

## Infectiologie

## Vers une paix armée

*Les épidémies virales constituent désormais une menace permanente. Une approche collaborative entre chercheurs universitaires, laboratoires pharmaceutiques, biotech, et pouvoirs publics doit permettre d'apporter des vaccins et des traitements pour lutter contre les prochaines pandémies.*



Laurent Fraisse, directeur R&D du DNDi, plaide pour l'annulation de la propriété intellectuelle en situation de crise, couplée à des accords de licence pour la production pour et par les pays à faible revenu, ainsi que des capacités industrielles locales.

**S**i plusieurs laboratoires sont déjà engagés dans les maladies infectieuses, « la crise sanitaire a provoqué une réaction très forte et des investissements massifs des laboratoires pour répondre à l'urgence, assure Laurent Fraisse, directeur R&D de l'initiative Médicaments contre les maladies négligées (DNDi). Il en est né une extraordinaire innovation en vaccinologie ». Les premiers sérums, notamment issus de la technologie à ARNm, ont ainsi été homologués moins d'un an après le début de la pandémie, un record

historique rendu possible par les collaborations interindustrielles et les agences réglementaires. Du côté des traitements, les financements ont également été conséquents. « Beaucoup d'argent a été injecté dans le développement d'anticorps monoclonaux, mais sans l'impact global escompté à ce jour, en raison d'une efficacité variable sur les variants de SARS-Cov-2, une voie d'administration peu pratique par intraveineuse et un coût de traitement élevé, regrette Laurent Fraisse. Du côté des antiviraux traditionnels, les investissements ont été plus tardifs mais offrent désormais de belles perspectives. »

Des avancées qui restent peu saluées par l'opinion publique, notamment par les Français, comme le montre le STADA Health Report 2021 publié mi-juin. A la question de la contribution des différentes parties à la lutte contre la pandémie de coronavirus, les industries pharmaceutiques n'arrivent qu'en troisième position (47 %) au niveau européen, après les médecins, infirmiers et personnels hospitaliers (81 %) et les pharmaciens (49 %). Et seulement 36 % des Français estiment que les laboratoires ont apporté une contribution « significative » pendant la pandémie. « Si la réaction des laboratoires a été efficace en temps de crise, il est difficile de prédire comment ces investissements en infectiologie perdureront malgré une prise de conscience mondiale des vulnérabilités des systèmes de santé », complète le directeur R&D du DNDi. L'organisme a été créé en 2003 pour répondre aux besoins thérapeutiques des pays à faible et moyen revenu face à des maladies – infectieuses pour la plupart – dites négligées, faute d'un modèle économique viable. Son système de financement s'appuie sur des donations publiques et des fondations, le secteur

privé apportant des ressources majeures pour les projets via les partenariats. « C'est un bon moyen de travailler avec des expertises complémentaires, notamment celles des grands laboratoires pharmaceutiques, non seulement pour la R&D mais aussi l'enregistrement et la commercialisation des traitements », commente Laurent Fraisse. Le bilan est de huit traitements mis à disposition contre cinq maladies mortelles depuis le début de l'initiative. L'objectif est d'en avoir 25 à l'horizon 2028. « Renforcer notre capacité à détecter et prévoir les pandémies futures pour les éviter passera par un effort énorme de collaborations transdisciplinaires dans une vision one health », assurait Julie Gerberding, vice-présidente exécutive et chief patient officer

### EU-M4all, au-delà des frontières européennes

EU-M4all (ou EU-Medicines for all) est une procédure destinée à faciliter l'accès des patients aux médicaments ou vaccins essentiels. Elle était anciennement connue sous le nom de procédure de l'article 58 car sa base juridique est l'article 58 du règlement (CE) n° 726/2004 en place depuis 2004. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA, en coopération avec l'OMS, peut fournir un avis scientifique sur des produits qui sont destinés aux marchés hors UE. Parallèlement, les régulateurs nationaux mèneront leurs propres évaluations pour déterminer si des AMM nationales sont accordées. La procédure a fait l'objet de dix avis positifs (majoritairement des antirétroviraux contre le VIH et vaccins multivalents) de 2004 à avril 2019, dont six ont conduit à 138 approbations par des autorités locales. Un onzième avis a été rendu en juillet 2020 pour la dapivirine dans la lutte contre le VIH. Malgré le faible nombre d'avis, c'est une voie collaborative efficace pour améliorer l'accès des patients aux médicaments dans de nombreux pays tiers, en accélérant les évaluations complexes. L'EMA observe « un regain d'intérêt pour cette procédure dans le contexte de la crise sanitaire actuelle », et « travaille activement pour la faire mieux connaître et comprendre ».

de MSD, à l'occasion d'un forum sur l'amélioration de la préparation des systèmes de santé en Europe post-Covid.

### L'antibiorésistance : priorité de l'OMS

Autre sujet mis en relief par la crise : celui de l'antibiorésistance. « L'épidémie de Covid-19 a attiré l'attention du monde entier sur les infections à SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline) en milieu hospitalier », indique le groupe américain Aptorum, créé en 2016 pour lutter contre les maladies infectieuses. La résistance aux antibiotiques est une priorité de l'OMS depuis plusieurs années, mais peut-être moins celle des grands laboratoires. « Les recherches peinent à aboutir, faute d'investissements

significatifs en R&D, mais aussi de perspectives de retours sur investissements pour les grandes sociétés pharmaceutiques ! », justifie Laurent Fraisse, qui a été directeur de la R&D pour les maladies infectieuses de Sanofi jusqu'à la cession de l'activité à Evotec, en 2018. La biotech allemande vient ainsi de lancer un programme destiné à fournir des thérapies de nouvelle génération (protéines, anticorps et immunomodulateurs) pour se préparer aux prochaines pandémies. Evotec est actuellement en discussion avec un certain nombre de partenaires académiques, pharmaceutiques et publics sur des opportunités potentielles de collaboration sur la nouvelle plateforme PRRO-TECT (pandemic Preparedness and Rapid ResponSe >>>

Yazdan Yazdanpanah, chef de service des maladies infectieuses à l'hôpital Bichat (Paris) et directeur de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes :

« Un continuum connaissance-prévention-gestion de crise »



© Patrick Delapierre

**Avec plus de 30 millions de concitoyens ayant reçu une dose de vaccin contre le Covid-19, l'heure est à l'optimisme, mais cette pandémie ne sera pas la dernière. Les maladies infectieuses (ré)-émergentes restent une menace permanente, contre laquelle les seules armes sont un socle de connaissances solide et des réseaux réactifs. La nouvelle ANRS prépare sa recherche de demain.**

#### Quels sont les défis et les enjeux de l'agence ?

● Le risque infectieux est un défi d'avenir pour la recherche. La réponse aux maladies émergentes de demain passe par l'articulation de la recherche autour de trois axes : comprendre, prévenir, réagir. Une phase de préparation, permettant à la recherche fondamentale et appliquée d'élaborer la réponse et d'analyser les déterminants des émergences et de leur propagation, est indispensable. Notre stratégie est d'être présents sur tous les fronts pour mieux lutter contre les futures pandémies dans une approche interdisciplinaire et multi-institutionnelle one health, englobant la santé humaine, animale et environnementale. En effet, plus de 70 % des maladies infectieuses sont des zoonoses, maladies qui se propagent entre les animaux et l'homme. Pour répondre aux objectifs, l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes (MIE) décline sa stratégie selon cinq axes : accélérer les connaissances de manière coordonnée et décloisonnée ; former et éduquer ; mettre en place une stratégie de préparation et de réponse ; renforcer les infrastructures et les réseaux ; dynamiser l'innovation technologique et thérapeutique.

#### Comment pérenniser les budgets de recherche en dehors de la menace pandémique ?

● La nouvelle ANRS est née le 1<sup>er</sup> janvier 2021 de la fusion de REACTing (REsearch and ACTion targeting emerging infectious diseases), consortium sans financement, et de l'agence de financement et d'animation ANRS (Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales). Nous cherchons à trouver d'autres financements afin de ne pas diminuer ceux attribués aux recherches historiques. L'objectif est de doubler le budget précédent. Nous venons d'obtenir un enveloppement de 80 M€ pour trois à cinq ans via le PEPR (Programme et équi-

pements prioritaires de recherche) MIE, financé par le PIA4, piloté par l'Inserm et mis en œuvre par notre agence. C'est une bonne nouvelle, mais l'idée est d'avoir des budgets pérennes.

#### En quoi consiste le PEPR-MIE ?

● Ce programme aura vocation à prévenir les MIE et à concevoir des traitements et des stratégies vaccinales. Les implantations internationales de l'Inserm et de l'ANRS et leurs réseaux de partenaires académiques (CEA, instituts de recherche agronomique CIRAD et INRAE, CNRS, Institut Pasteur, IRD, universités et hôpitaux) permettront au PEPR de couvrir l'ensemble des zones géographiques les plus confrontées aux risques. Il intégrera également les associations de patients, ainsi que les partenaires dans les pays à bas revenu. L'ANRS a toujours été très présente dans ces pays et nos réseaux se développent encore.

#### Quelle coordination de la recherche au niveau européen ?

● Toutes ces actions doivent être connectées aux initiatives européennes et internationales et associées à une meilleure surveillance épidémiologique au niveau mondial. Cette coordination a un potentiel très important. Certaines choses ont déjà fonctionné, d'autres moins. Nous pouvons faire mieux. C'est l'ambition du futur incubateur HERA (Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire), inspiré du BARDA américain, pour faciliter la coopération entre les autorités réglementaires, les pouvoirs publics et l'industrie.

#### Quels enseignements tirer de cette crise ?

● Cette crise difficile a mis l'accent sur les faiblesses et doit permettre de mieux se reconstruire. Les investigations sur le Covid-19 ont boosté la recherche vaccinale avec de nouvelles technologies, notamment celle de l'ARNm, qui permettront peut-être de répondre aux besoins des maladies chroniques et cancers. Par ailleurs, cette situation d'urgence sanitaire démontre la nécessité de travailler à une meilleure articulation public-privé, et à une valorisation des travaux de recherche par la création de start-up. L'ANRS | MIE est en phase de réflexion avec l'ARIIS et le Leem notamment.

Propos recueillis par Juliette Badina

>>> TEChnology plaTform) pour de premières données cliniques dès 2022. Le Partenariat mondial sur la recherche et le développement en matière d'antibiotiques (GARDP), organisation suisse sans but lucratif fondée en 2016 par l'OMS et le DNDi, a quant à lui pour objectif de mettre au point cinq traitements d'ici 2025. Aptorum a pu profiter de l'attention accrue des investisseurs durant la crise pour lever 9 M€ à l'automne et faire progresser sa R&D dans le domaine. « Notre programme ALS-4, médicament premier de sa classe, ciblé sur la superbactérie SARM, vient d'atteindre les phases cliniques et devrait passer en preuve de concept en 2022 », se félicite-t-il. Si ces recherches sont connues pour être peu rentables, « les incitations économiques se sont considérablement améliorées au cours des dernières années, assure Aptorum. Des fonds axés sur les anti-infectieux ont été mis en place et investissent activement dans le développement d'antibiotiques par exemple », poursuit le groupe, optimiste quant à une accélération des tendances d'investissement.

« Et l'innovation existe dans le domaine de la microbiorésistance », assure Thierry Marquet, directeur de l'accès des patients à l'innovation de Takeda France. Il cite le maribavir comme nouvelle option thérapeutique contre le cytomégalo-virus, résistant à plusieurs antiviraux, dans le cadre de la prise en charge des patients greffés. « Nous avons obtenu une revue prioritaire de la FDA en mai 2021 et le dossier est déposé auprès de l'EMA avec une désignation orpheline pour un lancement prévu au deuxième trimestre 2023, et le traitement est déjà disponible en France sous ATU. »

### Pour un accès à tous

Au-delà du développement d'une offre thérapeutique, la prise de conscience internationale se porte sur l'accès à tous des traitements et vaccins pour venir à bout d'une pandémie. Les sous-traitants pharmaceutiques et les big pharma qui n'avaient pas de candidats-vaccins contre le Covid-19 ont ainsi réagi très rapidement pour la mise à disposition

de leurs capacités industrielles. « En Allemagne, nous avons suspendu la production de notre vaccin contre la dengue pour celle des lots du vaccin de J&J », illustre Thierry Marquet, dont les installations figurent parmi la soixantaine de sites européens dédiés aux vaccins anti-Covid. Le groupe japonais a également des partenariats exclusifs de production et de codiffusion sur l'archipel avec Moderna et Novavax. Le géant français Sanofi a également mobilisé ses capacités pour le compte de tiers à Francfort (Allemagne) pour le vaccin Pfizer/BioNTech, et à Marcy-L'Etoile (Rhône) pour J&J.

« Personne ne gagne la course tant que tout le monde n'a pas gagné », affirmait Seth Berkley, pdg de Gavi, en lançant un appel mondial aux donations pour les pays à bas revenu via le mécanisme Covax. « Aussi louable soit ce système, la donation ne permet qu'un accès à court terme, parfois tardif et n'est pas aussi efficace à long terme qu'un outil de production qui serait bien réparti et qui permettrait une indépendance de production », estime Laurent Fraisse.

Pour un accès rapide à tous, les évolutions sont aussi réglementaires. L'EMA va procéder à l'évaluation du candidat-vaccin contre la dengue de Takeda (TAK-003), en cours de phase III contre tous les sérotypes du virus chez les participants séropositifs et séronégatifs âgés de 4 à 60 ans et dont les résultats à trois ans viennent d'être communiqués. Il est destiné à être utilisé dans l'UE mais également dans les pays d'endémie de la dengue hors UE via la procédure EU-M4all (voir encadré). C'est une étape importante alors que les options sont limitées pour prévenir la maladie ; seul le vaccin Dengvaxia® de Sanofi est homologué et uniquement chez les personnes déjà infectées. La dengue est la maladie virale transmise par les moustiques qui se propage le plus rapidement. Des épidémies ont eu lieu récemment, y compris dans certaines parties du continent américain et européen, et une pandémie est possible. ■

Juliette Badina

## Cap vers l'ambulatorio



Thierry Marquet, directeur de l'accès des patients à l'innovation de Takeda France.

S'il y a un domaine où la crise a induit un changement plus durable du côté de l'industrie pharmaceutique, c'est dans le développement d'une offre thérapeutique mieux adaptée aux besoins des patients dans le contexte sanitaire, notamment avec le virage ambulatoire. « Pendant la pandémie, nous avons mis l'accent sur la continuité des soins pour éviter toute rupture de la chaîne d'approvisionnement pour nos médicaments de biotechnologie, de thérapie cellulaire allogénique ou dérivés du plasma, témoigne le Dr Thierry Marquet (Takeda France). Nous avons travaillé avec les autorités françaises notamment pour le développement de nos offres à domicile, par exemple avec l'inscription sur la liste de rétrocession d'Elaprase® dans le syndrome de Hunter, la livraison gratuite des médicaments entre la pharmacie hospitalière et le domicile du patient hémophile (programme B-Direct) ou encore la prise en charge à domicile des patients avec un cancer bronchique non à petites cellules ALK+ avec le programme AKO@PRO. » Le porte-parole se félicite également de la mise à disposition de nouvelles formulations sous-cutanées, en seringue préremplie, notamment celle d'Entyvio® pour les patients atteints de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn, ou bien celle du lanadelumab dans le traitement de l'angio-œdème héréditaire, une maladie rare. Il s'agit du seul traitement approuvé en France dans cette indication avec de telles options de formulation et disponible en ville. Après un travail collaboratif mené par Roche et Chugai avec toutes les parties prenantes, Hemlibra® bénéficie également depuis mi-juin de la double dispensation en ville et en pharmacie hospitalière, fait inédit pour l'hémophilie.