s'est révélée assez différente des autres syndromes grippaux, du SARS et du MERS. Le développement très rapide du test de détection du virus par RT-PCR a permis de comprendre la physiopathologie de la Covid-19.

Chez les sujets symptomatiques, le test de détection virale par PCR est indispensable au diagnostic initial ; il est positif en début d'infection du fait de la réplication virale dans les cellules de la partie haute de l'arbre respiratoire. Lors de la deuxième phase de la maladie, le virus est principalement présent dans le poumon et le test effectué à partir de prélèvements hauts est le plus souvent négatif à ce stade où la maladie est à dominance immunitaire, avec une sorte de tempête cytokinique nécessitant d'autres biomarqueurs. Plusieurs études cliniques ont montré que la sensibilité de la technique PCR n'était pas en cause, mais à ce stade de la maladie, la sensibilité clinique du test PCR n'est pas bonne, et il est donc inutile.

Le test PCR permet d'identifier l'infection chez des sujets asymptomatiques (de 50 à 70 % selon les études) et de rechercher des cas contact ; en général, la réplication virale est moins élevée et persiste moins longtemps qu'en cas d'infection symptomatique. Les tests antigéniques ont été proposés, notamment pour le repérage de tels sujets potentiellement contagieux. Présentés sous forme unitaire ils sont utilisés en pharmacie et permettent de répondre en grande partie à la demande du public. Leur sensibilité est moindre que celle des tests PCR. Cependant, ils permettent d'obtenir un résultat dans l'heure et sont faciles à déployer lors de grandes enquêtes de terrain. Les tests sérologiques SARS-CoV-2 sont peu utilisés en pratique clinique courante ; ils restent utiles pour diagnostiquer une infection passée ou mesurer une immunité post-vaccinale.

L'évolution de la circulation des variants viraux au cours de l'épidémie nécessite une surveillance épidémiologique rapprochée des souches virales circulantes par séquençage génomique, du fait de l'impact que peuvent avoir certaines mutations sur la contagiosité des virus, leur pouvoir pathogène, leur capacité d'échapper aux vaccins et sur la sensibilité des tests PCR ciblant les zones génomiques à risque de mutations.

LE RÉSEAU SENTINELLES

Le réseau, qui regroupe 1 % des médecins généralistes, réalise une collection de données sur huit maladies ou conditions, essentiellement grippe, diarrhée, pour les conditions les plus fréquentes et varicelle et oreillons pour les maladies infantiles. Ces données sont retransmises en temps réel par le biais de sites Internet.

Réparti sur tout le territoire, il a l'avantage de détecter précocement l'apparition et la répartition des maladies. C'est clairement un réseau de surveillance inter-pandémie majeur, mais dans sa forme actuelle il trouve ses limites en régime de pandémie, alors qu'il pourrait jouer un rôle majeur dans l'implication de la médecine de ville dans son contrôle.

Dans le même rôle de surveillance de la pandémie, de nouveaux outils sont apparus dont il faudra organiser l'utilisation systématique, par exemple l'utilisation des réseaux sociaux ou des requêtes sur le web (la précocité de la détection de l'apparition d'une épidémie de grippe sur Google est bien documentée), ainsi que la détection d'agents pathogènes dans les eaux usées.

LA RECHERCHE CLINIQUE

Le type de test utilisé s'appuie sur les études cliniques pour définir le besoin, par exemple aux différentes étapes de l'infection (cf. figure 1.1). À l'inverse le test doit donner une réponse sur la présence ou non de l'infection et peut fournir des indications pour le traitement. Comme exemple de besoins, la quantification de la charge virale pour connaître la contagiosité ou la charge d'anticorps pour connaître la protection, le suivi des mutations ...

En termes de recherche clinique sur la Covid-19, un dispositif national de priorisation des projets, CAPNET, a été mis en place en novembre 2020³⁵. L'octroi du label de « priorité nationale de recherche » ouvrira, aux seules études concernées, l'accès à une procédure d'examen accélérée des dossiers d'autorisation, à une valorisation spécifique relative aux inclusions qui seront réalisées, et à un éventuel financement de ces études.

LES COMITÉS/CONSEILS/ORGANISMES PUBLICS

Parmi les parties prenantes, on trouve aussi les différents représentants de l'État et du système de santé tels qu'hôpitaux, HAS, ARS, DGS, Santé publique France... S'y sont ajoutés dans la crise de la Covid plusieurs organismes tels que le Conseil scientifique Covid-19, le Comité de contrôle et de liaison Covid-19 (CCL-COVID), le conseil d'orientation sur la stratégie vaccinale Covid-19, le Comité de citoyens sur les vaccins Covid-19, le Comité analyse, recherche et expertise (CARE)

35 Saisi par le ministre des Solidarités et de la santé et la ministre de l'Enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation le 25 mai 2020, le Professeur Rossignol recommande dans son rapport des améliorations, notamment pour la coordination de la recherche clinique au niveau national et la simplification de sa mise en œuvre en période de crise sanitaire. Une mesure phare est la création de CAPNET (Comité ad-hoc de pilotage national des essais thérapeutiques) opérationnel depuis le 3 novembre 2020 pour délivrer un label de « Priorité nationale de recherche » (<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/professionnels-de-sante/recherche-sur-la-covid-19/article/rapport-du-professeur-patrick-rossignol-essais-cliniques-en-contexte-epidémique>)

Covid-19 sur les tests de diagnostic, les essais de nouveaux traitements, les pistes vers de futurs vaccins, l'apport du numérique et de l'intelligence artificielle.

Ces différents comités/organismes, institutions se déclinent vers le haut et le bas en comités/organismes européens et régionaux, voire départementaux et citoyens (par exemple le comité consultatif sur la Covid-19 de Paris, le comité local de santé publique à Nice...)

Il est hors de propos de traiter du rôle de tous ces organismes dans la crise de la Covid-19. Nous nous contentons de rappeler les missions des principaux organismes.

Santé publique France (SPF) créée en 2016 a repris les missions et les compétences des trois agences sanitaires (Inpes, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé ; InVS, Institut national de veille sanitaire ; et Eprus, l'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires, dont nous décrivons l'évolution jusqu'à son intégration dans SPF dans l'encadré 10 au chapitre 5).

Ce regroupement devait assurer la continuité des actions en santé publique, de la surveillance de la santé des populations à la mise en place d'actions de prévention ou d'interventions en cas de situation sanitaire exceptionnelle.

L'agence avait ainsi pour missions :

- l'observation épidémiologique et la surveillance de l'état de santé des populations ;
- la veille sur les risques sanitaires menaçant les populations ;
- la promotion de la santé et la réduction des risques pour la santé ;
- le développement de la prévention et de l'éducation pour la santé ;
- la préparation et la réponse aux menaces, alertes et crises sanitaires ;
- le lancement de l'alerte sanitaire.

La mission de préparation et de réponse aux menaces, alertes et crises sanitaires n'a clairement pas été remplie. Pourtant, la première recommandation du rapport Delattre était « afin de garantir l'efficacité et l'efficience du projet d'intégration de l'Eprus au sein de la future Agence nationale de santé publique [Santé publique France], préserver une certaine autonomie des fonctions de réponse aux crises sanitaires actuellement assumées par l'Eprus au sein de la nouvelle agence, tout en évitant les doublons de fonctions support ». À sa décharge, le budget total de Santé publique France prévu pour 2020 était de 195 M d'€, dont seulement 35 M d'€ pour l'intervention et l'investissement, à comparer aux 40-70 M d'€ de l'Eprus seul à son étirage dans le tableau de l'encadré 10 du chapitre V. Pour fixer les ordres de grandeur, mentionnons qu'il semble que le budget actualisé lors de la discussion budgétaire de 2021 ait été de 4,8 milliards d'€, dont 2,78 milliards d'euros au 15 juin 2020 pour l'achat de 3,82 milliards de masques (achetés principalement en Chine, 1,15 milliard auprès de fournisseurs français). [Rapport du Sénat du 8 décembre 2020 par Mme Catherine DEROCHE, M. Bernard JOMIER et Mme Sylvie VERMEILLET; <http://www.senat.fr/rap/r20-199-1/r20-199-11.pdf>].

Santé publique France publie un point hebdomadaire très complet sur la Covid 19.

La **direction générale de la santé du ministère des solidarités et de la santé** élabore la politique de santé publique et contribue à sa mise en œuvre.

L'**Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** (ANSM) a deux missions principales : offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients ; garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à

la surveillance après autorisation de mise sur le marché³⁶. Dans ce cadre, elle réglemente la mise sur le marché des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. On trouve sur son site les réglementations sur les tests pour la Covid-19 dont les dérogations octroyées dans le contexte de la crise Covid³⁷.

Les **Agences régionales de santé** (ARS) sont des établissements publics administratifs de l'État chargés de la mise en œuvre de la politique de santé dans chaque région.

La **Haute Autorité de santé** est une « autorité publique indépendante à caractère scientifique dotée de la personnalité morale » qui a trois missions :

–

36 [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)

37 [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/COVID-19-Commercialisation-des-DM-et-DMDIV/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/COVID-19-Commercialisation-des-DM-et-DMDIV/(offset)/0)

– .
Le rôle du **Conseil scientifique** est d'éclairer la décision publique dans la gestion de la situation sanitaire liée au SARS-CoV-2.

Le **Comité de contrôle et de liaison Covid-19** (CCL-COVID) est chargé par des audits réguliers :

- d'évaluer, grâce aux retours d'expérience des équipes sanitaires de terrain, l'apport réel des outils numériques à leur action, et de déterminer s'ils sont, ou pas, de nature à faire une différence significative dans le traitement de l'épidémie ;
- de vérifier tout au long de ces opérations le respect des garanties entourant le secret médical et la protection des données personnelles.

Le CCL-COVID a un rôle d'aide à la prise de décision. Il est consultatif et rend des avis simples, en toute indépendance, qui ne lient pas le Gouvernement.

Le **Comité scientifique sur les vaccins Covid-19** a pour mission d'éclairer le Gouvernement sur l'intérêt scientifique des différents candidats vaccins et l'opportunité de réaliser des essais cliniques en France.

Le **Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale** a pour missions:

- de conseiller le Gouvernement sur les aspects scientifiques, médicaux et sociétaux de la conception et de la mise en œuvre stratégique de la politique vaccinale ;
- de contribuer à la préparation de la communication de la campagne de vaccination ;
- d'assurer que l'ensemble des acteurs soient associés à la conduite de la stratégie vaccinale et que toutes les voix soient entendues.

Le **Comité de citoyens sur les vaccins Covid-19** est chargé de faire remonter les interrogations concernant la stratégie vaccinale adoptée.

Comme on le pressent avec la multiplicité des acteurs, les rôles respectifs peuvent se chevaucher et il est difficile de savoir comment le système fonctionne réellement, en particulier pour la préparation et la conduite des politiques de tests dans la stratégie de contrôle de la pandémie.

Ce que l'on a noté lors des auditions réalisées par le Groupe de travail est que ces nombreux organismes ont eu peu ou même pas de contacts avec les acteurs industriels du test, fabricants ou laboratoires, et les ont très peu associés à la conduite des opérations, ce qui a bien sûr pesé sur leurs capacités réactive et proactive face aux besoins. Il y a là un facteur majeur de progrès pour la préparation des pandémies futures et le positionnement de l'industrie française du test.

COMPLÉMENT 4 — LES LABORATOIRES VÉTÉRINAIRES

Les laboratoires vétérinaires, une ressource importante et trop méconnue

Dès le début de la crise, des unités de virologie animale, tout comme nombre de laboratoires vétérinaires départementaux et privés dont certains capables de réaliser des milliers de tests PCR par jour, se sont mobilisés pour réaliser des tests PCR SARS-CoV-2, en vain. Les laboratoires vétérinaires disposaient d'atouts. À cause de leur utilisation de systèmes de tests « ouverts », ils n'avaient pas le même problème d'approvisionnement de réactifs que les laboratoires humains, leurs réactifs pouvant être produits directement par les industriels du test vétérinaire. Il faut savoir que la proportion des tests d'origine française proposée aux organismes réglementaires vétérinaires est de l'ordre de 70 à 80 %. Les laboratoires vétérinaires sont habitués à réaliser des tests en très grande quantité en peu de temps lors de campagnes de dépistages de maladies chez les animaux. Ils sont capables de rendre des résultats en 12 heures. Les coûts des analyses, payés par les utilisateurs, doivent être très bas et ces laboratoires sont habitués à optimiser la gestion des coûts. Certaines ARS ont accepté la mobilisation des laboratoires vétérinaires, d'autres l'ont freinée.

Il y a certainement eu des craintes de contaminations par d'autres ADN. Or, les laboratoires vétérinaires sont accrédités Cofrac et gèrent des contraintes très poussées en matière de qualité, notamment comparables à celles des laboratoires hospitaliers. Surtout, les laboratoires vétérinaires ne pouvaient pas intervenir seuls pour rendre un résultat de biologie médicale. Il y a trois phases : le prélèvement, l'analyse, le rendu de résultats. Le prélèvement et le rendu de résultats sont du ressort d'un sachant médecin ou d'un biologiste référent médical. Il faut donc, pour réaliser des tests humains, une convention établie entre un laboratoire de biologie médicale et un laboratoire vétérinaire. Il y a de plus dans la partie analyse, en plus du test, une partie administrative que le laboratoire vétérinaire ne réalise pas, mais aurait sans doute pu réaliser.

Au-delà de ces aspects techniques, il y a eu aussi et surtout des freins réglementaires : pour rendre un diagnostic sur une maladie qui touche l'homme, il faut être habilité – seul un décret, passé très tardivement (le 5 avril 2020), a permis de changer cela. Ces règlements bloquent de fait une vision unifiée de la médecine et des zoonoses. Par exemple, pour le Virus *West Nile* qui touche l'homme et l'animal, les tests/méthodes sont exactement les mêmes pour l'homme et les animaux. La question importante est de savoir si la sous-utilisation des laboratoires vétérinaires était un choix « actif et assumé », basé sur un plan stratégique de mise en place des tests ou s'il s'agit d'un choix « subi » par une incapacité à déployer les outils dont disposait la France au début de la pandémie. Alors que dans le même temps (mars-avril) les laboratoires vétérinaires allemands, belges, italiens... réalisaient tous des diagnostics SARS-CoV-2. Il y aura un retour d'expérience à faire sur ce sujet, sur la perte de capacités de réalisation de tests et aussi la non-utilisation de compétences.

LES LEÇONS DE LA CRISE DE LA COVID-19

LE POIDS DU PASSÉ

La crise de la Covid-19 est intervenue dans une situation de préparation contrastée suivant les pays. L'Asie avait été sévèrement touchée par une série de crises (SRAS, MERS, H1N1, H5N1...) qui ont préparé les gouvernements et les populations aux comportements et aux changements sociétaux nécessaires afin d'endiguer, voire éradiquer la propagation des virus, et ce même en l'absence de traitements ou de vaccins. Il est d'ailleurs à noter que c'est la réduction précoce de l'épidémie et de la circulation des virus qui avaient arrêté le développement et l'évaluation de nouveaux vaccins, dont ceux à ARNm (Ebola), et de traitements à cause de la disparition de populations infectées qui seules permettent d'en évaluer les performances. Quelles qu'en soient les raisons, les solutions mises en place pour répondre aux grandes crises sanitaires des dernières années n'ont pour l'essentiel pas été prises en compte en dehors de l'Asie et de l'Afrique. Les mises en garde lancées par les scientifiques et les organismes internationaux ont été nombreuses³⁸ mais les efforts sur les outils nouveaux qui commençaient à émerger se sont pratiquement arrêtés, faute de ressources et d'absence de vision, en tous cas loin du niveau requis pour se préparer à une pandémie infectieuse.

En France, après l'épisode du H1N1 qui a jeté le doute sur la taille des mesures préventives à mettre en œuvre face à une pandémie aux évolutions incertaines, le plan pandémie grippal français est tombé en désuétude (la dernière mise à jour remonte à octobre 2011), en particulier suite aux critiques émises après les provisions massives de vaccins, et du déclin des autres épisodes localisés en Asie. Jusqu'à maintenant, la vision française du traitement des maladies infectieuses était de donner la priorité aux traitements et vaccins. Cela était aussi une tendance mondiale,

38 Voir par exemple en France :

- les rapports, ouvrages, avis et recommandations de l'Académie des sciences (<https://www.academie-sciences.fr/Table/Assurer-un-role-d-expertise-et-de-conseil/Rapports-ouvrages-avis-et-recommandations-de-l-Academie/>),
- les prises de position de l'Académie nationale de médecine (<https://www.academie-medecine.fr/category/travaux-et-publications/position/>), les communiqués COVID-19 de l'Académie nationale de Pharmacie (https://www.acadpharm.org/avis_propositions/page.php?rb1=40&id_doc=5503), notamment alertant sur le fait que la très grande majorité des principes actifs pharmaceutiques utilisés en Europe sont fabriqués hors de l'espace économique européen,
- les dossiers de l'Académie vétérinaire de France (<https://academie-veterinaire-defrance.org/les-dossiers-de-lavf/coronavirus-et-covid-19>), et l'analyse par l'Académie d'agriculture de France de l'impact de la pandémie sur les productions agricoles.

comme on peut le lire dans les documents correspondant au plan pandémie grippale de 2011³⁹ (voir également audition N° 8), les documents de la Banque mondiale⁴⁰ et de l'OMS⁴¹.

Pourtant, le document *Un Monde en Péril*³ mentionne que « *Davantage de ressources ont été consacrées aux vaccins, à la recherche fondamentale et aux traitements que pour obtenir des avancées en matière de diagnostic. Il est important d'accorder de l'attention au diagnostic, non seulement en vue du traitement des sujets, mais aussi pour évaluer l'efficacité des vaccins et des traitements et pour mesurer la rapidité et l'ampleur de la propagation des maladies* ». Il faut remarquer que ce commentaire parle du test pour mesurer la propagation des maladies, mais ne mentionne pas l'autre grand enseignement des pandémies précédentes et de la pandémie actuelle concernant le rôle du diagnostic pour contrôler et éradiquer la pandémie en l'absence de vaccins et de traitements, grâce aux interventions non pharmaceutiques* (INP) (voir ci-après figure 5.2, Haug 2020, *non pharmaceutical interventions*, NPI), dont ils permettent la mise en œuvre efficace et le suivi. Ce sont les différences dans les capacités de test et dans l'efficacité des INP qui expliquent les grandes différences observées sur le contrôle, voire l'éradication, de la pandémie de Covid-19 dans certains pays.

RESSOURCES AU DÉPART DE LA CRISE

Le plan pandémie (ou son absence)

L'abandon d'un plan pandémie s'est fait sentir tout au long de la crise : course incessante aux moyens, nécessité de définir à chaud les doctrines d'emploi (achats et distribution des masques, utilisation des ressources de test, doctrine* de test, communication sur la vaccination, doctrine de vaccination...)

Les CNR

Les Centres nationaux de référence (CNR) ont une mission de référence, d'expertise, de surveillance et d'alerte, qui a bien sûr continué pendant la pandémie. Le CNR des virus respiratoires est réparti entre l'Institut Pasteur (coordinateur), et deux laboratoires associés, à Lyon et en Guyane (cf. audition N° 7). Dès le début de l'épidémie de SARS-CoV-2, le Gouvernement leur a attribué en plus la mission nouvelle de validation au niveau français du grand nombre de nouveaux tests développés mondialement pour la Covid.

Les laboratoires hospitaliers et les laboratoires de biologie médicale

Les laboratoires hospitaliers ont des capacités de tests à la mesure de leurs besoins internes propres et ils n'assurent pas en général les demandes de tests pour la médecine de ville. Ils ont été sollicités au début de la pandémie (mars 2020) quand les flux de patients étaient compatibles avec leur capacité habituelle qui a été rapidement renforcée par l'ajout de machines PCR à haut débit.

39 <https://www.gouvernement.fr/risques/plan-pandemie-grippale>

40 Un Monde en Péril, Rapport annuel sur l'état de préparation mondial aux situations d'urgence sanitaire, Conseil mondial de suivi de la préparation de la Banque Mondiale

41 An R&D Blueprint For Action To Prevent Epidemics Plan Of Action May 2016"

Les laboratoires d'analyses de biologie médicale (LBM) ont été progressivement approvisionnés et sollicités pour étendre les diagnostics aux sujets symptomatiques non hospitalisés et les suivis en médecine de ville. Une partie des 4 000 sites avaient accès à des machines permettant de réaliser les tests PCR pour près de 500 000 patients/jour, mais ce niveau n'a pas été atteint au cours de la première vague du fait de difficultés d'approvisionnements en réactifs. Le nombre de tests PCR pratiqués est resté très inférieur à 200 000, un chiffre atteint à partir de la seconde vague. Par contre, dès qu'ils ont été validés et autorisés, des tests antigéniques ont pu être mis en place à grande échelle, en particulier dans les pharmacies lors de la deuxième vague.

L'industrie du test

La fourniture des tests Covid a été assurée par l'industrie du diagnostic *in-vitro* (DIV), au départ suivant les technologies et marchés des différents intervenants. La mise en place des tests spécifiques au SARS-CoV-2 s'est faite grâce à la disponibilité rapide de la séquence de l'ARN du virus, le séquençage étant une technique largement diffusée au niveau scientifique. Les technologies des tests étaient préexistantes, PCR, tests sérologiques et antigéniques, et il s'agissait d'adapter ces technologies au cas du SARS-CoV-2, ce qui a été fait très vite.

Les laboratoires vétérinaires

Ils constituaient une ressource de très grande ampleur avec 65 laboratoires sur 87 sites répartis sur le territoire (cf. audition N° 2) dont certains avaient une capacité journalière allant jusqu'à 7 000 tests. Leur temps de réponse est très court, donnant le résultat d'un prélèvement du matin dans la soirée. Leur intervention nécessite une coopération avec un laboratoire de santé humaine, celui-ci effectuant le prélèvement, l'analyse du résultat et sa documentation, le laboratoire vétérinaire réalisant le test technique. Malgré leurs qualités et leurs capacités, les laboratoires vétérinaires ont été sollicités tardivement et uniquement dans des sites où se sont organisés les liens informatiques nécessaires avec les laboratoires de biologie médicale (LBM) correspondants.

Le réseau Sentinelles (pour plus de détails, voir le complément 5)

Le réseau repose sur environ 1 % des médecins généralistes en France, qui y participent sur une base de volontariat (cf. audition N° 11). En période normale, il est composé d'environ 500 médecins présents sur tout le territoire, avec en général au moins deux ou trois médecins dans chaque département. Le réseau réalise une collection de données sur huit maladies ou conditions médicales : essentiellement grippe, diarrhée, pour les conditions les plus fréquentes et varicelle et oreillons pour les maladies infantiles. Ces données sont retransmises en temps réel par le biais de sites Internet. Elles permettent de détecter l'entrée et la sortie de la phase épidémique.

Les laboratoires de recherche (Inserm-CNRS)

Plusieurs laboratoires de recherche académique se sont proposés assez tôt pour effectuer des tests. Arguant du fait qu'ils étaient équipés de machines de PCR en temps réel et d'extracteur, ils pensaient pouvoir participer à l'effort national et effectuer des diagnostics d'infection de SARS-CoV-2. Certains étaient aussi équipés de matériel adapté au séquençage à haut débit. Cependant, en France, pour réaliser des tests de diagnostic biologique, la législation impose que le laboratoire

soit accrédité Cofrac, qui assure la qualité des procédures de validation de toutes les étapes de l'examen. Il n'y a pas que l'analyse, mais aussi des procédures d'enregistrement, de validation et de rendu des résultats nécessitant une formation spécifique et une habilitation comme pour les biologistes médicaux. On retrouve là les mêmes difficultés relevées pour utiliser les laboratoires vétérinaires décrites dans le complément 4. Au-delà des freins réglementaires, il y avait aussi des freins techniques impliquant l'absence d'automates connectés et des logiciels spécifiques de gestion de dossiers médicaux sécurisés. Il faut cependant noter que ce soit pour le diagnostic ou le séquençage viral, ils auraient été confrontés aux problèmes d'approvisionnement des réactifs et de consommables plastiques tout comme les autres laboratoires. Cependant, dans un contexte épidémique comparable, il est possible d'imaginer que certains laboratoires puissent hors période épidémique être formés et connectés de façon à pouvoir participer à l'effort national avec des procédures semi-dégradées en effectuant, par exemple, des analyses de grandes séries d'échantillons provenant d'enquêtes épidémiologiques de dépistage en population.

LES RÉPONSES À LA CRISE

Ce rapport se focalise sur les actions de test pour contrôler la pandémie. Il ne faut pas oublier qu'en parallèle a eu lieu un formidable effort de compréhension de la maladie (figure 3.1)

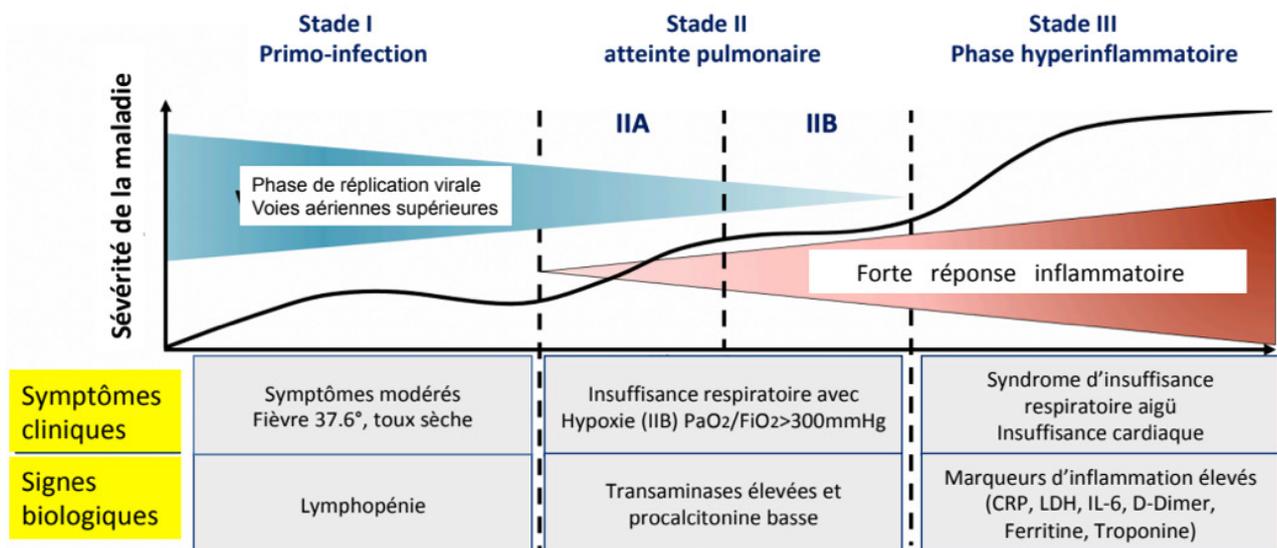


Figure 3.1 : Histoire naturelle de la Covid-19

Une maladie nouvelle qu'il fallait diagnostiquer en même temps que de la découvrir dans ces formes cliniques symptomatiques et asymptomatiques (près de 50% des infections à SARS-CoV2)

La certification des tests par le CNR

Cette certification a posé plusieurs difficultés très vite apparues en retardant l'achat et la mise en œuvre des tests en LBM et impliquant un retard au démarrage du dépistage en médecine de ville. Du fait du très grand nombre de tests à valider, l'ampleur de la tâche était particulièrement importante. Pour cela, les laboratoires du CNR ont reçu des renforts et ont été pourvus de dispositifs de diagnostic performants dès la mi-février 2020, mais avec la montée en charge de l'épidémie et le nombre de tests proposés, les laboratoires du CNR ont rapidement été surchargés (cf. audition N° 7).

Il faut se rendre compte de la dimension de la tâche : variété de types de prélèvements (nasopharyngé, nasal, oropharyngé, salivaire), lesquels prélèvements n'étaient pas disponibles en grande quantité : seules des dilutions de souches virales permettaient des évaluations de sensibilité dans des conditions similaires pour tous les tests. Pour cela, il fallait déterminer pour chaque système les meilleures conditions pour une évaluation proche de son utilisation ultérieure selon qu'il s'agissait de RT-PCR classique, en système rapide de RT-LAMP ou de détection sérologique ou antigénique pour un dispositif donné. De plus, il fallait disposer d'automates ouverts et des systèmes fermés nécessaires à chaque type de réactifs proposé.

De fait, s'est posé le problème du volume des échantillons biologiques nécessaires notamment pour certifier les tests sérologiques : pour 200 évaluations, certains tests nécessitant 200 micro-litres de sérum, des litres de sérum de sujets séropositifs auraient été nécessaires. Le CNR s'est trouvé en situation de difficulté pour cette ressource biologique et les évaluations n'ont pu être faites avec les mêmes sérums.

Du point de vue de l'accès aux échantillons, le CNR des virus respiratoires est en position assez particulière car c'est le seul CNR en prise directe avec la médecine primaire. Il reçoit des prélèvements faits par des médecins des réseaux Sentinelles, ce qu'aucun autre CNR ne fait, puisque les autres CNR ont une activité de référence qui vient en aval de ce qui est effectué essentiellement dans les hôpitaux. Cette prise directe avec les médecins généralistes et avec les pédiatres de ville lui donne accès à des échantillonnages représentatifs des souches virales circulant et de sérums de convalescents en France qui viennent ainsi s'ajouter à la surveillance hospitalière.

Cette surveillance des virus respiratoires par la médecine de ville et par le réseau hospitalier est essentielle s'agissant d'un problème communautaire dont le poids en santé publique est important chaque hiver. Cependant, avec la charge du coronavirus, les laboratoires du CNR se sont retrouvés sous-dimensionnés ; ils ont pu contractualiser avec des laboratoires ayant dans leurs biothèques la possibilité de sélectionner des sérums bien caractérisés, qui pouvaient être comparés les uns par rapport aux autres de façon à définir un panel de sérums à tester permettant de simplifier et faire très vite... Certains industriels ont demandé des échantillons pour pouvoir évaluer de manière plus représentative du test réel leurs nouveaux produits, ceci permettant aussi d'alléger la tâche du CNR en lui proposant rapidement des produits ayant la performance souhaitée évitant ainsi des allers retours. La loi Jardé de 2012 interdit de mettre à disposition des échantillons, de commercialiser et transmettre des échantillons humains à un industriel sauf dans un cadre extrêmement précis⁴². Dans un contexte d'urgence sanitaire, le Groupe de travail est favorable à l'introduction d'assouplissements dans la loi Jardé par rapport à l'accès aux échantillons car la formulation actuelle constitue un frein au développement rapide de tests.

42 <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000032722874/>

Le réseau Sentinelles dans la crise de la Covid-19 (voir le complément 5) — La doctrine* de test

Il faut d'abord rappeler que l'infection par le SARS-CoV-2 s'est révélée très différente de tous les épisodes épidémiques précédents : plus dangereuse que la grippe classique, mais moins que le SRAS ou le MERS, avec cependant une contagiosité forte deux à trois jours avant l'apparition de symptômes. Beaucoup de paramètres étaient à découvrir, comme le mode de transmission, la durée d'incubation, l'apparition de marqueurs permettant de détecter l'infection et la réponse immunitaire, et beaucoup sont encore à découvrir ou à affiner comme les lieux de transmission ou les mutations à l'origine de variants viraux. Il fallait donc définir à chaud des recommandations, à partir de décisions s'appuyant sur l'évolution de l'épidémie. Malgré de nombreux points forts et la mobilisation de tous les acteurs, il y a eu un certain manque d'efficacité, porteur de nombreux enseignements pour le futur. C'est ainsi, par exemple, que l'analyse comparée des différentes stratégies de tests développées à l'étranger devrait permettre une plus grande efficacité dans la maîtrise d'épidémies futures⁴³.

La doctrine d'utilisation des tests a été changeante : au début du dépistage en France, la volonté a été que l'ensemble des tests soient réalisés chez les patients hospitalisés et donc majoritairement dans le secteur public. De fait, pour les patients suivis par la médecine de ville, les laboratoires privés n'ont été autorisés à réaliser les tests qu'à partir du 9 mars 2020. Il a alors fallu l'accord de la CNAM pour que le prix du test soit pris en charge ; les laboratoires ont alors été submergés de demandes avec la nécessité de mobiliser des capacités à faire, à commander, à enregistrer les résultats, à la demande la DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques), des ARS et de Santé publique France. Dans un marché international très contraint, les laboratoires ont pu s'approvisionner en tests et constituer des stocks ; cependant, en mai 2020, la demande a chuté, alors que beaucoup de tests allaient être périmés. Cela a contribué au passage abrupt à une politique de tests gratuits pour tous provoquant l'engorgement du système avec des conséquences négatives sur la chaîne de suivi des sujets contaminés.

Si le libre accès aux tests de diagnostic d'infection⁴⁴ à partir du 14 juillet 2020 a permis d'identifier correctement de nombreux cas, il a aussi ouvert la porte à des usages médicalement et économiquement moins justifiés :

- avec la recherche d'infections pour confort personnel, sans présence de symptômes ou de risques d'exposition particuliers ;
- avec un risque de mauvaise interprétation des résultats, en l'absence de professionnel de santé qualifié (mauvais moment du prélèvement par rapport aux risques éventuels d'exposition et par rapport à la cinétique des marqueurs au cours de l'infection).

Il a en plus engorgé le système de logistique de prélèvement, de test, d'analyse du résultat et de documentation du test et de son résultat dans les systèmes d'information individuels ou de santé publique, ce qui a mené, pour un temps, à des délais de trois jours réduisant fortement l'efficacité du dispositif, voire même l'utilité du système de traçage. L'utilisation de techniques de

43 Il est à noter que les mises en œuvre ont aussi été changeantes à l'étranger : qu'on se rappelle des tentatives d'atteindre l'immunité collective en laissant diffuser librement l'épidémie, et le demi-tour de ceux qui s'y sont essayés

44 À partir du 25 juillet 2020, les tests ont pu être réalisés gratuitement et librement, sans nécessité d'une prescription médicale. À partir du 11 septembre 2020, la Direction générale de la santé a mis en place une priorisation de ces tests.

dépistage (tests rapides) pour les cas contacts n'est pas recommandée, du fait de leur moindre sensibilité. Ces cas requièrent en effet des tests de diagnostic performants, effectués dans les laboratoires d'analyses médicales, en particulier avec l'augmentation sensible de leur capacité de réalisation de tests de RT-PCR.

Les approvisionnements lors du démarrage des tests

L'approvisionnement en composants nécessaires aux tests PCR (sondes, amorces, enzymes et consommables) est rapidement devenu un problème et s'est confirmé par la suite pour les réactifs de séquençage du génome viral. Le parc de machines existant pouvait être mis en œuvre rapidement car des kits de RT-PCR temps réel sur systèmes ouverts ont été proposés très vite par de nombreux fabricants, (entreprises établies et start-up). Les outils de prélèvement (en particulier les écouvillons nasaux et les éléments de protection) étaient bien connus. L'ampleur mondiale de la pandémie était cependant moins prévisible, mettant en difficulté la chaîne d'approvisionnement en matières premières telles que réactifs d'extraction d'acides nucléiques, enzymes de polymérisation (réverse-transcriptase et TAQ polymérase), déoxynucléotides (les bases constituant des ADN), consommables (dont écouvillons) et petit matériel en plastique jetable : tout cela au niveau mondial !

Deux faits importants ont été d'emblée rapportés concernant le portage du virus démarrant avant l'apparition de symptômes et la fréquence élevée de porteurs asymptomatiques rendant le dépistage de sujets symptomatiques insuffisant. Ceci a entraîné d'une part un besoin accru de tests pour identifier des porteurs asymptomatiques et d'autre part le besoin de tests ayant une grande sensibilité pour mieux détecter la présence du virus aux stades précoces de l'infection.

Du fait de l'importance de la connaissance de la charge virale pour le contrôle de la pandémie, le besoin de déterminer la réponse immunitaire à partir de la mesure d'anticorps est venu plus tard. Les tests sérologiques ont été rapidement développés par de nombreux acteurs dans le monde, mais avec des niveaux de sensibilité et de spécificité relativement dispersés. La validation de ces tests selon les normes françaises a pris beaucoup de temps. De même, les tests antigéniques ont été initialement considérés comme moins utiles du fait d'une sensibilité inférieure à celle de la PCR pour une application au même stade de l'infection.

Les autotests de dépistage du SARS-CoV-2 sont disponibles en France, comme chez certains de nos voisins européens, notamment aux Pays-Bas, en Allemagne et en Autriche, et plus récemment au Royaume-Uni.

Les problèmes liés au financement des tests pour les laboratoires

Deux difficultés importantes sont apparues :

- la mise en place d'une nomenclature de remboursement permettant d'étendre la capacité de tests au secteur privé.
- le manque de transparence sur les tarifs de remboursement qui a conduit à une attitude conservatoire de la part des laboratoires privés qui ont retardé le passage des commandes.

Le système de surveillance de l'épidémie de SARS-CoV-2 en France

L'État a mis en place un système de surveillance de l'épidémie regroupant tous les acteurs, avec un point épidémiologique hebdomadaire de Santé publique France produisant des résultats sous

forme d'un document riche et complet, avec plusieurs indicateurs, dont les données virologiques recueillies auprès des laboratoires publics et privés enregistrés dans le site Sidep (Figure 3.2).

Santé publique France traite notamment trois indicateurs : un suivi des cas cliniques via le réseau « OSCOUR » qui concerne le nombre de passages dans les services d'urgence, des données de SOS médecins et du réseau Sentinelles (figure 3.2).

Un important travail effectué par Santé publique France concerne la surveillance virologique du SARS-CoV-2 avec le suivi des taux de positivité et d'incidence dans chaque région et par tranches d'âge, permettant de compléter les données cliniques et d'identifier les populations à risque de morbidité et de mortalité.

À partir de janvier 2021, l'apparition des variants du SARS-CoV-2 porteurs de mutations, situées notamment dans le gène de la protéine de spicule, a imposé une organisation permettant la surveillance de l'épidémiologie virale sur le territoire Français et le typage viral des prélèvements positifs en laboratoires publics et privés. Le test de RT-PCR de la société Thermo Fischer permet de visualiser l'amplification des trois cibles en cas de positivité du virus « classique » alors que des signaux incomplets font apparaître la détection de variants mal amplifiés, en particulier le variant N501Y V1 (dit « anglais »). Des tests de criblage par PCR spécifique ont été développés et sont largement utilisés pour tout prélèvement positif afin d'identifier soit un variant V1 soit les variants V2-V3 sans distinction. Ces échantillons sont désormais adressés aux laboratoires des CNR pour séquençage du génome viral complet, afin de caractériser les différents variants circulant en France à l'instant t , qu'il s'agisse des variants N501Y V2 (dit « sud-africain ») et N501Y V3 (dit « brésilien ») ou d'autres encore présents à une bien moindre fréquence (variant « breton », variant « indien »). Plusieurs enquêtes épidémiologiques sont régulièrement organisées de façon à analyser un échantillonnage représentatif (enquêtes Flashs). Quatre laboratoires équipés en technologie de séquençage à haut débit analysent régulièrement un grand nombre de génomes viraux. Les principaux résultats en mars 2021 montrent l'émergence du variant anglais à un très haut niveau dans la majorité des régions françaises et la présence du variant sud-africain dans plus de dix départements.

Ces travaux d'épidémiologie moléculaire effectués en France permettent de compléter la base internationale GISAID⁴⁵ et de participer à son développement. Cette base regroupe l'ensemble de toutes les séquences apportées par les laboratoires des différentes régions du monde, et permet de suivre l'évolution des virus circulants au sein de cette pandémie.

LE DÉPISTAGE MASSIF (VOIR AUSSI COMPLÉMENT 3)

L'État et les Régions ont fait des expérimentations de dépistage massif dans des secteurs d'activité (écoles), lieux de passage (transports en commun) et à grande échelle dans des agglomérations (Le Havre, Roubaix, Saint-Étienne) et Régions (Bretagne, Auvergne-Rhône-Alpes). Les résultats, médiocres à cause de la faible participation, ont été publiés par la presse régionale (cf. complément 3), mais cette approche soulève un certain nombre de questions techniques sur les tests utilisés:

45 <https://www.gtid.org>

- quels tests et en quel nombre ?
- quelles plateformes autorisées pour conduire ces tests ?
- quelle disponibilité des ressources nécessaires, humaines et en termes de plateformes et réactifs ?
- quelle utilisation du group testing (tests groupés)⁴⁶ ?
- comment cela s'intègre-t-il dans la stratégie « dépister - alerter – protéger » avec les moyens nécessaires correspondants ?

Si les puristes soulignent, et on peut souscrire à ce constat, que ces tests, notamment utilisant le *group testing*, sont moins fiables que le test individuel par RT-PCR, il n'en reste pas moins qu'ils sont susceptibles de détecter de nombreux cas positifs qui pourront être « isolés », voire soignés, et qui n'auraient pu l'être avec des tests plus fiables, mais plus lents et qui, de plus, imposent une priorisation des catégories/classes de citoyens à tester. Enfin, dès que la prévalence est réduite par la stratégie de tests massifs, la fiabilité du *group testing* associé à la PCR devient excellente puisque la plupart des échantillons regroupés donneront des vrais négatifs, diminuant largement le nombre de tests regroupés à vérifier individuellement dans les tests regroupés vrais positifs.

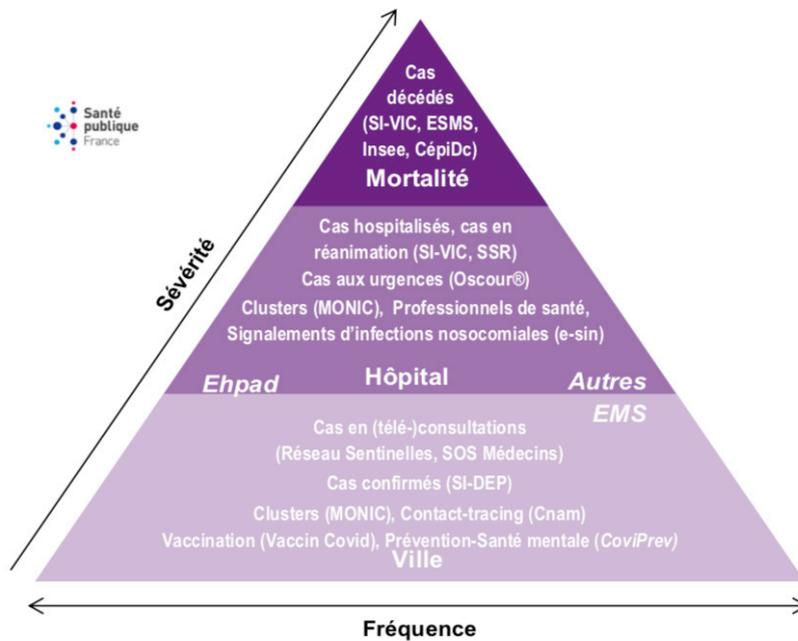


Figure 3.2 : Schéma de la surveillance de la Covid-19 coordonné par Santé Publique France.

CépiDc-Inserm : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès ; *Ehpad* : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ; *EMS* : Établissement médico-social ; *ESMS* : Établissement social et médico-social ; *Insee* : Institut national de la statistique et des études économiques ; *Monic* : Système d'information de monitoring des clusters ; *Oscour®* : Organisation de la surveillance coordonnée des urgences ; *SI-DEP* : Système d'informations de dépistage ; *SI-VIC* : Système d'information des victimes ; *SSR* : Services sentinelles de réanimation/soins intensifs ; *Cnam* : Caisse nationale d'assurance maladie

46 <http://recherche.covid.enseignementsup-recherche.gouv.fr/covid-19-quand-des-chercheurs-d-inria-optimisent-le-group-testing-48145>

Encadré 3

Détection au niveau de l'environnement

Au plan de l'environnement, un premier type d'action vise à effectuer une analyse PCR régulière des eaux usées au niveau de bâtiments, quartiers, etc. afin d'estimer l'évolution de l'épidémie de Covid-19 en milieu urbain. Elle permet de cibler en un temps record – résultats connus en une heure seulement – la prévalence et son évolution dans des zones à surveiller et d'intensifier les moyens engagés, comme des évaluations sanitaires ou des dépistages massifs. Le réseau Obépine (Observatoire épidémiologique dans les eaux usées) s'est rapidement organisé pour effectuer des prélèvements réguliers des eaux usées dans plusieurs sites français pour la recherche du virus SARS-CoV-2 dans le but d'identifier les sites correspondants à des niveaux d'infection potentielle (du fait de l'élimination du virus dans les selles des personnes infectées sous forme de fragments non-infectants)¹. De façon intéressante, les positivités peuvent être observées quelques jours avant la détection de clusters locaux. Depuis janvier 2021, des techniques de séquençage sont mises en œuvre, pour compléter ces recherches régulières et identifier la circulation des variants connus ou émergents. Là encore, le regroupement des séquences françaises au sein des arbres phylogénétiques est nécessaire. Ces informations partagées sont des biens publics qui se complètent et nourrissent des bases de données importantes en matière de santé publique, par exemple pour prévoir l'évolution de l'épidémie au moyen de modèles mathématiques. De manière plus générale, il importe de développer des tests de dépistage dans différents compartiments de l'environnement, notamment l'air (rôle des aérosols dans la transmission de la pandémie de Covid-19 ; développement des tests basés sur l'air expiré, des « nez artificiels » pour la détection de composés olfactifs volatils spécifiques par spectrométrie de masse, tant en santé individuelle que pour la mesure de la qualité de l'air dans les lieux publics²).

1 <https://www.reseau-obepine.fr>

2 https://www.lepoint.fr/monde/israel-une-start-up-developpe-un-test-de-detection-du-coronavirus-en-30-secondes-24-07-2020-2385432_24.php
<https://www.cea.fr/presse/Pages/actualites-communiques/sante-sciences-du-vivant/detection-covs-covid19.aspx>
<https://www.chu-lyon.fr/fr/etude-covidair-detecter-la-covid-19-dans-lair-expire> (mars 2021)

LES RÉPONSES DE L'INDUSTRIE ET DE LA RECHERCHE À LA CRISE

Le développement des tests de dépistage du SARS-CoV-2 a été rapide (séquençage puis identification des cibles à détecter ; identification des séquences des ARN cibles, détection des antigènes de la protéine de spicule du virus qui permettent l'infection des cellules, détection des anticorps produits par le système immunitaire en réponse à l'infection, amorces nucléotidiques pour la PCR, sondes, développement des tests de RT-PCR en temps réel, tests antigéniques et tests sérologiques). Le développement des tests moléculaires a rapidement permis la diffusion de la connaissance de biomarqueurs comme la charge virale. Les cibles des tests étaient nouvelles, mais la technologie était classique – en particulier celles des tests moléculaires par RT-PCR en temps réel couramment utilisés pour la quantification des charges virales VIH, VHB et VHC.

Un élément favorable a été la préexistence des concepts de détection génériques, ce qui a le plus souvent amené les industriels à adapter leurs outils à la détection des nouveaux variants de séquences d'ARN, anticorps, antigènes, avec une base de systèmes et d'outils de production déjà disponibles. Le développement fulgurant et massif de la pandémie due au SARS-CoV-2 et sa taille ont cependant conduit à la création ou à la mise en œuvre massive de tests relativement spécifiques comme les tests rapides, à bas coût, et ne nécessitant pas d'infrastructures dédiées.

Une offre technique large, quasiment pléthorique est apparue sur les marchés mondiaux, mais souvent sans les capacités de production correspondantes face aux besoins induits par l'ampleur de la pandémie. Le déploiement opérationnel des tests a aussi posé des problèmes dans la chaîne allant des industriels aux laboratoires en passant par les autorités de santé.

Exemples de problèmes rencontrés par l'industrie pendant la crise

Dans un contexte de crise mondiale, des tensions sur la chaîne d'approvisionnement des industriels et des laboratoires sont apparues :

- dans l'approvisionnement des matières premières et des composants essentiels pour les sites de production;
- dans l'importation de tests produits hors de France;
- dans la fourniture de certains consommables, matériels de prélèvement et milieux de transport associés;
- Dans le manque de matériels de protection pour effectuer les tests.

Ces tensions ont résulté :

- du faible nombre de fournisseurs au niveau mondial pour certains produits (enzymes, écouvillons...);
- des ruptures des chaînes logistiques (fermeture des frontières, ralentissement du fret aérien, hausse des tarifs de transport, non-prise en charge prioritaire des tests de diagnostic finis, semi-finis ou de leurs composants ...);
- de l'arrêt brutal de l'activité de certains fournisseurs.

Au-delà, ces tensions sur l'approvisionnement des industriels s'expliquent aussi par l'estimation tardive des besoins nécessaires à la mise en œuvre de la stratégie nationale de diagnostic, engendrant ainsi des difficultés pour adapter l'offre à la demande (les fournisseurs appliquant la doctrine *First come first served*).

Malgré cela, les industriels ont pu, avec difficulté et parfois retards, satisfaire la montée en puissance de la capacité de tests, qui en parallèle voyait aussi l'adaptation de l'industrie des LBM. C'est ainsi que les entreprises ont rapidement développé les réactifs et kits de test (e.g., bioMérieux, le Laboratoire Cerba, Mobidiag, Eurobio Scientific, Novacyt, C4 Diagnostic, Skillcell...).

Pour aller plus loin, l'État et ses partenaires ont lancé plusieurs initiatives (appels à projets, appels à mobilisation, plateformes de ressources...) afin de soutenir les entrepreneurs et chercheurs développeurs d'innovations en réponse à la crise. L'État a ainsi créé un comité *ad hoc* de pilotage national des essais thérapeutiques et des autres recherches sur la Covid-19 (CAPNET).

Sur le plan de la recherche, des appels d'offres ont été émis par l'ANR (agence nationale de la recherche), le CNRS, la DGA (délégation générale pour l'armement), la BPI (banque publique d'investissement)... Au plan institutionnel, les services spécifiquement dédiés à l'innovation au sein des grands organismes publics de recherche se sont mobilisés. Au CNRS, « RISE » est un programme initié en janvier 2019 pour accompagner les chercheurs dans la structuration de leur projet de valorisation de leur recherche. CNRS Innovation propose aux grands groupes, PME et start-up un portefeuille de technologies innovantes issues des laboratoires CNRS. L'Inserm et ses partenaires d'Aviesan (Alliance pour les sciences de la vie et de la santé) ont mis en place REACTing (*REsearch and ACTion targeting emerging infectious diseases*), un consortium multidisciplinaire

rassemblant des équipes et laboratoires d'excellence, afin de préparer et coordonner la recherche pour faire face aux crises sanitaires liées aux maladies infectieuses émergentes. Au 1er janvier 2021, la création d'une nouvelle agence de recherche sur les maladies infectieuses associant l'ANRS (Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales) et le consortium multidisciplinaire REACTing, sur le modèle basé sur ce qui a été développé pour les recherches sur le VIH/SIDA, doit permettre d'approfondir la synergie entre les différentes agences sanitaires et les organismes de recherche pour faire mieux et de manière plus efficiente sur les pathologies émergentes. Pour le CEA, sa filiale CEA Tech joue un rôle de catalyseur et d'accélérateur d'innovation.

Dans le domaine du DIV, de nombreuses nouvelles mises en œuvre, ou des nouveaux concepts ont été développés en France et dans le monde. Sans prétendre être exhaustifs ou sélectifs, on peut citer par exemple :

- le développement de tests sérologiques de diagnostic rapide par les sociétés NG Biotech⁴⁷, Biosynex⁴⁸ ou Eurobio Scientific⁴⁹...
- le développement de tests salivaires de diagnostic rapide par le CNRS⁵⁰ en partenariat avec la société Skillcell et bioMérieux⁵¹ ;
- l'optimisation du *group testing* par des chercheurs d'Inria⁵² ;
- le développement d'un test antigénique rapide et hautement sensible pour le diagnostic du SARS-CoV-2 en utilisant la technologie d'amplification argentique⁵³ ;
- l'utilisation des techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) pour augmenter le seuil de sensibilité pour la détection des épidémies^{54, 55} et la détection et l'identification des variants;
- le développement d'un nouveau test PCR d'Eurobio qui diagnostique à la fois le coronavirus et la grippe⁵⁶ ; ceci a été prolongé par la mise sur le marché début 2021 d'un certain nombre de tests multiplex permettant la détection du SARS-CoV-2, de la grippe A ou B, et du virus respiratoire syncytial (VRS) très grave chez les enfants en bas âge.

47 <https://www.latribune.fr/regions/bretagne/covid-19-ng-biotech-commercialise-un-test-de-diagnostic-rapide-844058.html>

48 <https://www.biosynex.com/e-learning-covid-19-ag/>

49 <https://www.gazettelabo.fr/breves/9642Eurobio-Scientific-test-automatise-MagLumi-COVID-19-SNIBE-serologie.html>

50 <https://www.cnrs.fr/fr/covid-19-confirmation-des-performances-du-test-de-diagnostic-rapide-salivaire-easycov-en-situation>

51 <https://www.biomerieux.fr/actualites-et-evenements/actualite/biomerieux-annonce-lextension-aux-echantillons-salivaires-du>

52 <http://recherchecovid.enseignementsup-recherche.gouv.fr/covid-19-quand-des-chercheurs-d-inria-optimisent-le-group-testing-48145>

53 <https://www.fujifilm.eu/fr/presse/article/fujifilm-developpe-un-test-antigenique-rapide-et-hautement-sensible-pour-le-diagnostic-du-sras-cov-2>

54 <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/institut-pasteur-sequence-genome-complet-du-coronavirus-sars-cov-2>

55 <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02140-8>

56 <https://www.tradingsat.com/eurobio-scientific-FR0013240934/actualites/eurobio-scientific-ce-nouveau-test-pcr-d-eurobio-qui-diagnostique-a-la-fois-le-coronavirus-et-la-grippe-930719.html>

- les techniques permettant l'accélération de la détection du coronavirus par RT-PCR (e.g., BIO-FIRE de bioMérieux⁵⁷, Xpert de Cepheid⁵⁸...)
- l'utilisation de techniques de détection rapide, dérivées de la RT-PCR, telles que la RT-PCR LAMP (amplification isotherme médiée par les boucles)⁵⁹ ou la PCR digitale (Alteri et al., 2020 ; Deiana et al., 2020) ;
- l'utilisation de la spectrométrie de masse pour détecter la Covid-19 grâce aux molécules présentes dans l'air expiré⁶⁰ et pour détecter par protéomique des peptides signatures du SARS-CoV-2⁶¹ ;
- l'utilisation de la technologie Biacore (résonance des plasmons de surface) pour détecter les interactions entre protéines virales et protéines de l'hôte (Das et al., 2020) ;
- l'utilisation des techniques de microfluidique qui, grâce à la manipulation de fluides (liquides ou gaz) à très petite échelle, permettent de miniaturiser les expériences et d'effectuer plusieurs opérations en parallèle pour la détection du coronavirus (Basiri et al., 2020) ;
- le développement de kits fluorescents⁶² et des techniques de bioluminescence⁶³ ;
- l'utilisation d'un nouveau test basé sur les ciseaux moléculaires CRISPR-CAs9 et dont le résultat se lit grâce à un smartphone (Fozouni et al., 2020) ;
- le développement d'une technologie innovante de synthèse enzymatique de l'ADN par la société DNA Script (invention de la première imprimante à ADN)⁶⁴ ;
- la montée en puissance de l'intelligence artificielle dans la gestion de la crise, notamment en matière de tests⁶⁵ ;

Cette énumération démontre la vitalité de l'innovation dans le domaine des tests visant à la détection du SARS-CoV-2 dans différentes configurations. Elle met en évidence l'importance capitale de l'association des méthodes biologiques, physiques, informatiques et mathématiques dans de nouveaux concepts de test et de détection et/ou quantification de nouveaux biomarqueurs. Leur caractère innovant naît souvent de la manière de combiner des produits ou procédés qui, individuellement, ne seraient pas obligatoirement innovants.

Certaines de ces nouvelles technologies ne sont pas des outils de routine. Elles peuvent s'avérer difficiles à manipuler et requièrent des compétences et une instrumentation encore peu compatibles avec le très haut débit ou la mise au point de tests diagnostiques destinés à être effectués

57 <https://www.genomeweb.com/molecular-diagnostics/biom-rieux-coronavirus-test-gets-fda-ok-use-pooled-samples#X9SaKS1zgWo>

https://www.biofiredefense.com/?gclid=CjwKCAiA_eb-BRB2EiwAGBnXXgWCnVMIITNr4y0icbb8WVnQWAR-HpvykX7vT0nY8P847yPx2IVtzBBoC2FcQAvD_BwE

58 <https://www.cepheid.com/coronavirus>

59 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/synthese_tests_antigeniques_vd.pdf

60 <https://lejournel.cnrs.fr/articles/detecter-le-covid-19-au-bout-du-souffle>

61 <https://www.cea.fr/drf/Pages/Actualites/En-direct-des-labos/2020/La-traque-aux-peptides-signatures-de-SARS-CoV-2-est-lancee-.aspx>

62 <https://optics.org/news/11/10/7>

63 <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/projet-lulisa-bioluminescence-aide-au-diagnostic-allergie-au-covid-19>

64 <https://dnascript.com>

65 <https://www.lebigdata.fr/covid-19-ia-test>

à proximité directe du patient (*point-of-care testing*). Si leur développement et leur acceptation se placent sur un temps long, on peut penser que la plupart de ces innovations technologiques trouveront une application dans le cas d'épidémies futures.

L'émergence d'une offre nombreuse s'est souvent traduite par des créations ultra-rapides d'entreprises, favorisées par la conjonction de financements publics et d'un marché spécifique accessible. Il y a un certain effet d'aubaine lié à la demande exceptionnelle de tests, qui aujourd'hui (mi-mai 2021) commence à baisser. La pérennité de certaines entreprises va se poser après la crise actuelle, car il n'est pas sûr qu'elles disposent d'une propriété intellectuelle solide et de moyens suffisants pour se développer plus avant dans le secteur des maladies infectieuses, Covid ou autres.

COMPLÉMENT 5 — LE RÉSEAU SENTINELLES DANS LA CRISE DE LA COVID-19

Pour la surveillance d'épidémies, le réseau utilise les définitions de cas des médecins. Par exemple, pour le syndrome grippal, la définition de cas est une fièvre supérieure à 39°, son apparition brutale, accompagnée de myalgies et de signes respiratoires. Lorsqu'un médecin du réseau constate un tel cas comme cela, il le signale.

Pour tester en surveillance virologique, le réseau travaille avec les deux CNR chargés de la surveillance de la grippe en France, l'Institut Pasteur à Paris et les Hospices civils de Lyon.

Chaque médecin généraliste participant prélève deux personnes symptomatiques par semaine, de la manière la plus aléatoire possible. L'écouvillonnage nasal réalisé dans le cabinet du médecin, est mis sous sachet et enveloppe protectrice et envoyé par La Poste au CNR. Les médecins qui participent à la surveillance sont équipés en début de saison du matériel nécessaire pour réaliser les prélèvements et les envoyer vers les CNR.

Le SARS-CoV-2 est apparu sur les graphiques du réseau Sentinelles dès les premières semaines de l'année 2020 lors de la surveillance des syndromes grippaux.

À partir des semaines 9, 10 et 11 de 2020, il y a eu la conjonction d'une remontée de syndromes grippaux et de l'observation de tests positifs au SARS-CoV-2. À partir de là, avec Santé publique France et les laboratoires des CNR, le réseau a systématisé la recherche du SARS-CoV-2, passant à une surveillance, non plus des syndromes grippaux, mais des infections respiratoires aiguës (IRA) avec une définition de cas plus vaste puisque l'infection respiratoire aiguë affectait des patients consultant ou téléconsultant, nouveauté de la surveillance en épidémie de Covid. Pour les IRA définies par l'apparition brutale de fièvre et de signes respiratoires, il y a une définition plus large, moins spécifique que celle de la surveillance de la grippe.

Cette surveillance des IRA, débutant en semaine 11 de 2020 est raisonnablement corrélée aux autres indicateurs tels que le nombre de tests ou le nombre d'hospitalisations. L'effet du confinement a été bien observé.

À la mi-novembre 2020, des cas de SARS-CoV-2 sont de nouveau détectés en nombre en médecine générale et, dans les dernières semaines de 2020, beaucoup de rhinovirus (avant la deuxième vague de Covid) circulent en parallèle (mais pas de virus grippaux).

Les problèmes spécifiques que la Covid-19 a mis en évidence sont liés au fait que des prélèvements réalisés au cabinet du médecin étaient tout d'abord faits sans équipement particulier-et sans port d'un masque systématique lors de l'écouvillonnage nasal sur les personnes symptomatiques pour la grippe ou autres maladies symptomatiques. Il aurait fallu que les médecins du réseau Sentinelles aient un équipement de prévention, au moins des masques FFP2. En conséquence, pendant la semaine 12 de 2020, le réseau n'a pas été capable de faire des tests. Dès la semaine 13, le réseau a pu équiper les médecins Sentinelles avec des masques FFP2 et reprendre les prélèvements.

Un autre élément important a rendu le problème des tests par le réseau plus compliqué : il résulte du fait qu'après le confinement, la politique a été de faire pratiquer les tests dans les laboratoires de ville. Il était alors difficile de demander aux patients de se faire prélever deux fois : une fois pour le système de traçage pour le diagnostic et le suivi de l'épidémie par le système SI-DEP (système d'information national de dépistage populationnel)⁶⁶ des laboratoires de ville, et l'autre par le médecin sentinelle à des fins de surveillance des virus.

Après le confinement, il y a donc eu moins de tests pour pouvoir suivre le niveau de circulation du coronavirus. Les médecins avaient pour instruction d'inciter leurs patients à se faire prélever dans les laboratoires. De plus en cette période de téléconsultations, le nombre de prélèvements, chaque semaine, est resté faible, entre 50 et 70 tests à la mi-novembre 2020 par semaine. Là, c'est l'organisation Covid qui a nui à cette surveillance via le réseau Sentinelles.

Le réseau Sentinelles permet à la fois d'assurer une surveillance et de produire des enquêtes épidémiologiques. Il a mis en route une enquête qui consiste à suivre au cours du temps, au niveau des médecins sentinelles, des patients symptomatiques pour la Covid, avec également un suivi qui se ferait ensuite directement par le patient lui-même. Étant donné que ce sont des personnes symptomatiques qui sont suivies, en concertation avec les partenaires des CNR, il a été décidé de faire plutôt des prélèvements salivaires. Le réseau équipe les personnes suivies dans ce protocole avec des tubes dans lesquels les patients pourront prélever leur salive, avec quatre ou cinq prélèvements salivaires au cours du suivi du patient. À la mi-novembre 2020, on comptait ainsi 150 patients inscrits dans ce suivi. Il y en avait aux alentours de 70 dans la première phase, jusqu'en juillet 2020.

Il est clair que dans une vision de meilleur contrôle d'une pandémie future, la taille et le rôle du réseau Sentinelle demandent à être revus à la hausse.

66 <https://syngof.fr/documents-utiles/tests-antigeniques-comment-rendre-le-si-dep-systeme-dinformation-national-de-depistage-populationnel/>

POUR UN DÉVELOPPEMENT DE L'INDUSTRIE DU TEST EN FRANCE

Disposer en France d'une industrie de premier plan du test diagnostic *in vitro* est d'importance cruciale pour plusieurs raisons mises en lumière par la crise actuelle.

Il est plus que vraisemblable que de nouvelles épidémies, virales ou bactériennes émergeront dans le futur, favorisées par l'accroissement des échanges, le réchauffement climatique, l'urbanisation et l'augmentation des résistances aux traitements. Aucune stratégie efficace de lutte contre ces épidémies ne peut se concevoir sans des outils de diagnostic appropriés, rapidement déployés à une échelle industrielle.

Même si des acteurs industriels nationaux existent, ils ne couvrent à ce jour qu'une partie minoritaire des approvisionnements en tests sur notre territoire. Cette dépendance à des fournisseurs étrangers obère notre capacité à gérer efficacement et rapidement les crises sanitaires. Elle est d'ailleurs similaire à la situation rencontrée pour les thérapies médicamenteuses ou vaccinales, ou le matériel médical

Les différents secteurs qui participent à la santé, et du diagnostic en particulier, continueront à se développer, sous-tendus par des avancées technologiques et médicales qui ne ralentissent pas. Ces développements industriels et économiques restent à notre portée s'ils sont suffisamment saisis et soutenus en prenant en compte nos atouts, mais aussi nos faiblesses, tant structurelles que culturelles.

L'INDUSTRIE DU TEST DE DIAGNOSTIC *IN VITRO* EN FRANCE

Nous avons décrit au chapitre 2 les caractéristiques de l'industrie française du DIV : une taille modeste, peu de grandes entreprises, un manque d'entreprises de taille intermédiaire, un très fort pourcentage de très petites entreprises en émergence dont l'avenir est mal assuré ; avec cela, un manque d'industriels intégrateurs ou fabricants de machines spéciales à même de permettre à des sociétés en émergence de produire en masse même si elles manquent de capacités d'investissement. Pour répondre au besoin du développement de l'industrie en France, il nous faut analyser les conditions dans lesquelles elle opère.

Un marché français contraint

Même si pour de grands groupes nationaux le marché est avant tout international⁶⁷, le marché français reste déterminant, comme il l'est évidemment pour de plus petites entreprises.

Ce marché est constitué essentiellement de laboratoires d'analyse dont l'activité est très encadrée par l'État. Les pouvoirs publics ont mis en place depuis quelques années des mesures de réduction des dépenses en réajustant continûment le niveau de remboursement des actes de biologie les plus prescrits. On connaît le même phénomène avec l'impact des conditions de remboursement des médicaments en France sur son industrie du médicament par le manque d'attractivité du marché. Par de nombreuses contraintes législatives et réglementaires, le système de santé a modifié l'activité des laboratoires et, alors que l'on constate une augmentation du volume d'actes de biologie prescrits de 3 et 5 % du fait principalement de l'accroissement naturel de la population ainsi que de son vieillissement, le chiffre d'affaires global de l'industrie du diagnostic *in vitro* se contracte en moyenne de 0,3 % par an depuis 2011. Du point de vue du coût du système de santé, le citoyen ne peut que s'en réjouir, mais c'est à peser par rapport à la capacité d'auto-investissement du système en matériels et en développement de nouvelles technologies.

Ces baisses régulières d'activité des laboratoires de biologie médicale font désormais heureusement l'objet d'un protocole d'accord signé entre les syndicats de biologistes libéraux et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM).

Peu de place pour l'innovation tirée par la demande

Ce marché intérieur contraint n'est évidemment guère favorable pour les industriels de toutes tailles et de toutes nationalités et décourage la mise sur le marché de solutions innovantes. Quand il s'agit de start-up françaises l'effet peut être très négatif. Soit la jeune société décide de démarrer sur le marché français, avec des délais d'approbation réglementaires longs et l'obtention souvent hypothétique d'un remboursement. Soit elle se tourne vers des pays plus ouverts, typiquement les États-Unis, mais avec des handicaps et risques supplémentaires : pas de preuve de déploiement sur son marché national, déplacement des opérations hors de France, risque de capture en cas de succès par le pays hôte.

Ces problèmes sont connus. Le dispositif du référentiel des actes Innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) mis en place en 2015 et le forfait innovation, dans ses deux versions 2009 et 2015, n'ont néanmoins que partiellement⁶⁸ permis de résoudre ces écueils qui pénalisent patients et sociétés innovantes.

Rares investisseurs spécialisés, fréquente impréparation des entrepreneurs

L'investissement dans le domaine du diagnostic *in vitro* partage avec d'autres secteurs économiques des caractéristiques connues, en particulier l'attrait des investisseurs américains pour leurs start-up : nombreux fonds, montants levés et valorisations plus élevés, accès facilité au vaste marché américain très demandeur d'innovation, mais aussi concurrence plus rude. Mais, comme pour tout secteur économique, le diagnostic *in vitro* présente des spécificités dont certaines expliquent en partie le faible nombre d'acteurs spécialisés. Citons-ici les principales :

67 Pour bioMérieux par exemple, 93 % du chiffre d'affaires est réalisé en dehors de la France.

68 Divers tests SARS-CoV-2 ont bénéficié comme par exemple les tests amplification génique sur prélèvement salivaire.

1. **technicité.** Les dispositifs de diagnostic *in vitro* peuvent paraître simples. Ils sont en fait complexes et font appel à des compétences multidisciplinaires. Leur évaluation par des investisseurs potentiels demande de maîtriser des aspects médicaux, biologiques, technologiques et industriels ;
2. **barrière à l'entrée**⁶⁹. Dans le diagnostic, rares sont les blockbusters comme on peut les trouver dans l'industrie pharmaceutique. Les industriels doivent, par exemple, miser sur des *plateformes* instrumentales génériques sur lesquelles de nombreux types de tests pourront être réalisés, constituant un « menu ». Bâtir ce genre d'offre est nécessairement long et constitue une barrière à l'entrée importante pour tout nouvel entrant proposant une nouvelle instrumentation ou de nouveaux biomarqueurs. Dans des approches sans instruments, pour des tests rapides par exemple, la barrière réside plutôt dans la difficulté de construire une offre concurrente viable sur un marché dominé par de grands volumes et de petites marges ;
3. **temps d'accès au marché.** La commercialisation d'une solution de diagnostic *in vitro* exige une parfaite connaissance de la concurrence sur des marchés en général consolidés et de bien appréhender des points clés comme l'adoption, l'approbation réglementaire et le remboursement, points qui, de plus, dépendent largement des pays. Même s'ils sont plus courts que pour le développement de nouvelles molécules médicamenteuses, les délais nécessaires pour arriver à la rentabilité sont de l'ordre de dix ans ou plus, ce qui peut décourager des investisseurs non spécialisés ;
4. **transformations du secteur.** Le diagnostic *in vitro* est soumis à des transformations profondes, sans doute plus lentes que dans d'autres secteurs, mais néanmoins à prendre en compte : double mouvement de centralisation et de décentralisation des laboratoires, digitalisation, évolution des systèmes de santé, évolution des pathologies.

Ces spécificités de même que la taille modeste du marché global nettement inférieure à celle des molécules pharmaceutiques par exemple, expliquent sans doute le nombre limité d'investisseurs spécialisés dans le diagnostic *in vitro*. En France, deux fonds sont néanmoins reconnus pour cela :

- Mérieux Equity Partners, un fonds indépendant⁷⁰ dans le domaine de la nutrition et de la santé qui investit régulièrement dans le diagnostic *in vitro*, de l'amorçage au développement ;
- Kurma, et notamment ses fonds d'amorçage spécialisés Kurma Diagnostics I et II (cf. audition N° 6).

D'autres fonds peuvent investir dans le domaine de façon plus ponctuelle, en général en amorçage : Sofimac, Andera Partners, Sofinnova, Supernova Invest, BPI France. En dehors de la France, une liste non exhaustive de fonds ayant investi dans le diagnostic *in vitro* est donnée dans le Complément 5. Enfin, outre les fonds d'investissements, des groupes industriels du secteur peuvent investir « en stratégique » dans des sociétés d'intérêt pour elles.

Les comités des fonds d'investissement sont un point d'observation privilégié d'une filière industrielle. Même si heureusement des exceptions existent, une bonne partie des dossiers examinés relatifs au diagnostic *in vitro* souffrent de faiblesses et tout particulièrement d'impréparation

69 Un développement d'une nouvelle plateforme instrumentale de diagnostic *in vitro* peut facilement représenter 50 M€ d'investissement, celui d'un biomarqueur qui sera proposé sur la plateforme 25 M€.

70 Mérieux Equity Partners est notamment indépendant de bioMérieux.

sur le point crucial de l'accès au marché, en particulier pour nombre de sociétés de type « *techno push* » qui ignorent ou sous-estiment largement les difficultés qui les attendent. Outre l'apport de moyens financiers, certains investisseurs jouent un véritable rôle d'accompagnement de l'entreprise en l'aidant à structurer son projet ou son équipe et en la faisant bénéficier d'un réseau de compétences pour franchir des étapes clés.

Un cadre réglementaire exigeant

La mise sur le marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* s'effectue dans un cadre réglementaire européen⁷¹. Ce cadre fixe les « exigences essentielles » de santé et de sécurité auxquelles doivent se conformer les fabricants pour garantir la sécurité et la fiabilité de leurs dispositifs mis sur le marché européen. Le marquage CE apposé par le fabricant est le garant de cette conformité. Pour obtenir un marquage CE, le fabricant doit constituer une documentation technique présentant les preuves permettant de démontrer la qualité et de la sécurité du dispositif. En fonction de la classe de risque du dispositif, un organisme habilité indépendant, dit notifié, intervient dans le processus de marquage CE. Celui-ci évalue la conformité du dispositif et le système qualité du fabricant et délivre, en cas d'évaluation satisfaisante, un certificat de conformité permettant au fabricant d'apposer le marquage CE sur son dispositif.

La situation d'urgence sanitaire a motivé, en plus de la réglementation normale, des dispositions supplémentaires. L'achat, la fourniture et l'utilisation de tests sérologiques détectant des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 ont été soumis, en plus du marquage CE à une évaluation par le Centre national de référence (CNR) conformément au cahier des charges établi par la HAS. Les tests salivaires ont obtenu tardivement cette autorisation par la HAS, six mois par exemple après leur autorisation en urgence aux États-Unis. Certaines sociétés proposant de tels tests sont d'ailleurs toujours en phase de validation par le CNR et donc pénalisées.

Les patients comme les industriels subissent ainsi les retards induits par ces étapes réglementaires supplémentaires. À l'inverse, aux États-Unis la procédure *Emergency Use Authorization* (EUA) votée dès 2004 et ayant fait ses preuves en 2009 lors de la pandémie H1N1, permet la diffusion rapide mais contrôlée de nouveaux produits de santé.

Un nouveau règlement européen⁷² remplacera à compter du 26 mai 2022 la directive actuelle, hors situation épidémique s'entend. Il s'appliquera à l'ensemble des produits disponibles sur le marché européen à cette date. De façon générale, ce règlement conserve les exigences de la directive, mais ajoute des exigences au marquage CE des tests et systèmes de diagnostic *in vitro* :

- il met en place un nouveau système de classification basé sur les risques, de la classe A pour le risque le plus faible à la classe D pour le risque le plus élevé ;
- il élargit les produits devant faire l'objet d'une évaluation externe. En conséquence, environ 85 % des dispositifs de diagnostic *in vitro* (Classes B, C et D) devront faire l'objet d'une évaluation avant commercialisation et d'une surveillance par un organisme notifié contre 5 % aujourd'hui ;
- il accentue le processus de surveillance post marché (vigilance, étude post marché) ;
- il met en place des obligations pour les opérateurs économiques (fabricant, mandataire,

71 Directive 98/79/CE.

72 EU 746/2017.

importateur ou distributeur) visant à assurer une traçabilité complète de la chaîne entre le fabricant et le client final.

Cette évolution de la réglementation européenne est certainement nécessaire, car elle prend en compte l'insuffisance du marquage CE qui implique un suivi de procédures, mais ne constitue pas une indication de performances cliniques. Elle peut être un atout pour l'industrie française et européenne si elle s'accompagne d'une harmonisation des standards et de procédures de validation des tests par les administrations nationales s'appuyant sur ces standards partagés.

Encadré 4 :

Un besoin de soutenir la recherche translationnelle* en biologie

Une réflexion doit s'instaurer sur ce thème tant au niveau des opérations que de la gouvernance d'une telle priorité. La recherche translationnelle correspond à deux secteurs d'activité selon qu'il s'agit du passage de la recherche fondamentale à la recherche biologique clinique, ou du passage de la recherche biologique à la commercialisation (dont l'évaluation médico-économique). Pour développer ce secteur, très sous-dimensionné en France, pourraient être ainsi proposés dans ce cadre :

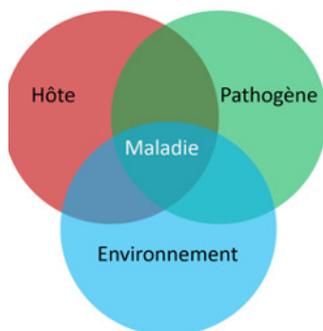
- des appels d'offres ciblées, intéressant DGOS et ANR, et éventuellement secteur privé, afin de s'assurer de la pertinence des projets et de la couverture du fondamental à la mise en œuvre, au moins au niveau de la preuve de concept ;
- l'établissement et la structuration de plateformes hospitalières dédiées, pluridisciplinaires, éventuellement sur mode public-privé, qui pourraient être construites à partir des DMU (départements médico-universitaires, centres d'investigation biomédicaux) ;
- le développement de la flexibilité des carrières entre chercheur, biologiste clinique, ingénierie et secteur privé, permettant le passage de l'un à l'autre et la création d'emplois d'ingénieurs dédiés aux activités de biologie translationnelle au niveau du secteur hospitalier ;
- la gouvernance par des comités de pilotage locaux régionaux pouvant demander l'appui des pôles de compétitivité ou des directions hospitalières. Un mode d'évaluation spécifique des programmes pourrait être fait par des commissions spécialisées associant les parties prenantes.

AXES D'INNOVATION DANS LE DOMAINE DES TESTS DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

L'innovation incrémentale ou plus disruptive va continuer à enrichir l'offre de produits et de service dans le domaine des tests. Parmi les tendances soutenues, on mentionnera ici :

- l'essor du séquençage, un champ où aucun industriel français ne se distingue vraiment à ce jour :
 - réduction des coûts sur les technologies matures de séquençage par synthèse avec la montée en puissance de sociétés (Genapsys, BGI, etc.) capables de déplacer, seules ou par consolidation, le quasi-monopole actuel d'Illumina,
 - nouvelles solutions de séquençage par nanopores (Oxford Nanopore, Quantapore, Stratos Genomics/Roche, etc.) ou par ligation (Nanostring, etc.),
 - nouvelles fonctionnalités : séquençage de cellules uniques, de protéines, « long reads » (lecture directe de séquences longues d'ADN, par contraste avec le séquençage par lecture de séquences courtes comme Illumina)(Bull et al. 2020) etc.,

- simplification et accélération des systèmes d'extraction, d'enrichissement et de préparation de bibliothèques (10xGenomics, Samplix, etc.),
- approches métagénomiques, précieuses pour nombre d'échantillons cliniquement pertinents, respiratoires ou fécaux par exemple,
- apparition de standards fiables rendant les résultats et permettant des approches quantitatives, notamment en métagénomique,
- bio-informatique et bases de données, permettant par exemple la prédiction du phénotype à partir du génome bactérien ou viral,
- pénétration des solutions de séquençage dans les laboratoires de ville ;
- poursuite des développements en biologie moléculaire, pour la plupart très largement engagés :
 - offre complète du monoplex⁷³ aux panels syndromiques⁷⁴, en passant par des niveaux intermédiaires pertinents sur le plan médico-économique (par exemple SARS et grippe),
 - réduction des temps de résultats sous 15 minutes,
 - consolidation de l'offre des plateformes à très haut débit pour les laboratoires centralisés et, dans le même temps, essor des solutions décentralisées ou « *Point of care* »,
- apports de la protéomique (Messner et al. 2020) et de la métabolomique (Mahmud & Garrett. 2020) qui présentent l'avantage d'une technologie de caractérisation générique, la spectrométrie de masse et toutes ses variantes. On peut ainsi doser par exemple une molécule particulière chez un patient (comme la vitamine D) ou détecter la présence de molécules signatures de processus biologiques ou d'objets biologiques plus complexes (par exemple l'identification de bactéries). La protéomique présente l'avantage d'être plus proches du phénotype de l'infection (les protéines ont été nécessairement exprimées à partir du matériel génétique de l'agent infectieux) que les techniques fondées sur les acides nucléiques. Les progrès continus des technologies de spectrométrie de masse (sensibilité, vitesse, couplage à la chromatographie) les rendent attractives,
- apport des technologies de la photonique (imagerie, microscopie, laser, spectroscopie) qui offrent des possibilités de caractérisation fine du vivant jusqu'à l'échelle de la bactérie, voire du virus ;



- prise en compte de la réponse de l'hôte et des facteurs environnementaux. Le concept de maladie infectieuse et de sa causalité a fait l'objet de nombreux débats, depuis les origines de la microbiologie (Evans, 1976 ; Berche, 2018). Un des modèles courants aujourd'hui envisage la maladie infectieuse comme la combinaison de facteurs liés à l'agent pathogène, à l'hôte et à son environnement (van Seventer, 2017). Les techniques de diagnostic *in vitro*, et l'épidémie au SARS-CoV-2 ne fait guère exception, reposent principalement sur la détection de l'agent pathogène et

73 C'est-à-dire détection d'une zone de l'ADN ou de l'ARN d'un agent infectieux visé.

74 C'est-à-dire détection simultanée de quelques dizaines de zones de l'ADN ou de l'ARN de différents agents infectieux visés.

négligent souvent le rôle de l'hôte⁷⁵ (génome, statut immunitaire, statut nutritionnel, autres maladies présentes, etc.) et de l'environnement (exposition au risque, hygiène, facteurs climatiques, etc.). La combinaison de ces données traitées par des techniques d'intelligence artificielle (moteurs de règles ou méthodes d'apprentissage) constituera une amélioration majeure du pouvoir du diagnostic ;

- apport des micro et nanotechnologies, pour le traitement et la caractérisation d'échantillons biologiques en particulier sous forme liquide.

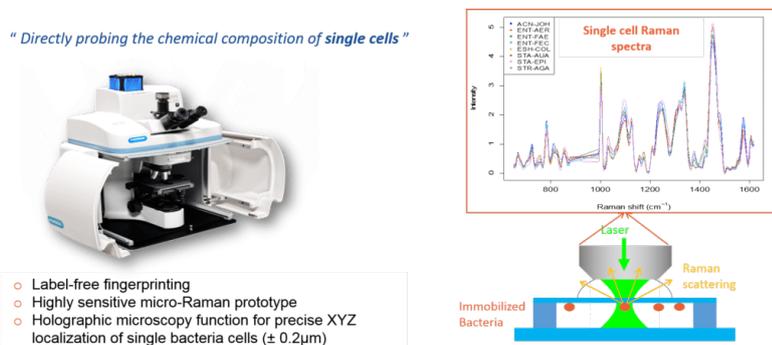


Figure 4.1 : Exemple de développement utilisant la photonique.

Caractérisation de bactéries pathogènes individuelles par spectroscopie Raman, sans marqueur. Travaux menés par l'Institut de Recherche Technologique Bioaster.

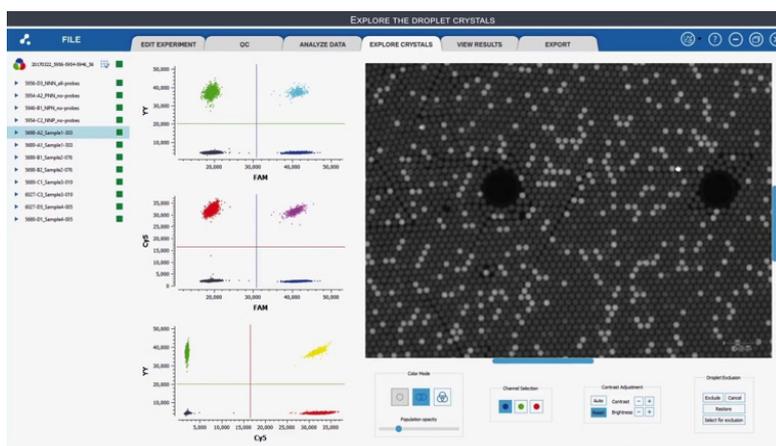


Figure 4.2 : Exemple de développement utilisant la microfluidique.

Système de PCR digitale (en gouttelettes) développé par la société Stilla créée en 2013 à l'École polytechnique. On voit à droite les microgouttelettes contenant chacune, avant amplification, un très petit nombre de molécule d'ADN (en général zéro ou une). Les microgouttelettes où il y aura eu amplification deviennent détectables par fluorescence (microgouttelettes claires sur la figure). Cette technique digitale donne accès à une quantification précise et à des applications comme la détection de mutants rares, la variabilité du nombre de copie (CNV), etc. Plus généralement, les technologies digitales de biologie moléculaire ouvrent la voie à la caractérisation de cellules uniques.

75 On mentionnera cependant à titre d'exemple des biomarqueurs comme la procalcitonine (PCT), un marqueur d'infections bactériennes sévères, ou la protéine C réactive (CRP), un marqueur d'inflammation aiguë.

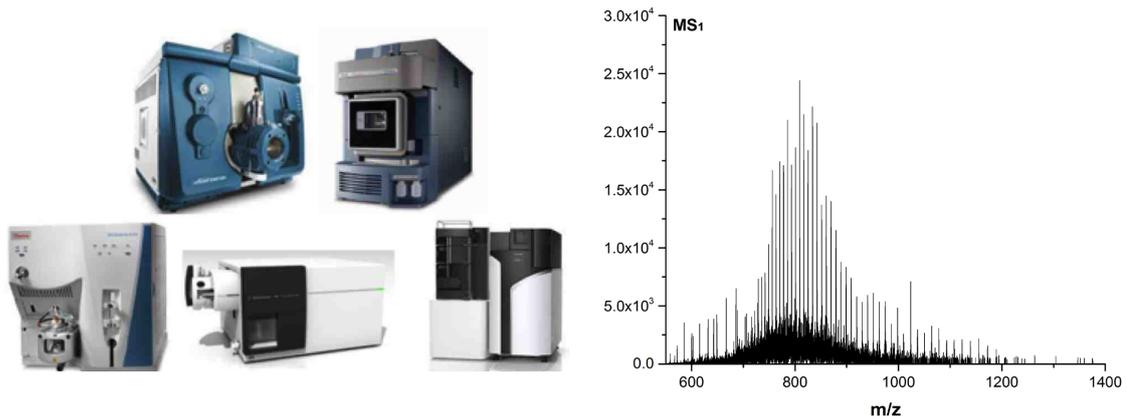


Figure 4.3 Exemples de développement en protéomique.

À gauche : exemples d'instruments dits « ESI-QqQ » (Électro-nébulisation et triple quadripôle), respectivement des sociétés SCIEX, Waters, Thermo Scientific, Agilent Technologies et Shimadzu. À droite : exemple de spectre de masse à haute résolution (données Thermo Scientific) acquis sur un échantillon bactérien (*Staphylococcus aureus*). Ce type de technologie permettrait la détection de résistance aux antibiotiques, une indication de la virulence des pathogènes, voire un antibiogramme.

L'OUTIL DE RECHERCHE FRANÇAIS FACE AUX DÉFIS DU L'INDUSTRIE DU DIAGNOSTIC *IN VITRO*

Une indispensable multidisciplinarité

Sur le plan technique, comme déjà évoqué ci-dessus, innover dans le domaine des tests *in vitro* demande la maîtrise simultanée :

- d'aspects médicaux, car un test de diagnostic n'a d'intérêt que pour répondre à un besoin médical non ou imparfaitement satisfait pour telle ou telle pathologie ;
- d'aspects biologiques, puisque l'on part des échantillons humains (ou animaux en médecine vétérinaire) dans lequel on s'intéresse à toute la complexité du vivant, microorganismes, protéines, métabolites, acides nucléiques, cellules, etc. et à leurs interactions mutuelles ;
- d'aspects technologiques très variés : fluide, chimie, photonique, électronique, informatique, matériaux, mécanique, robotique, pour n'en citer que quelques-uns ;
- d'aspects industriels, puisque un produit ne sera viable que s'il est fabricable à large échelle à un coût raisonnable, une problématique à considérer dès les phases amont de conception.

Outre ces points techniques, on a déjà mentionné dans ce chapitre les spécificités de ce marché, notamment sur les questions de réglementation, de remboursement, de barrières à l'entrée ou de temps d'obtention de la rentabilité. S'ajoute à cela la vaste question des usages. D'un côté, les pratiques médicales sont bien établies et difficiles à faire évoluer. Nombreux sont les exemples de nouvelles solutions de diagnostic qui, malgré de bonnes performances, une bonne différenciation et des efforts soutenus de marketing, ne trouvent pas leur public faute d'adoption par les professionnels de santé. D'un autre côté, les systèmes de santé se transforment, un terrain propice à l'innovation par les usages, soit une dimension supplémentaire dans la multidisciplinarité.

On comprend mieux alors les désillusions malheureusement fréquentes d'équipes académiques ou de start-up qui, malgré une réelle activité inventive, mais souvent limitée à des points techniques, voient leurs espoirs de valorisation s'évanouir une fois confrontés à la réalité du marché.

Des freins structurels et culturels à l'innovation

(ils ne sont bien sûr pas spécifiques du domaine de la recherche en tests diagnostics)

Comme dans beaucoup d'autres domaines, malgré la qualité individuelle des chercheurs et l'engagement de l'État, le monde de l'innovation français continue à faire face à des difficultés connues et profondes. Il est encore trop tôt pour voir si la loi de décembre 2020 de programmation sur la recherche et l'enseignement supérieur portera ses fruits, mais l'état des lieux annexé à ce texte législatif⁷⁶ est sans appel :

- risque de décrochage de la France en termes d'investissement ;
- accroissement de l'écart de la dépense nationale de R & D entre la France et les pays les plus ambitieux (Allemagne par exemple avec bientôt l'équivalent d'un point de PIB d'écart) ;
- faiblesse des rémunérations des chercheurs, en dégradation continue depuis 35 ans ;
- perte d'attractivité des carrières scientifiques ;
- relations entre les laboratoires publics et les entreprises insuffisantes ;
- enjeux du rapport des citoyens à la rationalité scientifique.



Figure 4.4 : Selon France Stratégie (2020), l'évolution de la politique industrielle par le soutien à l'innovation s'est opérée progressivement, par couches successives, résumées en trois principales périodes. Notons qu'un grand nombre d'éléments se sont rajoutés depuis comme BPI (reprenant le rôle de l'OSEO), les IRT, les Instituts Carnot, les IDEX, les SATT...

76 Rapport annexé de la Loi no 2020-1674 du 24 décembre 2020 de programmation de la recherche pour les années 2021 à 2030 et portant diverses dispositions relatives à la recherche et à l'enseignement supérieur, <https://www.legifrance.gouv.fr/dossierlegislatif/JORFDOLE000042137953/>

Une difficulté mentionnée par une grande partie des interlocuteurs de notre Groupe de travail est structurelle, avec un système d'aides à l'innovation construit historiquement par couches successives (voir figures suivantes) aboutissant à une grande complexité, décrite et analysée sans complaisance dans différents rapports (Berger, 2016 ; Pisani-Levy et al. 2016 ; Encaoua, 2017 ; Lewiner et al. 2018 ; Chameau, 2019). Celui de Suzanne Berger (2016), dont la lettre de mission de 2015 était signée Emmanuel Macron, porte un regard extérieur éclairant et relève trois points de consensus pour les acteurs du système d'innovation français, toujours largement validés aujourd'hui : soutien du CIR, trop grande complexité du système, besoin de stabilité⁷⁷.

Le système a néanmoins continué à évoluer ces dernières années avec une érosion du CIR et l'ajout de nouveaux dispositifs. Dans le seul domaine de l'intelligence artificielle pour la santé par exemple, sont apparus les nouveaux Instituts Interdisciplinaires d'intelligence artificielle (3IA), un *grand défi* porté par le SGPI sur intelligence artificielle et diagnostic ou encore un appel à projets portant sur l'intelligence artificielle pour une expérience améliorée du système de santé porté par BPI France et le nouveau *Health Data Hub*.

Quand cette complexité du système d'innovation s'ajoute à celle, également considérable⁷⁸ (Institut Montaigne, 2016), de nos institutions de santé, on comprend qu'une partie des entreprises, petites, voire grandes, peinent un peu à trouver leur chemin.

Une seconde difficulté est proprement culturelle. Disons-le sans détour, pour de nombreux chercheurs publics, pas tous heureusement, la recherche appliquée n'est pas noble, interagir avec l'industrie et générer, même potentiellement, du profit est blâmable. Ceux-là devraient méditer l'adage de Louis Pasteur :

« Non, mille fois non, il n'existe pas une catégorie de sciences auxquelles on puisse donner le nom de sciences appliquées. Il y a la science et les applications de la science, liées entre elles comme le fruit à l'arbre qui l'a porté »

Louis Pasteur (1871), extrait du Salut Public.

ou encore s'inspirer des points de la planète où recherche académique et création de valeur s'alimentent mutuellement et se retrouvent, indétrônables, en tête des classements internationaux : Cambridge et Oxford (GB), région de Boston, universités de Californie, etc.

Réduire ces difficultés culturelles n'est guère facile avec le facteur aggravant que l'évaluation des chercheurs repose quasi-uniquement sur des critères internes aux institutions, essentiellement

77 Par exemple, une conséquence non prévue de l'extension du CIR a été la diminution des collaborations entre startups et laboratoires publics : Il y a eu au démarrage de l'ANR un certain nombre de projets associant laboratoires publics et industriels, en particulier startups, sur de sujets de recherche exploratoire très pertinents de l'industrie. Au fil du temps, il y a eu beaucoup moins de tels projets pour des raisons variées : baisse de la dotation de l'ANR qui a alors réservé les crédits aux académiques, les comités d'évaluation adoptant la même attitude, l'apparition du CIR considéré comme prenant la relève. L'impact du CIR pour les collaborations n'est pas du tout équivalent à l'ANR, surtout pour le startups et PME : elles sont remboursées de 30 % pour leurs recherches en interne et de 60 % pour leurs recherches sous-traitées dans des laboratoires publics (prime doublée). Il est clair que cela ne compense pas du tout la disparition des subventions de l'ANR, de 50 % pour la startup et de 100 % aux laboratoires publics. La charge financière pour les startups ayant largement augmenté, les partenariats entre startups/PME et laboratoires ont fondu, alors qu'ils apportaient aux laboratoires des recherches sur des sujets pertinents, souvent pointus et la connaissance des problématiques des marchés et des entreprises.

78 Le projet stratégique 2017-2019 de la Direction Générale de la Santé comprend par exemple un glossaire de sigles avec plus d'une centaine d'entrées.

les publications et la continuité du déroulement de carrière (ce dernier point étant handicapant pour qui veut changer de domaine, pourtant un facteur essentiel de cross-fertilisation). Le manque de mobilité entre les deux mondes de la recherche publique et des entreprises est particulièrement marqué en France malgré les possibilités qui existent depuis longtemps (mise à disposition, en particulier au CNRS), aussi bien au sein des équipes de recherche que dans les instances dirigeantes des organisations respectives. Dans d'autres pays européens et dans les pays nord-américains, une bonne partie des enseignants et dirigeants des universités est passée par l'entreprise, au moins en y faisant un séjour sabbatique, sans impact négatif sur leur carrière, bien au contraire. L'intégration à haut niveau (professeur ou directeur de recherches 1^{ère} classe) dans des équipes académiques de profils issus de l'industrie est très rare en France, souvent pour des questions de rémunération ou de fléchages de postes, mais pas seulement, les commissions de spécialistes de la recherche publique ayant des difficultés à évaluer des chercheurs avec moins de publications que d'habitude, car on publie moins en moyenne dans l'industrie, mais on présente des brevets et des réalisations, de la conduite de projets, etc. À la décharge des commissions du service public, il est aussi tentant de promouvoir un collègue plutôt que d'embaucher un extérieur vu le peu de postes ouverts à la promotion dans la recherche publique. La solution est évidemment qu'il y ait beaucoup plus de sorties de chercheurs vers les entreprises (ou d'autres fonctions, par exemple la haute fonction publique) pour désembouteiller la démographie de la recherche publique. Tâche de longue haleine...

Les entreprises bien sûr ne sont pas exemptes de reproches. Beaucoup d'entre elles préfèrent embaucher pour les fonctions de R&D ou de management des ingénieurs et des techniciens, sans expérience vécue donc de la recherche, plutôt que de jeunes docteurs ou des chercheurs expérimentés. Ce système, à nouveau très français, est autoreproducteur puisque ces ingénieurs recruteront souvent à leur tour des profils similaires aux leurs, se privant d'une ouverture précieuse. Privées de compétences internes connaissant le monde de la recherche publique, face à la complexité pour monter des interactions avec les laboratoires publics, et avec une large méfiance face à un monde qu'ils connaissent mal (ceci sans doute moins fort en sciences de la santé que dans les autres disciplines), les entreprises françaises renoncent souvent à faire de la recherche avec les laboratoires publics, et les grands groupes disent (en privé) préférer s'adresser à l'étranger.

Ces difficultés culturelles sont sans doute à l'origine pour une grande part du constat de Suzanne Berger (Berger, 2016) : « *Les programmes de réformes de l'écosystème d'innovation des gouvernements de gauche et de droite de ces 15 dernières années ont été conçus dans le but de corriger une supposée incapacité de la communauté scientifique universitaire à tisser des liens avec les entreprises. L'objectif des réformes était de substituer les institutions universitaires dans la mise sur le marché de produits et services issus des avancées scientifiques réalisées par les laboratoires. Les efforts de réforme se sont donc essentiellement concentrés sur la création d'institutions de transfert de technologies. De nombreux organismes ont été créés. Peu ont été supprimés. Les SATT, les IRT, les ITE, les pôles de compétitivité, France Brevets, les instituts Carnot, les Chaires industrielles, le CEA Tech et d'autres agences sont des institutions fondées pour faire le pont entre les organismes de recherche publique et les entreprises — un pont que les institutions universitaires sont apparemment incapables de construire. À chaque réforme, de nouvelles institutions se sont emplies sur les anciennes... »... « Si on conçoit la recherche uni-*

versitaire, le transfert et les entreprises comme trois entités distinctes, on voit que les réformes institutionnelles relatives à l'innovation se sont jusqu'à présent principalement concentrées sur le développement de ces "transferts" ».

De la situation actuelle, la suggestion de Suzanne Berger (Berger, 2016) « serait de concentrer les réformes sur la création d'une interface plus large et plus dynamique entre la recherche et la formation universitaire, et les entreprises. Cela nécessitera de nouveaux efforts et des financements importants des universités ». (Figure 4,5)

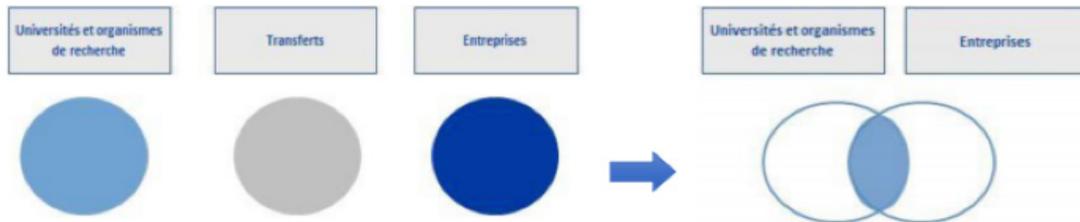


Figure 4.5 : Schéma de l'interface souhaitée entre la recherche et la formation universitaire, et les entreprises, par rapport à la situation présente.

(D'après Berger 2016).

La propriété intellectuelle est souvent un point de friction entre services chargés du transfert de technologies et entreprise. Rappelons que le souci des premiers est de préserver les intérêts de l'État, mais que ceci impacte directement la valorisation de la recherche publique. Ce problème n'est pas spécifique du test, et son analyse dépasse largement le cadre de ce rapport. Nous donnons cependant notre point de vue dans le complément « valorisation de la recherche publique : mise en œuvre ou retour sur investissement ? ». Peur de se faire piller, inexpérience des négociateurs, rigidité des approches financières et juridiques, recherche d'un retour sur investissement attendu par leur tutelle, méconnaissance du monde de l'entreprise n'aident pas à la conclusion d'accords équilibrés. Les Sociétés d'accélération du transfert de technologies (SATT), créées en 2010 dans le cadre du programme d'investissements d'avenir (PIA), sont à ce titre un exemple symptomatique. Conçues pour faciliter la valorisation de travaux académiques, elles ont pour la plupart⁷⁹, là où il aurait fallu acculturer davantage les mondes académiques et économiques, multiplié par deux les interfaces, rajouté de la distance, complexifié et ralenti les négociations. En plus, leurs personnels sont souvent dépourvus d'expérience en entreprise, alors que c'est une obligation pour leurs homologues étrangers.

Cette difficulté sur la propriété intellectuelle est un point majeur identifié dans le rapport Berger (2016). Dans certains cas, des investisseurs écartent le dossier en raison de clauses préétablies mais pénalisantes pour une start-up en levée de fonds ou d'exigences prématurées ou irréalistes sur le partage ultérieur de la valeur.

79 Certaines font heureusement exception, souvent en raison de l'expérience antérieure de leurs dirigeants.

Encadré 5

Comment améliorer l'interface entre recherche publique et entreprises

Il y a bien sûr un ensemble (non exhaustif) de propositions visant à créer cette interface entre universités et organismes, et entreprises : reconnaissance des activités de valorisation des chercheurs dans leurs évaluations (travaux de collaboration avec les entreprises, passages sabbatique en entreprise, etc.), un accueil réel et des visites guidées dans les laboratoires pour les industriels et à l'inverse ouverture des entreprises et de leurs laboratoires d'entreprise aux visites et stages d'élèves¹, étudiants (comparables à ceux effectués dans les grandes écoles), enseignants (il est toujours étonnant d'entendre des chercheurs confirmés affirmer avoir découvert que l'on fait beaucoup de science dans les entreprises après leur visite, ce qui bien sûr ouvre la porte aux collaborations futures), l'embauche de chercheurs dans l'entreprise et inversement, de chercheurs industriels dans la recherche publique, comme mentionné plus haut en s'attaquant aux facteurs limitants, la simplification des formalités des contrats de recherche, des dispositifs du type des conventions de thèse CIFRE pour les étudiants de master, la création d'espaces collaboratifs, de *maker spaces* et de *fab labs* pour stimuler les initiatives étudiantes, des cours entrepreneuriat, des compétitions pour les start-up technologiques, des services de mentorat et d'accompagnement pour les étudiants et les professeurs ayant des idées de start-up, une stratégie de développement des relations avec les alumni, etc. De telles initiatives existent déjà mais à des niveaux d'activité trop faibles pour être productives à l'échelle souhaitée.

1 Cela devrait commencer avec les stages de troisième. Comment s'étonner de la vision négative des jeunes de l'entreprise quand ils se sont heurtés à des difficultés insurmontables pour trouver un stage en entreprise.

Un autre élément assez culturel et français est la crainte exacerbée du conflit d'intérêt, malgré une réglementation française parmi les plus strictes en Europe. Il y a presque toujours confusion entre lien d'intérêt, à tout le moins signe de pertinence et compétence, qualités que n'auront pas toujours ceux qui n'ont aucun lien d'intérêt dans un domaine de recherche appliquée, et conflit d'intérêt, qui doit amener celui qui en a à se retirer de toute participation à conseil ou prise de décision dans le domaine avec une institution de l'État. Pour illustrer les dégâts de cette confusion, mentionnons que dans la loi sur l'innovation de 1999 sur la participation de chercheurs du public à la création d'entreprises, un passage en commission de déontologie était requis, engendrant ainsi des délais parfois rédhibitoires pour l'entreprise. Cette disposition n'a été supprimée qu'en 2019 dans la loi PACTE en la remplaçant par un avis de l'organisme. Dans nombre de commissions actuelles, on préférera encore écarter de véritables experts au motif qu'ils sont issus de l'industrie plutôt que de profiter de leur expérience et de gérer, comme cela se fait couramment dans d'autres pays, les conflits éventuels.

**COMPLÉMENT 6 — LISTE COMPLÉMENTAIRE ET NON EXHAUSTIVE DE FONDS
D'INVESTISSEMENT AYANT FINANCÉ DES SOCIÉTÉS DE TESTS DE DIAGNOSTIC *IN VITRO***

Investor Name	HQ Location	Country
Capricorn Partners	Leuven	Belgium
Radiometer Medical	Brønshøj	Denmark
Earlybird Venture Capital	Berlin	Germany
TVM Capital	Munich	Germany
Kernel Capital	Cork	Ireland
Seroba Life Sciences	Dublin	Ireland
Panakes Partners	Milano	Italy
Vesalius Biocapital Partners	Strassen	Luxembourg
Life Sciences Partners	Amsterdam	Netherlands
Thuja Capital Management	Utrecht	Netherlands
NLC	Amsterdam	Netherlands
NeoMed Management	Oslo	Norway
Beta, Sociedade de Capital de Risco	Porto	Portugal
Caixa Capital Risc	Barcelona	Spain
Ysios Capital	San Sebastián	Spain
CRB Inverbio	Madrid	Spain
Alta Life Sciences	Barcelona	Spain
HBM Healthcare Investments	Zug	Switzerland
HBM Partners	Zug	Switzerland
MTIP	Basel	Switzerland
Eight Roads	London	United Kingdom
MVM Partners	London	United Kingdom
Longwall Ventures	Oxford	United Kingdom
Bamburgh Capital	Manchester	United Kingdom
OrbiMed	New York	United States
SV Health Investors	Boston	United States
New Leaf Venture	New York	United States
Bay City Capital	San Francisco	United States
Omega Funds	Boston	United States

COMPLÉMENT 7 — VALORISATION DE LA RECHERCHE PUBLIQUE. MISE EN ŒUVRE OU RETOUR SUR INVESTISSEMENT ?

Un point qui revient dans tous les discours est la valorisation de la recherche publique/académique. L'État, et c'est normal, cherche à valoriser la recherche publique. C'est cependant un objectif à manier avec prudence, même si on ne peut qu'être d'accord : il faut tout d'abord garder dans la recherche publique un juste équilibre entre (i) recherche tirée par la curiosité, et (ii) recherche pour répondre à des défis/problèmes posés par un état de l'art insuffisant en technologies ou par la société. À partir de la recherche tirée par la curiosité, il peut y avoir des percées dans des applications, soit par développement des concepts grâce aux nouvelles connaissances, soit aussi par sérendipité. Pour la recherche visant à répondre à des défis/problèmes, il faut souvent développer de nouvelles connaissances scientifiques — on ne dira jamais assez que des questions technologiques peuvent être à la source de découvertes fondamentales, les exemples foisonnent — mais parfois aussi assembler des connaissances préexistantes de manière nouvelle ou originale. On voit souvent émerger l'innovation à partir de projets pluridisciplinaires pour lesquels les laboratoires publics ne sont pas toujours bien équipés, étant par nature organisés par disciplines, alors que ce type d'organisation est naturel chez les industriels, encore plus naturellement dans les start-up. Cette recherche en vue d'applications peut souvent mener, quand elle n'est pas adossée à des connaissances de l'état de l'art et des marchés, connaissances peu accessibles aux laboratoires publics, à des recherches inutiles soit parce que non pertinentes d'une application réelle, soit parce que de qualité insuffisante (la recherche d'applications servant souvent à justifier d'un faible contenu ou d'une faible qualité scientifique). Ce problème pourrait/devrait être résolu par les interfaces entre recherche publique et entreprises appelées dans le rapport.

Revenant à la demande de valorisation de la recherche publique, objet de nombreux rapports et audits, rappelons qu'il y a deux acceptions du concept : l'un, le plus simple à évaluer, est le retour sur investissement, mais c'est aussi le moins probable. Déjà, dans le rapport Guillaume sur le sujet⁸⁰ en janvier 2007, il est noté que la plupart des offices de valorisation aux États-Unis sont déficitaires. Le rapport Berger de 2016 précise : aux États-Unis, « Seuls 16 % des bureaux de *licensing* universitaires parviennent à s'autofinancer ». Chez les industriels, la situation est très différente car c'est l'ensemble du portefeuille qui rapporte, ce n'est pas un seul brevet. La vraie valeur de la propriété intellectuelle de la recherche publique, c'est l'ensemble des brevets qu'elle va prendre, qu'ils soient mis en valeur ou pas, car ils forment un système défensif global pour le pays. Ce n'est pas là un retour sur investissement direct. Il est illusoire, et contre-productif comme on va le voir, de rechercher le retour sur investissement.

80 <https://www.senat.fr/rap/r05-341/r05-3411.html>

La deuxième acception de la valorisation, c'est la mise en valeur : il s'agit de rechercher le plus possible que soient exploités dans l'industrie ou autres parties prenantes, si possible françaises, les résultats, connaissances, savoir-faire, brevets, chercheurs formés etc. Le rapport Guillaume exprimait de façon forte que là était le principal gisement de « valorisation » de la recherche publique. Pourtant, la recherche du retour sur investissement se met le plus souvent en travers de cet objectif : les organismes de valorisation ont comme objectif le retour, et cela prime sur toute mise en valeur. Cherchant à maximiser le retour, et c'est l'objectif qu'on leur a donné, ils mettent des clauses draconiennes dans les contrats collaboratifs, ce qui amène les grands industriels qui en ont les moyens à faire faire leurs recherches dans des universités étrangères. Quant aux start-up, elles sont coincées dans ce système. Un exemple : les clauses comprendront souvent une propriété partagée des brevets, ce qui diminuera considérablement la valeur des start-up au vu des investisseurs.

Il est à remarquer que cette analyse est reprise 19 ans après dans le rapport Berger (2016) : « *Même si les expériences américaines et britanniques prouvent le contraire, beaucoup de personnes impliquées dans l'élaboration de la politique publique d'innovation en France continuent de croire que l'impact des universités sur l'économie se mesure aux bénéfices qu'elles peuvent tirer de l'octroi de licences pour des brevets et à leur capacité à obtenir une rentabilité rapide (10 ans). En fait, on ne trouve cette rapidité de résultat nulle part au monde. Ces croyances, implicites ou explicites, ont joué un rôle majeur dans la conception des nouvelles institutions (SATT, IRT/ITE, instituts Carnot, France Brevets) censées remplacer les efforts insuffisants des universités. Plusieurs personnes interrogées au cours de cette mission ont expliqué comment ces croyances ont gagné en crédibilité à la suite d'une seule grande découverte française : le Taxotère et la Navelbine, des agents chimiothérapeutiques utilisés principalement contre le cancer du sein métastatique, ont été développés dans le laboratoire de Pierre Potier (membre de l'Académie nationale de pharmacie, de l'Académie des sciences, de l'Académie des technologies et de l'Academia Europea) de l'Institut de chimie des substances naturelles à Gif-sur-Yvette dans les années 1980. En 2004, ils ont représenté 1,7 milliards d'euros de chiffre d'affaires pour Aventis-Synthélabo (désormais Sanofi Aventis), et environ 90 % des redevances de brevets du Centre national de la recherche scientifique (CNRS). Pour beaucoup, le Taxotère était la preuve que d'immenses trésors étaient oubliés dans les laboratoires et qu'ils pourraient être commercialisés — si seulement les chercheurs s'activaient, comme Pierre Potier l'avait fait, après avoir affronté et surmonté de nombreux obstacles bureaucratiques. Le fait est que, comme le suggèrent les résultats du licensing technologique aux États-Unis, ces grandes découvertes ne sont que de rares coups de chance.* »

LE FUTUR DU TEST, INSÉPARABLE D'UN PLAN PANDÉMIE CLAIR ET EFFICACE

Pourquoi un chapitre sur la stratégie de test et le plan pandémie dans un rapport destiné au développement de l'industrie du test en France ? Les chapitres précédents l'ont montré, les tests utilisés depuis le début de la pandémie Covid 19 sont tous basés sur des technologies standard dans les laboratoires d'analyses. Une fois la séquence de l'ARN du virus SARS-CoV-2 connue, le développement des tests RT-PCR, sérologiques ou antigéniques, leur mise en œuvre, les volumes à produire de chacune des classes et leur réalisation, dépendent avant tout du choix de la stratégie de contrôle, voire d'éradication de la pandémie préparée et suivie par les autorités en charge.

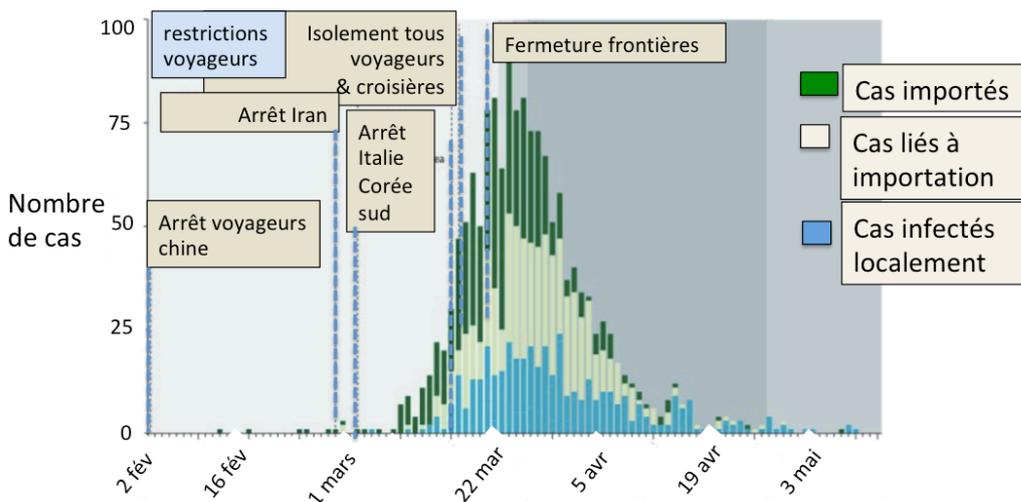


Figure 5.1: Évolution du nombre de cas en Nouvelle-Zélande avec une stratégie *zéro Covid*.

D'après (jefferies et al., 2020).

L'efficacité des Interventions non pharmaceutiques (INP*, *non pharmaceutical interventions*, NPI), c'est-à-dire hors traitements et vaccins, rendues possible par de l'utilisation des tests, a été clairement démontrée dans les pays qui ont contrôlé, voire stoppé la pandémie avant l'arrivée des vaccins en mettant en œuvre des stratégies de type « *zéro Covid* » (Chine, Taiwan, Corée du Sud, Vietnam, Nouvelle-Zélande [figure 5.1]...) ⁸¹. Ces pays ont démarré leur action par des

⁸¹ Il faut noter l'émergence récente, mai 2021, à relative faible prévalence cependant, de la Covid dans des pays jusqu'alors *zéro Covid*, Thaïlande et Taiwan, due à l'importation de cas dans un contexte de relâchement et/ou transgression

mesures de confinement très strictes, y compris la fermeture des frontières, afin de faire largement baisser la prévalence dans la population. Une fois l'infection étant ramenée à un niveau contrôlable, une politique systématique de tests des cas syndromiques et des cas contacts a été menée afin de contrôler les *clusters* et stopper les chaînes de contamination, avec une panoplie d'INP. On commence à bien connaître le rôle relatif des INP et la manière de les décliner au cours de la pandémie (Haug et al., 2020 ; Summers et al., 2020 ; Carbone et al., 2021) (figure 5.2). Nous avons décrit succinctement dans le Complément 2 comment conduire une stratégie **zéro Covid**.

La France n'a pas pu suivre cette option stratégique pour un ensemble de raisons détaillées dans les chapitres précédents. La conduite de la politique de tests Covid et de leur exploitation s'est heurtée à plusieurs écueils, certains ont été rapidement mis en évidence⁸², d'autres l'ont été seulement plus récemment comme la sous-détection des cas y compris symptomatiques après le premier confinement en mai-juin 2020, avec seulement 31 % des cas symptomatiques consultant un médecin (Pullano et al., 2021). Il faudra d'autres analyses approfondies pour mieux comprendre les handicaps dont a souffert l'action publique et les limites de l'efficacité des INP en France ; ceci est indispensable pour être prêts à conduire des politiques efficaces lors des prochaines pandémies. Parmi les sources des problèmes, il y a le fait que le test fonctionne à partir de deux écosystèmes distincts :

- 1/ le domaine industriel des entreprises du DIV (diagnostic *in vitro*), leurs prestataires et sous-traitants, et leurs clients, surtout les laboratoires d'analyses médicales ;
- 2/ le domaine de la prise en charge et du système de santé par les professionnels et agences de santé. La complexité de la chaîne industrielle et médicale en charge de la réalisation des analyses biologiques a certainement été un obstacle à la mise en place, hors pandémie, d'une capacité de tests à même de juguler la diffusion du virus au démarrage de l'épidémie puis à consolider les acquis du premier confinement. On peut particulièrement noter la friabilité des règles définissant le confinement individuel suite à un test positif du patient lui-même et/ou les cas contacts, et les moyens de contrôler ce confinement. Même les voyageurs testés négatifs à leur arrivée du Brésil alors iten pleine pandémie (avril 2021), n'ont été soumis qu'à un confinement leur donnant autorisation de sortie de deux heures par jour!

Les INP sont très nombreuses. Haug et al. (Haug 2020) en ont étudié 46, et ont évalué leur impact en termes de variation du coefficient de reproduction R induit par chaque INP (Figure 5.2). Il serait intéressant d'étudier pour chaque pays l'impact de chaque INP afin de pouvoir adapter, dans le cas d'une future épidémie, les mesures au contexte social, économique, politique, etc. Au cas où une action commune au niveau européen serait recherchée (ce qui serait logique), c'est à l'échelle de l'Europe qu'une telle évaluation devra être menée.

des règles de distanciation et quarantaine (par exemple malheureusement diminuée de cinq à trois jours pour les pilotes revenant de l'étranger à Taiwan). Le zéro Covid nécessite constance dans la conduite du contrôle de la pandémie.

82 <https://www.franceculture.fr/societe/Covid-19-700-000-tests-par-semaine-un-objectif-trop-ambitieux>.

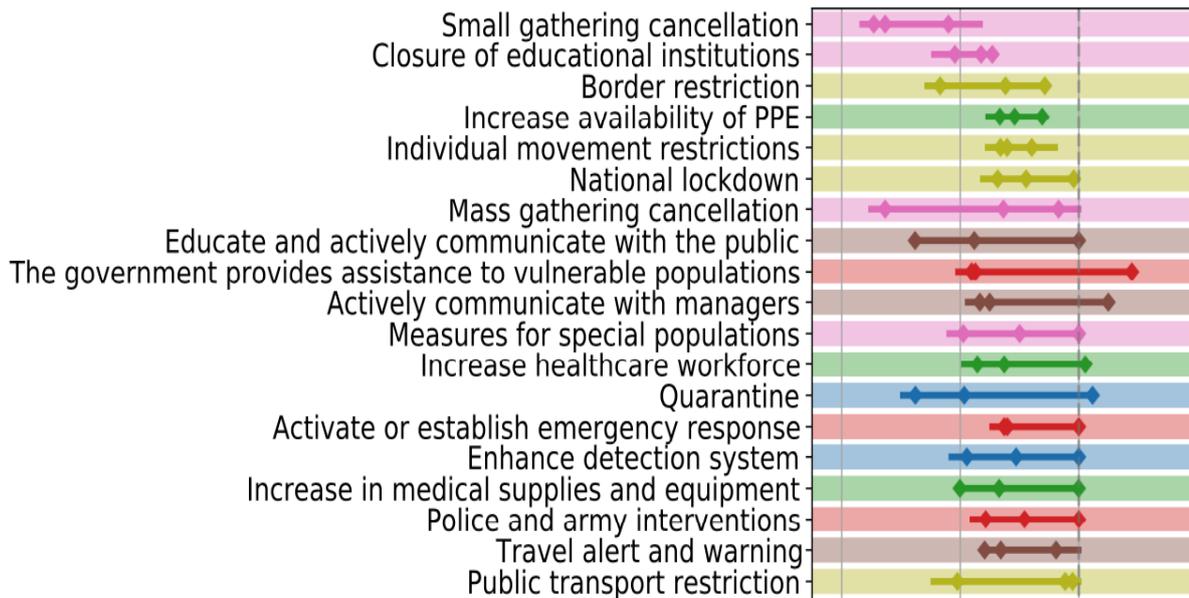


Figure 5.2 : Impact des 8 interventions non pharmaceutiques les plus efficaces parmi 46 dans 79 pays,

exprimé en changement du coefficient de reproduction R du virus, d'après (Haug et al., 2020).

STRATÉGIE ZÉRO COVID-19 VS STRATÉGIE « DÉMOCRATIQUE »

L'évolution de l'épidémie dans chaque pays s'est révélée variable du fait d'INP plus ou moins contraignantes, allant de l'isolement total et systématique du « **zéro Covid** », à des mesures légères laissant la circulation virale se développer pour essayer d'obtenir un bon niveau d'immunité collective. Le niveau de mortalité induit par le SARS-CoV-2 s'est révélé variable selon les politiques mises en place. S'il est une leçon de la pandémie, c'est que les stratégies gagnantes sont celles qui ont su intégrer les tests avec les INP de manière coordonnée, en stoppant, puis diminuant, enfin en contrôlant la propagation du virus.

On lit parfois qu'elles n'ont pu être appliquées que dans des zones géographiques particulières, par exemple pour des îles ou continents entourés d'océans (Nouvelle Zélande, Australie) ou des régimes autoritaires (Chine, Vietnam, Thaïlande...). C'est oublier le contre-exemple de la Corée du Sud. Il semble plutôt que c'est le degré de préparation de ces sociétés, exposées à des épidémies précédentes du même type (SERS, SARS...) et en ayant tiré les leçons, qui est déterminant.

L'autre reproche fait à la stratégie **zéro Covid-19** est sa supposée inapplicabilité aux sociétés occidentales démocratiques.

Nous pensons que ce point de vue ne pourra plus être retenu quand on fera le bilan de la pandémie de Covid-19 en fonction des politiques suivies : d'un côté des conditions très strictes de confinement pour arrêter la propagation, puis une conduite rigoureuse du contrôle des résurgences et le suivi des clusters et chaînes de propagation par une politique de tests systématique et de mise à l'isolement des cas contacts (supposant une application généralisée de suivi du type

StopCovid⁸³), avec des reconfinements stricts localisés dans l'espace et le temps. Le « *group testing* » (tests groupés) devient alors possible facilitant la mise en œuvre des *testing* généralisés. L'alternative est la stratégie menée par les pays démocratiques, celle des alternances de confinements et de relâche, avec des contraintes et un coût économique majeurs, des populations (jeunes) et des secteurs (éducation, culture, loisirs) mis à l'arrêt pendant plus d'une année, qui ne peut imaginer la sortie de la crise que dans la vaccination de l'ensemble de la population mondiale.

La mise en balance des pour et des contre des deux approches fera clairement apparaître que le coût social et économique, voire démocratique (par exemple augmentation de la pauvreté ou du décrochage social) de la seconde approche est bien plus élevé : au début de cette seconde année de l'épidémie, la Chine affiche 6 % de croissance prévue en 2021, après une croissance de 2,3 % en 2020. Une étude récente (Oliu-Barton 2021) compare les deux approches sur trois critères: le taux de décès dus à la Covid, la variation du PIB, la rigueur des restrictions (fermetures des commerces, des lieux culturels, restriction de la liberté de circulation, interdiction des rassemblements, instauration de couvre-feu, etc.). Les avantages de la stratégie *zéro Covid* sont clairs (figure 5.3) : le nombre de décès moindre, le maintien d'un PIB supérieur, une rigueur moindre des restrictions (sauf au tout début de la pandémie, figure 5.3). La mortalité est environ 25 fois plus faible, la perte de PIB est continûment plus faible et les pays *zéro Covid* ont retrouvé leur PIB à la fin 2020, et, de manière surprenante, la rigueur des restrictions n'est supérieure que pendant les quelques premières semaines, et est ensuite toujours inférieure. Notons qu'il manque encore à l'analyse comparée d'autres critères très importants comme la composante sociale : augmentation de la pauvreté, entrée dans le chômage, décrochage social ou scolaire, dégâts psychiques, inégalités de traitement ("commerces non-essentiels", spectacles, sports), etc. pour lesquels la stratégie *zéro Covid* fait aussi beaucoup moins de dégâts.

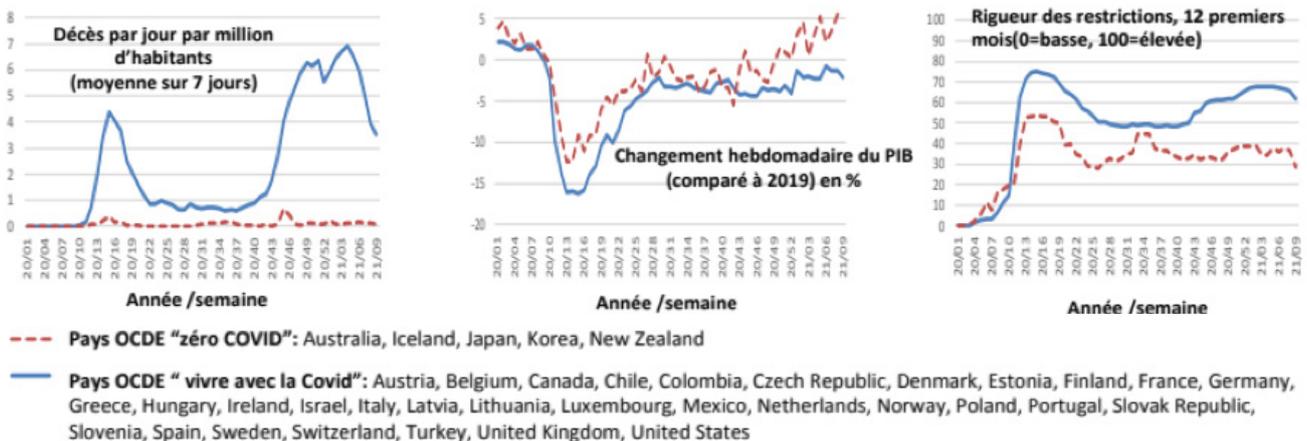


Figure 5.3: Impacts comparés des stratégies de "zero Covid" et "vivre avec la Covid"

suivant les trois critères de taux de décès, changement de PIB, rigueur des restrictions depuis début 2020 jusqu'au début mars 2021. [figures Oliu-Barton].

83 <https://www.economie.gouv.fr/appli-stop-covid-disponible>.

Pour rendre l'approche « **zéro Covid** » acceptable, voire souhaitée, par la société des pays démocratiques, dont la France, il faut d'une part expliquer ce qui s'est passé dans les deux cas et en faire le bilan, dans une analyse documentée et diffusée le plus largement possible et d'autre part rendre cette approche crédible dans nos sociétés, c'est à dire qu'on est capable de la mener à bien. C'est un des rôles majeurs du plan pandémie, qui devra être largement communiqué à la fois sur les éléments de son contenu et les raisons qui lui feraient choisir une approche « **zéro Covid** », en montrant aussi que cette approche est techniquement possible. La proclamation de la lutte contre les maladies infectieuses comme grande cause nationale, comme l'avait appelé de ses vœux le rapport de l'Académie des sciences sur la maîtrise des maladies infectieuses en 2006 légitimerait cette approche, et justifierait de lui allouer les moyens humains et financiers nécessaires, dans la durée.

Un tel plan pandémie visant au « **zéro Covid** » devra bien sûr définir les besoins d'approvisionnement des tests diagnostiques, et donc la capacité industrielle correspondante.

Mentionnons ici les limites de notre description du contenu d'un plan pandémie : un plan pandémie est le cadre stratégique qui est censé préparer et mobiliser toutes les parties prenantes en cas de pandémie. Il n'est évidemment pas question dans ce document de donner les détails de son contenu qui est à définir par les parties prenantes, sur le long terme, et de la structure en charge de sa mise en œuvre. Un tel travail doit être réalisé à froid. Ici, à chaud, il nous semble utile de seulement décliner quelques éléments qui devraient être pris en compte dans un futur plan pandémie, son organisation et l'a structure qui aura la charge de son animation.

Encadré 6

Rappels sur le dernier plan pandémie français (2011)

La préparation active au risque pandémique grippal avait été engagée en France entre 2005 et 2009 lors de la menace de pandémie de grippe aviaire, avec un pilotage de l'État dont les principaux responsables étaient le directeur général de la santé et le délégué interministériel à la lutte contre la grippe aviaire, fonction rattachée directement au Premier ministre. Il y avait un rôle également très important alloué au Secrétariat général de la défense nationale – qui ne s'appelait pas alors Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale, SGDSN – organisme placé auprès du Premier ministre, chargé de toute la conception des plans en matière de défense, dans les domaines du terrorisme, de la cybercriminalité, et bien sûr du militaire. Tous les ministères étaient concernés. Le rôle du directeur général de la santé et du SGDSN était de susciter et de suivre l'action des ministères concernés, le ministère de la santé bien sûr, mais aussi les ministères de l'économie et des finances (cf. audition N° 8). Cependant, il est à noter que le rôle du SGDSN ne peut être que celui d'un lanceur d'alerte, sa fonction principale étant de prévoir les crises de toutes nature, pas de conduire les politiques de nature à les prévenir et les contrôler.

Les actions conduites durant cette phase de préparation ont été : la création de l'Eprus – Établissement pour la préparation et la réponse aux urgences sanitaires – en 2006, sous tutelle du ministère de la santé, avec un rôle important également du ministère de l'intérieur, avec comme missions la constitution de stocks de produits de santé, de traitements antiviraux, de masques en grande quantité ; la préparation de seringues, la constitution et la mise en place de plans de continuité d'activité dans le secteur public et le secteur privé . La préparation des exercices pandémie en 2005, 2007, 2008, 2009, ont permis de conduire des adaptations du plan pandémie grippale qui était porté et mis à jour régulièrement par le Secrétaire général de la défense nationale. L'évaluation du plan pandémie français a été faite à un double niveau : d'une part au niveau national, à travers le rôle de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, mais aussi au niveau européen, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC¹) et la *London School of Tropical Medicine and Hygiene*² ayant répondu à un appel d'offres pour évaluer différents plans de préparation mis en place dans les pays européens et un exercice européen de simulation du risque pandémique ayant été mis en place en novembre 2008. La préparation de la production de vaccins pandémiques, débutée en 2005, avait permis le développement de vaccins adjuvantés qui ont été disponibles au moment où la vague de l'épidémie de H1N1 est survenue en novembre 2009.

Le virus H1N1 pandémique est apparu en avril 2009, sa gravité s'est révélée heureusement moindre que redouté. Des critiques vives avaient alors été faites à l'encontre de la gestion et de la préparation de cette gestion, en 2010, dans le cadre de différentes commissions d'enquête, Assemblée nationale, Sénat, Cour des comptes. Du coup, la fonction de délégué interministériel à la lutte contre la préparation au risque pandémique a été supprimée et le dernier exercice pandémique a eu lieu en 2013. Les stocks se sont périmés – en partant d'un état de 1,7 milliard de masques en 2010 – il y a eu pénurie de masques en janvier et février 2020. Il n'y a plus eu depuis de mise à jour du plan pandémique. Le Gouvernement a dû découvrir début 2020 le plan pandémie grippale de 2011, dans un contexte bien plus grave, qu'il a fallu appliquer tant bien que mal – parfois plus mal que bien – dès le début de la pandémie.

Dans l'intervalle, de nouveaux virus candidats potentiels à des pandémies mondialisées faisaient leur apparition : en particulier MERS coronavirus en 2013 ; Ebola en 2014 en Afrique de l'Ouest ; et bien sûr Zika, dont les risques épidémiques n'ont pas été appréciés à leur juste valeur.

On doit toutefois constater que dans les documents des plans pandémie de 2009 et 2011, la doctrine* d'utilisation du test de dépistage n'est pas encore fixée. On a ainsi considéré au début de cette pandémie que les tests devaient être effectués par « *les laboratoires hospitaliers spécialisés en virologie moléculaire appliquée aux virus influenzae et de niveau de sécurité 3 coordonnés par les CNR ou les laboratoires d'analyses de diagnostic virologique des établissements de santé* ». Le rôle des laboratoires de ville et la nécessité de leur coordination ne sont apparus qu'au cours de l'épidémie de SARS-COV-2 actuelle.

1 https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ecdc_fr

2 <https://www.lshtm.ac.uk>

LE RISQUE PANDÉMIQUE FUTUR

Parmi les risques de nouvelles pandémies, en plus de l'apparition de nouvelles espèces infectieuses virales du type Covid, il faut s'attendre à la possibilité d'épidémies par des infections bactériennes résultant du développement d'antibiorésistances d'agents infectieux existants. Leur maîtrise passera par l'utilisation massive de tests capables de détecter ces antibiorésistances toujours dues à des modifications génétiques pour administrer les nouveaux antibiotiques à bon escient. Le cas des antibiorésistances dans le développement de la tuberculose dans certains pays du globe en est un bon exemple..

Comme on l'a dit plus haut, les épidémies récentes nouvelles, H1N1, SRAS, Zika, Ebola...sont nombreuses, il y en aura d'autres, et la mise au point et la distribution à grande échelle de tests diagnostiques appropriés précéderont celles des traitements ou les vaccins. Le besoin dans un monde globalisé est universel et l'industrie doit être capable de fournir rapidement des tests diagnostique pour identifier les malades potentiels et éviter la propagation de l'infection. Cela suppose le bon fonctionnement d'une longue chaîne qui englobe l'identification moléculaire et génétique du pathogène, le développement des tests diagnostique, le développement de la production d'antigènes/anticorps pour les tests sérologiques, l'accès aux réactifs, etc. ainsi qu'une capacité de validation rapide des tests et de mise en place d'une politique de test efficace et crédible.

Encadré 7

La surveillance

Un préalable incontournable est celui du réseau de surveillance : des réseaux de surveillance internationaux tels que celui des virus grippaux sont nécessaires pour un certain nombre de pathogènes à l'origine de zoonoses et responsables d'infections humaines. Ces réseaux doivent être actifs non seulement en cours d'épidémies locales, mais ils doivent collaborer étroitement en cas de pandémie mondiale. Dans le contexte des virus SARS-CoV2, le réseau Gisaïd joue un rôle particulièrement important dans la collecte et la surveillance de la circulation des variants viraux dans les différentes régions du monde. La participation de la France dans cette collaboration internationale doit permettre d'anticiper les besoins en tests et en vaccins adaptés aux virus émergents. Nous avons déjà mentionné au chapitre I sur les tests l'objectif de création de grandes bases de données comme l'Observatoire immunologique mondial et les développements associés en immunologie des systèmes, en thérapeutique et en conception de vaccins (Mina et al., 2020), ainsi que l'outil VirScan qui permet de détecter les anticorps dans le sang des personnes affectées par des infections actives et passées afin d'en savoir plus sur la façon dont le virus affecte le système immunitaire et sur l'épidémiologie de la maladie¹. Le Groupe de travail recommande que la France rejoigne/soutienne sans réserve de telles initiatives visant à caractériser les très nombreux virus et microorganismes responsables des maladies dont on voit aujourd'hui l'impact grandissant.

1 <https://hms.harvard.edu/news/learning-recovered>

COMPOSANTS D'UNE STRATÉGIE PANDÉMIE

Un plan pandémie doit préparer la planification des différents éléments de surveillance des infections émergentes et de lutte contre la propagation de l'infection ; il organise des exercices, évalue les plans d'action, suit les stocks, s'assure des capacités de réaction, y compris de l'industrie et du système de santé.

- Il doit sélectionner les tests critiques, sans doute ceux qui ont trait à l'identification des agents infectieux dangereux, La question de la criticité se pose sous l'angle scientifique et médical, mais aussi sous l'angle industriel, et dans ce cas en termes de capacités de production, en tenant compte de l'évolution des marchés, des politiques d'achats, etc.
- Il doit prévoir la constitution de stocks de précaution. On ne peut pas tout stocker, mais il y a certainement des produits pour lesquels il faut, et on doit pouvoir stocker. C'était le rôle de Santé publique France, qui avait repris les responsabilités de l'Eprus. Le stockage de matières premières est sans doute plus simple et beaucoup moins coûteux que celui des tests, ne serait-ce que pour la longévité du stockage ;
- un troisième objectif est celui d'une souveraineté sanitaire française ou européenne en activant un certain nombre de leviers : un premier levier très important est celui de l'achat public avec, en plus, la revue des règles de quantités et de fixation des prix et la façon par laquelle les hôpitaux et les laboratoires achètent ces dispositifs. Un deuxième levier possible se situe dans l'accompagnement du développement de la filière, discuté au chapitre précédant, et de relocalisation. Le plan pandémie devrait suivre comment les politiques volontaristes qui se mettront en place aboutiront bien aux effets recherchés, en jouant le rôle de lanceur d'alerte auprès des pouvoirs publics sur les insuffisances des actions. Un troisième levier est, comme pour l'énergie ou la défense, des achats ou options de capacité : on paie des industriels pour entretenir une capacité de production activable ou redéployable en cas de crise (ou on s'assure de leur présence, exemple des fournisseurs d'équipements auto ayant produit des respirateurs au début de la pandémie de Covid).
- Il y a bien sûr à mettre en place une gouvernance d'ensemble d'une politique communautaire au niveau européen pour qu'il y ait une souveraineté européenne articulée du point de vue interministériel et cohérente. Cela n'exclut pas une politique complémentaire française de souveraineté.

Encadré 8

La gouvernance

Un plan pandémie ressemble, toutes proportions gardées, à la planification de la défense. « C'est beaucoup trop cher en temps de paix, mais... ». La défense a une organisation pour traiter du temps de paix et préparer aux conflits, c'est la DGA (direction générale pour l'armement). Celle-ci gère, comme pour un plan pandémie, la prospective, la R&D par contractualisation, les stocks et les capacités de production par une politique de commandes pluriannuelles, le financement des approvisionnements, le financement de la préparation, les formations de personnels, avec en complément les armées en charge des personnels de terrain, et faisant des exercices de grande ampleur à intervalle réguliers. Pour fixer la stratégie, la défense se dote de livres blancs sur la défense et la sécurité nationale qui sont remis à jour périodiquement.

On voit là ce qui manquait dès le départ à l'Eprus (établissement pour la préparation et la réponse aux urgences sanitaires), les moyens et la durée. Plus encore, cela s'est amplifié avec la fusion dans Santé publique France avec l'Inpes, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé et l'InVS, Institut national de veille sanitaire : les crédits ont largement fondu, et dans un grand ensemble, il est naturel, inéluctable, que la planification et l'investissement à long terme passent après les besoins à court terme, en particulier quand on court continûment après la résolution de crises. De plus, les responsabilités sont diluées, la prise de décision passe par des cheminements complexes dans l'administration... Cela est bien résumé par une interview du sénateur Delattre en 2020 [<https://www.publicsenat.fr/article/politique/un-rapport-du-senat-denonceait-des-2015-la-diminution-des-stocks-de-masques-181721>] : « ... on renonce alors à un outil efficace face à l'urgence sanitaire qui permet d'agir à tout moment, d'être opérationnel et d'anticiper. L'Eprus était une administration de mission, une force de frappe disponible 24 heures sur 24. C'était une petite unité, le bras armé de l'urgence, avec un réseau de volontaires disponibles rapidement, capable de mobiliser en 48 heures 1 500 professionnels : brancardiers, chirurgiens, médecins, infirmiers. L'équipe comptait aussi des militaires dans ses rangs... Une structure souple, solide qui fonctionnait en système commando, très efficace en termes de logistique, pour assurer la distribution. À la place, l'État a décidé de transférer la gestion du stock de masques de protection FFP2 aux établissements de santé... »

À ce stade, la structure juridique et administrative à donner à l'organisme chargé de la définition, de la mise en œuvre, du suivi du plan pandémie n'est pas évidente : établissement public, direction de ministère, mission interministérielle, mais dans la complexité du système administratif français, il faut que l'organisme en charge du plan pandémie ait une autonomie qui la protège du court termisme, qu'il soit doté des moyens financiers et humains nécessaires pour assurer les différentes tâches, ce qui suppose un rattachement à un niveau élevé du gouvernement.

À partir d'une dotation initiale liée au H5N1 aviaire, puis d'un nouvel élan pour la grippe H1N1, le budget a drastiquement diminué. Dans Santé publique France, le budget 2020 initial était de 195 M€, dont 31 M€ d'interventions et 4 M€ d'investissements pour toutes ses activités. Ces montants sont à comparer avec les 2,78 milliards d'€ dépensés au 30 juin 2020 pour acquérir en urgence 3,8 milliards de masques.

Deux leçons : (1) : dans le fonctionnement administratif, voire bureaucratique des ministères/ agences de l'État, les priorités ne peuvent que se perdre dans l'enchevêtrement des urgences à court terme. Cela est encore plus vrai dans les instances décentralisées : confier aux hôpitaux la responsabilité de leurs stocks de masques, en période de disette financière, ne pouvait que conduire à ce que les achats stratégiques de masques passent aux oubliettes ; (2) bien évidemment, les masques auraient coûté beaucoup moins cher si provisionnés au fil de l'eau en dehors de la pandémie, sans compter le coût médical et social de la pénurie.

Ce douloureux épisode montre le problème de la gouvernance du plan pandémie, qui doit être doté de pérennité et donc ne pas être soumis aux évolutions politiques et administratives, de moyens à la hauteur de la tâche, de procédures d'interventions qui ne souffrent pas des lourdeurs habituelles,

QUEL CONTENU DU PLAN PANDÉMIE POUR LE TEST

Le plan doit, bien sûr, définir les besoins techniques futurs en fonction de l'apparition de nouvelles maladies infectieuses, suivre voire anticiper les nouvelles connaissances en infectiologie, épidémiologie, tests, etc., définir les stratégies futures de test, la doctrine d'emploi des tests dans le cadre du contrôle de la pandémie, le dimensionnement des moyens...

La collaboration entre recherche industrielle et recherche académique sera fondamentale pour le futur : c'est le mix entre la science et la technologie qui permet de développer des tests dans de nouveaux domaines, ou des nouveaux concepts de tests. Le plan pandémie pourrait définir des axes prioritaires et inciter à les financer.

Enfin, il devra renforcer les relations entre le corps médical et l'industrie pour permettre d'approfondir à l'avance les besoins médicaux et leurs évolutions.

Encadré 9

Audition de Didier Houssin, membre de l'Académie nationale de médecine, ancien directeur général de la santé

« Un point central: le plan pandémie: qui s'en occupe ? Comment le rendre insensible aux changements de gouvernements ou d'organisations de l'État? Il ne faudrait pas que l'attention portée au risque terroriste ou au changement climatique ne fasse perdre l'urgence du risque pandémique. On peut penser à deux solutions. Tout d'abord, faire de la lutte contre les maladies infectieuses une grande cause nationale, comme cela avait été recommandé par l'Académie des sciences dans son rapport sur les maladies infectieuses de 2006. Cela pourrait être renforcé par l'inscription dans la loi de la nécessité pour le gouvernement de fournir à échéances fixes un nouveau plan pandémie.

« Pour éviter les dérives, il serait utile d'inscrire que le suivi du plan pandémie fait l'objet d'une évaluation indépendante des organismes qui en ont la charge. »

Didier Houssin

Encadré 10

Illustration du défi de la gouvernance d'un plan pandémie : l'évolution du budget qui y a été consacré par l'Eprus, puis Santé publique France

L'Eprus, créé en 2007 à la suite de l'épidémie de grippe aviaire (H5N1) de 2006 devait jouer un rôle central pour la maîtrise des épidémies, avec la « gestion des moyens de lutte contre les menaces sanitaires graves, tant du point de vue humain (réserve sanitaire) que du point de vue matériel (produits et services) ». Au fil des années les missions auraient dû croître, ne serait-ce que par l'évolution des moyens techniques de lutte. Il n'en a rien été. Le remarquable rapport du sénateur Delattre fait le point sur la situation en 2015, bien résumée dans la figure 5.41.

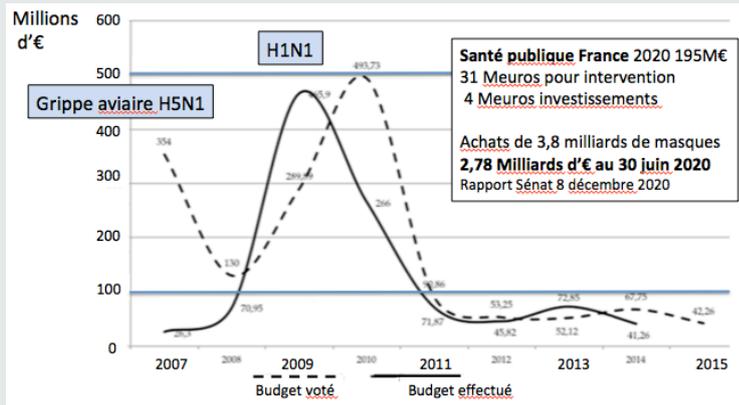


Figure 5.4: Évolution du budget voté et exécution de l'EPRUS depuis 2007.

On note la très forte dotation en 2009 pour l'épisode de H1N1, puis la diminution à partir de 2011, compensée en partie par des ponctions sur la réserve résultant de la dotation de 2009⁹⁵. En insert, les éléments du budget initial (pré-Covid) de SPF et coûts d'achats des masques en urgence².

1 Rapport d'information du Sénat du 15 juillet 2015 sur l'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (EPRUS), par M. Francis DELATTRE <http://www.senat.fr/rap/r14-625/r14-6251.pdf>

2 Rapport du Sénat du 8 décembre 2020 sur l'évaluation des politiques publiques face aux grandes pandémies à la lumière de la crise sanitaire de la covid-19 et de sa gestion.

LES BESOINS FUTURS EN TESTS

Il est clair qu'à l'avenir la répartition des moyens de test en cas d'épidémie de virus ou d'agent pathogène hautement transmissible devra être réactive et très décentralisée. On peut penser par exemple aux transports : dans les aéroports, des tests moléculaires rapides identifieraient les types d'infections des personnes ayant de la température et pourraient leur laisser poursuivre leur voyage si elles sont jugées non contagieuses, à tout le moins d'éviter les quarantaines non nécessaires. On assistera sans doute à des politiques similaires pour les hôtels haut de gamme dont certains se dotent déjà de moyens de tests et d'isolement. Le secteur du tourisme, pourrait se sortir de la défiance du public par une politique imaginative de dépistage en temps réel et universel. Dans un tout autre domaine, les sites d'accès délicat (EHPAD) et à haut risque bénéficieraient d'un dépistage immédiat. On arrivera aussi à l'auto-test, chez soi ou en pharmacie pour limiter le besoin d'une machine d'analyse.

Encadré 11

La démarche One Health

Aujourd'hui, la mondialisation a souligné que les santés, qu'elles soient humaine ou animale, végétale ou environnementale, sont interdépendantes et réunies sous le concept *One Health* : une seule santé, un seul monde. Le concept est promu par les institutions internationales que sont l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'organisation mondiale de la santé animale (OIE) et l'Organisation des Nations unies pour l'agriculture et l'alimentation (FAO). Un accord tripartite a été signé en 2010 entre ces trois organisations pour collaborer sur cette thématique. Ce concept prend une résonance particulière au moment de la pandémie de Covid-19 car, en effet, tous les organismes humains, animaux et végétaux sont l'objet de maladies émergentes ou réémergentes, souvent d'origine virale. De fait, la lutte contre les pathogènes impliqués comporte de nombreux points communs entre les règnes du vivant, des politiques de confinement à la recherche de nouveaux traitements ainsi que les aspects sanitaires associés à l'essor des multi-résistances aux antibiotiques ou aux molécules employées en protection des cultures. Un point particulier important en santé humaine, animale ou végétale est la mise au point de tests de détection des pathogènes, rapides, fiables et économiquement accessibles se basant sur le progrès des connaissances en génétique et génomique. Ils concernent la détection spécifique des génomes des pathogènes (ADN, ARN) et de leurs produits d'expression (protéines codées par ces génomes). La coopération internationale au sein du programme *One Health* peut être un élément moteur de l'innovation dans la mise au point de tels tests de détection.

QUELQUES RECOMMANDATIONS POUR, EN PÉRIODE DE CRISE SANITAIRE, EXÉCUTER UN PLAN MIEUX PRÉPARÉ

Gérer plus efficacement la prochaine crise sanitaire requiert la mise en place anticipée d'un plan pandémie, décrit ci-dessus, dont les aspects plus industriels seraient :

- une procédure d'approbation de produits de santé en urgence, inspirée du modèle américain. Dans une telle procédure, afin de ne pas saturer les Centres nationaux de référence, les fournisseurs pourraient être responsables de l'autoévaluation des performances analytiques de leurs tests relativement à un cahier des charges émis par l'État ;
- des mécanismes administratifs rapides pour le déploiement massif de solutions de diagnostic : autorisations d'utilisation pour les acteurs de la biologie médicale ou vétérinaire, intégration à la nomenclature et fixation des prix, niveaux de production attendus, commandes anticipées, etc.
- des bio-banques nationales préparées à la collecte, au stockage et à la diffusion d'échantillons cliniques, d'intérêt bien sûr pour la recherche ou l'épidémiologie mais tout autant pour l'industrie dans ses phases de validation ;
- l'accès à des plateformes techniques ouverts et à l'état de l'art, permettant de répondre à des questions nouvelles sur des pathogènes émergents et de les traiter en conditions réelles (c'est-à-dire sans inactivation) en environnement sécurisé (laboratoires de niveaux P3 ou P4),
- l'harmonisation souhaitable des règles au niveau européen, afin d'éviter la duplication d'efforts dans différents pays, alors que les Centres nationaux de référence français se raccordent déjà en pratique à leurs pairs européens sur des bases scientifiques communes ;
- autant que faire se peut, une sécurisation de matières premières critiques, au niveau français ou européen (par exemple réactifs de base ou plastiques spéciaux) ;
- une préférence donnée aux acteurs industriels nationaux, sans compromis sur les performances des tests proposés.

Encadré 12

La nécessaire composante éducation/formation

On a pu noter le grand manque d'information sur les épidémies et sur les mesures prises pour les contrôler, que ce soit dans les services d'information ou dans le public tel que cela apparaissait dans les nombreux interviews de « radio trottoir », des jeunes en particulier. Il est donc essentiel de faire entrer les connaissances sur le domaine dans les différents ordres d'enseignement, en particulier dans le secondaire où cela représente une formidable opportunité d'illustration de concepts développés dans les cours et formations, notamment en ce qui concerne les tests, le matériel génétique des humains, des virus et bactéries, la réponse immunitaire et la détection des anticorps et des antigènes. Plus largement dans la pandémie, les mécanismes de transmission, les lieux de développement de la charge virale, la loi exponentielle de propagation, et comment on inverse la tendance en changeant le coefficient de l'exponentielle, le coefficient R^* . Dans ce dernier cas, c'est une excellente illustration d'un concept mathématique important, celui de la croissance exponentielle. Notons que cet enseignement peut s'appuyer sur des études expérimentales faciles à mettre en œuvre à base de croissances cellulaires ou bactériennes en boîtes de Petri. Des modélisations informatiques simples seraient aussi assez faciles à développer et permettraient d'illustrer la puissance de la modélisation informatique.

Le lien avec la démarche *One Health* donnerait une vision globale de l'écosystème dans un cadre précis où l'on peut en détailler les différentes composantes.

Bien entendu, cet enseignement devrait aussi avoir lieu dans l'enseignement supérieur, décliné suivant les cursus et spécialités.

Le statut de grande cause nationale donné à la lutte contre les pandémies devrait donner à cette action d'éducation, cruciale à nos yeux, la légitimité et les moyens nécessaires pour l'entreprendre rapidement et à l'échelle nécessaire.

RECOMMANDATIONS

Les chapitres précédents ont décrit les faiblesses et les forces et de notre système de santé, mis à rude épreuve par la crise sanitaire. Ne pas tirer des leçons de cette crise pour se préparer aux prochaines épidémies, probablement inévitables, serait inacceptable pour nos concitoyens. Le Groupe de travail inter-académies estime donc important, à la lumière de nombreux entretiens menés, de formuler ici des propositions dans ce sens, organisées en trois volets :

- Plan pandémie ;
- Innovation ;
- Éducation, formation, communication.

UN PLAN PANDÉMIE ANTICIPÉ ET OPÉRATIONNEL

L'expérience, tirée des épidémies précédentes, avait conduit à la mise en place, au niveau du Premier ministre, d'une structure en charge de la préparation des épidémies à venir. Cette structure, supprimée pour de mauvaises raisons, doit être réactivée.

Un plan pandémie doit préparer la planification des différents éléments de surveillance des infections émergentes et de lutte contre la propagation de l'infection ; il organise des exercices, évalue les plans d'action, suit les stocks, s'assure des capacités de réaction, y compris de l'industrie et du système de santé. Il anticipe également que la prochaine épidémie ne ressemblera pas à l'épidémie précédente. Un plan pandémie ressemble, toutes proportions gardées, à la pratique de la défense. « C'est beaucoup trop cher en temps de paix, mais....»

Une gouvernance simplifiée et au bon niveau

Il faut tout d'abord mettre le plan pandémie **au bon niveau**, celui d'une grande cause nationale, comme cela avait été recommandé par l'Académie des sciences dans son rapport sur les maladies infectieuses de 2006. Il faut le rendre insensible aux changements de gouvernements ou d'organisations de l'État, ainsi qu'aux évolutions de conjoncture. L'attention portée par exemple au risque terroriste ou au changement climatique ne doit pas obérer un tel plan. Cela pourrait être renforcé par l'inscription dans la loi de la nécessité d'un réexamen périodique du plan par le gouvernement pour s'assurer de sa capacité à être déployé. Pour éviter les dérives, il serait utile d'inscrire que le suivi du plan repose sur une évaluation indépendante des organismes qui en ont la charge.

Le plan comportera des actions structurantes menées *hors phase épidémique*, dont certaines proposées ci-dessous. La difficulté évidente, mise en évidence par la retombée de l'action par le

passé, est que l'importance de la tâche s'estompe à mesure que l'on s'éloigne de la crise. Pour assurer qu'il n'en sera rien, l'organisation en charge du plan doit être mise à un niveau gouvernemental qui la protège des collisions avec d'autres priorités. Mais il contiendra aussi des actions à conduire *en période de crise* : s'il est une conclusion commune aux entretiens menés, c'est celle d'une gestion de crise pénalisée par un système public français, certes soucieux de la santé publique, mais trop complexe, trop lent et peu compréhensible. L'exécution d'un plan pandémie doit donc reposer sur une **gouvernance spécifique et simplifiée**, pensée pour maximiser vitesse et efficacité en situation de crise, sans compromis sur la santé publique.

Un plan anticipé et opérationnel

La préparation d'un plan suppose, définie ou au moins priorisée, une **stratégie de lutte contre l'épidémie**. Celle que nous pensons souhaitable pour la France est celle de l'éradication comme l'ont fait nombre de pays asiatiques, dans une approche dite « **zéro Covid** ». Le choix d'une telle stratégie ainsi que les arguments pour la faire accepter dans nos démocraties occidentales, reposent sur le fait qu'un confinement très rigoureux et local suivi d'un retour vigilant à une vie quasi-normale, est bien préférable au coût humain et social de confinements plus souples, mais généraux et répétitifs. Un tel choix exige évidemment une solide préparation, comme ont su le faire par exemple les Coréens du Sud après les expériences difficiles du SRAS en 2003 et du MERS en 2015.

Encadré 13

Le plan pandémie français visant au zéro Covid et l'Europe

Nous n'ignorons pas que la situation de la France, en forte interaction avec l'Europe, n'est pas comparable avec celle des pays asiatiques qui ont pu s'isoler pour entreprendre une politique *zéro Covid*.

Une telle politique n'a de chances de réussir en France que si les autres pays alentour adoptent la même politique, ou s'en approchant à tout le moins. Il n'est pas interdit de penser que la sévérité de la crise, et les échecs quasi-similaires des politiques suivies par les différents pays les amèneront aussi à identifier la politique *zéro Covid* comme la seule possible lors d'une future crise. L'Europe se constituerait alors en continent isolé vis-à-vis de l'extérieur ; ce serait l'extension au domaine de la santé, dans le cadre de la lutte contre une pandémie, du principe ayant mené à l'espace Schengen, appelons-le pour bien marquer l'esprit l'espace *Schengen-santé*.

La prise de conscience européenne vers une telle approche a débuté puisque la commission a lancé le 31 mars 2021 une consultation publique en ligne sur l'autorité de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire (*Health Emergency Preparedness and Response Authority, HERA*) « dans le cadre de la réponse de l'Europe à la pandémie de COVID-19 et de la mise en place d'une Union de la santé forte ». L'HERA aura pour objectif d'améliorer l'état de préparation de l'Europe et sa capacité à réagir face aux menaces transfrontalières pour la santé et aux urgences sanitaires. Cette démarche va tout à fait dans le sens de nos recommandations

L'existence d'un plan européen futur ne dispense cependant pas la France de se doter d'un plan visant à maîtriser la pandémie sur son sol, en œuvrant en même temps à la mise en place d'un plan pandémie européen..

Pour être pleinement **opérationnel** en situation de crise, un tel plan pandémie requiert la mise en place anticipée de multiples éléments. Parmi ceux-ci citons, de façon non exhaustive :

- une **procédure d’approbation de produits de santé en urgence**, inspirée du modèle américain, adaptée au niveau européen, par l’**harmonisation** souhaitable des règles **au niveau européen**, afin d’éviter la duplication d’efforts dans différents États membres, alors que les Centres nationaux de référence français se raccordent déjà en pratique à leurs pairs européens sur des bases scientifiques communes,
- des **mécanismes administratifs rapides** pour le déploiement massif de solutions de diagnostic : autorisations d’utilisation pour les acteurs de la biologie médicale ou vétérinaire, intégration à la nomenclature et fixation des prix, niveaux de production attendus, commandes anticipées, etc.
- la constitution de **bio banques** nationales, connectées à l’international, préparées à la collecte, au stockage et à la diffusion d’échantillons cliniques, d’intérêt bien sûr pour la recherche ou l’épidémiologie mais tout autant pour l’industrie dans ses phases de validation ;
- l’accès à des **plateaux techniques** ouverts et à l’état de l’art, de capacité importante et/ou permettant de répondre rapidement à des questions nouvelles sur des pathogènes émergents ;
- autant que faire se peut, une **sécurisation d’équipements ou de matières premières critiques**, au niveau français ou européen (par exemple équipements de protection, équipements de soin, tests, médicaments, réactifs ou composants de base, etc.) et l’anticipation de mécanismes d’achat adaptés aux situations de crise ;
- la préparation de l’ensemble de la chaîne (établissements et professionnels de santé, laboratoires, industriels, institutionnels nationaux et locaux, etc.) aux situations de crise, si possible renforcée par des **exercices** ;
- etc.

Une surveillance permanente et internationale

Parmi les piliers d’un plan pandémie, celui de la **surveillance** est fondamental. Nous savons qu’un très grand nombre de pathogènes, qu’ils soient virus, bactéries ou champignons, peuvent s’attaquer à l’homme. Les travaux d’identification correspondants étaient jusqu’il y a peu, laborieux et longs. Les technologies de biologie moléculaire, alliées aux possibilités de l’informatique dont l’efficacité a été démontrée au cours de cette pandémie, permettent aujourd’hui d’envisager d’en dresser le catalogue. Ce catalogue permettrait d’avoir, en réserve, accès aux éléments génétiques indispensables pour développer, très rapidement, les tests correspondants et les outils pour les combattre. À titre d’exemple, les outils pour identifier les multi-résistances génétiques aux antibiotiques, de plus en plus répandues dans le monde des pathogènes bactériens sont déjà bien identifiés. Ils doivent être amplifiés.

Des réseaux de surveillance internationaux sur le modèle de celui des virus grippaux, sont nécessaires pour un certain nombre de pathogènes à l’origine de zoonoses et potentiellement transmissibles à l’homme. Ces réseaux doivent être actifs non seulement en cours d’épidémies locales, mais ils doivent collaborer étroitement en cas de pandémie mondiale. Dans le contexte des virus SARS-CoV-2, le réseau GISAIID joue ainsi un rôle particulièrement important dans la collecte et la surveillance de la circulation des variants viraux dans les différentes régions du

monde. La participation de la France dans cette collaboration internationale, ou dans d'autres collaborations similaires comme l'Observatoire immunologique mondial et les développements associés en immunologie des systèmes, ou l'outil VirScan, déjà cités dans l'encadré 2 du chapitre I, est indispensable pour anticiper l'activation d'un plan, les besoins en tests, médicaments ou vaccins adaptés aux pathogènes émergents.

Une souveraineté dans le domaine de la santé à restaurer

La question de la souveraineté, touche à l'évidence nombre de secteurs d'activité. Elle est centrale dans celui de la santé. Moins du quart (22 %) des médicaments remboursés par l'Assurance maladie en France sont fabriqués sur le territoire et il n'est guère besoin d'insister sur l'impact d'une telle dépendance pour la gestion d'une crise sanitaire comme celle de la Covid.

Restaurer notre souveraineté, aux plans français et européen, est un chantier au long cours, éminemment politique, et reposant largement sur l'action des États. Dans ce cadre général, s'agissant d'un plan pandémie, certaines mesures spécifiques vont dans le sens d'une meilleure autonomie :

- comme pour l'énergie ou la défense, le plan pandémie doit comprendre un volet R&D visant à développer l'industrie du test en France, complémentaire des autres actions déclinées plus bas, ici plus spécifiquement axées sur les besoins provenant du risque pandémique et de son évolution, ainsi que sur l'évolution des technologies permettant des approches nouvelles pour répondre au risque pandémique ;
- on doit prévoir des incitations à la localisation ou à la relocalisation d'acteurs industriels de la santé ;
- comme pour l'énergie ou la défense, on doit effectuer des achats de produits ou d'options de capacité : on paie des industriels pour entretenir une capacité de production activable ou redéployable en cas de crise ;
- il faut améliorer la politique d'achat public, c'est-à-dire les règles de quantités et de fixation des prix, la façon par laquelle les hôpitaux achètent ces dispositifs ;
- ces initiatives doivent être optimisées au niveau européen.

UNE INDUSTRIE DU TEST EN FRANCE DU MEILLEUR NIVEAU, EN RENFORÇANT L'INNOVATION, ET ÉTANT PLUS GÉNÉRATRICE DE VALEUR MÉDICALE ET ÉCONOMIQUE

Le Groupe de travail constate les performances en demi-teinte de notre système de recherche, peu translationnel*, malgré la qualité intrinsèque de ses différentes composantes. En accord avec de nombreux rapports, il note le sous-financement chronique de la recherche, en particulier dans le domaine des sciences de la vie appliquées au domaine médical, ainsi que dans le domaine général de l'instrumentation. Il relève également, à quelques exceptions près, la faiblesse de la filière industrielle du diagnostic *in vitro* française et la rareté des travaux de recherche fondamentale ou appliquée qui aboutiront finalement au marché et apporteront un bénéfice aux patients. Dans un système d'innovation français général complexe, nous proposons les mesures ciblées suivantes.

Favoriser, encore et encore, le rapprochement de la recherche publique avec la recherche industrielle et les entreprises.

La grande difficulté à faire travailler, main dans la main, les équipes de la recherche publique avec celles de la recherche industrielle, est connue de tous, et cela n'est pas spécifique au domaine considéré ici. Priorité au fondamental, méconnaissance des uns et des autres, crainte de rapprochements considérés comme non-éthiques, grandes difficultés à travailler sur des lieux partagés, questions de financement et de partage des retombées de la propriété intellectuelle, toutes ces raisons sont mises en avant pour expliquer ce phénomène très français. De nombreux rapports s'en sont fait l'écho qui sont restés lettres mortes. Les travaux de préparation de la LPPR les ont également identifiés. Reste à les mettre en œuvre dans une situation où le poids culturel est encore trop présent. Un certain nombre d'actions sont précisées dans les recommandations suivantes.

Il n'en reste pas moins que ce rapprochement est indispensable pour favoriser l'innovation de notre industrie nationale, et pas uniquement dans le domaine du test. Le rôle des start-up issues de la recherche publique pour proposer des solutions techniques nouvelles est important : si ces solutions sont vraiment innovantes et ont dépassé la preuve de concept, elles doivent pouvoir être soit financées par l'État (BPI et autres fonds d'amorçage), soit être développées par le venture capital, quitte à être rachetées plus tard par les grandes entreprises qui ont l'avantage de connaître le marché, les coûts réels de développement et de posséder déjà les circuits de commercialisation mondiaux. Cette approche reste risquée, le marché de l'innovation étant largement mondialisé, mais les travaux des consortiums réunissant grandes et petites entreprises sur de programmes d'intérêt commun est une des voies qui méritent d'être explorées.

Co-développer les bases scientifiques et les briques technologiques pertinentes

Les entreprises établies savent faire progresser leurs produits par innovation incrémentale. L'innovation de rupture repose davantage sur des modèles ouverts, dont des partenariats public-privé. Pour cela, les appels à projets sur le diagnostic doivent davantage :

- garantir un équilibre entre des approches **exploratoires** ouvertes et des questions plus **ciblées** relatives à des défis exprimés par des cliniciens ou des industriels ;
- ouvrir les thèmes à des **champs** assez peu considérés par les acteurs académiques mais **porteurs de valeur**. Un exemple illustrera ceci : le domaine de l'instrumentation est un parent historiquement pauvre de la recherche et de l'industrie française, en particulier en sciences de la vie et de la santé ;
- nombre de sociétés se sont en revanche développées à l'étranger, sur des bases très technologiques et à grand renfort de collaborations public-privé. Certaines sont en position dominante et sont un point de passage obligé pour les applications en diagnostic : séquençage NGS, multi-omiques* et biologie des systèmes, spectrométries, cytométrie, microscopie, etc. La même remarque s'applique à des champs comme la bio-production ou les technologies de préparation d'échantillons, Ceci repose sur l'augmentation des moyens d'investissements dans les laboratoires français qui sont très sous-équipés par rapport à leurs compétiteurs européens, américains ou asiatiques ;
- être définis et suivis par des **instances de pilotage associant résolument toutes les parties**. Par exemple, pour des projets qui seraient pilotés par l'ANR, ouvrir ces instances de pilotage à la DGOS, aux hospitaliers, aux laboratoires de biologie médicale, aux industriels, etc.

Encourager et organiser la multidisciplinarité et la transversalité

L'innovation ne découle que très rarement d'un processus linéaire, du type ci-après :

découverte scientifique → preuve de concept → développement → Industrialisation → commercialisation

... et ce de moins en moins.

C'est bien plus le résultat d'intersections entre des champs de compétence, dynamiques dans le temps (e.g., multi-omiques et biologie des systèmes). Il importe donc, en France sans doute plus qu'ailleurs, d'encourager et d'organiser la transversalité, avec par exemple :

- des **équipes mixtes public-privé**, qui sont souvent de grandes réussites. Elles exigent certes un financement pérenne sur plusieurs années (ce qui les réserve aujourd'hui aux grands groupes, faute de financements publics dédiés), une unité de lieu et des instances de pilotage *ad hoc* et expérimentées. Elles permettent en retour une réelle appropriation des thématiques et modes de pensée réciproques et se révèlent souvent fertiles, de concepts novateurs aux réalisations concrètes. Elles apportent aussi souvent aux scientifiques qui y travaillent des moyens d'investigation bien supérieurs à ceux des laboratoires publics. Il ne faut cependant pas se cacher que ce sont des partenariats difficiles : l'intérêt des entreprises peut diminuer, voire disparaître avec le changement de stratégie de l'entreprise (parfois avec seulement l'arrivée d'un nouveau dirigeant) ou l'apparition de nouvelles technologies que l'équipe ne peut suivre. Il faut donc qu'il y ait un certain « alignement des astres » pour lancer de telles équipes: domaine scientifique pérenne pour les deux partenaires, domaine scientifiquement intéressant pour les chercheurs publics, domaine où l'apport de connaissances nouvelles est important pour l'entreprise ;
- des environnements permettant le **test précoce en situation réelle de nouvelles solutions**. Citons par exemple, et certaines initiatives existent, des environnements hospitaliers où, au sein même d'un service de l'hôpital, professionnels de santé, technologues et industriels co-développent un nouveau produit ou service, avec le bénéfice évident d'un retour terrain immédiat ;
- l'établissement et la structuration de **plateformes hospitalières dédiées**, éventuellement sur le mode public-privé, qui pourraient être construites à partir des départements médico-universitaires (DMU) pour constituer des centres d'investigation biomédicaux ;
- un accès plus ouvert à des plateaux technologiques, à des bio-banques ou à des bases de données, aujourd'hui assez jalousement contrôlés, dans des domaines clés (génomique et pangénomique*, omiques* et biologie des systèmes*, chimie, séquençage, caractérisation, big data, etc.) ;
- comme déjà indiqué plus haut, la présence plus soutenue d'industriels et de professionnels de santé de terrain dans les instances publiques, par exemple dans celles définissant et évaluant les projets public-privé ;
- rendre possibles, reconnues et attractives des passerelles professionnelles à tous les niveaux entre chercheurs du public, biologistes cliniques et secteur privé ;

- favoriser la formation par la recherche et l'embauche de doctorants et post-doctorants dans l'industrie. On ne saurait trop insister que c'est la composante de formation qui manque spécifiquement dans les entreprises françaises.

Il ne faut pas oublier l'intérêt de la proximité des acteurs : les grands campus à l'étranger, avec leur environnement de start-up, leur plateformes technologiques partagées, leurs personnels parlant le même langage scientifique et technique, habitués à utiliser les mêmes outils, peuvent bien sûr progresser très vite. En plus, de nombreux campus ont aussi un centre hospitalo-universitaire qui permet de mener de front la recherche clinique avec le développement de nouveaux outils.

Soutenir la recherche translationnelle en biologie

Une réflexion doit s'instaurer sur ce thème tant au niveau des opérations que de la gouvernance d'une telle priorité.

La recherche translationnelle correspond à deux secteurs d'activité différents selon qu'il s'agit du passage de la recherche fondamentale à la recherche biologique clinique, ou du passage de la recherche biologique à la commercialisation (dont l'évaluation médico-économique).

Pour développer ce secteur, très sous-dimensionné en France, pourraient être ainsi proposés dans ce cadre :

- des appels d'offres ciblés, intéressant DGOS et ANR, et éventuellement le secteur privé, afin de s'assurer de la pertinence des projets et de leur couverture allant du fondamental à la mise en œuvre, au moins jusqu'au niveau de la preuve de concept ;
- l'établissement et la structuration de plateformes hospitalières dédiées à la recherche translationnelle, pluridisciplinaires, éventuellement sur mode public-privé, qui pourraient être construites à partir des DMU (centres d'investigation biomédicaux) ;
- la flexibilité et des niveaux de rémunération des carrières entre chercheur, biologiste clinique, ingénieur et secteur privé, permettant le passage de l'un à l'autre et la création d'emplois d'ingénieurs dédiés aux activités de biologie translationnelle au niveau du secteur hospitalier ;
- la gouvernance par des comités de pilotage locaux régionaux pouvant demander l'appui des pôles de compétitivité ou des directions hospitalières. Un mode d'évaluation spécifique des programmes pourrait être fait par des commissions spécialisées associant les parties prenantes.

Reconnaître la juste valeur médico-économique du diagnostic et inscrire le diagnostic dans les évolutions du système de santé

Le diagnostic reste un peu partout dans le monde le parent pauvre des systèmes de santé malgré (ou grâce à) un rapport bénéfice/coût excellent. Les auditions du Groupe de travail interacadémies font apparaître qu'aujourd'hui le coût du test de diagnostic est fixé principalement en considérant le test isolément avec un objectif de limitation de dépenses (Adenot et al. 2020).

Un remboursement considérant le rapport : (bénéfice global pour le système de santé)/(coût du test), est une voie à suivre, en s'appuyant sur des études médico-économiques prenant en

compte non seulement le test, mais aussi son impact sur l'ensemble du parcours de soins. Une solution d'accompagnement serait de réserver dans le remboursement une quote-part permettant de financer ces études médico-économiques.

La crise sanitaire a accéléré des transformations de notre système de santé : diagnostic décentralisé, télémédecine, meilleure articulation ville-hôpital, optimisation du parcours. Dans tous les cas, le diagnostic éclaire les décisions médicales aux points clés du parcours du patient et permet d'en optimiser l'efficacité globale. Il joue également un rôle déterminant dans la prévention. Ceci impose de reconsidérer les modèles d'évaluation et de prise en charge, voire à passer d'un remboursement à l'acte à un remboursement au parcours.

Il faudra en même temps adapter la biologie médicale française aux évolutions à venir. La biologie médicale française repose sur les quelques 7 000 pharmaciens-biologistes et 3 000 médecins-biologistes qui garantissent la dimension proprement médicale du test de diagnostic, dimension qu'il importe de conserver dans un contexte de transformation profonde (Dreux et Maquart, 2018) : pression financière, concentration des laboratoires, industrialisation et financierisation croissantes, poids de l'accréditation, éloignement croissant entre biologiste et prescripteur, désaffection des étudiants... Le secteur doit être accompagné pour préparer les transformations à venir comme la décentralisation de certains tests vers le *Point of Care* ou vers de nouvelles technologies (biologie moléculaire, séquençage, détection, numérique, transfert facilité et en temps des résultats, intelligence artificielle).

Optimiser les procédures réglementaires et faciliter l'accès au marché des produits de diagnostic *in vitro* innovants

Toutes les personnes auditionnées indiquent que l'obtention des autorisations administratives du ressort de l'État doit être rapide, en particulier lorsqu'un nouveau règlement européen est plus contraignant. Toutes soulignent également la nécessité d'une réglementation protectrice des patients. Des délais raccourcis sont au bénéfice des patients, mais améliorent aussi la compétitivité des entreprises, notamment des plus petites dont le développement dépend crucialement de l'accès au marché national.

La complexité du système institutionnel de santé français, moins intégré et anticipateur que la FDA américaine par exemple, entraîne une perte d'attractivité de la France sur des segments stratégiques, dans le domaine de la santé en général (Institut Montaigne, 2018) comme dans celui du diagnostic en particulier, pénalisé de surcroît par son moindre poids économique par rapport à l'industrie pharmaceutique ou du dispositif médical.

Le ministère des solidarités et de la santé propose (Forfait Innovation. 2021), avec raison, des paris « éclairés » sur une innovation à fort potentiel pour laquelle la collectivité est prête à engager une approche du type « payer pour voir » au lieu de l'approche de droit commun « voir pour payer ». De tels dispositifs doivent être mis en place, doivent mûrir et s'amplifier, et être conçus non comme un processus dérogatoire sans guère de perspectives, mais comme un outil d'innovation en santé, visant une intégration pérenne à un système de santé lui-même en transformation.

Mieux préparer les entreprises émergentes du secteur

Il s'agit ici d'abord de poursuivre des efforts déjà engagés, notamment par des acteurs proches du terrain comme les pôles de compétitivité, par des incubateurs ou des business studios, par des fonds d'investissements spécialisés ou par des entreprises matures du domaine. Pour aller plus loin, d'autres relais pourraient être activés pour atteindre ce public de nouveaux entrepreneurs, y compris en herbe : écoles et chambres de commerce, écoles d'ingénieurs et facultés de médecine ou de pharmacie, chercheurs, entités de valorisation institutionnelles, clubs d'entrepreneurs, etc.

ÉDUCATION, FORMATION, COMMUNICATION

La crise sanitaire exacerbe le problème des relations entre savoir, pouvoir et opinion. Au-delà des recommandations présentées ci-dessus, le Groupe de travail estime qu'un effort important doit être consacré à l'éducation, à la formation et à la communication de différentes cibles :

- **jeunes** : dans un monde où la défiance envers la science est grandissante et où le système scolaire français descend progressivement dans les classements internationaux, ce n'est sans doute pas le moment de réduire le contenu scientifique des formations initiales, aussi bien pour le corpus de connaissances qu'elles apportent que pour la structuration de la pensée. La disparition des sciences de la vie à partir de la classe de première, devenues optionnelles, ou l'insistance sur les pédagogies « par la découverte » (Hattie, 2009) au détriment de pédagogies plus explicites sont de mauvais augure pour le futur. Il est donc essentiel de faire rentrer les connaissances sur les domaines des maladies infectieuses et épidémies dans les différents ordres d'enseignement, en particulier dans le secondaire où cela représente une formidable opportunité d'illustration de concepts développés dans les cours et formations.
- **citoyens** : une période de crise semble inappropriée pour diffuser des messages de fond dans l'opinion publique. En revanche, hors épidémie, des campagnes d'information comme ont su le faire les pouvoirs publics et la CNAM en 2002 avec le slogan resté dans toutes les mémoires « *les antibiotiques, c'est pas automatique* » prennent tout leur sens, notamment sur la vaccination, les comportements à suivre en cas d'épidémie ou les industries de santé.
- **professionnels de santé** : la biologie médicale fait partie de plusieurs cursus de formation initiale. Cependant, sauf pour ceux dont ce sera la spécialisation, force est de constater que pour la majorité des professionnels de santé la connaissance des techniques de diagnostic ou de l'épidémiologie restera assez livresque. Vu le développement et l'impact grandissant des technologies de test dans la santé, il faut que cet enseignement trouve une place centrale dans la formation, qu'il soit assuré par les pouvoirs publics, les entreprises ou en partenariat entre ces deux secteurs. De plus, les besoins en enseignements spécifiques de bio-ingénierie, bio-informatique, biomathématique et bio-statistique sont désormais considérables pour faire face au développement des outils en intelligence artificielle, de plus en plus indispensables pour une bonne exploitation de l'explosion des données (big data) de santé.

- **entrepreneurs** : ce point, déjà mentionné ci-dessus, est indispensable pour augmenter les chances de succès des créateurs d'entreprises et, en particulier, de des primo-entrepreneurs qui abordent un marché très spécifique.

Le statut de grande cause nationale donné à la lutte contre les pandémies devrait donner à cette action d'éducation, cruciale à nos yeux, la légitimité et les moyens nécessaires pour l'entreprendre rapidement et à l'échelle nécessaire.

CONCLUSION

Ce rapport est le résultat d'un travail des membres de six académies, associés à des industriels du secteur, intéressés à mettre en commun leur expertise et leur capacité d'analyse pour étudier les forces et les faiblesses de ce **domaine des tests d'analyses biologiques** souvent mal connu et dont le rôle s'est révélé essentiel dans le suivi de l'épidémie actuelle de SARS-COV-2.

La réponse à la Covid-19 a dépendu d'un état de l'art biomédical dont bien peu de personnes avait conscience. À travers les différentes étapes de leur conception, de leur fabrication, de leur utilisation enfin, le rapport décrit une chaîne technologique complexe qui, en cas d'urgence, et cela a bien été le cas tout au cours de l'année 2020, a finalement bien fonctionné même si au début elle a pu être difficile à activer tant ses caractéristiques sont multifactorielles, à la fois médicales, scientifiques, industrielles, organisationnelles, et aussi financières, nationales et internationales.

À l'issue de ce travail, nous formulons un certain nombre de recommandations présentées dans le chapitre précédent et qui concernent les multiples éléments de la chaîne. Nous y renvoyons le lecteur.

L'absence d'un plan pandémie mis très régulièrement à jour en fonction de la dangerosité des pathogènes repérés dans la nature a cruellement fait défaut. L'existence d'un tel plan, même assez général, aurait permis d'anticiper largement les faiblesses de l'organisation disponible et la forte dépendance française aux équipements et aux tests mis au point et fabriqués à l'étranger. Il doit être rétabli.

Cette même dépendance se retrouve aussi dans la conception de ces tests. De la publication chinoise de la séquence ARN du virus aux bases scientifiques et technologiques de la mise au point des tests eux-mêmes et aux matières premières qui permettent de les fabriquer, beaucoup des éléments constitutifs de cette capacité d'analyse biologique est en fait importée en France, même si de belles exceptions industrielles ont réussi à se développer.

Mais l'innovation reste l'arme essentielle pour accompagner ces développements ou en créer d'autres.

Depuis le sous-financement chronique de la recherche, en particulier dans le domaine des sciences de la vie appliquées au domaine médical, jusqu'à la grande difficulté - d'origine culturelle ? - de faire travailler ensemble et en harmonie les chercheurs du monde académique et ceux du monde industriel sur des sujets d'innovation technologique, seule capable de créer de la valeur, beaucoup des éléments constitutifs du « mal français » se retrouve mis en évidence dans notre analyse. Conscient que l'avenir appartiendra sur ces sujets à ceux qui sauront faire avancer ce type de recherche appliquée partenariale, le Président Biden, à peine élu, en reconnaît l'importance par rapport à de nombreux pays européens ou asiatiques et propose une revalorisation budgè-

taire considérable des agences qui en ont la charge, dans un pays, les États-Unis, où pourtant ces pratiques sont déjà bien établies. À notre échelle nationale, saurons-nous faire de même ?

RÉFÉRENCES

- Abiteboul et al. 2020. Place des tests sérologiques rapides (TDR, TROD, autotests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. Rapport technique de la Haute autorité de santé, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_tests_serologiques_rapides_covid-19_vd.pdf
- Adenot et al. 2020. Accès précoce des patients aux technologies de santé : faut-il innover en vue d'une prise en charge précoce ? *Thérapies Volume 75*, 57-69, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040595719301787>
- Alteri et al. 2020. Detection and quantification of SARS-CoV-2 by droplet digital PCR in real-time PCR negative nasopharyngeal swabs from suspected COVID-19 patients. *PLoS ONE 15(9)*, e0236311. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236311>
- Basiri et al. 2020. Microfluidic devices for detection of RNA viruses. *Reviews in Medical Virology 31*, e2154, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv.2154>
- Berche P. 2018. L'évolution du concept d'agent infectieux. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 202*, 1379-1391, <https://www.academie-medecine.fr/levolution-du-concept-dagent-infectieux/>
- Berger S. 2016. Reforms in the French Industrial Ecosystem. Rapport à Monsieur le Secrétaire d'État à l'Enseignement Supérieur et à la Recherche, Monsieur le Ministre de l'Économie, de l'Industrie et du Numérique, <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid99081/rapport-de-suzanne-berger-sur-les-dispositifs-de-soutien-a-l-innovation-en-france.html>
- Bernard-Stoecklin et al. 2020. Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus SARS-CoV-2. Rapport technique de la Haute autorité de santé, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/synthese_tests_antigeniques_vd.pdf
- Bosetti et al. 2021. Impact of mass testing during an epidemic rebound of SARS-CoV-2: a modelling study using the example of France. *Euro Surveillance 26(1)*, pii=2001978, << <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2001978>

- Böger et al. 2021. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *American Journal of Infection Control* **49**, 21-29, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32659413/>
- Carbone et al. 2021. Coronavirus 2019 Infectious Disease Epidemic: Where We Are, What Can Be Done and Hope For. *Journal of Thoracic Oncology* **16**, 546-571, [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(20\)31140-0/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(20)31140-0/fulltext)
- Carr et al. 2021. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study. *BMC Medicine* **19**, 23, <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01893-3>
- Chameau JL. 2019. Mission sur les campus d'innovation, Rapport remis à la ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, https://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Actus/19/1/Campus_innovation_rapport_juin_2019_1150191.pdf
- Das et al. 2020. Investigation of Plasmonic Detection of Human Respiratory Virus. *Advanced Theory and Simulations* **8**, 2000074, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300606/>
- Deiana et al. 2020. Assessment of the direct quantitation of SARS-CoV-2 by droplet digital PCR. *Scientific Reports* **10**, 18764. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75958-x>
- Dreux et Maquart. 2018. La biologie médicale face aux défis de l'évolution des besoins de santé. Rapport des Académies nationales de Médecine et de Pharmacie, <https://www.academie-medicine.fr/la-biologie-medicale-face-aux-defis-de-levolution-des-besoins-de-sante/>
- Encaoua D. 2017. Repenser les politiques d'innovation en France ? *Revue française d'économie* 2017/3 (Vol. XXXII), pages 90 à 135, <https://www.cairn.info/revue-francaise-d-economie-2017-3-page-90.htm>
- Elecsys® Anti-SARS-CoV-2. 2020. Documentation sur le test Elecsys®, <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/elecsys-anti-sars-cov-2.html>
- Evans AS. 1976. Causation and disease: the Henle-Koch postulates revisited. *Yale Journal of Biology and Medicine* **49(2)**, 175-95, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2595276/>
- Forfait Innovation. 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/forfait-innovation>

- Fourati et al. 2020. Évaluation de la performance diagnostique des tests rapides d'orientation diagnostique antigéniques COVID-19. Rapports techniques des Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, <https://www.aphp.fr/contenu/evaluation-de-la-performance-diagnostique-des-tests-rapides-dorientation-diagnostique>
- Fozouni et al. 2020. Amplification-free detection of SARS-CoV-2 with CRISPR-Cas13a and mobile phone microscopy. *Cell* **4**, S0092-8674(20)31623-8, [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(20\)31623-8.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(20)31623-8.pdf)
- France Stratégie. 2020. Les politiques industrielles en France. Évolutions et comparaisons internationales. Rapport pour l'Assemblée nationale, Volume 1, <https://www.strategie.gouv.fr/publications/politiques-industrielles-france-evolutions-comparaisons-internationales>
- Ghaffari et al. 2020. COVID-19 Serological Tests: How Well Do They Actually Perform?. *Diagnostics*, *10*(7), 453; <https://doi.org/10.3390/diagnostics10070453>
- GISAIID Initiative. 2021. <https://www.gisaid.org/>
- Grant et al. 2018. Implementing pathogen genomics, a case study. *Public Health England* **018** https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/731057/implementing_pathogen_genomics_a_case_study.pdf.
- Hattie J. 2009. Visible Learning: A Synthesis of Over 800 Meta-Analyses Relating to Achievement. New York : Routledge, https://apprendre.auf.org/wp-content/opera/13-BF-References-et-biblio-RPT-2014/Visible%20Learning_A%20synthesis%20or%20over%20800%20Meta-analyses%20Relating%20to%20Achievement_Hattie%20J%202009%20...pdf
- Haug et al. 2020. Ranking the effectiveness of worldwide COVID-19 government interventions. *Nature Human Behaviour* **4**, 1303–1312, <https://doi.org/10.1038/s41562-020-01009-0>; medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.06.20147199>;
- Holt E. 2021. COVID-19 testing in Slovakia. *The Lancet Infectious Diseases* **21**, 32, [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30948-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30948-8/fulltext)
- Institut Montaigne. 2016. Réanimer le système de santé. Propositions pour 2017. Rapport de l'Institut Montaigne, <https://www.institutmontaigne.org/publications/reanimer-le-systeme-de-sante>

- Institut Montaigne. 2018. Innovation en santé : soignons nos talents. Rapport de l'Institut Montaigne, <https://www.institutmontaigne.org/publications/innovation-en-sante-soignons-nos-talents>
- Jayamohan et al. 2021. SARS-CoV-2 pandemic: a review of molecular diagnostic tools including sample collection and commercial response with associated advantages and limitations". *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **413(1)**, 49-71, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33073312/>
- Jefferies et al., COVID-19 in New Zealand and the impact of the national response: a descriptive epidemiological study, *Lancet Public Health* 2020; 5: e612–23, [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(20\)30225-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(20)30225-5/fulltext)
- Kinloch et al. 2020. Suboptimal Biological Sampling as a Probable Cause of False Negative COVID-19 Diagnostic Test Results. *The Journal of Infectious Diseases* **222**, 899-902, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32594170/>
- Lefevre et al. 2020. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV. *Actual Pharm.* **599**, 18-23, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7442048/>
- Lelievre et al. 2020. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux. *Rapport technique de la Haute autorité de santé*, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221567/fr/aspects-immunologiques-et-virologiques-de-l-infection-par-le-sars-cov-2
- Lewiner et al. 2018. Les aides à l'innovation. Rapport N° 2017-M-075-01, <https://www.vie-publique.fr/rapport/37560-les-aides-linnovation>
- Li et al. 2020. Generation of antibodies against COVID-19 virus for development of diagnostic tools, <https://doi.org/10.1101/2020.02.20.20025999>
- Lin et al. 2020. Evaluations of the serological test in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infections during the COVID-19 outbreak. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **39**, 2271-2277, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681308/>
- Marcelin et al. 2020. Avis du 25 septembre 2020 de la Société française de microbiologie relatif à l'interprétation de la valeur de Ct (estimation de la charge virale) obtenue en cas de RT-PCR SARS-CoV-2 positive sur les prélèvements cliniques réalisés à des fins diagnostiques ou de dépistage. Rapport technique de la Société française de microbiologie, https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/10/Avis-SFM-valeur-Ct-excrétion-virale-_-Version-Finale-07102020-V3.pdf
- McKee et Nagyova. 2020. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/12/07/could-slovakias-mass-testing-programme-work-in-england/>

- Mina et Andersen. 2021. COVID-19 testing: One size does not fit all. *Science* **371**, 126-127, <https://science.sciencemag.org/content/371/6525/126.abstract>
- Mina et al. 2020. A Global Immunological Observatory to meet a time of pandemics. *eLife* **9**, e58989, <https://elifesciences.org/articles/58989v1>
- Nairz et al. 2021. Overcoming Limitations in the Availability of Swabs Systems Used for SARS-CoV-2 Laboratory Diagnostics. *Scientific Reports* **11**, 2261, <https://www.nature.com/articles/s41598-021-81782-8>
- Miquel Oliu-Barton et al. 2021, The Lancet April 28, 2021, p.1, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00978-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00978-8/fulltext)
- Pairo-Castineira et al. 2021. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature* **591**, 92–98, <https://www.nature.com/articles/s41586-020-03065-y>
- Pasteur L. 1872. Pourquoi la France n’a pas trouvé d’homme supérieur au moment du péril, paru dans *le Salut public*, Lyon, mars 1871, et dans *la Revue Scientifique*, 22 juillet 1872, in Œuvres complètes tome 7, page 215
- Pavelka et al. 2020. The effectiveness of population-wide, rapid antigen test based screening in reducing SARS-CoV-2 infection prevalence in Slovakia. <https://doi.org/10.1101/2020.12.02.20240648>
Science 372, 635–641 (2021)
<https://science.sciencemag.org/content/372/6542/635>
- Pisani-Ferry et al. 2016. Quinze ans de politiques d’innovation en France. Rapport de la Commission nationale d’évaluation des politiques d’innovation, https://www.strategie.gouv.fr/sites/strategie.gouv.fr/files/atoms/files/fs_rapport_cnepi_21012016_0.pdf
- Pullano et al. 2021. Underdetection of cases of COVID-19 in France threatens epidemic control. *Nature* **590**, 7844, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33348340/>
- Ryan et al. 2020. Predicting severe outcomes in Covid-19 related illness using only patient demographics, comorbidities and symptoms. *American Journal of Emergency Medicine*, [https://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757\(20\)30809-3/pdf](https://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757(20)30809-3/pdf)
- Sethuraman et al. 2020. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *Journal of the American Medical Association* **323(22)**, 2249-2251, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837>

- Slatko et al. 2018. Overview of Next Generation Sequencing Technologies. *Current Protocols in Molecular Biology* **122**, e59, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29851291/>
- Summers et al. 2020. Potential lessons from the Taiwan and New Zealand health responses to the COVID-19 pandemic, *The Lancet Regional Health - Western Pacific* **4**, 100044, [https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065\(20\)30044-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065(20)30044-4/fulltext)
- Tahamtan et Ardebili (2020). Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: Issues affecting the results. *Expert Review of Molecular Diagnostics* **20**, 45-454, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32297805/>
- van Seventer. 2017. Principles of Infectious Diseases: Transmission, Diagnosis, Prevention, and Control. *International Encyclopedia of Public Health 2017*, 22-39, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7150340/>
- Weitzel et al. 2020. Head-to-head comparison of four antigen-based rapid detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.27.119255v1>
- Wu et al. 2020. Transcriptional and proteomic insights into the host response in fatal COVID-19 case. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **117**, 28336-28343, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33082228/>
- Wölfel et al. 2020. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* **581**, 465-469, <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
- Yan et al. 2020. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. *The Lancet Infectious Diseases* **20**, 536, [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30158-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30158-4/fulltext)

Deuxième partie



AUDITIONS DE PERSONNALITÉS

Le Groupe de travail interacadémies a, au cours de l'année 2020, auditionné un grand nombre de personnalités éminentes en matière de tests biologiques *in vitro*. Une version « courte » de ces auditions est présentée ci-après.

Les versions non abrégées sont disponibles sur le site de l'Académie des technologies.

AUDITION 1 : 3 JUILLET 2020

ALAIN PLUQUET*Vice-Président Institut Mérieux*

BioMérieux est une société familiale leader mondial en diagnostic microbiologique chez l'homme. Concernant le SARS-CoV-2, le groupe a mis sur le marché en un temps record plusieurs tests :

1/ Des tests virologiques :

- un test de RT-PCR mis au point en moins de deux mois par l'entreprise Argene, une entreprise du groupe bioMérieux située dans l'Ariège :
- un test syndromique, mis au point dans le même temps aux États-Unis, à partir de la plateforme existante BioFire (test qui couvre en un seul essai 28 pathogènes, dont le SARS-CoV-2) ; et un test spécifique du seul SARS-CoV-2, également mis au point par BioFire, avec l'aide du *Department of Defense* (test réservé au marché américain).

2/ Des tests sérologiques :

- Des tests anti-SARS-CoV-2 IgM et anti-SARS-CoV-2 IgG développés à partir de la mi-mars et aujourd'hui sur le marché (donc marqués CE et approuvés par le CNR).

Ces développements correspondent au cœur d'activité du groupe, qui est le diagnostic médical, et utilisent la plateforme VIDAS® qui a plus de vingt-cinq ans d'existence. La plateforme VIDAS® permet de réaliser des tests sur une centaine de marqueurs différents (cardiaque, fertilité, infectieux).

Les équipes de R&D sont majoritairement en France puis aux États-Unis, et le marché est international. Les pistes d'innovation explorées par bioMérieux sont : la charge virale, la pertinence (besoin médical) et les performances d'un test salivaire. L'innovation en France fait face à deux problèmes de fond : un problème structurel/systémique (superposition des structures qui complique le système) et un problème culturel (il faut que la culture industrielle pénètre les instituts de recherche et réciproquement, à l'instar de ce qui existe aux États-Unis).

La société américaine BioFire a été rachetée par bioMérieux il y a quelques années. Cette société est née de développements académiques pour beaucoup financés par la défense américaine. Quand elle a été rachetée, l'État américain a demandé qu'elle soit séparée en deux branches : une branche « défense » et une branche « diagnostic clinique ». Historiquement, depuis plus de vingt ans, BioFire est très liée au tissu de recherche partenariale et à la Défense américaines. En France, pour la production de tests, bioMérieux emploie 3 000 à 4 000 personnes. La société a également un certain nombre de sous-traitants, dont certains ont été critiques pendant la crise, notamment pour les plastiques. La proportion du chiffre d'affaires de bioMérieux représentée par le marché français est moins de 10 %.

AUDITION 2 : 3 JUILLET 2020

STEPHAN ZIENTARA

Directeur de l'UMR Virologie Anses / INRAE / EnvA

L'Anses est une agence sanitaire issue de la fusion, en 2010, de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. Elle comprend neuf laboratoires et seize sites, dont l'unité de virologie située à Maisons-Alfort. Dans le domaine vétérinaire, l'Anses a des mandats de référence délivrés par le ministère de l'agriculture au niveau national, européen ou mondial (en lien avec les Organisation mondiale de la santé animale - OIE, *Food and Agriculture Organization of the United Nations* et Organisation mondiale de la santé). Le laboratoire de Maisons-Alfort est celui qui a le plus de mandats de référence.

En termes de contrôle des réactifs, on distingue trois catégories de réactifs :

- Catégorie A : le producteur, qui peut être une structure privée ou un LNR (laboratoire national de référence).
- Catégorie B : même exigence que catégorie A avec la nécessité de disposer d'une attestation initiale de conformité délivrée par un LNR.
- Catégorie C : mêmes exigences que catégorie B avec la nécessité de disposer d'une attestation de conformité des lots (chaque lot est testé par un LNR).
- Le schéma de contrôle des réactifs des catégories B et C est le suivant :
- l'industriel qui veut développer un kit contacte le LNR concerné, qui lui envoie un cahier des charges (avec les exigences de sensibilité...);
- l'industriel envoie son dossier de validation au LNR, qui le valide ou non ;
- l'industriel envoie des kits au LNR, qui vérifie le respect des préconisations.

En cas de contrôle de catégorie C, dès que l'industriel produit un nouveau lot il doit envoyer un échantillon au LNR, qui vérifie le respect des préconisations et l'attestation de conformité du lot concerné est publiée sur le site de l'Anses.

Le site du ministère de l'agriculture rassemble les informations concernant les laboratoires agréés et les méthodes officielles en santé animale (notamment liste des LNR, arrêté définissant la liste et les missions des LNR, liste des maladies pour lesquelles il existe des tests, liste des laboratoires agréés pour effectuer les diagnostics, liste des méthodes officielles et reconnues).

Certaines ARS ont accepté la mobilisation des laboratoires vétérinaires, d'autres ont freiné. Il y a également eu des craintes de contaminations par d'autres ADN. Or, les laboratoires vétérinaires

sont accrédités par le Cofrac (Comité français d'accréditation) et les contraintes en matière de qualité sont très poussées. Il y a eu aussi des freins réglementaires : pour rendre un diagnostic sur une maladie qui touche l'homme, il faut être habilité en tant que tel – seul un décret, passé très tardivement, a permis de changer cela.

AUDITION 3 : 28 AOÛT 2020

ISABELLE TONGIO

Présidente du syndicat de l'industrie du diagnostic in vitro (SIDIV)

PASCALE COUSIN

Directrice générale du SIDIV

Le SIDIV regroupe en France 80 entreprises (90 % de PME, mais aussi de grands groupes tels que BioMérieux ou Stago). Parmi les adhérents se trouvent des entreprises qui ont des activités de R&D, production et commercialisation en France (e.g., bioMérieux, Stago et PME innovantes comme DIAGAST) mais aussi des filiales de grands groupes internationaux qui ont des activités de production (e.g., Bio-Rad), des activités d'importation sur le territoire français (e.g., Abbott et Becton Dickinson) ou encore des activités de R&D et de commercialisation (tel que Roche). 50 % des entreprises adhérentes ont une activité de production en France. 11 % du chiffre d'affaires des industries du diagnostic *in vitro* (DIV) est consacré à la R&D, c'est donc une filière relativement innovante quand on la compare aux autres industries de santé. Les industries du DIV représentent 14 300 emplois directs en France, dont 15 % en R&D.

Pendant la crise de Covid-19, l'industrie du DIV a été capable d'innover de façon très rapide : alors que le virus n'était pas connu en novembre, les entreprises du DIV ont été capables en seulement quelques mois de mettre au point et de produire des tests pour répondre aux stratégies nationales de diagnostic et de dépistage. En septembre 2020, les chiffres du ministère de la santé indiquent qu'environ 31 tests RT-PCR sont mis sur le marché en France par les entreprises du SIDIV (dont 5 ont été développés en France).

Du point de vue du SIDIV, il n'y a pas eu de rupture d'approvisionnement. Il y a eu des tensions, mais le marché français a toujours été approvisionné en quantité suffisante. La difficulté à laquelle les entreprises du SIDIV ont été confrontées est de ne pas avoir eu connaissance suffisamment en amont de la demande, rendant difficile la mise en cohérence offre/demande.

Toute la mise en œuvre des tests a considérablement évolué en France pendant la crise de Covid-19 : elle était au départ centrée essentiellement sur les laboratoires hospitaliers, ensuite confiée aux laboratoires de ville, et puis on a augmenté le nombre de personnes autorisées à faire

les tests avec les laboratoires de la gendarmerie et les laboratoires vétérinaires.

Les industriels travaillent avec la communauté scientifique pour développer des tests en fonction de la connaissance scientifique. La collaboration industrie/scientifiques est fondamentale, c'est bien le mix entre la science et la technologie qui permet de développer des tests.

AUDITION 4 : 28 AOÛT 2020

FRANÇOIS BLANCHECOTTE

Président du syndicat des biologistes (SDB)

Les laboratoires du SDB sont regroupés sous forme de 402 sociétés d'exercice libéral, entités qui possèdent en général un ou plusieurs plateaux techniques. Aujourd'hui, sept groupes majeurs représentent environ 80 % de la biologie médicale en France. En comparaison, il y a dix ans, il y avait 4 000 laboratoires totalement indépendants. Ces regroupements présentent l'avantage de permettre aux laboratoires de rendre des résultats dans la journée pour 90 % des patients. Ils ont permis de plus de concentrer la technologie de biologie moléculaire sur de grands plateaux pouvant chacun traiter plusieurs milliers de prélèvements par jour. Tous tests confondus (PSA, glycémie, cholestérol...), les laboratoires du syndicat réalisent environ 16 millions d'examens par semaine. La mise en place des tests de dépistage Covid-19 a sérieusement embolisé l'activité de base des laboratoires du SDB. Pour répondre à la demande, il a fallu externaliser beaucoup de prélèvements.

La capacité à réaliser des tests a été très contrainte au départ. Au mois de février 2020, tout était axé sur l'hôpital et il n'était pas question que les laboratoires privés fassent du diagnostic moléculaire pour le dépistage de la Covid-19. Par la suite, ils ont reçu l'aide de la CNAM pour que les tests développés soient pris en charge.

D'un point de vue méthodologique, au départ de la pandémie, il y avait pour les laboratoires français seulement six réactifs moléculaires autorisés, la plupart chinois. Le syndicat a œuvré afin d'accroître le nombre de tests de diagnostic qui a atteint 17-18 en mars, 184 aujourd'hui.

Un aspect important concerne la collaboration des laboratoires du SDB avec l'Agence du numérique en santé (ANS) et la Société française d'informatique des laboratoires (SFIL) sur la question du système d'information pour la déclaration des essais et produits (SI-DEP ; Système d'Informations de DEPistage). Le SI-DEP est une plateforme sécurisée qui recueille l'ensemble des résultats de tests et dont l'enregistrement conditionne le remboursement du test.

Concernant la facturation des tests de diagnostic, les laboratoires sont régis par des prix négociés avec la CNAM, par des avenants conventionnels avec elle et un accord triannuel qui stipule un droit à une augmentation d'enveloppe de 0,4 % cette année.

Il existait en France un mécanisme, le RIHN (Référentiel des actes Innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie), un dispositif de soutien à la biologie médicale, qui permettait pour des tests d'accéder au marché français sous un format dérogatoire et permettait en parallèle de faire des études médico-économiques et ainsi d'accéder à l'innovation. Malheureusement, ce mécanisme est bloqué dans sa forme actuelle et plus aucun nouveau test n'y accède.

AUDITION 5 : 11 SEPTEMBRE 2020

MARC LE BOZEC

Gérant de fonds de la société financière Arbevel

Marc LE BOZEC a créé, en 1998, BioProtein Technologies, en collaboration avec l'INRA, pour valoriser une technologie de fabrication de protéines recombinantes thérapeutiques dans le lait d'animaux transgéniques. Il a dirigé BioProtein Technologies pendant huit ans, avant de rejoindre Alfact Innovation, une société innovante qui a mis au point un essai clinique sur l'hépatite fulminante. Il a été pendant sept ans directeur financier puis directeur général de la filiale recherche de Collectis pour la création de filiales d'application des technologies d'édition de génome. Il a ensuite été directeur général de Cytoo (technologie de *micropatterning* utilisée en biologie cellulaire pour concevoir des mini-organes sur des puces).

Fin 2014, il s'est associé avec la Financière Arbevel pour créer un premier fond visant à investir dans des sociétés cotées en bourse. Plus récemment, il a créé un second fond pour investir dans des sociétés non cotées. Ce second fond, démarré fin 2018, est fort d'une quarantaine de millions d'euros. À ce jour, huit investissements ont été réalisés (concernant sept sociétés françaises et une société israélienne).

Le premier investissement réalisé dans le cadre du nouveau fonds lancé fin 2018 a été dans la société NG Biotech, société qui a mis au point, avec l'aide du CEA, de l'APHP et de la DGA, un test sérologique Covid-19 qui a connu une exposition médiatique significative. La Financière Arbevel a travaillé avec NG Biotech pour aboutir à une capacité de production de 4 millions de tests par mois. Cette société de biotechnologie réalise, à ce jour, un chiffre d'affaires de plus de 20 millions d'euros, ce qui représente un passage en quelques semaines de quelques millions à maintenant quelques dizaines de millions. Elle a enregistré une progression de 30 à 150 employés, et de sa capacité de production de quelques milliers à maintenant quelques millions de tests par mois.

Concernant la forte capacité de financement aux États-Unis, Marc LE BOZEC souligne que le premier facteur est que les entrepreneurs américains « vont jusqu'au bout de la chaîne ». En Europe très peu de sociétés de biotechnologies commercialisent leurs produits. Le deuxième point concerne l'aspect « lessiveuse à billets » des États-Unis. Wall Street attire des capitaux du monde entier et les capitalisations et les valeurs montent un peu artificiellement parce que les fonds d'investissement se repassent des participations entre eux.

Aujourd'hui, la nécessité de faire appel à des fonds américains semble incontournable.

AUDITION 6 : 11 SEPTEMBRE 2020

ALAIN HORVAIS

Directeur associé de Kurma Partners

Kurma Partners est une société d'investissement dédiée aux sciences de la vie. Elle a créé le fonds Kurma Diagnostics qui est l'unique fonds européen dédié à 100 % au diagnostic. Depuis le mois d'août, a été conclu le premier *closing* (dernière étape d'un investissement) de Kurma Diagnostics. Il a permis de réunir 50 millions d'euros en moins d'un an. Kurma Partners est aujourd'hui soutenu par le fonds européen d'investissement (FEI) et la BPI.

Kurma Diagnostics intervient dans le financement de sociétés à un stade très précoce, lors de leur création ou juste après, avec la vocation de pouvoir suivre ces sociétés sur les premières années. Aujourd'hui, le portefeuille de Kurma Diagnostics est de douze sociétés, dont onze françaises et une en Espagne. Un point primordial pour Kurma Partners est que les produits développés correspondent à un réel besoin clinique/médical.

En 2018, le marché mondial du diagnostic représentait environ 120 milliards de dollars, soit dix fois moins que le marché pharmaceutique. Les investisseurs connaissaient très peu le diagnostic. Même aux États-Unis, très peu de fonds sont exclusivement dédiés au diagnostic. Aujourd'hui, les choses changent grâce à l'impact du digital qui représente une nouvelle activité du diagnostic. La vision de Kurma Diagnostics est que le digital et l'intelligence artificielle (IA) vont permettre de développer la médecine personnalisée, qui prendra en compte des éléments disparates de l'environnement du patient. Kurma Diagnostics possède dans son portefeuille des sociétés comme Cardiologs (première société à avoir un agrément FDA pour un procédé d'analyse d'électrocardiogramme s'appuyant sur l'intelligence artificielle) ou comme Feetme (qui propose des semelles connectées pour suivre des patients atteints de maladies neurodégénératives).

Pour Alain HORVAIS, un saut culturel est en train d'être fait, avec une génération qui commence à se rêver entrepreneur, mais cependant avec beaucoup de naïveté. En revanche, certains entrepreneurs n'ont pas les compétences requises et ne sont pas mobiles. Il y a un manque de porosité entre les différents écosystèmes.

AUDITION 7 : 9 OCTOBRE 2020

BRUNO LINA*Hospices civils de Lyon
Membre du conseil scientifique sur la Covid-19*

Le CNR sur les virus respiratoires est le seul CNR en prise directe avec la médecine primaire, notamment pour les prélèvements réalisés par des médecins, ce qu'aucun autre CNR ne fait. Cette prise directe avec les médecins généralistes ou avec les pédiatres de ville permet l'accès à des échantillons qui échappent à la surveillance hospitalière, parce que le problème des virus respiratoires est essentiellement un problème communautaire. Schématiquement, le CNR à l'Institut Pasteur coordonne l'ensemble du travail fait au nord de la Loire et celui de Lyon coordonne le travail réalisé au sud de la Loire. Ces deux CNR utilisent les mêmes outils de reporting, de transfert de l'information vers les partenaires internationaux, et techniquement montrent beaucoup de similitudes.

Dans une crise majeure et exceptionnelle comme c'est le cas aujourd'hui, les CNR affrontent une situation compliquée. Pour pallier cette difficulté, des outils ont été mis en place très rapidement, avec un déploiement vers les laboratoires hospitaliers. Au niveau des moyens humains, deux ingénieurs ont été embauchés au CNR de Lyon pour aider au développement des outils. Un renfort de trente-cinq techniciens a de plus été obtenu grâce aux Hospices civils de Lyon, Santé publique France et la Direction générale de la santé. Toutefois, face à la charge de travail, ce CNR a dû sous-traiter des évaluations avec des laboratoires de CHU ou des laboratoires privés. Un autre problème est apparu, le fait que la loi Jardé de 2012, relative aux recherches impliquant la personne humaine, interdit de donner des échantillons, sauf dans un contexte de CRB (Centre de ressources biologiques).

Dans le dispositif d'évaluation, le CNR est l'acteur qui est présent tout au long du développement des tests, ce qui permet d'être relativement robuste par rapport à la description des kits et de leur performance. Le CNR travaille également beaucoup sur l'interprétation des résultats. Il a réalisé par exemple un gros travail sur les valeurs de Ct (seuil de détection des tests RT-PCR pour mieux dépister les individus contagieux) pour améliorer la qualité de l'interprétation.

Un point important est d'organiser une filière évaluation indépendante. Aujourd'hui, il y a des critiques fortes à l'endroit de l'Institut Pasteur. L'Institut Pasteur développe en effet des tests qui sont commercialisés, et en même temps il intervient en tant qu'évaluateur. Il convient de prévenir cela au maximum.

AUDITION 8 : 9 OCTOBRE 2020

Didier Houssin

Ancien directeur général de la Santé

Un travail de préparation active à ce risque pandémique a été engagé en France entre 2005 et 2009 lors de la menace de pandémie de grippe aviaire, avec un pilotage par l'État dont les principaux responsables étaient le directeur général de la santé, que j'étais alors, le délégué interministériel à la lutte contre la grippe aviaire, fonction à laquelle j'avais été désigné fin août 2015 devant l'aggravation de la situation de l'épizootie au niveau mondial. C'était une fonction rattachée directement au Premier ministre. S'agissant des actions conduites durant cette phase de préparation, il y a eu la création de l'Eprus (établissement pour la préparation et la réponse aux urgences sanitaires) sous tutelle du ministère de la santé, la constitution de stocks de produits de santé et la préparation de plans de continuité d'activité dans le secteur public et le secteur privé. Il y a eu également la préparation des exercices pandémie en 2005, 2007, 2008 et 2009 qui ont permis de conduire des adaptations du plan pandémie grippale.

En 2010, la moindre gravité du virus de la grippe aviaire a suscité des critiques vives à l'encontre de la gestion de la crise épidémique, par exemple lors des commissions d'enquête du Sénat et de l'Assemblée nationale. L'État et les pouvoirs publics ont été accusés d'en avoir trop fait, d'avoir dépensé trop d'argent. C'est un élément très important pour comprendre ce qui s'est passé en France au début de l'année 2020. On a assisté à partir de l'année 2012 à un affaiblissement de l'esprit de préparation au risque pandémique en France. La fonction de délégué interministériel à la lutte contre le risque pandémique n'a pas été reconduite et les stocks se sont effilochés. Le dernier exercice pandémique a eu lieu en 2013.

Au cours de la période de mars-avril 2020, on a assisté à une pénurie de tests PCR liée à une impréparation à ce type de difficultés. On a bien vu les hésitations en France, les difficultés à mobiliser les laboratoires vétérinaires ou les laboratoires de recherche. La situation aujourd'hui de rupture d'approvisionnement (tests, réactifs) est due à l'évolution des productions et des marchés, en particulier l'apparition de marchés émergents à très grande capacité, dont la Chine, qui jouent un rôle de détournement des offres et des capacités. Cela tient aussi aux politiques d'achat des pays développés, notamment de la France, qui, par des effets de massification, excluent probablement les fournisseurs de moyenne capacité et conduisent à sélectionner de très grandes entreprises de production de ces produits.

Une des leçons à tirer de cette pandémie est qu'il faut réactiver la préparation du pays au risque pandémique. Il faut renommer un délégué interministériel, trouver une solution de coordination interministérielle, et reprendre les questions de la planification, des exercices, d'évaluation des plans, des stocks, à partir de ce qui a été élaboré dès 2012.

AUDITION 9 : 23 OCTOBRE 2020

JÉRÔME SALLETTE

Directeur de l'innovation et du développement, Cerba HealthCare

Cerba HealthCare est un groupe de biologie médicale qui a l'ambition d'être présent partout où la biologie médicale est utile, au service des patients et des professionnels de santé, avec une diversité d'expertise médicale, une gamme en biologie très étendue et une forte capacité d'innovation. Cerba HealthCare a été créé en tant que Groupe au cours des années 2000. Néanmoins, le groupe a une histoire plus ancienne, puisqu'à l'origine il est né du laboratoire Cerba, un laboratoire de biologie spécialisée créé en 1967 sur un modèle un peu particulier, car c'était le premier laboratoire de seconde intention, c'est-à-dire un laboratoire qui ne reçoit pas de patients et qui travaille sur des tubes de prélèvements envoyés par des laboratoires privés, des hôpitaux publics, des cliniques privées pour réaliser des analyses spécialisées. En France, Cerba HealthCare est le premier acteur en biologie médicale et le quatrième en Europe. Cerba HealthCare est de plus impliqué en biologie et génétique vétérinaires à travers deux divisions, Cerba Vet et Antagene. En quelques chiffres, aujourd'hui, le groupe, c'est plus de 8 000 collaborateurs. Le nombre d'employés étant de l'ordre de 600 en 2010, il s'agit donc d'une très forte croissance, accompagnée par le développement d'une centaine de plateformes techniques, dont une quarantaine en France. Cela représente plus de 700 laboratoires, 30 millions de patients pris en charge tous les ans et plus de 1 000 publications scientifiques. Les investissements réalisés par Cerba HealthCare sont à ce jour de l'ordre de 15 millions d'euros.

Le Groupe a eu, dès le début, la préoccupation de séparer au maximum les flux de patients pour éviter que des patients potentiellement atteints de Covid-19 croisent des patients venant pour leur bilan médical. Le Groupe a également créé les Corona-Drive et une plateforme d'enregistrement en ligne pour permettre aux patients de passer le moins de temps possible au laboratoire. Cerba HealthCare s'implique fortement dans l'implémentation de nouveaux tests, par exemple le séquençage à haut débit du génome du SARS-CoV-2 et d'autres virus. Le groupe développe également des outils qui permettent d'avoir une quantification de la charge virale, avec des techniques de PCR digitale par exemple. Cerba HealthCare a créé un incubateur virtuel il y a plus de trois ans. Le principe de cet incubateur est de soutenir des start-up qui ont des produits ou des services innovants qui intéressent le groupe, bien qu'étant encore loin du marché. Cerba HealthCare est le premier groupe de biologie à avoir créé un Lab d'innovation, ce qui permet de transformer les collaborateurs en innovateurs. Le groupe s'implique dans la formation des biologistes via la création d'un mastère spécialisé, Bio Manager et celle d'une université d'entreprise. Cerba HealthCare est le seul groupe de biologie à disposer d'une telle université. Enfin, il convient de mentionner l'Institut Cerba, qui est un fonds de dotation créé il y a maintenant cinq ans. Son ambition est de

mener des actions ou de participer à des actions en faveur de l'innovation en biologie médicale, de l'accès au plus grand nombre aux progrès de la biologie médicale et de la formation et de l'information autour de la biologie médicale. Cerba HealthCare se place ici dans une activité de mécénat. Il a en particulier un partenariat très fort avec l'AMREF, l'ONG africaine pour l'Afrique.

AUDITION 10 : 23 OCTOBRE 2020

VINCENT FERT

Fondateur de Ipsogen, président & CEO de HalioDx

Vincent FERT est dirigeant de la société HalioDx, sa deuxième entreprise, puisqu'il a été aussi dirigeant et fondateur de la société Ipsogen, sa première création d'entreprise. Son expertise et son parcours entrepreneurial se situent dans la médecine personnalisée, appliquée au cancer, dans le diagnostic du cancer.

HalioDx est une société dérivée (*spin-off*) de Ipsogen, qui a été rachetée par Qiagen en 2011. Ipsogen est restée dans le giron de ce groupe allemand pendant un peu plus de quatre ans. Puis nous avons décidé de repartir avec la même équipe, pour aller explorer un domaine toujours en pleine croissance, celui du diagnostic en immuno-oncologie un domaine du traitement du cancer en pleine expansion. HalioDx dispose pour cela d'un panel de tests propriétaires dont Immunoscore® et Immunosign®, et de capacités à développer des solutions technologiques. La société est basée à Marseille et emploie 200 salariés. Elle possède un laboratoire certifié pour le diagnostic à Richmond, aux États-Unis. La société a à ce jour levé 27 millions d'euros. HalioDx a des revenus, estimés en 2020 à 22 millions d'euros, témoignant d'une forte croissance depuis sa création.

HalioDx s'appuie sur une recherche forte. La société intervient dans quatre consortiums : Pioneer, Colossus, Oncobiome et MyProbe. Globalement, cela représente 75 millions d'euros d'efforts de recherche. La participation d'HalioDx à ces consortiums lui permet de développer de nouveaux outils et d'approcher de nouvelles indications avec les meilleurs spécialistes français et européens.

Dans notre activité de diagnostic, ce qui est important, c'est de démontrer l'utilité clinique de nos produits, en particulier dans le cancer du côlon. Notre intention est soutenue par un grand nombre de publications dans des revues à comité de lecture. Cette année le test *Immunoscore* est entré dans les recommandations WHO (*World Health Organization*) et ESMO (*European Society for Medical Oncology*) pour le cancer du côlon localisé. De plus, des assurances privées remboursent ce test, notamment en Grande-Bretagne. Nous avons développé plus de 100 tests depuis vingt ans. Près de 80 salariés sont consacrés à cette activité.

HalioDx se focalise sur les applications de ses deux technologies, Immunoscore et Immunogram, pour les sociétés pharmaceutiques, afin de les aider à développer leurs immunothérapies ou pour les oncologues, pour préciser les modalités de traitement.

Grâce à notre plateau technique, nous avons été sollicités par le ministère de la Défense pour conduire des tests d'environnement dans le cas de la Covid-19. Nous avons ainsi monté une chaîne de réalisation de tests COVID d'environnement. Bien que nous n'ayons pas le droit de réaliser de tests COVID, n'étant pas un laboratoire d'analyse médicale, nous avons ainsi contribué, à l'échelon national, pour essayer de se sortir de cette crise.

AUDITION 11 : 20 NOVEMBRE 2020

PIERRE-YVES BOËLLE

Animateur du réseau Sentinelles

Le réseau Sentinelles, créé 1984, repose sur des médecins généralistes en France. Environ 1 % des médecins généralistes y participent volontairement. Les médecins ne sont pas défrayés pour cette surveillance, ils participent uniquement par intérêt scientifique. Le réseau est financé par Santé publique France. En période normale, c'est-à-dire pour une saison donnée, le réseau Sentinelles dispose de l'ordre d'un peu plus de 500 médecins répartis sur tout le territoire.

Actuellement, le réseau surveille huit maladies ou conditions, essentiellement : grippe, diarrhée, pour les conditions les plus fréquentes. Il surveille également des maladies infantiles, la varicelle notamment, les oreillons, la coqueluche... Pour les tests de surveillance virologique, le réseau Sentinelles travaille avec les deux Centres nationaux de référence (CNR) chargés de la grippe en France, l'Institut Pasteur à Paris et les Hospices civils de Lyon. Les prélèvements réalisés dans le nord de la France vont à Pasteur et les prélèvements réalisés dans le sud de la France vont à Lyon. Les prélèvements réalisés en Corse vont à nos collaborateurs situés à Corte.

Le dépistage est réalisé de la manière la plus aléatoire possible. Chaque médecin effectue environ deux tests par semaine, tests basés sur l'utilisation d'un écouvillonnage nasal. L'écouvillonnage est réalisé dans le cabinet du médecin. Ensuite, le médecin envoie par *La Poste* aux CNR l'écouvillon après l'avoir mis en solution.

En temps normal, la surveillance virologique commence début octobre et se termine début mars. Elle est uniquement réalisée sur les cas symptomatiques. Au cours de la saison grippale dernière, le réseau a réalisé 2 500 prélèvements. Concernant la situation particulière survenue avec la Covid-19, dès le début de l'année et grâce à une collaboration avec les CNR, le réseau Sentinelles a mis en place des tests de dépistage du SARS-CoV-2. Un premier cas positif a été détecté début mars. En concertation avec Santé publique France et les CNR, le réseau a modifié sa stratégie de surveillance. Il est ainsi passé à une surveillance, non plus seulement des syndromes grippaux, mais des infections respiratoires aiguës. Cette stratégie a révélé que les médecins du réseau pouvaient être exposés au SARS-CoV-2.

En concertation avec les CNR, le réseau a validé le fait que les médecins Sentinelles devaient effectuer des prélèvements salivaires. En conséquence, le réseau équipe les personnes suivies dans ce protocole, avec des tubes dans lesquels elles pourront donner leurs prélèvements.

AUDITION 12 : 6 NOVEMBRE 2020

AURÈLE VALOGNES

Présidente de l'Association française des directeurs et cadres de laboratoires vétérinaires publics d'analyses – ADILVA

Les laboratoires départementaux sont des structures mises en place, pour une grande majorité d'entre elles, à l'issue de la Deuxième Guerre mondiale, dans un souci de nourrir la population et pour éviter que les animaux des exploitations ne meurent de maladies contagieuses. Ces laboratoires ont toujours été financés par les départements, mais ils avaient un pilotage fort par l'État, puisque jusqu'à la loi de décentralisation, c'était le Directeur des services vétérinaires qui était le chef des laboratoires départementaux. À l'issue de la Deuxième Guerre mondiale, il y avait un laboratoire départemental dans chaque département. Aujourd'hui, la dernière enquête fait état de 87 sites pour 65 laboratoires. Ceci résulte d'un effet de regroupement entre départements dans le but d'économiser au maximum l'argent public. Les autres grandes activités de ces laboratoires départementaux, à part la santé animale concernent l'hygiène de l'alimentation et la qualité de l'eau (métiers avec une expertise en chimie ou en ingénierie). Les laboratoires font aussi du conseil, de la formation, de l'aide aux entreprises pour les circuits courts.

Le ministère de l'Agriculture est le ministère régalien de ces laboratoires vétérinaires. Les laboratoires départementaux sont accrédités Cofrac (Comité français d'accréditation) avec une norme qui est la norme ISO 17025 depuis les années 1990. D'autres ministères peuvent intervenir pour délivrer les agréments (e.g., ministère de la santé ou de l'environnement).

Les laboratoires vétérinaires sont habitués à gérer des crises sanitaires, par exemple l'Influenza aviaire, la peste porcine ou la fièvre aphteuse. Ils sont habitués à activer divers processus pour gérer des crises, ce qui n'est pas forcément le cas des laboratoires humains. En amont des crises, les laboratoires vétérinaires ont l'habitude de réaliser des tests de dépistage en grande série, pour contrôler l'état sanitaire des troupeaux. Ils sont adaptés à des analyses rapides et massives, basées sur des systèmes ouverts (transposable d'une espèce à l'autre), et il n'est pas rare que les laboratoires départementaux traitent plus de 5 000 échantillons par jour. Des tests Covid ont été réalisés par les laboratoires vétérinaires et les laboratoires départementaux ont pu réaliser 200 à 300 000 tests par jour.

La crise de la Covid-19 a mis en évidence la forte spécificité de la biologie en France. La biologie vétérinaire et la biologie médicale y sont séparées, et un laboratoire de biologie vétérinaire n'a pas le droit de faire de la biologie médicale. Au démarrage de la pandémie de Covid-19, les fournisseurs de réactifs étaient exclusivement les fournisseurs de biologie médicale et les réactifs proposés par les fournisseurs vétérinaires n'étaient pas agréés. Les laboratoires vétérinaires ont eu le sentiment d'avoir perdu un mois avant que de pouvoir participer à l'effort national.

AUDITION 13 : 6 NOVEMBRE 2020

PHILIPPE POURQUIER

Dirigeant de IDvet, ID-Solutions

Innovative diagnostic vet (IDvet) est une société basée à Montpellier, spécialisée dans le développement et la production de tests de diagnostic en sérologie et biologie moléculaire des maladies animales et zoonotiques. La société a été créée en 2004, centrée autour d'un concept très à la mode, *One Health*. Depuis 15 ans, IDvet fournit des réactifs dans le monde entier pour des maladies transmissibles à l'homme, par exemple la grippe aviaire ou la tuberculose, et également des maladies dévastatrices exclusivement vétérinaires telles que la fièvre aphteuse, la fièvre catarrhale ovine, la peste des petits ruminants, les pestes porcines. IDvet a réalisé 20 millions d'euros de chiffre d'affaires en 2020 et 15 à 20 % de croissance annuelle. En 2019, IDvet a produit trois millions de tests. 80 % de son chiffre d'affaires est réalisé à l'international. La société possède une usine de production en construction aux USA, au nord de Boston, deux laboratoires de démonstration, un à Amman et un en Inde, et trois bureaux dans le monde, un à Pékin, un en Inde et un au Brésil.

Dès le début de l'année 2020, IDvet s'est mobilisée pour œuvrer dans le cadre de la Covid-19. Elle a pour cela réorienté l'ensemble de ses capacités de R&D sur le développement de tests sérologiques et PCR, ce qui lui a permis, dès avril 2020, de proposer aux CNR un test sérologique pour la recherche des IgG et deux tests PCR, qui ont également été soumis aux CNR et qui ont été validés aussitôt. IDvet a également développé une technique de Digital PCR validée par le Centre national de référence (CNR). Elle permet de rechercher de façon très précise le nombre de virus chez des patients qui seraient potentiellement en rémission. La société produit des automates d'extraction haut débit qui permettent de faire 2 000 analyses par jour. Lors de la crise, elle en a installé quasiment un par jour.

ID-Solutions est une filiale majoritaire d'IDvet. C'est une filiale centrée sur une activité en santé humaine qui s'est donnée comme mission de développer des outils de typage moléculaire des tumeurs à partir de l'ADN tumoral. À partir du début 2020, la société a remobilisé l'essentiel de ses ressources sur le développement de l'outil moléculaire de diagnostic de la Covid-19.

L'image « entreprise vétérinaire » a limité l'acceptation de la qualité de nos tests et le succès de ID-Solutions a probablement été également lié à la suppression de notre image vétérinaire, même si c'est une filiale d'IDvet. Le fait de pouvoir communiquer en disant que nous étions une entreprise non vétérinaire nous a permis d'obtenir un accueil bien meilleur dans le monde de la biologie et du médical. C'est un peu dommage.

AUDITION 14 : 18 DÉCEMBRE 2020

DOMINIQUE DUNON-BLUTEAU

Directeur du département biologie-santé de l'ANR

En préambule il convient de rappeler que l'ANR est surtout centrée sur la recherche amont. De fait, dans le cadre de l'innovation, l'agence s'intéresse surtout à des projets à bas TRL (*technology readiness level*). Les plus hauts TRL sont de 3-4. C'est pourquoi le développement de projets industriels se fera plutôt *via* les investissements d'avenir (DGPIE ANR) ou *via* BPI France. Aujourd'hui, l'objectif prioritaire de l'ANR est d'augmenter les taux de succès des appels à projets. Par exemple, sur l'appel à projets génériques, en 2020, le taux de succès a été de 16 %. L'augmentation du budget de l'agence va permettre de passer à un taux de 23 % en 2021, ce qui est une révolution pour l'ANR.

Pour ce qui concerne le domaine des tests de diagnostic, en 2018, l'ANR a financé deux projets pour un montant global de 600 k€. En 2019, cinq projets ont été financés pour un total de 1,2 million d'euros de projets.

Le bilan de l'action de l'ANR concernant la Covid-19 est le suivant. Les deux appels à projets lancés depuis le début de l'année 2020, Flash Covid-19 et Recherche-Action Covid-19, ont permis de financer 204 projets pour un montant compris entre 150 et 200 K€ ce qui correspond à plus de 30 millions d'euros au total.

Pour la Covid-19, dans ces deux appels à projets, divers projets étaient portés par les industriels. Les comités de l'agence impliqués dans la recherche partenariale s'intitulent « *Recherche translationnelle en santé* », « *Technologies pour la santé* » et « *Innovation biomédicale* ». Dans le secteur biologie-santé de l'ANR, ce sont les trois comités dans lesquels les projets de recherche collaborative avec les entreprises (PRCE) sont principalement déposés. Ils représentent 20 % des projets de ces comités. Cette année, ces trois comités ont reçu environ 1 000 projets sur quelques 2 700 projets déposés dans le département biologie-santé de l'ANR. Les entreprises impliquées dans ces projets de recherche sont principalement des petites entreprises et rarement de grands groupes.

L'agence a été créée en 2005. En 2010, il était prévu un budget d'un milliard d'euros. Ce n'est qu'en 2020 que cet objectif de 2010 a été dépassé. Pendant dix ans, des budgets beaucoup plus faibles ont été programmés, par exemple en 2012 et 2013 seulement 300 millions d'euros ont été alloués à l'agence. Ainsi, pendant toute cette période, la France a sous-financé la recherche fondamentale de façon extraordinaire par rapport à nos concurrents européens. En dépit des progrès récents, les budgets de l'ANR sont encore trop faibles, la fondation allemande pour la recherche (*Deutsche Forschungsgemeinschaft*, DFG), une des agences allemandes dont l'ANR est partenaire dispose d'un budget trois fois plus important que celui de l'agence.

AUDITION 15 : 18 DÉCEMBRE 2020

ANDRÉ LE BIVIC

Directeur de l'Institut des sciences biologiques du CNRS

L'INSB est l'un des dix instituts du CNRS. Il regroupe plus de 19 000 personnels de recherche dont près de 5 000 personnels CNRS et 240 structures de recherche. S'agissant de la Covid-19, la vision de l'INSB est qu'il faut d'abord comprendre la pathologie de cette maladie pour ensuite espérer améliorer les tests de détection et enfin concevoir des tests qui seront portés au stade industriel. Dans le cadre du partenariat avec les entreprises, la stratégie des UMR est développée depuis de nombreuses années maintenant. Aujourd'hui, les règles du jeu sont bien comprises. Pour donner des exemples intéressants le groupe interacadémies, l'INSB a récemment participé à la création de deux tests de diagnostic pour la Covid-19. D'une part, le test AmpliFlow® a été développé dans le laboratoire commun avec l'ENS Paris-Saclay et lancé et commercialisé avec la société Biotem. D'autre part, le test EasyCov® résulte d'une collaboration entre la société Alcen et le CNRS à Montpellier au sein de l'UMR Sys2Diag, qui s'est spécialisée dans le développement de diagnostic, de kits de diagnostic, de méthodes de diagnostic et notamment maintenant sur des dégénérescences du système nerveux.

Le CNRS a beaucoup travaillé sur les principes fondamentaux de la pathologie due au SARS-CoV-2 et aussi pour essayer de prédire éventuellement qui allait développer les symptômes les plus gênants avec hospitalisation et passage en réanimation. Par ailleurs, le CNRS a beaucoup travaillé sur le criblage de molécules déjà connues/disponibles et qui pourraient être utiles pour améliorer l'état des patients atteints de la Covid-19. Les résultats sont mitigés pour l'instant, notamment en raison du fait que les essais pour tester ces molécules sont basés sur des cellules un peu particulières, infectables certes, mais qui ne représentent pas du tout le modèle physiologique du système respiratoire lui-même. Pour mettre en place de nouvelles approches, l'INSB a proposé un projet au ministère de la Recherche, qui a accepté de le subventionner, visant à développer de nouvelles molécules et à les tester sur des systèmes biologiques plus intégrés. L'ambition est de créer une infrastructure qui permette de synthétiser de nouvelles molécules et de les tester en prévision d'une prochaine pandémie. La mise au point de tests de diagnostic nécessite, en général, des compétences pluridisciplinaires. Dans ce but, l'INSB a, par exemple, travaillé sur la question du recyclage des masques en sollicitant des laboratoires de l'INSB, de l'Institut de la chimie et de l'Institut de physique du CNRS.

Le CNRS s'est récemment doté d'une direction Innovation. Il a, dans ce cadre, procédé à un profond changement d'approche en s'adressant directement aux filières pour savoir ce qu'elles veulent voir développer par le CNRS en termes de recherches fondamentales et qui puissent éventuellement les aider. Cette structuration en filières montre bien qu'elles peuvent s'organiser pour

demander au CNRS des projets de recherche très conceptuels qui peuvent changer les choses au plan des applications pratiques. Le CNRS a également mis en place un programme d'accompagnement des chercheurs en interne — dès qu'il y a un besoin — qui est vraiment dynamique. Cela aussi va changer les choses. Il en résulte une réception dynamique et favorable de la part de ses chercheurs vis-à-vis de l'interaction avec des entreprises. Certes, c'est sur la base du volontariat, mais en tout cas, il y a une offre au CNRS et il faut que les chercheurs aillent vers cette offre.

ANNEXES

GROUPE DE TRAVAIL INTER-ACADÉMIES SUR LES TESTS DE DIAGNOSTIC POUR LE DÉPISTAGE DES MALADIES INFECTIEUSES

Coordinateurs :

BRUNO JARRY (Académie des technologies)

CLAUDE WEISBUCH (Académie des technologies)

Administration :

Lucie Goueslain (Académie des technologies)

Membres : (*, membres auditionnés)

RENÉ AMALBERTI (Académie des technologies)

RAYMOND ARDAILLOU (Académie nationale de médecine)

*FRANÇOIS BLANCHECOTTE (président du syndicat des biologistes)

*PIERRE-YVES BOËLLE (animateur du réseau Sentinelles)

PIERRE-ETIENNE BOST (Académie des technologies)

SÉBASTIEN CANDEL (Académie des sciences et Académie des technologies)

CATHERINE COURBOILLET (présidente de Cerba HealthCare)

*PASCALE COUSIN (directrice générale du syndicat de l'industrie du diagnostic *in vitro*)

PATRICE DEBRÉ (Académie nationale de médecine)

MARC DHÉNAIN (Académie vétérinaire de France, Académie nationale de médecine)

*DOMINIQUE DUNON-BLUTEAU (directeur du département biologie santé de l'ANR)

*VINCENT FERT (président & CEO de HalioDx)

*ALAIN HORVAIS (directeur associé de Kurma Partners)

*DIDIER HOUSSIN (Académie nationale de médecine)

DOMINIQUE JOB (Académie d'agriculture de France)

JEAN DE KERVASDOUÉ (Académie des technologies)

DENIS LE BIHAN (Académie des sciences, Académie nationale de médecine, Académie des technologies)

*ANDRÉ LE BIVIC (directeur de l'Institut des sciences biologiques du CNRS)

*MARC LE BOZEC (gérant de fonds de la société Financière Arbevel)

*BRUNO LINA (membre du Conseil scientifique sur la Covid-19)

PATRICK NETTER (Académie nationale de médecine)

ANDRÉ PINEAU (Académie des technologies)

*ALAIN PLUQUET (vice-président Institut Mérieux)

*PHILIPPE POURQUIER (directeur d'IDvet, ID-Solutions)

BRUNO REVELLIN-FALCOZ (Académie des technologies)

*CHRISTINE ROUZIOUX (Académie nationale de médecine, Académie nationale de pharmacie)

*JÉRÔME SALLETTE (directeur de l'innovation et du développement, Cerba HealthCare)

BERNARD TARDIEU (Académie des technologies)

*ISABELLE TONGIO (présidente du Syndicat de l'industrie du diagnostic *in vitro*)

*AURÈLE VALOGNES (présidente de l'Association française des directeurs et cadres de laboratoires vétérinaires publics d'analyses)

PASCAL VIGINIER (Académie des technologies)

THIERRY WEIL (Académie des technologies)

*STEPHAN ZIENTARA (Académie vétérinaire de France, Académie nationale de médecine)

Déclaration de lien d'intérêt :

Ne sont indiquées que ceux des académiciens, les autres membres étant intervenus ès-qualité

Claude Weisbuch : fondateur de Genewave, société développant des systèmes de diagnostic moléculaire, aujourd'hui consultant de Mobidiag France, filiale française de la société finlandaise qui a pris la suite.

Les autres membres d'Académies déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt dans le domaine.

SIGLES, ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique, macromolécule biologique présente dans presque toutes les cellules ainsi que chez de nombreux virus. L'ADN contient toute l'information génétique, appelée génome, permettant le développement, le fonctionnement et la reproduction des êtres vivants
Adilva	Association française des directeurs et cadres de laboratoires vétérinaires publics d'analyses
ANR	Agence nationale de la recherche, agence de moyens qui finance la recherche publique et la recherche partenariale en France
ANRS	Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales, organisme public dont la mission est de fédérer, coordonner, animer et financer la recherche publique sur le VIH et les hépatites virales
ANS	Agence du numérique en santé, agence gouvernementale en charge de trois missions complémentaires : poser des règles communes pour faire progresser la e-santé, conduire de projets numériques d'intérêt national, accompagner les acteurs et soutenir l'innovation en e-santé
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, établissement public français chargé d'évaluer les risques sanitaires dans les domaines de l'alimentation, de l'environnement et du travail, en vue d'éclairer la décision publique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, établissement public français dont la mission principale est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et produits de santé destinés à l'être humain
ARN	Acide ribonucléique, acide nucléique présent chez pratiquement tous les êtres vivants, et aussi chez certains virus (e.g. coronavirus, hépatite C, Ebola, grippe, rougeole...). L'ARN est très proche chimiquement de l'ADN et il est d'ailleurs souvent synthétisé dans les cellules à partir d'une matrice d'ADN dont il est une copie via un mécanisme nommé transcription. À partir d'un tel ARN dit « messenger », la cellule fabrique dans les ribosomes, véritables usines des cellules, les protéines qui sont « l'expression » de l'ADN.
ARS	Agence régionale de santé, établissement public administratif de l'État français chargé de la mise en œuvre de la politique de santé dans chacune des treize régions métropolitaines et des 5 régions ultramarines françaises
Aviesan	Alliance pour les sciences de la vie et de la santé, alliance thématique de recherche dont l'objectif principal est d'accroître la performance de la recherche française dans les domaines des sciences de la vie et de la santé, en favorisant sa cohérence, sa créativité et son excellence
BPI	Banque publique d'investissement, organisme français de financement et de développement des entreprises
Capnet	Comité ad-hoc de pilotage national des essais thérapeutiques et autres recherches sur la Covid-19, instance de concertation composée de différents acteurs de la recherche impliquant la personne humaine dont la mission est de réguler les études cliniques et précliniques portant sur la Covid-19 afin d'accélérer celles qui entrent dans le champ des priorités nationales et sont les plus prometteuses
Care	Comité analyse, recherche et expertise Covid-19 sur les tests diagnostique, les essais de nouveaux traitements, les pistes vers un futur vaccin, l'apport du numérique et de l'intelligence artificielle. Le comité est composé de douze chercheurs et médecins et son rôle est de conseiller l'exécutif sur la gestion de l'épidémie de coronavirus et les essais en cours

CCL-COVID	Comité de contrôle et de liaison Covid-19 chargé d'associer la société civile et le Parlement aux opérations de lutte contre la propagation de l'épidémie par suivi des contacts ainsi qu'au déploiement des systèmes d'information prévus à cet effet
CEA	Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
CépiDc-Inserm	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, service de l'Inserm en charge de la production de la statistique sur les causes médicales de décès, donnée essentielle pour le pilotage des politiques de santé publique tant au niveau national qu'au niveau international
CIR	Crédit d'impôt recherche
Cnam	Caisse nationale d'assurance maladie
CNR	Centre national de référence, les CNR sont des laboratoires experts en microbiologie et des observatoires des maladies transmissibles, qui, en centralisant les informations à l'échelle nationale, participent à la lutte et au contrôle de ces maladies. L'Institut Pasteur, et le laboratoire de virologie des Hospices civils de Lyon sont les CNR sur les virus des infections respiratoires (dont la grippe et la Covid-19)
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
Cofrac	Comité français d'accréditation, association loi de 1901 à but non lucratif chargée de délivrer les accréditations aux organismes intervenant dans l'évaluation de la conformité en France
CRB	Centre de ressources biologiques
CRISPR-Cas	Système constitué du locus CRISPR, de l'anglais <i>clustered regularly interspaced short palindromic repeats</i> , et de gènes Cas (CRISPR-associated), outil de modification (édition) du génome
Ct	Cycle Threshold, nombre de cycles d'amplification de PCR pour qu'un échantillon soit reconnu positif. Dépend de la charge virale du prélèvement
DGA	Direction générale pour l'armement au sein du ministère de la défense, chargée de la préparation des outils de défense.
DGS	Direction générale de la santé
DIV	Diagnostic in-vitro
DREES	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, direction de l'administration publique centrale française produisant des travaux de statistiques et d'études socio-économiques
ECDC	Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, agence de l'Union européenne dont la mission est le renforcement des défenses de l'Europe contre les maladies infectieuses
Ehpad	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent asSAy</i> , examen de laboratoire principalement utilisé pour détecter la présence d'un anticorps ou d'un antigène dans un échantillon. Ils sont beaucoup plus sensible et spécifique que les tests rapides TRODs.
EMS	Établissement médico-social
Eprus	Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires, agence française de sécurité sanitaire et établissement public administratif sous tutelle du ministère de la Santé français créé en 2007 et dissoute en 2016
ESMS	Établissement social et médico-social
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , agence américaine des denrées alimentaires et des médicaments
FFP	<i>Filtering facepiece</i> , pièce faciale filtrante des masques utilisés pour les gestes barrière
GISAID	<i>Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data</i> , projet ayant vu le jour en août 2006, lorsqu'un groupe de chercheurs de renommée mondiale annonça la création d'une coalition internationale qui favoriserait le partage des données sur la grippe
HAS	Haute autorité de santé, autorité publique indépendante à caractère scientifique dotée de la personnalité morale et juridique, distincte de l'État

H1N1	Sous-type du virus de la grippe A
INP	Interventions non pharmaceutiques qui s'appliquent en complément des médicaments et vaccination. Elles peuvent à elles seules stopper une épidémie dans les stratégies « <i>zéro Covid</i> », même en l'absence de vaccination
Inpes	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Inria	Institut national de recherche en informatique et en automatique
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
INVS	Institut national de veille sanitaire
IRA	Infection respiratoire aiguë
IRT	Institut de recherche technologique
ITE	Institut pour la transition énergétique
LABM	Laboratoire d'analyses de biologie médicale
LBM	Laboratoire de biologie médicale
LNR	Laboratoire national de référence
MALDI	Désorption-ionisation laser assistée par matrice, <i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation</i> , technique utilisée en spectrométrie de masse
MERS	<i>Middle East respiratory syndrome</i> , syndrome respiratoire du Moyen-Orient, apparu en 2012
Monic	Système d'information de monitoring des clusters
NGS	Next-generation sequencing, séquençage de nouvelle génération, révolution biotechnologique de ces dernières années permettant de séquencer de grandes quantités d'ADN en des temps record. L'Académie nationale de médecine et l'Académie des technologies ont publié en 2016 un rapport alertant les pouvoirs publics sur le retard pris par la France dans ce domaine
Obépine	(Réseau) Observatoire épidémiologique dans les eaux usées, consortium de laboratoires détectant, voire séquençant, du SARS CoV-2 dans les eaux usées. La surveillance des eaux usées fournit un signal global et complémentaire, souvent précurseur, pour la population drainée par le même réseau d'eaux usées, au lieu d'une surveillance centrée sur les individus.
OIE	Organisation mondiale de la santé animale
OMS	Organisation mondiale de la santé
Opesct	Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, animé par des députés et des sénateurs
Oscour	Organisation de la surveillance coordonnée des urgences
PIA	Programme d'investissements d'avenir
PME	Petite et moyenne entreprise
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> , Réaction en chaîne par polymérase qui est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique in vitro, l'amplification rendant possible la détection de très faibles quantités de matériau génétique
PSA	Antigène prostatique spécifique, utilisé comme biomarqueur du cancer de la prostate
qPCR	<i>quantitative real time polymerase chain reaction</i> . Permet la mesure du matériau génétique amplifié directement, in-situ, au lieu de passer par une étape séparée de détection par électrophorèse en gel
REACTing	<i>REsearch and ACTION targeting emerging infectious disease</i> , consortium multidisciplinaire mis en place par l'Inserm et ses partenaires d'Aviesan rassemblant des équipes et laboratoires d'excellence, afin de préparer et coordonner la recherche pour faire face aux crises sanitaires liées aux maladies infectieuses émergentes

RIHN	Dispositif du référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie
RT-LAMP	<i>Reverse Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification</i> , amplification isotherme médiée par une boucle de transcription inverse. Contrairement à la technologie d'amplification en chaîne par polymérase (PCR), dans laquelle la réaction est effectuée avec une série d'étapes ou de cycles de température alternés, l'amplification isotherme (c'est-à-dire à température constante) ne nécessite pas de thermocycleur
RT-PCR	<i>Real-time polymerase chain reaction</i> , réalisation d'une PCR après transcription inverse d'un acide ribonucléique (ARN) en ADN complémentaire (ADNc). Cette technique est largement utilisée pour le dépistage moléculaire du SARS-CoV-2, virus à ARN causant la Covid-19
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> , coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
SATT	Société d'accélération du transfert de technologies, Sociétés par actions simplifiées agissant pour le compte de l'État, créées par plusieurs établissements de recherche publics dans le cadre du Programme des investissements d'avenir (PIA), au sein de l'action Valorisation
SDB	Syndicat des biologistes : né de la fusion de quatre syndicats de directeurs de laboratoires de biologie médicale, il a pour vocation de rassembler tous les biologistes libéraux, quel que soit leur diplôme d'origine
SFIL	Société française d'informatique des laboratoires
SGDSN	Secrétariat général de la Défense et de la Sécurité nationale
SGPI	Secrétariat général pour l'investissement
Sidep	Système d'information de dépistage populationnel, outil national visant à informatiser le processus de dépistage de la Covid-19
SIDIV	Syndicat de l'Industrie du diagnostic in vitro, organisation professionnelle qui représente les industriels du diagnostic in vitro.
SI-VIC	Système d'information des victimes
Sras	Syndrome respiratoire aigu sévère
SSR	Services sentinelles de réanimation/soins intensifs
TDR	Test de diagnostic rapide, e.g., tests antigéniques, tests salivaires, tests sérologiques
TRL	<i>Technology readiness level</i> , niveau de maturité technologique, système de mesure employé pour évaluer le niveau de maturité d'une technologie
Trod	Test rapide d'orientation diagnostique, cf. TDR
Uncam	Union nationale des caisses d'assurance maladie

ANNEXE 3

GLOSSAIRE

Amplicon	Fragment d'ADN amplifié par PCR
Anticorps	Protéine du sérum sanguin sécrétée par les lymphocytes B (globules blancs intervenant dans l'immunité) en réaction à l'introduction d'une substance étrangère (antigène) dans l'organisme
Antigène	Substance étrangère à l'organisme capable de déclencher une réponse immunitaire, les anticorps, visant à l'éliminer
Autotest	Examen biologique destiné à réaliser soi-même un diagnostic à domicile
Biacore	Appareil permettant de mesurer les interactions protéine/protéine ou protéine/ligand
Biologie des systèmes	Domaine de la biologie qui étudie les organismes vivants comme les systèmes qu'ils sont en réalité, par opposition aux approches historiques qui tendent à décomposer l'étude à tous les niveaux, en biologie, physiologie, biochimie...
Biomarqueur	Caractéristique objectivement mesurée et évaluée comme indicateur des procédés biologiques normaux, des procédés pathogènes ou des réactions pharmacologiques à une intervention thérapeutique. Dans le contexte du diagnostic moléculaire, ils sont basés sur des caractères génomiques, transcriptomiques, protéomiques ou métabolomiques, par exemple sur une séquence caractéristique du génome d'un agent infectieux
Biosenseur	Dispositif détecteur capable d'identifier une propriété biologique d'un échantillon à étudier grâce à un élément capteur fonctionnalisé (type « biopuce » optique ou électronique). Il peut être autonome (dispositif « TROD » à lecture directe du résultat) ou posséder un processeur de signal permettant l'affichage ou l'impression ou l'envoi sous forme de fichier ou base de données des résultats
Biothèque	Banque de données d'échantillons biologiques
Charge virale	Nombre de copies d'un virus indiquant le degré d'infection dans un volume donné de fluide biologique
Coefficient R	Nombre de reproduction du virus, nombre moyen de personnes qu'une personne infectée peut potentiellement contaminer ; lorsque ce nombre dépasse 1, on l'épidémie se propage; lorsqu'il atteint 1,5-2, cela constitue un seuil d'alerte. Lorsque R devient inférieur à 1, par des INP (comme les gestes barrières ou le confinement) ou les vaccins, la propagation du virus s'arrête progressivement
Coronavirus (CoV)	Virus de la famille Coronaviridae. Le nom coronavirus, du latin signifiant «virus à couronne», est dû à l'apparence des virions sous un microscope électronique, avec une frange de grandes projections bulbeuses qui évoquent une couronne solaire
Covid-19	Maladie à coronavirus 2019 due au virus SARS-CoV2
Désoxyribonucléotide	Unité élémentaire de l'ADN, appelée base

Doctrine	Nous utilisons à dessein le terme doctrine, d'habitude utilisé dans « doctrine d'emploi » des militaires, qui vise à l'efficacité des moyens mis en œuvre pour atteindre les objectifs définis par l'analyse stratégique et tactique. Il s'agit d'une démarche très similaire dans le cadre du combat contre l'infection et ses mutants, où il faut mettre en musique un large ensemble de mesures et moyens, les nombreuses INP dont les tests, les différentes composantes du système de santé, la communication sur les mesures prises et l'information dont elles découlent, etc.
Épidémie	Apparition et propagation d'une maladie infectieuse contagieuse qui frappe en même temps et en un même endroit un grand nombre de personnes, d'animaux (épizootie) ou de plantes (épiphytie). Quand il y a propagation mondiale, on parle de pandémie
Fab Lab	<i>Fabrication laboratory</i> , laboratoire de fabrication, lieu ouvert au public où il est mis à sa disposition toutes sortes d'outils, notamment des machines-outils pilotées par ordinateur comme des imprimantes 3D, pour la conception et la réalisation d'objets
Gènes N, M, E et RdRp et S des coronavirus	Les coronavirus sont des virus enveloppés. Ces gènes codent les protéines N, étroitement liées à l'acide ribonucléique (ARN) génomique, formant la nucléocapside, les protéines M et E constituant la matrice et l'enveloppe, l'ARN polymérase ARN-dépendante responsable de la réplication du virus et la protéine de spicule formant une large couronne à leur surface, d'où le préfixe latin corona
Génomique	Discipline de la biologie moderne qui étudie le fonctionnement d'un organisme, d'un organe, d'un cancer, etc. à l'échelle de son matériau génétique, son génome, au lieu de se limiter à l'échelle d'un seul gène
Group testing ou pooling	Permet de tester un groupe d'individus en utilisant un seul test
Immunitaire	Qui a trait à l'immunité d'un organisme, c'est-à-dire au système de défense développé pour se protéger contre les attaques provenant d'agents infectieux
Immuno-chromatographie	Technique de reconnaissance de liaison anticorps/antigène (immuno-) grâce à la chromatographie (propagation de fluides par capillarité sur un support de type papier).
Immunoessai	Technique utilisant la réaction antigène-anticorps pour la détection et la quantification d'antigènes, d'anticorps ou de substances voisines, ainsi que la force des interactions
Immunoglobuline	Membre d'une famille de protéines présentes dans le plasma, ayant des fonctions d'anticorps
INP	Intervention non pharmaceutique : mesure visant à maîtriser l'épidémie hors traitements ou vaccins, comme masque, distanciation physique, etc.
Makerspace	Tiers-lieu de type atelier de fabrication numérique, ouvert au public
Marquage CE	Indicateur principal de la conformité d'un produit aux législations de l'Union européenne et qui permet la libre circulation au sein du marché européen
Métabolomique	Étude de l'ensemble des métabolites (petites molécules) présents dans un organe, une cellule, un tissu, un organe ou un organisme à un temps donné et dans des conditions données
Microfluidique	Science de la manipulation des fluides à l'échelle micrométrique
Mutation	Apparition d'un caractère nouveau chez un être vivant. Les mutations sont des modifications, accidentelles ou provoquées, de l'information génétique (séquence d'ADN ou d'ARN) dans le génome. Elles n'ont pas qu'un caractère négatif, étant à la base des mécanismes de l'évolution et de l'adaptation des espèces à des environnements fluctuants. Dans le cas des mutations intervenant sur l'ADN (par exemple mutation entraînant un changement de base pouvant se répercuter dans la séquence de l'ARN transcrit puis de la protéine traduite), les mutations sont contrôlées par un mécanisme de correction des erreurs (<i>proofreading</i> en anglais) agissant au niveau des enzymes de réplication, les ADN polymérases ADN-dépendantes. Dans le cas des virus à ARN généralement dépourvus d'un tel mécanisme de correction d'erreurs, les mutations dans le génome viral sont beaucoup plus fréquentes, provoquant l'apparition de variants.

	À noter cependant que dans le cas des virus à ARN possédant un génome de grande taille, comme c'est le cas par exemple pour le SARS-CoV-2 (près de 30 000 bases azotées réparties sur 15 gènes), il existe un mécanisme de correction d'erreurs, toutefois moins efficace que celui des ADN polymérases ADN-dépendantes, cible de nouvelles molécules thérapeutiques (e.g., analogues des substrats nucléotidiques de l'enzyme)
Multiplex (détection)	Capacité de détection de plusieurs agents infectieux en un seul test PCR, avec autant d'amorces spécifiques pour chaque agent
Omique	Discipline scientifique mettant en œuvre une ingénierie d'analyse systématique du contenu du vivant à l'échelle moléculaire, en macromolécules ADN (génomique) ; ARN (transcriptomique) ; protéines (protéomique) ; métabolites cellulaires (métabolomique) ; lipides (lipidomique)...
One Health	Initiative créée au début des années 2000 qui promeut une approche intégrée, systémique et unifiée de la santé publique, animale et environnementale aux échelles locales, nationales et planétaire. Elle vise notamment à mieux affronter les maladies émergentes à risque pandémique
Pandémie	Épidémie en cas de propagation à l'échelle mondiale
Pangénomique	Le pangénome décrit la gamme complète de gènes dans une espèce
PCR digitale	Perfectionnement de la méthode de PCR en temps réel pour quantifier directement et amplifier de manière clonale des brins d'acides nucléiques, notamment l'ADN, l'ADNc ou l'ARN. La quantification de la charge virale reste cependant dépendante de la charge virale du prélèvement lui-même, par exemple de sa qualité
Phylogénie	Regroupement des êtres vivants en fonction de leurs liens de parenté
POC	<i>Point of care</i> , test au chevet du malade par opposition au test qui se fait dans un laboratoire déporté
Pooling	Technique consistant à traiter plusieurs échantillons mélangés dans un même lot et d'en réduire ainsi le coût. Si un échantillon « poolé » est positif, on revient aux échantillons individuels pour les tester et identifier le prélèvement infecté. Ceci n'est intéressant que si une majorité d'échantillons « poolés » est négative, donc lorsque la prévalence de l'épidémie dans la population testée est faible.
Protéomique	Science qui étudie les protéomes, c'est-à-dire l'ensemble des protéines d'une cellule, d'un organe, d'un tissu, d'un organe ou d'un organisme à un moment donné et sous des conditions données
Recherche translationnelle	La recherche translationnelle, dite aussi de « transfert », fait le lien entre la recherche fondamentale et la recherche clinique visant à mesurer l'impact d'un nouveau concept pour la santé des patients. Elle implique une grande collaboration entre chercheurs et cliniciens car elle doit permettre un transfert des connaissances dans les deux sens : de la recherche fondamentale vers l'application au patient, mais également des observations faites sur le patient vers la recherche fondamentale.
Reverse transcription transcription inverse	Transcription de l'ARN en ADN, ce dernier permettant d'effectuer la PCR et d'obtenir des amplicons caractéristiques de l'ARN initial en nombre suffisant pour être détectés On indique « inverse » car d'habitude c'est l'ADN qui se transcrit en ARN comme dans l'ARNm
Reverse transcriptase	La transcriptase inverse, ou rétrotranscriptase, est une enzyme qui permet de convertir l'ARN en ADN. Le brin d'ADN résultant de cette réaction est appelé ADN complémentaire (ADNc)
Séquençage	En génétique, le séquençage concerne la détermination de la séquence nucléotidique des gènes voire des chromosomes, voire du génome complet, ce qui techniquement revient à effectuer le séquençage de l'ADN constituant ces gènes ou ces chromosomes
Sérum	Liquide sanguin débarrassé de ses cellules et des protéines de la coagulation
Spectrométrie de masse	Technique physique d'analyse permettant de détecter et d'identifier des molécules d'intérêt par mesure de leur masse, et de caractériser leur structure chimique
Spicule	Protéine en forme d'aiguille entourant certains virus comme les coronavirus

Taq polymérase	ADN polymérase, c.a.d. une enzyme effectuant une polymérisation, extraite de bactérie <i>Thermus aquaticus</i> , utilisée pour l'amplification de l'ADN dans la réaction de polymérisation en chaîne ou PCR
Test antigénique	Recherche de la présence de protéines antigènes d'un agent pathogène dans l'organisme hôte, révélé par la capture par un anticorps spécifique de l'antigène
Test de référence	Un test de référence ou <i>gold standard</i> (étalon-or) en anglais est le meilleur test disponible à un moment donné, notamment en médecine (diagnostic) ou en statistique (test d'hypothèse), pour établir la validité d'un fait. En raison de sa définition même, un test de référence est régulièrement remis en question et remplacé par un autre plus fiable lorsque c'est possible.
Test sérologique	Recherche des anticorps spécifiques produits par le système immunitaire en réponse à un agent infectieux (virus, bactéries...) ou à des protéines étrangères dans un échantillon de sérum sanguin, révélé par la capture par un antigène spécifique de l' anticorps
Translationnelle	Voir recherche translationnelle
Variant	Organisme qui se différencie des autres membres de la même espèce par des caractères mineurs, qui peuvent être sélectifs (e.g., conférant un avantage dans la survie) ou non sélectifs (neutres). Le variant est caractérisé par une mutation de son matériau génétique que l'on détecte par séquençage
VHB (HBV)	Virus de l'hépatite B
VHC (HCV)	Virus de l'hépatite C
VIH (HIV)	Virus de l'immunodéficience humaine
Virus	Agent infectieux nécessitant un hôte pour sa réplication, souvent une cellule, dont les constituants et le métabolisme déclenchent la réplication

TABLE DES MATIÈRES

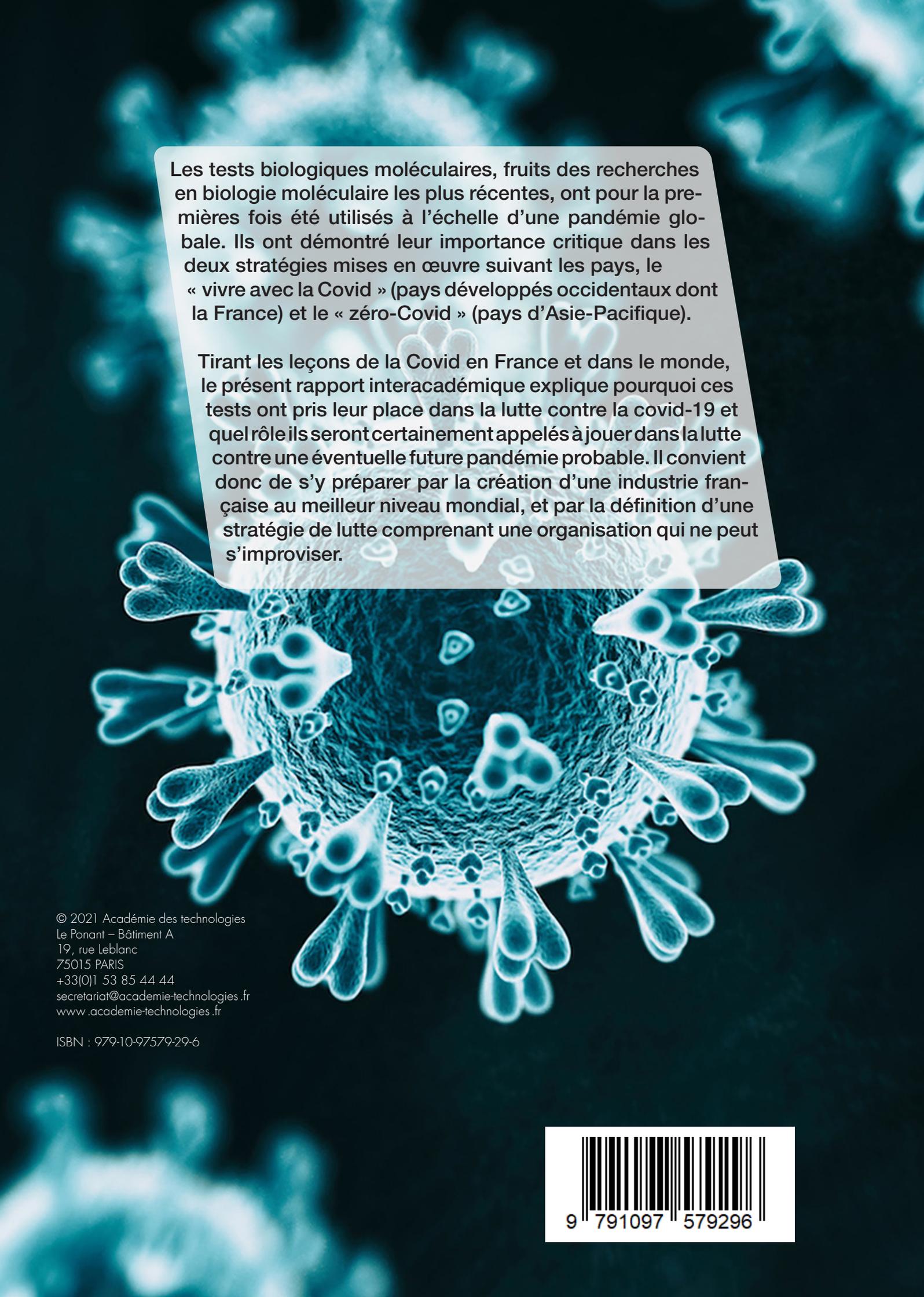
Avant-propos	VII
Résumé exécutif	IX
1. Un plan pandémie, rénové, anticipé et opérationnel	X
2. Renforcer l'innovation, dans le domaine du test, en l'orientant de manière à être plus génératrice de valeur médicale et économique	XII
3.Éducation, formation, communication	XIII
LE RAPPORT	1
Description technique des outils de tests de maladies infectieuses	3
Les tests d'un point de vue médical	3
Santé publique et épidémiologie	4
Les tests d'un point de vue physiopathologique	6
Les tests d'un point de vue bio-statistique	8
Les tests d'un point de vue technologique	9
Les différents acteurs de la conduite d'une politique de test/exploitation des tests	27
L'industrie des produits de diagnostic <i>in vitro</i> (DIV)	28
Le réseau Sentinelles	37
La recherche clinique	37
Les comités/conseils/organismes publics	37
Les leçons de la crise de la Covid-19	43
Le poids du passé	43
Ressources au départ de la crise	44
Les réponses à la crise	46
Le dépistage massif (voir aussi Complément 3)	50

Les réponses de l'industrie et de la recherche à la crise	52
Pour un développement de l'industrie du test en France	59
L'industrie du test de diagnostic <i>in vitro</i> en France	59
Axes d'innovation dans le domaine des tests de diagnostic <i>in vitro</i>	63
L'outil de recherche français face aux défis du l'industrie du diagnostic <i>in vitro</i>	66
Le futur du test, inséparable d'un plan pandémie clair et efficace	75
Stratégie zéro Covid-19 vs stratégie « démocratique »	77
Le risque pandémie futur	81
Composants d'une stratégie pandémie	82
Quel contenu du plan pandémie pour le test	84
Les besoins futurs en tests	85
Quelques recommandations pour, en période de crise sanitaire, exécuter un plan mieux préparé	86
Recommandations	89
Un plan pandémie anticipé et opérationnel	89
Une industrie du test en France du meilleur niveau, en renforçant l'innovation, et étant plus génératrice de valeur médicale et économique	92
Éducation, formation, communication	97
Conclusion	99
Références	101
AUDITIONS DE PERSONNALITÉS	107
Alain PLUQUET	109
Stephan ZIENTARA	110
Isabelle TONGIO	112
Pascale COUSIN	112
François BLANCHECOTTE	114
Marc LE BOZEC	115
Alain HORVAIS	116

Bruno LINA	117
Didier HOUSSIN	118
Pierre-Yves BOËLLE	122
Aurèle VALOGNES	123
Philippe POURQUIER	124
ANNEXES	129
Groupe de travail inter-académies sur les tests de diagnostic pour le dépistage des maladies infectieuses	131
Sigles, abréviations	133
Glossaire	137

TABLE DES COMPLÉMENTS

Complément 1 – Rappels de bio-statistique	22
Complément 2 – Comment le dépistage par tests peut stopper la pandémie, sans traitement ni vaccins (stratégie zéro Covid)	24
Complément 3 – Expériences de dépistage massif : Slovaquie et France	25
Complément 4 – les laboratoires vétérinaires	41
Complément 5 – Le réseau Sentinelles dans la crise de la Covid-19	57
Complément 6 – Liste complémentaire et non exhaustive de fonds d'investissement ayant financé des sociétés de tests de diagnostic <i>in vitro</i>	72
Complément 7 – valorisation de la recherche publique. Mise en œuvre ou retour sur investissement ?	73



Les tests biologiques moléculaires, fruits des recherches en biologie moléculaire les plus récentes, ont pour la première fois été utilisés à l'échelle d'une pandémie globale. Ils ont démontré leur importance critique dans les deux stratégies mises en œuvre suivant les pays, le « vivre avec la Covid » (pays développés occidentaux dont la France) et le « zéro-Covid » (pays d'Asie-Pacifique).

Tirant les leçons de la Covid en France et dans le monde, le présent rapport interacadémique explique pourquoi ces tests ont pris leur place dans la lutte contre la covid-19 et quel rôle ils seront certainement appelés à jouer dans la lutte contre une éventuelle future pandémie probable. Il convient donc de s'y préparer par la création d'une industrie française au meilleur niveau mondial, et par la définition d'une stratégie de lutte comprenant une organisation qui ne peut s'improviser.

© 2021 Académie des technologies
Le Ponant – Bâtiment A
19, rue Leblanc
75015 PARIS
+33(0)1 53 85 44 44
secretariat@academie-technologies.fr
www.academie-technologies.fr

ISBN : 979-10-97579-29-6

