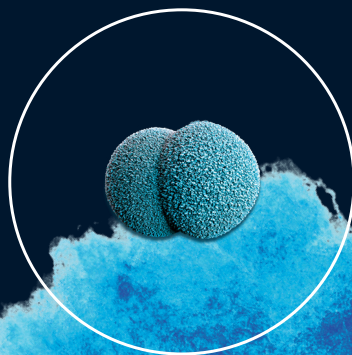


RAPPORT D'ACTIVITÉ 2019

Partenariat mondial
sur la recherche-développement
en matière d'antibiotiques



MESSAGE

DU PRÉSIDENT ET DU DIRECTEUR EXÉCUTIF

Le rapport d'activité 2019 illustre les progrès remarquables de GARDP et les perspectives prometteuses dans la lutte contre les infections pharmacorésistantes les plus graves. Il démontre en outre pourquoi il est crucial de multiplier les partenariats et d'augmenter les investissements pour combattre le fléau de la résistance aux antibiotiques et réaliser les objectifs de développement durable.

Pendant des décennies, la recherche-développement (R-D) en matière d'antibiotiques a été en évolution constante, les grands groupes pharmaceutiques abandonnant ce domaine et les petites entreprises de biotechnologie ne parvenant pas à rester à flot. Par ailleurs, les nouveaux antibiotiques lancés n'atteignent pas les pays et les populations qui en ont le plus besoin. Là où des mesures d'incitation ont été introduites, la gouvernance censée garantir l'utilisation appropriée de ces médicaments puissants est souvent défaillante. Au tra-

vers de partenariats, **GARDP** aspire à changer la donne.

En 2019, nous nous sommes attachés à transformer le paysage du développement avancé de nouveaux antibiotiques ciblant les domaines recensés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comme présentant les besoins les plus criants. Nous avons mené un essai clinique de phase I pour évaluer la sécurité d'un médicament – la fosfomycine – pour le traitement du sepsis néonatal, et avons présenté une des plus importantes études à ce jour

sur la prise en charge des nouveau-nés atteints d'infections du sang. Au vu du manque général de recherche-développement axée sur les enfants et des difficultés liées à ce domaine, ces programmes promettent de fournir les données factuelles nécessaires pour combler les lacunes dans les connaissances, contribuer à transformer le traitement et sauver des vies.

Dans le cadre de notre partenariat avec l'entreprise de biotechnologie Entasis Therapeutics, nous avons lancé un essai mondial de phase III

évaluant la zoliflodacine, une nouvelle molécule pour le traitement de la gonorrhée simple – l'axe prioritaire du programme de **GARDP** consacré aux infections sexuellement transmissibles. Ce programme est un exemple pionnier de démarche de partenariat public-privé en vue de développer un nouvel antibiotique accordant la priorité à l'accès au marché dans les pays qui connaissent des taux élevés de gonorrhée et pour les patients qui ont le plus besoin du traitement.

C'est souvent dans les hôpitaux que l'impact des infections pharmacorésistantes se fait le plus sentir, car il s'agit d'environnements très risqués en termes de propagation des infections. Nous avons créé un programme et lancé de larges consultations en vue de mettre au point un nouveau traitement contre les infections bactériennes graves chez les adultes hospitalisés, étape importante pour s'attaquer aux infections difficiles, voire impossibles, à traiter. Ce programme cherche à mettre au point des traitements contre les bactéries que l'OMS considère comme des « priorités critiques » et qui font peser une menace des plus graves sur la santé. **GARDP** finalisera en 2020 un nouveau partenariat portant sur la mise au point d'un traitement novateur qui constituera une étape significative face à ces menaces.

Qu'il s'agisse de traitements contre le sepsis néonatal ou contre la gonorrhée et contre les infections bactériennes graves chez les adultes hospitalisés, les travaux soutenus par **GARDP** nécessitent des chercheurs cliniques et universitaires dotés des meilleures compétences et connaissances possible. Notre projet REVIVE vise à rassembler les connaissances et compétences existantes et nouvelles en matière de découverte et de développement de médicaments antimicrobiens, et à appuyer et mettre en contact ces chercheurs partout dans le monde. La

portée mondiale de REVIVE a continué d'être élargie tout au long de 2019, nos webinaires ayant attiré des participants de plus de soixante pays.

À l'appui de toutes ces activités, nous avons lancé notre objectif de mise au point de cinq traitements contre les infections pharmacorésistantes prioritaires d'ici 2025. Axée sur le développement clinique avancé et l'accès pérenne, notre stratégie illustre comment nous envisageons de mettre au point des traitements contre les infections faisant peser une menace des plus graves sur la santé.

La stratégie s'inscrit dans la foulée de notre période d'incubation de trois ans au sein de l'*initiative Médicaments* contre les maladies négligées (DNDi). Fondés sur les missions communes de nos partenaires fondateurs – la DNDi et l'OMS – nous sommes sincèrement reconnaissants de leur soutien et de leur direction durant nos premières années, et nous nous réjouissons de poursuivre notre collaboration.

En tant que nouvelle entité juridique indépendante, il est important que **GARDP** continue de mettre en place une structure de gouvernance robuste, comptant des personnalités de premier plan dans le secteur de la santé mondiale. En 2019, nous avons eu le plaisir d'accueillir Veronika von Messling et Mercedes Tatay dans notre Conseil d'administration, et Prabhavathi Fernandes à la tête de notre Comité scientifique consultatif.

GARDP n'aurait pu mener à bien aucune des réalisations de l'année écoulée seul. Notre modèle repose sur le partenariat, et nous travaillons actuellement avec plus de 50 organisations dans une vingtaine de pays. Parmi ces partenaires figurent des pouvoirs publics, des entreprises des secteurs pharmaceutique et biotechnologique, des établissements universitaires et des organisa-

tions de la société civile. Nous remercions les gouvernements de l'Allemagne, du Japon, du Luxembourg, de Monaco, de la Suisse, des Pays-Bas et du Royaume-Uni pour leurs engagements financiers en 2019, ainsi que l'ensemble de nos donateurs et partenaires publics et privés pour leurs remarquables soutien et engagement envers notre mission. Nous remercions également le personnel de **GARDP** pour la passion qu'il apporte à ce travail crucial.

La résistance aux antibiotiques est une problématique complexe qui constitue une menace immédiate pour la santé, la prospérité et la sécurité. La pandémie de maladie à coronavirus (COVID-19) est un rappel malheureux de l'urgence de s'attaquer à ce type de menaces. Pour faire face à la crise croissante de la résistance aux antibiotiques, il faut une action politique unifiée aux niveaux national et international, ainsi que des investissements accrus de la part des secteurs public et privé. Investir aujourd'hui dans les technologies et les traitements essentiels nous évitera d'avoir à payer dans les années à venir un tribut plus lourd encore du fait de l'aggravation des flambées de maladies infectieuses et de la propagation des pathogènes pharmacorésistants.

En agissant dès maintenant, de manière collective et urgente, nous serons en mesure de mettre au point de nouveaux traitements pour protéger la santé de la population actuelle et celle des générations à venir.

DR. MANICA BALASEGARAM
DIRECTEUR EXÉCUTIF DE GARDP

& PROF. RAMANAN LAXMINARAYAN
PRÉSIDENT DU CONSEIL
D'ADMINISTRATION DE GARDP

« L'essor des bactéries pharmacorésistantes met en péril les progrès réalisés durant des dizaines d'années et menace notre capacité à prévenir et traiter des infections autrefois faciles à traiter. **GARDP** est un élément essentiel du Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. »

DR. TEDROS ADHANOM GHEBREYESUS
DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

La résistance aux antimicrobiens¹ est une menace importante et en croissance rapide pour la santé mondiale, qui risque de compromettre la réalisation des objectifs de développement durable (ODD), notamment l'objectif numéro 3, qui vise à permettre à tous de vivre en bonne santé et à promouvoir le bien-être de tous.

Quelque **700 000** personnes meurent chaque année dans le monde d'infections résistantes aux médicaments, et ce nombre devrait augmenter de manière significative à l'avenir.

La résistance aux antibiotiques est à ce jour l'une des **plus grandes menaces** pour la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement.

Très peu d'antibiotiques ont été mis au point au cours des **25 dernières années.**

CRISE

UNE CRISE QUI S'AGGRAVE

La découverte des antibiotiques a permis de sauver des millions de vies et de guérir des infections autrefois mortelles comme la pneumonie bactérienne et le sepsis. Malheureusement, la résistance aux antibiotiques progresse plus rapidement que la mise au point de nouveaux traitements. À l'échelle mondiale, nous observons une augmentation inquiétante des décès dus à des infections auparavant soignables. Ces bactéries ont été placées sur la liste des agents pathogènes prioritaires de l'OMS, ce qui illustre combien il est urgent de mettre au point de nouveaux traitements.

Auparavant, de nombreuses infections bactériennes courantes – qu'elles soient causées par une simple coupure, une blessure ouverte ou une intervention chirurgicale de routine – étaient faciles à préve-

nir ou traiter. Mais du fait de la résistance aux médicaments, ce n'est plus le cas pour un grand nombre d'infections. Cela a un impact colossal sur la santé de la population et les économies des pays du monde entier. Ce

sont souvent les plus vulnérables – les femmes, les enfants, les personnes âgées ou au système immunitaire affaibli, ainsi que la population des pays dont les systèmes de santé sont faibles – qui sont le plus à risque.

¹ La résistance aux antimicrobiens survient lorsque des micro-organismes (tels que des bactéries, des champignons, des virus ou des parasites) changent lorsqu'ils sont exposés à des médicaments antimicrobiens (comme des antibiotiques, des antifongiques, des antiviraux, des antipaludiques ou des anthelminthiques). Les micro-organismes qui développent une résistance aux antimicrobiens sont parfois appelés des « superbactéries » (OMS).

OBJECTIF

COMBATTRE LA CRISE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Le Partenariat mondial sur la recherche-développement en matière d'antibiotiques (GARDP) est une organisation sans but lucratif qui s'attache à la mise au point de nouveaux traitements contre les infections pharmacorésistantes qui font peser une menace des plus graves sur la santé. Il a été créé pour veiller à ce que toute personne nécessitant des antibiotiques bénéficie d'un traitement efficace et à un coût abordable, où qu'elle vive dans le monde.

GARDP a été fondé en 2016 par l'OMS et la DNDi pour appuyer la réalisation du Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. En quatre ans, GARDP a constitué un portefeuille de médicaments contre les infections sexuellement transmissibles et contre les infections touchant les adultes et les enfants hospitalisés, notamment contre le sepsis néonatal (infection du sang qui affecte les nouveau-nés). Nous avons mis sur pied, dans une vingtaine de pays, plus de 50 partenariats avec des pouvoirs publics, des

entreprises des secteurs biomédical et pharmaceutique, des instituts de recherche et des organisations sans but lucratif et de la société civile.

GARDP comble le fossé entre innovation et accès en se concentrant sur des candidats à un stade avancé de développement clinique. Cela suppose d'identifier les obstacles entravant l'accès et de trouver des moyens novateurs de les surmonter. Nous étudions par ailleurs des manières de garantir l'existence d'un marché viable

et d'un approvisionnement pérenne en traitements sur le long terme.

Pour combattre la crise croissante de la résistance aux antibiotiques, GARDP a fixé l'objectif « 5 BY 25 », qui vise à trouver cinq nouveaux traitements d'ici 2025 pour lutter contre les infections pharmacorésistantes qui font peser une menace des plus graves sur la santé et la sécurité économique.

NOTRE VISION

Toutes les infections sont traitables, pour tout le monde, partout dans le monde.

NOTRE MISSION

Nous rapprochons les secteurs public et privé en vue de la mise au point de nouveaux traitements contre les infections bactériennes. Nous veillons à un accès responsable et pérenne, en nous attaquant à l'impact de la résistance aux antibiotiques sur la santé publique.

NOS PRIORITÉS

- Bactéries figurant sur la liste des agents pathogènes prioritaires de l'OMS
- Maladies et populations touchées de manière disproportionnée par la résistance aux médicaments
- Développement clinique avancé et accès

GOUVERNANCE ET ACCÈS

La lutte contre les infections résistantes aux antibiotiques doit s'axer sur un accès responsable et pérenne aux médicaments essentiels et veiller à une bonne gouvernance afin que ces traitements soient utilisés de manière appropriée. **GARDP** œuvre en faveur d'un monde où toute personne nécessitant des antibiotiques bénéficie d'un traitement efficace, approprié et à un coût abordable, où qu'elle vive dans le monde. Nous poursuivons notre collaboration avec nos partenaires, les pouvoirs publics et d'autres entités afin de contribuer

à la mise en place de politiques appropriées garantissant un accès pérenne, notamment au sein de chacun de nos programmes.

En 2019, **GARDP** a organisé un atelier sur l'accès pérenne aux antibiotiques, plaidé en faveur de l'élaboration de modèles de remboursement innovants et participé en Inde à une réunion avec les autorités réglementaires de plusieurs régions pour discuter d'approches en matière d'essais cliniques et d'enregistrement.



PROMOTION D'ESSAIS CLINIQUES EN LIEN AVEC LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS EN INDE

En novembre 2019, **GARDP**, DNDi Inde et le Conseil indien de la recherche médicale (ICMR) ont organisé un atelier de deux jours destiné à explorer les étapes pratiques nécessaires pour mettre sur pied un réseau d'essais cliniques en lien avec la résistance aux antimicrobiens en Inde. Il s'agissait notamment d'étudier l'évolution du paysage réglementaire en Inde et à l'international, ainsi que la capacité des centres d'essai et des laboratoires aux fins de recherches cliniques en termes d'indications et de résistance

aux pathogènes. L'atelier a rassemblé les principales parties prenantes internationales clés, dont la Food and Drug Administration des États-Unis, l'Agence européenne des médicaments et l'OMS. **GARDP** et l'ICMR sont convenus de s'associer en vue de mener des essais cliniques d'antibiotiques pour adultes et pour enfants portant sur de nouveaux candidats médicaments contre les infections pharmacorésistantes en Inde.

« Nous sommes engagés dans une course contre la montre pour mettre au point de nouveaux antibiotiques et les rendre accessibles aux millions de personnes qui en ont besoin. Grâce à ses avancées remarquables au cours des quatre dernières années dans la mise en place de partenariats robustes et d'une équipe pleine de talent, **GARDP** est bien placé pour atteindre ce nouvel objectif ambitieux. Nous devons travailler main dans la main avec l'ensemble des parties prenantes – pouvoirs publics, milieux universitaires et société civile, organismes philanthropiques et secteur privé – pour faire de cet objectif une réalité. »

PROF. RAMANAN LAXMINARAYAN
PRÉSIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION DE GARDP

GARDP ET SES FONDATEURS : UNE COLLABORATION ÉTROITE

Fondé sur les missions communes de l'OMS et de la DNDi, **GARDP** tire sa force, d'une part, du mandat de l'OMS de diriger la riposte mondiale à la résistance aux antimicrobiens et d'établir les priorités sanitaires et, de l'autre, de l'expérience de la DNDi en matière de partenariats avec les secteurs public et privé et de constitution d'un portefeuille de recherche-développement axé sur les besoins en termes de santé publique.

En sa qualité d'hôte de **GARDP**, la DNDi lui a offert la gouvernance et le soutien initiaux nécessaires pour garantir une phase de démarrage efficace. À l'avenir, la DNDi et **GARDP** continueront à collaborer et à mettre en commun leur expérience et leurs capacités spécialisées en matière de recherche-développement et de plaidoyer, ainsi que certaines infrastruc-

tures et services d'appui, afin d'optimiser les gains d'efficacité. La mise en œuvre dans les pays des programmes de **GARDP** sera appuyée par le réseau régional de la DNDi et un bureau conjoint DNDi/**GARDP** en Afrique australe.

L'OMS et **GARDP** poursuivront leur collaboration étroite. L'OMS apporte son soutien à l'établissement des priorités de santé publique, à la définition des profils de produits cibles et à l'élaboration de stratégies en vue de l'approbation réglementaire, de l'accès et de l'usage approprié. L'OMS continuera par ailleurs de mobiliser le soutien d'un plus grand nombre d'États membres et d'assurer une liaison efficace avec ses départements techniques concernés.



POINTS FORTS

POINTS FORTS DE 2019

L'année 2019 a été une année charnière pour GARDP. Forts des réussites de l'an dernier, nous avons réalisé d'importants progrès face aux infections pharmacorésistantes chez les enfants et les nouveau-nés et aux infections sexuellement transmissibles. Nous avons par ailleurs créé un nouveau programme axé sur les infections bactériennes graves chez les adultes et les enfants hospitalisés, lancé notre nouveau plan d'activités et notre objectif 5 BY 25.

JANVIER

- GARDP organise une séance sur la mise au point d'un nouveau traitement contre les infections sexuellement transmissibles à la Conférence sur la chimiothérapie antimicrobienne à Londres.
- GARDP se lance sur Twitter et LinkedIn.

FÉVRIER

- GARDP et ses partenaires terminent la phase de recrutement pour une étude clinique visant à mieux comprendre la pharmacocinétique et la sécurité de la fosfomycine chez les nouveau-nés (de moins de 28 jours) atteints de sepsis clinique. Cette étude, menée à Kilifi (Kenya), fournira des données factuelles à l'appui de la mise au point de nouveaux traitements antibiotiques pour cette population vulnérable.

MARS

- GARDP s'associe à Penta, le réseau de recherche sur les maladies infectieuses pédiatriques basé en Italie, pour s'attaquer au problème des infections pharmacorésistantes chez l'enfant et le nouveau-né. Cette collaboration stratégique vise à accélérer la mise au point de traitements antibiotiques à usage pédiatrique.
- GARDP unit ses forces à celles d'Evotec pour faire face à la menace grandissante de la résistance aux médicaments. Ce partenariat stratégique a pour objectif d'accélérer la mise au point de traitements antibiotiques « first in class » contre les infections bactériennes difficiles à traiter en mettant en place une plateforme couvrant de bout en bout la chaîne de valeur du développement de médicaments et en constituant un portefeuille commun.

AVRIL

- GARDP s'associe aux efforts de Calibr, de l'Institut Helmholtz de recherche pharmaceutique de la Sarre (HIPS) et de la Communauté pour la découverte ouverte de médicaments antimicrobiens (CO-ADD) de l'Université du Queensland en vue de découvrir de nouvelles molécules ou combinaisons thérapeutiques capables de traiter les infections pharmacorésistantes considérées prioritaires par l'OMS.
- GARDP acquiert le statut d'entité à personnalité juridique indépendante au terme d'une période d'incubation de trois ans au sein de la DNDi. GARDP maintient sa relation privilégiée avec ses fondateurs, signant une nouvelle collaboration de trois ans avec la DNDi et conservant des liens étroits avec l'OMS.
- Le rapport présenté par le Groupe de coordination interinstitutions sur la résistance aux antimicrobiens au Secrétaire général de l'ONU reconnaît le rôle important et encourageant de GARDP et d'autres initiatives, et recommande de les financer intégralement et de manière soutenue.

MAI

- La Principauté de Monaco annonce un investissement de 400 000 euros en faveur de GARDP. Les fonds seront affectés au programme de lutte contre le sepsis néonatal en Afrique du Sud.
- À l'occasion de l'Assemblée mondiale de la Santé, GARDP organise un événement consacré à la crise mondiale de la résistance aux antibiotiques, avec des interventions par des représentants des gouvernements sud-africain et allemand, de l'OMS et du Wellcome Trust.

JUIN

- GARDP annonce son objectif 5 BY 25 de mise au point de cinq nouveaux traitements d'ici 2025 en réponse à la menace croissante que représente la résistance aux antibiotiques. Les cinq traitements retenus cibleront les infections pharmacorésistantes considérées prioritaires par l'OMS.

5BY25

JUILLET

- La Suisse investit 500 000 francs suisses supplémentaires en soutien aux activités de GARDP, portant son financement total à 1,4 million de francs suisses.
- GARDP, en collaboration avec la fondation Medicines Patent Pool et l'OMS, organise un atelier sur l'accès pérenne aux antibiotiques. Plus de 50 parties prenantes de la chaîne de valeur de la recherche-développement en matière d'antibiotiques se réunissent en vue d'identifier des manières de transformer les principes en accès concret et en interventions de gouvernance.

AOÛT

- GARDP et FIND saluent la création d'un pôle de recherche contre la résistance aux antimicrobiens au sein du Conseil australien de la recherche, dirigé par le Kirby Institute et auquel GARDP apportera 400 000 dollars australiens au cours des cinq prochaines années. Le pôle centrera ses travaux sur les infections sexuellement transmissibles – une préoccupation critique en Australie.

SEPTEMBRE

- GARDP s'associe à Entasis Therapeutics, une entreprise biopharmaceutique de stade clinique, en vue de lancer un essai pivot mondial de phase III évaluant la zoliflodacine, un nouvel antibiotique oral « first in class » en cours de développement pour le traitement de la gonorrhée simple.

OCTOBRE

- GARDP lance son nouveau plan d'activités pour la période 2020/2025 à l'occasion du Sommet mondial sur la santé tenu à Berlin, sous le titre « Unis contre la résistance aux antibiotiques : 5 traitements d'ici 2025 ». Le plan expose comment GARDP compte mettre au point cinq nouveaux traitements contre les infections pharmacorésistantes d'ici 2025. GARDP cherche à mobiliser 500 millions d'euros auprès de pouvoirs publics, d'organismes philanthropiques, publics et privés afin de pouvoir mettre au point ces traitements.
- Le Japon fait une promesse de 1 milliard de yens sur plusieurs années en faveur de GARDP, les Pays-Bas renouvellent leur engagement avec un investissement de 5 millions d'euros, et le Royaume-Uni annonce la reconduction de son financement à hauteur de 3,5 millions de livres sterling pour la recherche de nouveaux traitements contre la gonorrhée.

- Veronika von Messling, qui se trouve à la tête de la direction générale des sciences de la vie au ministère fédéral allemand de l'Éducation et de la Recherche, rejoint le Conseil d'administration de GARDP, et Prabhavathi Fernandes, spécialiste de la découverte et de la mise au point de médicaments, est désignée présidente du Comité scientifique consultatif de GARDP.
- La Déclaration d'Okayama, adoptée par les ministres de la Santé du G20, salue les travaux récents d'initiatives de recherche-développement en matière de résistance aux antimicrobiens telles que GARDP et lance un nouvel appel à accroître les investissements.

- GARDP et ses partenaires terminent le criblage des chimiothèques de Takeda et d'Eisai à la recherche de nouveaux antibiotiques, atteignant ainsi le premier objectif du Consortium de criblage en matière de résistance aux antimicrobiens.

NOVEMBRE

- Le Directeur exécutif de GARDP participe en qualité de conférencier principal à la Conférence mondiale sur l'accès aux produits médicaux qui se tient à New Delhi (Inde) sur le thème « Réaliser les objectifs de développement durables 2030 ».
- GARDP et le Conseil indien de la recherche médicale organisent un atelier visant à cartographier les occasions et les défis associés à la réalisation d'essais cliniques sur de nouveaux antibiotiques en Inde. Les participants discutent de la possibilité pour l'Inde d'assumer un rôle plus important dans l'évaluation clinique des nouveaux traitements.

DÉCEMBRE

- GARDP et ses partenaires recrutent 3 000 nourrissons dans le cadre d'une des plus importantes études internationales d'observation sur le sepsis néonatal, soit 90 pour cent de la cible de recrutement visée. Cette étude menée dans 19 centres répartis dans 11 pays fournira des données clés sur la prise en charge du sepsis et sur l'incidence de la résistance aux antibiotiques sur le traitement et les résultats.
- Mercedes Tatay, secrétaire médicale internationale de Médecins Sans Frontières, rejoint le Conseil d'administration de GARDP pour une période de trois ans.
- L'Allemagne et le Royaume-Uni investissent des fonds supplémentaires dans GARDP, envoyant ainsi un signal fort quant à leur rôle directeur dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques – l'Allemagne apportant 1 million d'euros pour élever sa participation totale au financement de GARDP à 55,1 millions d'euros et le Royaume-Uni contribuant 4 millions de livres sterling (à affecter principalement aux travaux sur le sepsis néonatal), ce qui porte son financement total en faveur de GARDP à 11,5 millions de livres sterling.

PLAN D'ACTIVITÉS

PLAN D'ACTIVITÉS ET OBJECTIF 5 BY 25

À l'occasion du Sommet mondial sur la santé qui s'est tenu à Berlin en octobre 2019, GARDP a lancé son nouveau plan d'activités pour la période 2020/2025, dans lequel le partenariat expose comment il compte atteindre son objectif 5 BY 25 visant à trouver, d'ici 2025, cinq nouveaux traitements contre les infections pharmacorésistantes qui font peser une menace des plus graves sur la santé et la sécurité économique.

Nous appelons pouvoirs publics, organismes philanthropiques, privés et publics à nous aider à mobiliser les **500 million d'euros** nécessaires pour atteindre l'**objectif 5 BY 25**.

Pour réaliser notre vision, nous travaillons autour de trois piliers stratégiques. Chacun de ces piliers nous permet d'accélérer la mise au point et la distribution de traitements pour faire face aux menaces de santé publique. Ils nous permettront en outre de constituer un portefeuille de traitements sur le long terme.

RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT

- Besoins de santé publique
- Expérience interne
- Développement clinique et pharmaceutique
- Extension d'indication et production de données factuelles
- Découverte et recherche exploratoire

PORTEFEUILLE & PARTENARIATS

- Constitution d'un portefeuille avec les secteurs public et privé
- Contributions en nature et directes en échange d'un accès garanti
- Droits en vue de la mise au point, l'enregistrement et la livraison de nouveaux outils
- Renforcement des réseaux d'essais cliniques
- Enrichissement de l'écosystème de la R-D
- Plaidoyer en faveur d'un écosystème de R-D pérenne et fondé sur les besoins publics

ACCÈS PÉRENNE

- Approche réglementaire mondiale
- Stratégies d'externalisation
- Modèles de remboursement
- Stratégies d'achat
- Politiques et directives
- Concession de licences



« L'OMS se félicite des progrès réalisés à ce jour par **GARDP** et de son ambitieux nouvel objectif 5 BY 25, qui complète notre Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Nous appelons les acteurs clés à appuyer **GARDP** et à collaborer avec lui conformément aux recommandations du Groupe de coordination interinstitutions de l'ONU sur la résistance aux antimicrobiens. »

DR. HANAN H. BALKHY

SOUS-DIRECTEUR GÉNÉRAL CHARGÉ DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS, ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

GARDP METTRA AU POINT DES TRAITEMENTS CONTRE

- Infections bactériennes graves
- Pédiatrie – sepsis néonatal et antibiotiques pédiatriques
- Infections sexuellement transmissibles

COMMENT ?

Nous nous attacherons en particulier à mettre au point des traitements nouveaux et améliorés au stade avancé de développement clinique et à garantir un accès responsable et pérenne à ceux-ci.

ANTIBIOTIQUES PÉDIATRIQUES

COMBATTRE LES INFECTIONS PHARMACO- RÉSISTANTES CHEZ L'ENFANT ET LE NOUVEAU-NÉ

Combattre la résistance aux médicaments et ses effets sur les enfants est crucial si nous voulons réaliser les objectifs de développement durable (ODD), en particulier les cibles portant sur la santé des enfants dans le cadre de l'ODD numéro 3, qui vise à permettre à tous de vivre en bonne santé et à promouvoir le bien-être de tous.

Les enfants, notamment les nourrissons et les enfants en bas âge, ont besoin de médicaments adaptés à leurs besoins particuliers. En raison des données factuelles limitées, les options de traitements antibiotiques adaptés aux enfants sont souvent limitées, l'évaluation des antibiotiques au regard des enfants, lorsqu'elle a lieu, n'intervenant que des années après l'enregistrement des traitements pour les adultes.

Pour remédier à ce problème, **GARDP** s'est associé à Penta, le réseau de recherche sur les maladies infectieuses pédiatriques basé en Italie, en vue de mettre sur pied une plateforme mondiale consacrée aux antibiotiques pour enfants. **GARDP** tire ainsi parti du réseau international de centres d'essais cliniques et de spécialistes en pédiatrie dont dispose Penta pour renforcer ses relations avec des entités universitaires et publiques en Asie, en Afrique, en Europe et en Amérique latine.

Les activités entreprises comprennent un essai clinique pharmacocinétique au Kenya, destiné à évaluer la sécurité et le dosage de la fosfomycine chez l'enfant, pour lequel la phase de recrutement a pris fin récemment (les résultats seront annoncés en 2020), et une des plus importantes études d'observation sur le sepsis néonatal, dans le cadre

de laquelle des données cliniques sont collectées sur plus de 3 000 nouveau-nés dans 19 hôpitaux répartis dans 11 pays. Les résultats concernant des aspects tels que l'usage d'antibiotiques, la durée du traitement et les taux de mortalité ont été consignés et analysés.

Cette étude d'observation contribuera à constituer la base factuelle nécessaire pour évaluer les interventions futures potentielles pour le traitement du sepsis néonatal. **GARDP** a également entamé des essais sur des combinaisons thérapeutiques possibles – amikacine, fosfomycine et flomoxef – qui éclaireront la conception de l'essai clinique portant sur le sepsis néonatal.

En 2019, **GARDP** a par ailleurs présenté un plan d'investigation pédiatrique pour la polymyxine B – un antibiotique prioritaire identifié dans le cadre du développement à des fins pédiatriques – auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Son enregistrement initial en Europe facilitera l'accès à la polymyxine B dans d'autres régions du monde, notamment dans les pays d'Afrique et d'Asie fortement touchés par la résistance aux médicaments.

DONNER LA PRIORITÉ AUX ENFANTS, CETTE POPULATION DIFFICILE À TRAITER

Les maladies infectieuses tuent plus de **3 millions** d'enfants chaque année.

Les maladies infectieuses sont la première cause de décès et d'invalidité chez les enfants. **Plus de la moitié** des décès d'enfants de moins de cinq ans concernent des nouveau-nés.

En Europe, une étude récente a révélé que les **nourrissons de moins d'un an** sont les plus touchés par les infections pharmacorésistantes.

Le sepsis est l'une des principales causes de décès et d'invalidité chez les enfants de moins de cinq ans. Quelque **3 millions** de nouveau-nés en sont atteints chaque année.

« Les essais cliniques chez l'enfant comportent des problématiques très complexes en matière d'éthique, de réglementation et de plan d'étude. Ce partenariat consolide les efforts existants entre **GARDP** et Penta, nous permettant d'optimiser notre expérience dans le domaine des traitements pédiatriques et de la résistance aux antimicrobiens, notamment en ce qui concerne le partenariat puissant entre Penta et l'unité des essais cliniques du Conseil de la recherche médicale du Royaume-Uni. »

PROF. CARLO GIAQUINTO
PRÉSIDENT DE LA FONDATION PENTA

ANTIBIOTIQUES PÉDIATRIQUES

UN TRAITEMENT VITAL CONTRE LE SEPSIS NÉONATAL

Chaque année, jusqu'à 3 millions de nouveau-nés sont atteints de sepsis néonatal, une infection du sang potentiellement mortelle. La plupart de ces infections surviennent dans les pays à revenu faible et intermédiaire.

Malgré le taux élevé de décès associé aux infections chez le nouveau-né, il n'existe que peu d'antibiotiques spécifiquement homologués pour un usage chez les enfants et les nourrissons. GARDP travaille en collaboration avec des partenaires, parmi lesquels le programme de recherche KEMRI/Wellcome Trust basé à Kilifi, au Kenya, pour évaluer le dosage et la sécurité de la fosfomycine dans le traitement du sepsis néonatal.



Mercelyne Chengo, du quartier de Kiwandani, dans la ville de Kilifi, pose avec son fils Khalid, qui a été traité pour un sepsis néonatal à l'hôpital de district de Kilifi. Mercelyne, dont Khalid est le premier enfant, explique qu'elle était terrifiée lorsque le personnel de l'hôpital l'a informée que son fils était atteint de sepsis. Elle est bien consciente que nombre de nourrissons ne survivent pas au sepsis. Khalid a pu être traité et Mercelyne et son fils ont pu rentrer chez eux.

Winnie Mkare vit avec son mari et ses quatre enfants dans le village de Matano Manne, à une heure de route de l'hôpital le plus proche. Peu après sa naissance de sa fille, Patience, celle-ci a été atteinte d'une fièvre dangereusement élevée. Patience a été emmenée d'urgence au service de pédiatrie de l'hôpital de district de Kilifi, où un diagnostic de sepsis néonatal a été posé. Winnie raconte qu'elle ne savait pas si sa fille allait survivre. Heureusement, Patience a pu bénéficier d'un traitement et elle se remet à présent à la maison, entourée de sa famille.



Patience dans les bras de sa sœur, Grace. Si Patience a pu être guérie du sepsis néonatal dont elle était atteinte, en revanche, environ un million de nourrissons en meurent chaque année. L'Organisation mondiale de la Santé a lancé un appel à l'action urgent face au sepsis néonatal afin de réaliser l'objectif de développement durable numéro 3, qui vise à permettre à tous de vivre en bonne santé et à promouvoir le bien-être de tous.

LUTTER CONTRE LA PROGRESSION DE LA GONORRHÉE PHARMA- CORÉSISTANTE

Les taux mondiaux d'infection à gonorrhée pharmacorésistante, une infection sexuellement transmissible (IST) courante, sont en hausse et dépassent rapidement la vitesse à laquelle de nouveaux médicaments sont mis au point. Non traitée, la gonorrhée peut avoir des conséquences graves pour la santé génésique et accroître le risque de transmission du VIH et d'autres IST. Les populations vulnérables, notamment les femmes et les groupes marginalisés, sont touchés de manière disproportionnée par la gonorrhée.

En 2019, GARDP et Entasis Therapeutics, une entreprise biopharmaceutique de stade clinique, ont accompli des avancées considérables dans le développement de la zoliflodacine, un antibiotique oral d'une nouvelle classe pour le traitement de la gonorrhée simple. Suite aux résultats positifs de la phase II publiés dans le New England Journal of Medicine, Entasis et GARDP ont joint leurs forces pour les derniers stades de développement, l'essai mondial en phase III étant entièrement financé par GARDP, qui en est du reste le promoteur.

Des études de pharmacologie clinique et de modélisation pharmacocinétique ont été réalisées pour confirmer un dosage sûr et efficace de zoliflodacine à évaluer chez des patients atteints de gonorrhée simple.

L'essai mondial de phase III de la zoliflodacine a été lancé en septembre dans les premiers centres aux États-Unis. GARDP, promoteur de l'essai mondial de phase III qu'il finance par ailleurs intégralement, a apporté son concours aux activités de formulation et de fabrication afin de garantir la disponibilité des fournitures cliniques requises

pour l'essai. Ces travaux permettront ensuite d'obtenir les approbations réglementaires de rigueur en vue de la fabrication du médicament final en 2020.

De nouveaux modèles de laboratoire ont été établis et des travaux ont été lancés afin d'évaluer les combinaisons possibles de zoliflodacine pour la prise en charge syndromique de la gonorrhée et des infections associées. Ces études cliniques détermineront par ailleurs le potentiel de ces combinaisons s'agissant de retarder l'émergence d'une résistance à la zoliflodacine.

Il est prévu qu'un millier d'adultes atteints de gonorrhée urogénitale soient recrutés dans le cadre de l'essai de phase III aux États-Unis, aux Pays-Bas, en Thaïlande et en Afrique du Sud.

Parallèlement aux essais cliniques, GARDP a lancé plusieurs activités visant à définir sa stratégie d'accès pérenne et de gouvernance pour la zoliflodacine dans les pays à revenu faible et intermédiaire.

La gonorrhée est une IST courante qui touche aussi bien les femmes que les hommes, en particulier dans la tranche d'âge **de 15 à 24 ans**.

À l'échelle mondiale, le taux d'infection à gonorrhée est en hausse, le nombre de nouveaux cas annuels étant estimé à **87 millions**.²

« Le lancement de l'essai de phase III sur la zoliflodacine est un jalon important, qui apporte de l'espoir aux personnes touchées par cette maladie. Notre partenariat avec Entasis est crucial pour éviter le scénario catastrophique d'une gonorrhée devenue intraitable et pouvoir maîtriser cette infection. L'envergure mondiale de l'essai, mené sur quatre continents, témoigne de notre détermination à faire en sorte que ce traitement soit disponible pour toute personne qui en a besoin, où qu'elle vive dans le monde. »

DR. MANICA BALASEGARAM
DIRECTEUR EXÉCUTIF DE GARDP

² [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))



INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES

SUR LA PISTE DE L'INFECTION

À l'échelle mondiale, avec 87 millions de nouveaux cas par an, le taux d'infection à gonorrhée est en hausse. La gonorrhée a progressivement développé une résistance aux traitements recommandés et a été identifiée par l'OMS comme un des agents pathogènes résistants prioritaires faisant peser la plus grande menace sur la santé publique.

Melissa Nelson est spécialiste d'intervention maladie au département de la santé du comté de Jefferson, à Birmingham (Alabama). Lorsqu'une personne a été diagnostiquée atteinte d'une infection sexuellement transmissible dans le comté, elle est chargée d'enquêter sur l'origine de l'infection et d'empêcher sa propagation. « On nous appelle affectueusement les "détectives du sexe" », plaisante Melissa.

Sa journée de travail commence généralement à son bureau situé à Birmingham, où elle reçoit les notifications de cas d'IST telles que la gonorrhée. Mais ensuite, elle passe le plus clair de son temps sur le terrain, sur la piste des personnes concernées pour leur offrir informations et conseils et les orienter vers les services de soins et de traitement.



GARDP travaille sur un nouvel antibiotique baptisé zoliflodacine, le seul médicament en cours de développement spécifiquement pour le traitement de la gonorrhée. La zoliflodacine est en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai clinique de phase III. Un des centres chargés de l'essai clinique se trouve aux États-Unis, dans la ville de Birmingham (Alabama).

Les flambées d'IST peuvent être particulièrement difficiles à endiguer en raison du rejet social : les gens ne veulent pas nécessairement que leur maladie apparaisse dans des dossiers officiels, ou ils peuvent être réticents à fournir le nom de leurs partenaires sexuels, voire ne pas le connaître. Les spécialistes de l'intervention maladie doivent donc faire preuve de tact et de discrétion, et entretenir des relations solides avec la communauté locale. « Dans un sens, nous sommes des travailleurs communautaires », affirme Melissa. « Que ce soit dans les églises ou dans les mosquées, les gens nous connaissent et nous font confiance ».

INFECTIONS BACTÉRIENNES GRAVES

PRIORITÉ AUX INFECTIONS HOSPITALIÈRES

Les infections bactériennes graves figurent parmi les principales causes de décès des personnes hospitalisées. Chaque année, environ 1,7 million de patients aux États-Unis acquièrent une infection bactérienne secondaire pendant un séjour à l'hôpital pour d'autres problèmes de santé. Les bactéries peuvent pénétrer dans l'organisme par une blessure ou un site opératoire, par un respirateur ou un cathéter, et mener à une pneumonie ou une infection urinaire, abdominale ou du sang.

C'est souvent dans les hôpitaux que l'impact des infections pharmacorésistantes se fait le plus sentir, car il s'agit d'environnements très risqués en termes de propagation des infections. Cela vaut particulièrement pour les infections causées par des bactéries à Gram négatif résistantes aux médicaments. La menace de la résistance aux médicaments pèse davantage dans les pays à revenu faible et intermédiaire, où les établissements de santé peuvent être confrontés à des difficultés en matière d'hygiène et de désinfection, notamment d'accès à du matériel de stérilisation. GARDP œuvre à la mise au point de nouveaux traitements contre les infections à Gram négatif les plus résistantes.

COÛT DES INFECTIONS HOSPITALIÈRES

Les infections bactériennes graves allongent la durée d'hospitalisation, entraînent une invalidité à long terme et sont la cause d'un nombre accru de décès évitables. Rien qu'en Europe, les infections hospitalières engendrent 16 millions de journées d'hospitalisation supplémentaires et 37 000 décès par an. Ces infections nuisent en outre à la croissance économique, coûtant chaque année 7 milliards d'euros à l'économie européenne et 6,5 milliards de dollars à celle des États-Unis. Dans les pays à revenu faible et intermédiaire, pour lesquels les données disponibles sont réduites, les indicateurs portent à croire que l'impact financier des infections hospitalières est encore plus lourd. La

Dans les pays à revenu élevé, 7% des personnes hospitalisées contractent l'une ou l'autre forme d'infection, dont un patient sur trois en soins intensifs. Dans les pays à revenu faible et intermédiaire, ce pourcentage atteint 10% des personnes hospitalisées, et jusqu'à la moitié des patients en soins intensifs.

mise au point de nouveaux traitements pour lutter contre les infections hospitalières permet de libérer des fonds qui peuvent ensuite être investis dans les soins de santé et stimule le développement économique.

LA RÉPONSE DE GARDP

GARDP aspire à mettre au point, en partenariat avec des innovateurs, de nouveaux traitements pour lutter contre les infections bactériennes graves chez les adultes et les enfants hospitalisés pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées, voire inexistantes, telles que la pneumonie nosocomiale, les infections intra-abdominales, les infections urinaires compliquées et les infections du sang.

À ce jour, GARDP a évalué le portefeuille clinique avancé et les antibiotiques anciens à la recherche de traitements susceptibles de répondre à nos priorités et d'avoir des retombées sanitaires à l'échelle mondiale. Nous avons ainsi identifié des candidats médicaments et sommes en train d'établir de nouveaux partenariats afin d'évaluer leur efficacité contre les bactéries multirésistantes.

FAIRE AVANCER LA R-D EN MATIÈRE D'ANTIBIOTIQUES

Le programme de découverte et de recherche exploratoire de GARDP est axé sur trois activités – la découverte et la recherche exploratoire, l'évaluation et le développement des actifs et, enfin, les affaires scientifiques externes et le projet REVIVE.

DÉCOUVERTE ET RECHERCHE EXPLORATOIRE

Le programme de découverte et de recherche exploratoire de GARDP passe au crible les extraits de produits naturels et les composés, ainsi que diverses chimiothèques, dans l'espoir d'y identifier des activités contre les infections pharmacorésistantes pour lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux traitements.

En avril, GARDP s'est associé à Calibr, au Centre Helmholtz de recherche sur les maladies infectieuses (HZI) et à la Communauté pour la découverte ouverte de médicaments antimicrobiens (CO-ADD) de l'Université du Queensland en vue de découvrir de nouveaux composés ou de nouvelles combinaisons thérapeutiques permettant de traiter les infections pharmacorésistantes jugées prioritaires par l'OMS.

Conjointement avec l'Institut Pasteur de Corée, GARDP a franchi le premier jalon dans le cadre de son consortium de criblage en matière de résistance aux antimicrobiens en terminant le criblage des bibliothèques de composés de Takeda et d'Eisai à la recherche de nouveaux antibiotiques. Ces travaux ont donné des résultats prometteurs, qui font l'objet de suivi en 2020.

Ces collaborations, les premières entreprises par GARDP en matière de découverte, contribuent à l'élargissement de notre écosystème de recherche-développement en mettant en rapport des partenaires en Australie, en Allemagne, au Japon, en Corée et aux États-Unis.

ÉVALUATION ET DÉVELOPPEMENT DES ACTIFS

Tirant parti des avancées scientifiques et technologiques, GARDP s'attache également à repositionner des composés sous-utilisés ou oubliés, seuls ou en combinaison. Nous avons mené à bien une évaluation approfondie de candidats antibiotiques en cours de développement et sélectionné les candidats prioritaires en vue de les intégrer à nos programmes sur les antibiotiques pédiatriques et les infections bactériennes graves.

AFFAIRES SCIENTIFIQUES EXTERNES ET REVIVE

REVIVE, la plateforme en ligne de partage de connaissances dans le domaine de la recherche-développement d'antimicrobiens de GARDP, permet aux chercheurs dans le domaine des antimicrobiens de bénéficier des connaissances et de l'expérience d'experts reconnus. Nos activités externes en matière

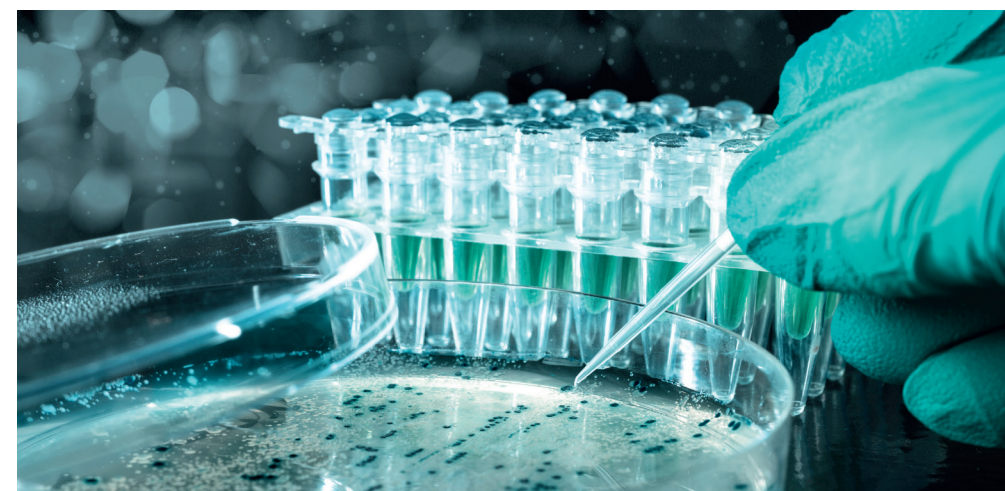
d'affaires scientifiques, notamment REVIVE, contribuent à faire progresser la mise au point de nouveaux médicaments antimicrobiens en rassemblant et mettant en commun les connaissances et les compétences des experts et en les rendant librement accessibles à tous.

Rien qu'en 2019, plus de 1 500 participants issus de plus de 60 pays ont pris part à 13 webinaires REVIVE animés par des experts. Treize spécialistes internationaux dans différents domaines, dont l'économie, la gouvernance en matière d'antimicrobiens et la mise au point de médicaments, ont publié des points de vue sur le site Web de REVIVE.

GARDP a élaboré des contenus et coorganisé des colloques, des formations intensives et des ateliers en collaboration avec la Société britannique pour la chimiothérapie antimicrobienne, CARB-X, la JPIAMR, le REPAIR Impact Fund et le Wellcome Trust lors de conférences scientifiques internationales de prestige.

GARDP met ces ressources à la disposition de la communauté mondiale de la santé gratuitement dans le monde entier. Toutes les séances de conférence ont été enregistrées et figurent sur le site Web de REVIVE (revive.gardp.org).

LES TROIS OBJECTIFS DE REVIVE



FINANCES

REVENUS

LA RECONSTRUCTION DES FINANCEMENTS ILLUSTRE L'ENGAGEMENT EN FAVEUR DE LA MISSION DE GARDP

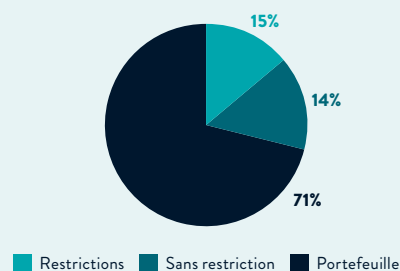
Le ministère fédéral allemand de la Santé (BMG), le ministère britannique de la Santé et des Services sociaux (DHSC), le ministère néerlandais de la Santé publique, du Bien-être et des Sports (VWS), l'Office fédéral suisse de la Santé publique (OFSP) et le Grand-Duché de Luxembourg ont renouvelé leur soutien financier à **GARDP** en 2019, contribuant au total à hauteur de 10,6 millions d'euros à ses programmes. La Fondation Leo Model a elle aussi élargi son soutien en augmentant de 50 000 dollars US sa contribution à **GARDP**.

CONTRIBUTEURS PUBLICS 2016 - 2024	€
Allemagne (BMBF et BMG)	55.1 M
Royaume-Uni (DFID, DHSC et NIHR)	13.5 M
Pays-Bas (VWS)	7.5 M
Suisse (OFSP)	1.2 M
Conseil sud-africain de la recherche médicale	0.6 M
Grand-Duché de Luxembourg	0.1 M
Principauté de Monaco	0.4 M

CONTRIBUTEURS PRIVÉS 2016 - 2024	€
Fondation Bill et Melinda Gates	1.8 M
Wellcome Trust	1.1 M
Autres (Médecins Sans Frontières, Fondation Leo Model)	0.7 M

DE NOUVEAUX DONATEURS ENGAGENT DES FONDS

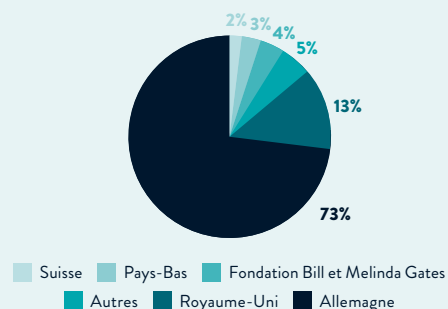
La Principauté de Monaco a contribué pour la première fois des fonds en 2019, à raison de 400 000 euros. Le gouvernement japonais a pour sa part fait une promesse d'un milliard de yens (8,3 millions d'euros) sur plusieurs années, et l'Institut national pour la recherche dans la santé (NIHR) du Royaume-Uni a investi 4,5 millions d'euros. Fin 2019, **GARDP** accumulait au total 90 millions d'euros en engagements et promesses.

Types de fonds
(en millions d'euros)

71% DE FINANCEMENT DU PORTEFEUILLE

GARDP vise à maintenir un équilibre entre les subventions sans restriction et les subventions faisant l'objet de restrictions. Cependant, la tendance robuste des fonds du portefeuille permet à **GARDP** de réagir rapidement aux opportunités de recherche au sein d'un large portefeuille de projets. En 2019, **GARDP** a vu s'accroître tant ses financements sans restriction que ceux soumis à des restrictions. Grâce à ces financements équilibrés et flexibles, **GARDP** est à même de gérer efficacement ses priorités, à la fois au niveau des programmes et au niveau du portefeuille.

Financement des donateurs en 2019



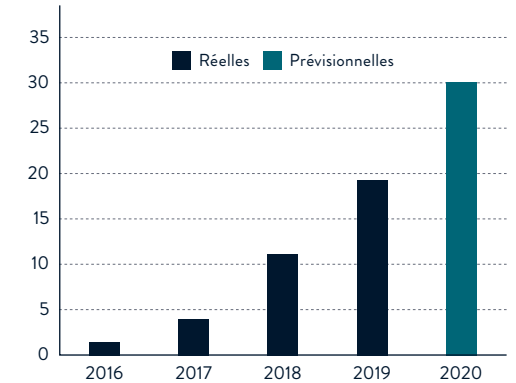
FINANCES

DÉPENSES

CROISSANCE RÉGULIÈRE DES DÉPENSES, CONCENTRÉES SUR LA RECHERCHE-DÉVELOPPEMENT

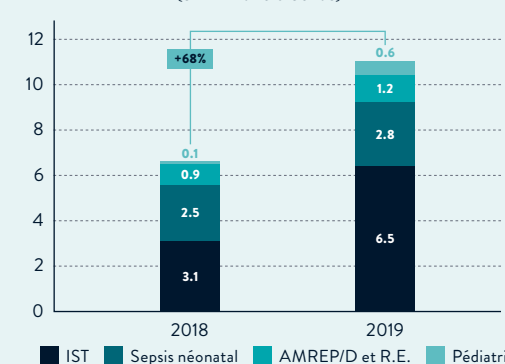
- Les dépenses ont atteint 18,9 millions d'euros en 2019, soit une hausse de 69 % (+7,7 millions d'euros) par rapport à 2018
- Les dépenses relatives à la mission sociale représentaient 87 % des 18,9 millions d'euros, avec un total de 15,4 millions d'euros de dépenses en recherche-développement
- Les dépenses totales de **GARDP** depuis le début de son incubation au sein de la DNDi en 2016 s'élèvent à 35,3 millions d'euros

Une augmentation des dépenses est attendue en 2020, du fait de nouvelles collaborations et de l'intensification des activités de recherche clinique.

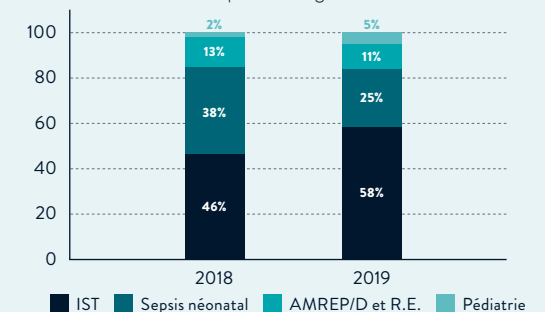
Dépenses réelles 2016/2019 et prévisionnelles 2020
(en millions d'euros)

DÉPENSES DE R-D

Les dépenses de recherche-développement par programme ont augmenté de manière significative en 2019 par rapport à 2018, à savoir de 4,6 millions d'euros, la plus grande part des dépenses étant toujours consacrée aux programmes portant sur les antibiotiques pédiatriques (sepsis néonatal) et sur les infections sexuellement transmissibles.

Dépenses de R-D par programme
(en millions d'euros)

En 2019, le programme de récupération de la mémoire et de recherche exploratoire en matière d'antimicrobiens (AMREP) a été rebaptisé Découverte et recherche exploratoire. Il comprend trois volets : évaluation et développement des actifs, découverte et recherche exploratoire et enfin, affaires scientifiques externes et REVIVE. **GARDP** s'emploie par ailleurs à lancer un nouveau programme consacré aux infections bactériennes graves, qui comprend le développement de capacités de mener des essais cliniques sur adultes en environnement hospitalier par l'intermédiaire des réseaux spéciaux de **GARDP**.

Dépenses de R-D par programme
(En pourcentage)

FINANCES

ÉTAT DES RÉSULTATS

ÉTAT AU 31 DÉCEMBRE 2019 ET COMPARAISON 2018

REVENUS (EN €)	2019	2018
Financement institutionnel public total	17'402'268	10'213'611
Financement privé total	1'515'832	965'964
Autres revenus	6'412	1'406
REVENUS TOTAUX	18'924'512	11'180'980
DÉPENSES MISSION SOCIALE (EN €)	2019	2018
Coordination et supervision de la recherche-développement	4'250'544	3'215'581
Récupération de la mémoire et recherche exploratoire sur les antimicrobiens	1'236'462	862'708
Antibiotiques pédiatriques – sepsis néonatal	2'801'705	2'480'991
Infections sexuellement transmissibles	6'510'041	3'065'379
Antibiotiques pédiatriques	640'190	138'022
Dépenses recherche-développement totales	15'438'942	9 762'681
Réseau international	1'049'697	485'349
DÉPENSES MISSION SOCIALE TOTALES	16'488'639	10'248'031
DÉPENSES NON RELATIVES À LA MISSION SOCIALE (EN €)	2019	2018
Levée de fonds et frais généraux et administratifs	2'386'869	931'544
Dépenses non relatives à la mission sociale totales	2'386'869	931'544
DÉPENSES TOTALES	18'875'508	11'179'575
Excédent de fonctionnement / (perte)	49'004	1'405
AUTRES REVENUS (DÉPENSES) (EN €)	2019	2018
Revenus financiers nets	572	(37)
Gains (pertes) de change nets	(47'336)	(11)
TOTAL DES AUTRES REVENUS (DÉPENSES)	(46'763)	(49)
Excédent net pour l'année avant allocations	2'240	1'356
Allocation aux fonds de fonctionnement sans restriction	(2'240)	(1'356)
EXCÉDENT NET POUR L'ANNÉE APRÈS ALLOCATIONS	-	-

Extrait du Rapport financier et sur les résultats 2019 de GARDP non vérifié. Le rapport intégral, vérifié par Deloitte, sera disponible en juillet 2020 à l'adresse www.gardp.org

PARTENAIRES

LE POUVOIR DES PARTENARIATS

REMERCIEMENTS

Aucun pays ou acteur ne peut lutter seul contre la résistance aux médicaments. Cette lutte ne peut être menée qu'en partenariat. **GARDP** rassemble les secteurs public et privé, tirant parti de leurs ressources et de leur expérience pour mettre au point de nouveaux traitements contre les infections pharmacorésistantes. En investissant dans **GARDP**, les gouvernements investissent dans le bien-être futur de leurs citoyens et du reste de l'humanité. En collaboration avec les partenaires du secteur privé, dont des organismes philanthropiques, nous œuvrons à un monde où toutes les infections seront traitables pour tous, partout. Nous vous remercions pour votre engagement loyal et votre soutien.



« La résistance aux antimicrobiens est un problème mondial qui touche tous les pays, riches comme pauvres. Étant donné qu'aucun pays ne peut le résoudre seul, il est crucial d'entreprendre des efforts conjoints entre différents secteurs. Toutes les nations doivent assumer la responsabilité et collaborer à des solutions de recherche-développement novatrices pour faire face à ce problème d'envergure mondiale. C'est la raison pour laquelle l'Allemagne soutient fermement la mission de **GARDP** de rassembler l'ensemble des parties prenantes en vue d'atteindre les objectifs ambitieux qui ont été fixés. Nous encourageons les autres pays à s'unir à la lutte contre la résistance aux antimicrobiens. »

ANJA KARLICZEK

MINISTRE FÉDÉRALE ALLEMANDE DE L'ÉDUCATION ET DE LA RECHERCHE

PARTENAIRES

AU CŒUR DES ACTIVITÉS DE GARDP

Les partenariats – que ce soit avec des pouvoirs publics, des établissements universitaires, des centres de recherche ou le secteur privé – sont au cœur des activités de GARDP. Les progrès de GARDP à ce jour n'auraient pas été possibles sans le soutien de ses partenaires.

AUSTRALIE

Pôle de recherche sur la résistance aux antimicrobiens du Conseil australien de la recherche Communauté pour la découverte ouverte de médicaments antimicrobiens (CO-ADD) de l'Université du Queensland
Institut Kirby
Clinique de santé sexuelle de Melbourne

BELGIQUE

Université d'Anvers

DANEMARK

REPAIR Impact Fund

ALLEMAGNE

Evotec
InfectoPharm
Institut Helmholtz de recherche pharmaceutique de la Sarre (HIPS)

INDE

Institut indien des sciences médicales
Conseil indien de la recherche médicale
Dr Reddy's

ITALIE

Fondation Penta

JAPON

Eisai
Takeda

INITIATIVE DE PROGRAMMATION CONJOINTE SUR LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS (JPIAMR)

KENYA

Programme de recherche KEMRI-Wellcome Trust

CORÉE

Institut Pasteur de Corée

PAYS-BAS

Département des maladies infectieuses, Service de santé publique, Amsterdam

AFRIQUE DU SUD

Institut national des maladies transmissibles
Conseil sud-africain de la recherche médicale
Université de Stellenbosch
Université du KwaZulu Natal
Wits RHI, Université du Witwatersrand
Wits Health Consortium

SUÈDE

Centre collaborateur de l'OMS pour les IST, hôpital universitaire d'Örebro

SUISSE

Fondation pour l'innovation en matière de nouveaux diagnostics (FIND)
Sandoz (division des génériques de Novartis)
Organisation mondiale de la Santé (OMS)
Initiative Médicaments contre les maladies négligées (DNDi)
Société européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses

THAÏLANDE

Bureau du sida, de la tuberculose et des IST
Département de lutte contre les maladies
Ministère thaïlandais de la Santé publique
Collaboration Thaïlande / US CDC
Centre de recherche sur le sida de la Croix-Rouge thaïlandaise
Université Mahidol, hôpital de médecine tropicale

ROYAUME-UNI

Société britannique de chimiothérapie antimicrobienne
Université Saint-Georges de Londres
Institut de santé de l'enfant, University College, Londres
Unité des essais cliniques du Conseil de la recherche médicale à University College, Londres
Université de Liverpool
Wellcome Trust
Université d'Oxford

ÉTATS-UNIS

Société américaine de microbiologie
CARB-X
Entasis Therapeutics
Institut national de l'allergie et des maladies infectieuses (NIAID)
Instituts nationaux de la santé (NIH)
Pew Charitable Trusts
Université de l'Alabama
Université de Floride

Instituts de recherche collaborant avec GARDP dans le cadre d'études spécifiques dans les pays suivants :

Afrique du Sud, Bangladesh, Brésil, Chine, États-Unis, Grèce, Inde, Italie, Kenya, Ouganda, Pays-Bas, Thaïlande et Vietnam.

STRUCTURE EXÉCUTIVE

GOUVERNANCE ET DIRECTION

CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le Conseil d'administration de GARDP, son plus haut organe politique et décisionnel, est composé de personnalités internationales éminentes en matière de santé mondiale. Le Conseil définit les objectifs stratégiques de GARDP et s'assure que la direction œuvre efficacement à la réalisation de ces objectifs. En 2019, une nouvelle structure de gouvernance a été mise sur pied lorsque GARDP a acquis le statut d'entité juridique indépendante. Le Conseil d'administration a créé trois sous-comités, en charge respectivement des nominations au titre des partenariats stratégiques, de la rémunération et de la sauvegarde et, enfin, de la vérification. Deux comités consultatifs ont en outre été mis en place, à savoir le Comité scientifique consultatif et le Comité consultatif sur les partenariats avec les donateurs (qui entrera en fonction en 2020).

MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Ramanan LAXMINARAYAN

Président, Centre pour la dynamique, l'économie et la politique des maladies, États-Unis

Marie-Paule KIENY

Vice-présidente, Institut national de la santé et de la recherche médicale, INSERM, France

Frédéric VALLAT

Trésorier, Ville de Genève, Suisse

Glenda GRAY

Conseil sud-africain de la recherche médicale, Afrique du Sud

Mercedes TATAY

Médecins Sans Frontières

Veronika VON MESSLING

Ministère fédéral de l'Éducation et de la Recherche (BMBF), Allemagne

OBSERVATEURS

Manica BALASEGARAM

D'office, GARDP

Bernard PÉCOUL

Initiative Médicaments contre les maladies négligées, Suisse

Soumya SWAMINATHAN

Organisation mondiale de la Santé

Prabhavathi FERNANDES

Présidente du Comité scientifique consultatif de GARDP

COMITÉ SCIENTIFIQUE CONSULTATIF

Le Comité scientifique consultatif de **GARDP** se compose de scientifiques spécialisés dans différentes disciplines liées aux maladies infectieuses et à la microbiologie. Les membres du comité conseillent le Conseil d'administration concernant la réalisation des objectifs scientifiques de **GARDP**, l'évaluation de sa stratégie et de ses projets scientifiques. Ils apportent par ailleurs des orientations et connaissances médicales et scientifiques aux programmes de **GARDP**.

COMPOSITION

Prabhavathi FERNANDES

Membre et prochaine présidente

Karl-Heinz ALTMANN

Institut fédéral de technologie, Suisse

Rashmi H BARBHAIYA

Advinus Therapeutics, Inde (membre jusqu'en mai)

George DRUSANO

Institut d'innovation thérapeutique, Université de Floride, États-Unis (membre jusqu'en octobre)

David SHLAES

anciennement Université Case Western Reserve, États-Unis (membre jusqu'en novembre)

Anthony COATES

Université Saint-Georges, Royaume-Uni

Mark J GOLDBERGER

anciennement AbbVie, États-Unis

Jutta HEIM

Université de Bâle, Suisse (présidente jusqu'en novembre)

Kazuki HOSHINO

Daichi Sankyo Biotech, Japon

Rudo MATHIVHA

Hôpital Chris Hani Baragwanath, Afrique du Sud

Marc MENDELSON

Université du Cap, Afrique du Sud

Malcolm PAGE

anciennement Roche, Suisse

Kamini WALIA

Conseil indien de la recherche médicale, Inde

Nicholas WHITE

Université Mahidol, Thaïlande

OBSERVATEURS

Graeme BILBE

Initiative Médicaments contre les maladies négligées, Suisse

Jorgen STASSIJS

Médecins Sans Frontières, Belgique

Tim JINKS

Wellcome Trust, Royaume-Uni (observateur jusqu'en mai)

Andreas RUMMELT

InterPharmaLink AG, Suisse

Nicola MAGRINI

OMS, Suisse

DIRECTION ET PROGRAMMES DE GARDP

L'équipe de direction et le personnel de **GARDP** s'attachent à mener à bien notre vision en appuyant l'écosystème de recherche-développement et en œuvrant à assurer un accès pérenne aux nouveaux traitements.

GARDP fonctionne selon un modèle de recherche-développement flexible qui permet une direction transversale des projets intégrant l'ensemble des disciplines techniques de nos partenaires et internes. Ce modèle repose sur une équipe de projet collaborative axée sur la mise au point d'un médicament et l'obtention d'un traitement antibiotique. Les équipes de projet collaboratives dirigées par nos chefs de projet suivent des plans de développement étayés par des profils de traitement/produit cible, le suivi des projets étant assuré par la fonction de gouvernance de la recherche-développement de **GARDP** et le Comité scientifique consultatif désigné par le Conseil d'administration.

ÉQUIPE DE DIRECTION

Manica BALASEGARAM

Directeur exécutif

Seamus O'BRIEN

Directeur de la recherche-développement

Jean-Pierre PACCAUD

Directeur du développement des activités et de la stratégie

Jennifer KATZ

Directrice des affaires externes

Laura PIDDOCK

Directrice des affaires scientifiques

Pierre-Yves DELHEZ

Directeur des opérations internes

CHEFS DE PROGRAMME

Emilie ALIROL

Cheffe de projet Infections sexuellement transmissibles

Sally ELLIS

Cheffe de projet Antibiotiques pédiatriques

François FRANCESCHI

Chef de projet Évaluation et développement des actifs

Julie MIRALVES

Cheffe de projet Planification et portefeuille R-D

RÉSEAU INTERNATIONAL

GARDP, au travers de la DNDi, a une présence mondiale et des bureaux dans plusieurs régions, notamment en Afrique, en Amérique du Nord, en Amérique latine et en Asie du Sud, ainsi que des bureaux de pays au Japon et en Inde. La mise en œuvre des programmes de **GARDP** dans les pays est appuyée par ces bureaux et un bureau conjoint DNDi/**GARDP** en Afrique australe. **GARDP** a également une représentation en Australie.



CHRONOLOGIE

ÉVOLUTION
DE GARDP

PLAN D'ACTION

L'Assemblée mondiale de la Santé approuve un Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens, y compris la résistance aux antibiotiques.

Le G7 approuve le Plan d'action mondial et s'engage à élaborer des plans d'action nationaux.

L'OMS organise une consultation technique avec les États membres et d'autres parties prenantes clés autour du concept d'un partenariat de mise au point de produits.

À la suite de cette réunion, le Conseil d'administration de la DNDi approuve l'incubation de GARDP.

FINANCEMENT

GARDP obtient un financement d'amorçage de 6,5 millions d'euros. Fin 2017, l'équipe compte 17 personnes.

Le premier plan d'activités est publié, présentant la stratégie de recherche-développement de GARDP.

Un bureau conjoint DNDi/GARDP est établi en Afrique du Sud, avec Le concours du Conseil sud-africain de la recherche médicale.

2014

NAISSANCE

L'idée de GARDP est née. Au terme de consultations avec les États membres de l'OMS et les parties prenantes clés, l'OMS et la DNDi fondent GARDP en tant qu'initiative destinée à promouvoir la recherche en matière d'antibiotiques, l'accès aux nouveaux antibiotiques et leur utilisation responsable.

2015

LANCEMENT

GARDP est lancé à l'occasion de l'Assemblée mondiale de la Santé 2016, en tant qu'initiative conjointe entre l'OMS et la DNDi. Les premières activités sont incubées au sein de la DNDi.

La première consultation scientifique se tient à l'Institut Pasteur.

2016

2017

PROGRAMMES

GARDP annonce un premier accord avec Entasis Therapeutics, portant sur la mise au point d'un nouvel antibiotique oral contre la gonorrhée.

Les premiers programmes de GARDP sur les infections sexuellement transmissibles et le sepsis néonatal sont lancés. Suivront deux autres programmes pédiatriques et un programme de recherche exploratoire sur les antimicrobiens.

INDÉPENDANCE

La période d'incubation de trois ans de GARDP au sein de la DNDi prend fin. Un nouvel accord de collaboration est signé pour les trois prochaines années.

GARDP est pleinement opérationnel en tant que fondation indépendante sans but lucratif employant une quarantaine d'experts d'un large éventail de secteurs.

Les premiers patients sont recrutés dans le cadre d'un essai clinique de phase III évaluant l'efficacité et la sécurité d'un nouveau médicament contre la gonorrhée.

De nouvelles données issues des études cliniques et pharmacodynamiques de GARDP permettent de sélectionner des candidats aux fins d'une étude d'efficacité du traitement du sepsis néonatal.

GARDP commence le criblage des bibliothèques de composés d'Eisai, de Takeda et de Calibr et des bibliothèques de produits naturels de l'Institut Helmholtz de recherche pharmaceutique de la Sarre (HIPS) aux installations de criblage de l'Université du Queensland (Australie) et de l'Institut Pasteur de Corée.

GARDP et ses partenaires recrutent 3 000 nourrissons dans le cadre d'une des plus importantes études internationales d'observation sur le sepsis néonatal, soit 90 pour cent de la cible de recrutement visée. Cette étude menée dans 11 pays fournira des données clés sur la prise en charge du sepsis et sur l'incidence de la résistance aux antibiotiques sur le traitement et les résultats.

REVIVE organise dix webinaires, publie sept blogs et coorganise une conférence, ainsi que trois séances à des conférences internationales.

GARDP examine plus de cent candidats traitements potentiels parmi les antibiotiques nouveaux et « récupérés ».

GARDP lance son nouveau plan d'activités pour la période 2020/2025, lequel expose son objectif 5 BY 25.

2018

ACTIVITÉS

GARDP est mis sur pied en tant que fondation indépendante sans but lucratif basée à Genève (Suisse).

GARDP démarre ses premières activités de développement d'antibiotiques dans différents pays, notamment :

- Un essai clinique au Kenya visant à confirmer la dose et la sécurité de la fosfomycine dans le traitement du sepsis néonatal.
- Un partenariat avec la fondation Penta – le réseau consacré aux maladies infectieuses pédiatriques en Italie – concernant, entre autres, le lancement d'une étude mondiale d'observation dans des hôpitaux et services de soins néonataux d'Afrique, d'Asie, d'Europe et d'Amérique latine. L'étude, menée en partenariat avec l'Université Saint-Georges de Londres et Penta, vise à collecter des informations cliniques de nourrissons atteints de sepsis.
- Achèvement d'une étude de pharmacocinétique et de sécurité de phase I sur la zoliflodacine, en vue de sélectionner le dosage approprié pour l'essai pivot de phase III.
- Obtention de conseils en matière réglementaire pour les essais cliniques de phase III sur la zoliflodacine aux Pays-Bas, en Afrique du Sud, en Thaïlande et aux États-Unis.
- Partenariats avec des entreprises pharmaceutiques et des instituts de recherche à l'appui de la découverte d'antibiotiques, avec une emphase sur les antibiotiques nouveaux et améliorés.
- Lancement de REVIVE – la plateforme en ligne de partage de connaissances en matière d'antibiotiques de GARDP – et organisation de quatre webinaires auxquels participent des spécialistes du monde entier, publication de deux blogs et coorganisation de trois séances à des conférences internationales.

2019

PERSPECTIVES

ÉTAPES CLÉS DE 2020

ANTIBIOTIQUES PÉDIATRIQUES

En octobre 2020, **GARDP** et ses partenaires – l'Université Saint-Georges de Londres et la Fondation Penta – devraient annoncer les résultats finaux de l'étude mondiale d'observation sur le sepsis néonatal. Les résultats de l'essai clinique pharmacocinétique mené au Kenya pour évaluer la sécurité et le dosage de la fosfomycine chez les nouveau-nés seront également publiés à la fin de l'année. Les informations issues de ces deux études seront utilisées pour confirmer le concept du design d'un essai clinique ayant pour finalité d'évaluer l'efficacité et la sécurité des options de traitement de substitution recensées en vue du traitement du sepsis chez les nouveau-nés en 2020.

GARDP a identifié avec succès une association possible de fosfomycine et d'amikacine, et poursuit l'examen d'autres combinaisons en vue de leur évaluation clinique, avec pour objectif de trouver une thérapie pouvant substituer l'association ampicilline-gentamicine, le traitement actuellement recommandé par l'OMS contre le sepsis chez les nouveau-nés. La moitié des infections entraînant le sepsis néonatal étant désormais résistantes à cette association, il est urgent de trouver un traitement de substitution.

INFECTIONS BACTÉRIENNES GRAVES

d'un nouveau traitement contre les infections hospitalières résistantes aux antibiotiques chez les adultes et les enfants hospitalisés, dont le besoin se fait cruellement sentir. La combinaison céfépime-taniboractam est une association nouvelle, à large spectre dont l'élément inhibiteur de bêta-lactamase rétablit l'activité du céfépime face aux *Enterobacteriales* et *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux carbapénèmes, qui sont en grande partie responsables de certaines des infections bactériennes en milieu hospitalier les plus graves.

Des essais cliniques seront conduits chez des adultes afin de démontrer la sécurité et l'efficacité face aux infections bactériennes cliniquement pertinentes, notamment celles qui sont résistantes aux autres antibiotiques. D'autres activités

de développement, dont des essais cliniques visant à vérifier la sécurité et l'efficacité du traitement chez les enfants et nourrissons atteints d'infections bactériennes graves, y compris du sepsis néonatal, seront planifiées en 2020 et lancées avant la fin de l'année. Il s'écoule généralement de sept à dix ans entre l'enregistrement d'un antibiotique pour usage chez l'adulte et la disponibilité d'une formulation à usage pédiatrique.

INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES

L'essai mondial de phase III de la zoliflodacine, en cours aux États-Unis, devrait être activé aux Pays-Bas, en Afrique du Sud et en Thaïlande, les centres dans ces pays devant commencer le recrutement dans le courant de 2020. Les travaux se poursuivront aux fins de la fabrication du produit final et de son approbation réglementaire. Nous élaborerons par ailleurs une stratégie de gouvernance et d'accès pérenne pour la zoliflodacine, notamment concernant les aspects de santé publique et d'accès au marché.

DÉCOUVERTE & RECHERCHE EXPLORATOIRE

En janvier 2020, **GARDP** a signé un accord avec Daiichi Sankyo, une société pharmaceutique japonaise, afin d'accéder à sa bibliothèque de composés chimiques et de la passer au crible dès 2020. **GARDP** espère identifier des composés nouveaux sur lesquels fonder la mise au point de nouveaux traitements contre les infections pharmacorésistantes.

REVIVE – la plateforme en ligne de partage de connaissances en matière de recherche-développement dans le domaine des antibiotiques de **GARDP** – continuera d'être élargie, avec de nouveaux webinaires animés par des spécialistes et la publication d'un large éventail de points de vue de médecins, de chercheurs du secteur privé et des milieux universitaires et de responsables politiques sur les antimicrobiens. Fin 2019, 2 143 personnes du monde entier ont participé aux 17 webinaires organisés à ce jour.



COVID-19 & RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

La pandémie de COVID-19, la maladie provoquée par le nouveau coronavirus, a montré à quel point un virus peut perturber les systèmes de santé et les économies et mettre en danger les populations vulnérables. Elle a également mis en évidence combien il est crucial de se préparer à une pandémie, et en particulier la nécessité d'investir dans la recherche-développement en vue de mettre au point de nouveaux diagnostics, traitements et vaccins.

Le lien entre la COVID-19 et les infections résistantes aux médicaments est plus troublant que nous n'en avons pour la plupart conscience. Bien qu'ils ne soient pas efficaces contre les virus, les antibiotiques sont utilisés chez des

personnes infectées par le nouveau coronavirus pour prévenir ou traiter des infections bactériennes secondaires, notamment la pneumonie bactérienne et des infections du sang comme le sepsis. Or, bon nombre de ces infections sont de plus en plus résistantes aux traitements existants.

Tout comme la COVID-19, la résistance aux antibiotiques est une crise de sécurité sanitaire qui se meut en silence au sein des populations et ne connaît pas de frontières. Aucun pays, entreprise ou organisation ne peut combattre seul la résistance aux médicaments. Cette lutte ne peut être menée qu'en partenariat. Nous devons agir dès maintenant pour empêcher que les infections pharmacorésistantes deviennent la prochaine situation d'urgence sanitaire mondiale.

5 BY 25

GARDP appelle gouvernements, organismes philanthropiques, privés et publics à appuyer la mise au point de cinq nouveaux traitements d'ici 2025 afin de lutter contre les infections pharmacorésistantes qui font peser une menace des plus graves sur la santé mondiale et la sécurité économique. Nous cherchons à mobiliser 500 millions d'euros pour la mise au point de ces traitements, l'accès pérenne à ceux-ci et leur utilisation responsable.

CONTACT

PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Partenariat mondial sur la recherche-développement en matière d'antibiotiques (GARDP)

15 chemin Camille-Vidart – 1202 Genève – Suisse

+41 22 555 19 90 – contact@gardp.org – www.gardp.org

Crédits

Photos: ©Abraham Ali (p.16-17), ©Neil Brandvold (p.20) et ©Shatabdi Chakrabarti (p.31)

Design: ©Enigma

