

Etat de la coopérations franco-américaines dans le domaine de la recherche médicale et pharmaceutique concernant le COVID-19 au début de la crise

Dans le contexte de la crise sanitaire actuelle due au COVID-19, le Service pour la Science et la Technologie (SST) de l'Ambassade de France aux USA a mené entre le 23 et le 26 mars 2020 une analyse des collaborations scientifiques existant entre la France et les USA sur ce sujet. Elle s'appuyait de façon complémentaire sur (i) une analyse bibliométrique récente la plus exhaustive possible en utilisant divers outils ou plateformes ; (ii) un suivi de l'actualité scientifique des organismes de recherche impliqués dans les partenariats et collaborations franco-américaines, déjà connus du SST ; (iii) lorsque nécessaire, des contacts avec certains acteurs de la recherche partenariale pour compléter les informations.

Cette étude mentionnait ponctuellement des entreprises françaises installées aux USA et qui ont une activité de R&D en lien avec le COVID-19, sans qu'elles aient nécessairement des collaborations scientifiques avec des partenaires américains.

Recherche à visée diagnostique, clinique et thérapeutique

Cette section identifie les collaborations franco-américaines connues du SST qui impliquent non seulement des acteurs de la recherche académique et universitaire, mais également des acteurs de la R&D de quelques entreprises et start-up de part et d'autre.

Recherche en matière de diagnostic

La société **bioMérieux** est implantée depuis 1988 aux Etats-Unis. 80 % de son chiffre d'affaires (soit 3 milliards €) est réalisé avec les tests cliniques et 20 % avec

les tests in vitro. L'Amérique du Nord représente actuellement 37 % de l'activité du groupe. La société compte trois sites principaux de R&D et production à Durham (Connecticut, siège social), Saint-Louis (Missouri), et Salt Lake City (Utah) et un site opéré par Mérieux NutriSciences à Chicago (spécialisé dans la production de tests sanitaires pour l'industrie agroalimentaire).

BioMérieux indiquait fin mars contribuer aux tests visant à diagnostiquer les agents pathogènes responsables de l'épidémie, en parallèle d'autres acteurs (Johnson & Johnson, etc.).

<https://www.biomerieux.com/en/first-3-diagnostic-tests-sars-cov-2-coronavirus-available-biomerieux>

Recherche vaccinale

Moderna Therapeutics est une biotech localisée à **Boston**, spécialisée dans les approches thérapeutiques dites à ARN messenger (RNAm). **Dirigée par un français, Stéphane Bancel**, Moderna s'est lancée dans la course au vaccin contre le COVID-19 en collaboration avec le NIAID (*National Institute for Allergy and Infectious Diseases*) du NIH. Cette société avait transmis dès février au NIH un premier lot de vaccin candidat, lequel a été testé dans la région de Seattle et à Emory (Georgie).

Moderna a pris contact avec l'**Agence nationale de sécurité du médicament** (ANSM) afin d'étudier la possibilité de réaliser un essai clinique de phase II en France.

Moderna envisageait d'étudier l'effet du vaccin sur un groupe de 45 volontaires sains, non infectés par le SRAS-CoV-2. Cet essai de phase I devait permettre (i) d'évaluer la tolérance et l'absence d'effets indésirables; (ii) de tester trois dosages différents afin d'évaluer celui qui semble activer la réponse immunitaire la plus forte. Si les premiers sujets ne développent pas d'effets secondaires ou de réactions graves, les chercheurs recruteront alors des centaines d'autres volontaires sains pour confirmer ces résultats.

A cette fin, Moderna a expédié des centaines de flacons du vaccin test au NIH, qui supervise l'étude dans plusieurs centres aux États-Unis. Moderna anticipe déjà la demande importante à laquelle elle devra faire face en cas de résultats positifs et se

prépare à la production de millions de doses. Toutefois, et contrairement aux procédés de productions en culture de cellules utilisés traditionnellement pour fabriquer les vaccins, la forme ARNm de ce vaccin candidat ne nécessite pas de cultiver d'énormes quantités de virus, ce qui permet de gagner du temps.

Stéphane Bancel a déclaré lors de la conférence Bio-Europe Spring 2020 -devenue virtuelle- que la société travaillait avec la FDA pour pouvoir démarrer une phase II de test du vaccin au printemps et qu'ils espéraient pouvoir l'utiliser dès l'automne, pour protéger le personnel de santé et les personnes à haut risque. Dans la perspective de cette phase II, des contacts ont été pris par Stéphane Bancel avec la France mais un soutien des autorités paraît nécessaire à ce stade afin d'inclure la France dans cette seconde étape.

Pasteur, l'unité commerciale mondiale des vaccins de Sanofi, collabore aujourd'hui avec la *Biomedical Advanced Research and Development Authority* (BARDA) - un bureau du ministère américain de la santé et des services sociaux chargé de l'acquisition et de l'élaboration de contre-mesures principalement contre le bioterrorisme, les menaces, les maladies émergentes et les épidémies- pour développer des vaccins, notamment en utilisant la plateforme de recombinaison d'ADN de Sanofi.

Sanofi Pasteur entend tirer parti de travaux de développement antérieurs sur un vaccin contre le SRAS, qui n'avait pas été poursuivis après la fin de l'épidémie de 2002-2003. Ceci pourrait ouvrir une voie rapide pour le développement d'un vaccin COVID-19.

L'Institut Pasteur a annoncé le 19/03 qu'il portait le projet de développement d'un vaccin contre le SRAS-CoV-2, financé par le CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*) à hauteur de 4,3 millions d'euros dans le cadre d'un **consortium avec Themis Bioscience GmbH et l'université de Pittsburgh / Center for Vaccine Research (CVR)**

<https://www.instituts-carnot.eu/fr/actualite/projet-de-developpement-dun-vaccin-contre-le-sras-cov-2-porte-par-linstitut-pasteur-labellise-carnot>

Ce projet est fondé sur l'utilisation du vaccin contre la rougeole comme vecteur de

ce candidat vaccin. L'utilisation du vaccin contre la rougeole pour la vaccination contre des agents pathogènes permet en effet de délivrer les antigènes directement dans les compartiments du système immunitaire susceptibles d'induire une réponse mémoire protectrice (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682214000051?via%3Dihub>). Ce vaccin est un virus vivant atténué.

Ce consortium s'appuie sur un historique de collaboration bien établi et des expertises complémentaires.

Les premières phases du programme sont les suivantes :

- Avril 2020 : identification du candidat optimal pour progresser vers la fabrication et le développement clinique
- Août 2020 : phases réglementaires de développement d'un candidat-vaccin
- Octobre 2020 : mise en place d'un aérosol SARS-CoV-2 chez un modèle animal (juillet 2020) et pour fournir un soutien supplémentaire faisant progresser le candidat-vaccin (oct. 2020)
- D'ici la fin de l'année : essai clinique avec 60-80 volontaires sur deux sites en Europe

A noter que fin mars, **sur les 5 essais cliniques vaccinaux contre le COVID-19 recensés aux USA, c'était le seul à reposer sur une coopération avec la France.**

Recherche de médicaments

Sanofi et Regeneron Pharmaceuticals, Inc, une société biopharmaceutique basée à **Tarrytown, New York**, ont lancé un essai clinique évaluant le Kevzara (sarilumab), un composé antiviral, chez des patients hospitalisés présentant un cas grave de COVID-19. Développé conjointement par les deux entreprises, Kevzara est un anticorps monoclonal qui inhibe l'action de l'interleukine-6 (IL-6) en se liant au récepteur de l'IL-6 et en le bloquant. L'IL-6 pourrait jouer un rôle dans la réponse inflammatoire hyperactive dans les poumons des patients gravement malades atteints d'une infection par COVID-19, qui a été étayé par les données préliminaires d'une étude réalisée en Chine à l'aide d'un autre anticorps du récepteur de l'IL-6. Le Kevzara ayant déjà été approuvé en 2017 pour le traitement de la polyarthrite

rhumatoïde, Regeneron et Sanofi pourraient passer directement en phase 2.

Fin 2019, Regeneron et Sanofi avaient annoncé leur intention de simplifier leur collaboration conjointe sur le Kevzara. Les deux sociétés continueront à collaborer à son développement dans le cas non seulement du COVID-19 mais aussi d'autres syndromes de détresse respiratoire aiguë associés, Regeneron dirigeant les travaux basés aux États-Unis et Sanofi ceux menés en dehors des États-Unis.

<https://www.sanofi.com/fr/nous-connaître/nos-recits/sanofi-et-regeneron-lancent-un-programme-de-essais-cliniques-consacres-a-kevzara>

A San Francisco, un **consortium de 22 laboratoires de UCSF** mené par le **Quantitative Bioscience Institute (SF)** a analysé les interactions entre le virus Sars-Cov-2 et sa cellule hôte afin d'identifier par **repositionnement des médicaments** déjà autorisés, qui soient potentiellement actifs contre l'infection. Ce travail s'inscrit dans le cadre d'une **collaboration intensive entre des laboratoires de l'Institut Pasteur et de Mount Sinai (NY)**. Une cinquantaine de médicaments déjà sur le marché ont été identifiés qui pourraient être utilisés contre le Covid-19. Fin mars, QBI avait déjà transmis un premier lot de molécules candidates à Paris et à New York afin de mener les tests et évaluer leur effet thérapeutique sur des cultures cellulaires et des modèles animaux (voir l'article tiré de la NDI-2020-0159836 Une collaboration tripartite University of California in San Francisco (UCSF), Mount Sinai à New-York et l'Institut Pasteur à Paris a terminé en un temps record une analyse des interactions entre le SARS-Cov-2 et sa cellule hôte. 50 médicaments déjà sur le marché ont été identifiés qui pourraient être utilisés contre le Covid-19.).

L'équipe StatisticalBiophysics@ENS, dirigée par Thierry Mora et Aleksandra Walczak, adopte une approche théorique et computationnelle de recherche fondamentale pour étudier le fonctionnement et la dynamique spécifique des répertoires immunitaires, chez les donneurs sains ou dans les contextes d'infections aiguës, de maladies chroniques, ou du cancer. Cette équipe a mené une coopération avec le **Memorial Sloan Kettering Cancer Center** (New York) sur la recherche de cibles thérapeutiques pour l'immunothérapie dans une optique de médecine personnalisée. Ces travaux sont transposables à des questions sur la réponse

immunitaire au coronavirus, et l'équipe préparait fin mars une collaboration avec l'hôpital Bichat afin d'étudier cette approche sur des échantillons de patients infectés. Elle envisageait aussi une collaboration avec Paul Thomas, un chercheur de **l'hôpital de recherche St Jude à Memphis** sur la réponse immunitaire, ainsi qu'avec Grégoire Altan-Bonnet du **NIH à Bethesda**, dans le cadre d'un projet européen **Innovative Training Network** auquel sont associés ces deux laboratoires. Bien que n'ayant pas été motivés par le coronavirus, les méthodes et protocoles de ces projets pourraient servir dans ce contexte.

Utilisation de l'IA pour l'analyse du virus et la mise au point de traitements

La réaction à la pandémie constitue une occasion de mettre en oeuvre des technologies récentes, notamment utilisant l'IA, pour essayer d'apporter une réponse en proposant de nouveaux traitements. Cette thématique sera par la suite largement abordée par le SST. Mais fin mars, on notait déjà que la start-up française

Iktos (<http://iktos.ai/>), lauréate du programme NETVA 2018, développe des logiciels d'IA (modèles génératifs d'apprentissage profond, *deep generative models*) pour la découverte automatisée de nouveaux médicaments. Elle s'alliait avec le centre de recherche **SRI International** (<https://www.sri.com/>) basé en Californie afin d'accélérer la conception et l'optimisation de composés chimiques et ainsi identifier les médicaments susceptibles de traiter divers virus dont le covid-19.

Recherche en épidémiologie

Ce champ de recherche concerne l'analyse en temps réel et prospective de la propagation de l'épidémie, et le suivi de l'impact des mesures de prévention et de traitement. Les chercheurs utilisent des modèles mathématiques et statistiques dont ils adaptent les paramètres à l'épidémie étudiée.

Dans ce domaine, une coopération entre une équipe française de **l'Institut de Mathématiques de Bordeaux** et le **département de mathématiques de l'Université Vanderbilt à Nashville** est active, dont certains travaux ont été réalisés avec une équipe chinoise pour exploiter les premières données de

l'épidémie en Chine¹.

Un travail indépendant, mené en coopération entre des chercheurs français (**INSERM, Sorbonne Université**) et un chercheur de **UCLA** (Eugenio Valdano, Sch Med, Semel Inst Neurosci & Human Behav, Ctr Biomed Modeling) évaluait dès le 27 janvier à partir des données alors disponibles le risque d'importation du Covid-19 en Europe²

Si les outils mathématiques peuvent être développés en coopération ou séparément, la coopération est cruciale pour l'échange des données.

Certaines universités, notamment **Johns Hopkins** à Baltimore (UJH), se sont illustrées en concevant et maintenant des **tableaux de bords** utilisant les données les plus à jour :

(<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>)

Le réseau international de cette université est alimenté par exemple par des liens entre Justin Lessler (UJH) et Simon Cauchemez (Institut Pasteur, Paris).

Enfin on mentionne la coopération internationale **Nextstrain, plateforme open-source qui collecte et analyse en temps réel les génomes de virus pathogènes à travers le monde** et qui s'est naturellement focalisée sur le Covid-19 ces derniers mois³. Elle compte deux contributeurs français, Maxime Morin (directeur du Centre Hospitalier Public du Cotentin) et Etienne Simon-Loriere (Institut Pasteur, Paris).

Le suivi de l'épidémie utilise des outils informatiques permettant de « **scruter** » **le réseau de communication (internet, transport aérien, ...)** et d'en extraire des informations pertinentes, ici aussi en utilisant des méthodes utilisant de l'IA. Ainsi, la *Harvard Medical School* suit **l'évolution de l'épidémie via les médias sociaux**. John Brownstein, de la *Harvard Medical School*, fait partie d'une équipe internationale qui utilise l'apprentissage automatique (aka Machine Learning) pour parcourir les médias sociaux et des bases de données publiques et privées, afin de

réaliser des analyses sanitaires en temps réel de l'épidémie. J. Brownstein a récemment publié avec des chercheurs de différents laboratoires français (Simon Cauchemez, Institut Pasteur Paris ; Bernard Cazelles, ENS Paris ; Patrick Bastien, CNRS/IRD Montpellier). La doctorante française Canelle Poirier appartient à cette équipe.

Enfin, en ce qui concerne la **transmission de la maladie**, on notera les travaux du laboratoire EPIA (INRAE-VetAgro Sup), laboratoire d'épidémiologie animale qui ne travaille pas spécifiquement sur le covid-19, mais qui a mené une étude sur les infections endémiques chez les lions en collaboration avec l'Université du Minnesota et l'Université de l'Illinois à Urbana-Champaign.

Ce même laboratoire a mené en collaboration avec les universités de Georgie et de New York, des travaux sur le passage de virus de l'animal à l'homme dans le cadre du programme "Biodis".

Enfin, en collaboration avec l'Office international des épizooties (OIE), il a étudié la transmission transfrontalière du virus de la grippe, et l'émergence des virus Ebola, Zika...avec des partenaires américains (UCSF et Harvard) dans le cadre d'un programme international piloté par le Royaume-Uni.

Le laboratoire EPIA possède des compétences en modélisation dynamique, informatique et épidémiologie transférables au Covid-19.

Autres domaines de recherche

Impacts économiques de la pandémie

Alors que les marchés boursiers accusaient le coup de la crise dès la mi-mars, révélant des craintes croissantes quant à l'impact économique de la pandémie, des collaborations entre l'Université de Chicago, Sciences Po et la Paris School of Economics ont été mises en place (<https://review.chicagobooth.edu/economics/2020/article/will-there-be-coronavirus-recession>) et apportent leurs contributions au Forum de réflexion IGM (<http://www.igmchicago.org/>).

Recherche fondamentale sur le SRAS-CoV-2

L'Institut Pasteur, le Department of Biochemistry de l'UW School of Medicine de l'University of Washington à Seattle, et le Fred Hutch Cancer Research Institute (New York) ont co-publié des articles fondamentaux dédiés à la structure et au fonctionnement des coronavirus dès 2016 par un groupe de chercheurs de ces trois organismes de recherche. Un dernier article publié début mars 2020 dans la revue CELL, montre que le SRAS-CoV-2 partage le même mode d'entrée dans la cellule hôte que le virus de l'épidémie de SRAS de 2002.

Analyse quantitative des co-publications

Au-delà des collaborations décrites ci-dessus, le SST a étudié l'état des collaborations scientifiques entre la FR et les USA sur ce sujet par une analyse bibliométrique visant à avoir une estimation quantitative de la production scientifique en collaboration. Ce travail a été réalisé en exploitant d'une part le Web of Science (<http://access.webofknowledge.com/>) pour les travaux publiés depuis 2015 (travaux généraux sur les coronavirus et, pour la période la plus récente, ceux sur le COVID-19), et d'autre part les bases bioRxiv et medRxiv (<https://connect.biorxiv.org/relate/content/181>) qui recensent les articles soumis mais non encore publiés. La méthodologie ainsi que les résultats sont produits en annexe.

Il ressort de cette analyse les éléments suivants :

Le nombre de collaborations actives entre la France et les Etats-Unis sur la thématique générale « Coronavirus » a été peu intense ces dernières années, sans doute parce que ce sujet ne constituait pas une priorité de recherche en France (438 publications parues depuis 2015, soit 4,4 % de l'ensemble) alors que les Etats-Unis ont maintenu un effort de recherche un peu plus soutenu après l'épisode du SRAS en 2003 (un millier de publications, soit 32% du total).

Côté français, les organismes de recherche essentiellement impliqués sont le CNRS et l'Institut Pasteur (et son réseau international) qui représentent à eux-seuls plus de la moitié des publications produites (il est à noter que les laboratoires à l'origine de ces travaux sont souvent des laboratoires mixtes entre le CNRS et l'Institut

Pasteur). L'INRAE apparaît également comme un acteur important de ces recherches en collaboration (12% des articles), de même que l'INSERM (8%), l'IRD (8%), l'Université de Montpellier (6%), le CIRAD (5%) ou l'Université de Paris (5%).

Jean Millet, chercheur INRA (UMR VIM, Jouy-en-Josas), collabore avec son ancien laboratoire, le [Whittaker Lab](#) (dirigé par Gary Whittaker), de l'école vétérinaire de Cornell University. Les sujets de ses publications se centrent autour des coronavirus : SARS-CoV, MERS-CoV et coronavirus félin (voir en pièce-jointe une revue récente). En collaboration avec l'équipe de Cornell, Jean Millet travaille actuellement sur une thématique centrée sur l'analyse de SARS-CoV-2, l'agent étiologique du COVID-19.

Côté américain, les travaux sont plus diffus à travers le territoire des Etats-Unis. On relève ainsi le rôle important de l'Université de Washington à Seattle (16% des publications), les National Institutes of Health (9%, dont le National Institute of Allergy Infectious Diseases, NIAID), ou encore l'Université Johns Hopkins à Baltimore (5%).

Sur le COVID-19 lui-même, les recherches se sont partout dans le monde. Si elles ont été surtout le fait de la Chine dès l'apparition du nouveau coronavirus, les autres pays, notamment ceux les plus touchés par la crise, se sont lancés dans une poursuite effrénée pour approfondir les connaissances sur le nouveau virus, les mécanismes physio-pathologiques et la recherche de traitements, qu'ils soient molécules thérapeutiques ou vaccinaux. Les Etats-Unis ont déployé de nombreuses études portant sur ces différents aspects, dont certaines associent les chercheurs français, mais dans un nombre encore relativement limité à la fin du mois de mars.

Ainsi, nous n'avons pu identifier que 3 co-publications FR-US à la date du 23 mars, et 9 articles soumis dans les domaines de l'épidémiologie, de la recherche fondamentale sur les caractéristiques biochimiques du virus, et de la recherche thérapeutique. Des laboratoires de l'Inserm, de l'Institut Pasteur/CNRS, de l'INRAE et de l'Université de Bordeaux en particulier étaient identifiés côté français avec leurs collaborateurs américains à UC Los Angeles, U Texas à Austin, Cornell U., UC San Francisco / QBI, Mount Sinai ou encore Vanderbilt U.

Ce faible niveau de collaboration a cependant évolué rapidement compte tenu de la course engagée par les chercheurs du monde entier pour trouver un remède à la

pandémie. Ainsi, le 31 mars on dénombrait 18 co-publications franco-américaines sur le sujet Covid-19, 36 supplémentaires fin avril, et un total de 82 co-publications à la fin du mois de mai.

Article collaboratif rédigé par l'ensemble de la Mission pour la Science et la Technologie

Contributeurs : Rami ABI AKL (SST Atlanta), Anne PUECH et Sarah VADILLO (SST Boston), James DAT et Benjamin DOREILH (SST Chicago), Renaud SEIGNEURIC et Olivier TARDIEU (SST Houston), Pascal LOUBIERES et Maëlys RENAUD (SST Los Angeles), Jean-Baptiste BORDES et Maxime BENALLAOUA (SST San Francisco), Xavier BRESSAUD, Stéphane RAUD, Kévin KOK HEANG, Julien BOLARD et Yves FRENOT (SST Washington), Philippe Arhets (INSERM Washington), Sylvette TOURMENTE et Clémence GUIRESSE (SST Washington), Juliette PAEMELAERE (INRAE Washington).

Notes :

[1](#) Z. Liu, P. Magal, O. Seydi, and G. Webb, Understanding unreported cases in the 2019-nCov epidemic outbreak in Wuhan, China, and the importance of major public health interventions, MPDI Biology, 2020, 9(3), 50.

Z. Liu, P. Magal, O. Seydi, and G. Webb, Predicting the cumulative number of cases for the COVID-19 epidemic in China from early data, medRxiv, 2020.

P. Magal and G. Webb, Predicting the number of reported and unreported cases for the COVID-19 epidemic in South Korea, Italy, France and Germany, SSRN (2020)

Z. Liu, P. Magal, O. Seydi, and G. Webb, A COVID-19 epidemic model with latency period SSRN (2020)

[2](#) Pullano, Giulia; Pinotti, Francesco; Valdano, Eugenio; et al. 2020 Novel coronavirus (2019-nCoV)

early-stage importation risk to Europe, January 2020 Eurosurveillance, 25(4): 2-6.

[3](#) Analyse génomique de la propagation du SARS-Cov-2. Rapport de situation 2020-03-13. : <https://nextstrain.org/narratives/ncov/sit-rep/fr/2020-03-13>

Annexe : Effort de recherche collaborative entre la France et les Etats-Unis sur COVID-19 - une étude bibliographique en date du 24 mars 2020

[Etude Biblio 24032020](#)