



Inserm



La science pour la santé
From science to health



Programme prioritaire de recherche **Antibiorésistance**



Premier ministre

Secrétariat
général pour
l'investissement

MINISTÈRE
DE LA TRANSITION
ÉCOLOGIQUE
ET SOLIDAIRE

MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ

MINISTÈRE DE
L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR,
DE LA RECHERCHE
ET DE L'INNOVATION

MINISTÈRE
DE L'AGRICULTURE
ET DE
L'ALIMENTATION



« La recherche aujourd'hui,
c'est réduire l'antibiorésistance demain »

SOMMAIRE

	Contexte général : l'antibiorésistance et ses enjeux	6
	Préparation du Programme prioritaire de recherche sur l'antibiorésistance	13
	Rappel historique des actions nationales menées depuis 2000	13
	Mise en place d'un comité d'experts	14
	Présentation du Programme prioritaire de recherche Antibiorésistance	18
	Objectif du Programme prioritaire de recherche Antibiorésistance	19
	Projection des besoins et de leurs financements	20
	Développer et créer des plateformes, réseaux et observatoires dédiés à l'antibiorésistance	20
	Renforcer les équipes de recherche	24
	Animer au niveau national, et coordonner pour les pays aux ressources limitées, le réseau de recherche	25
AXE 01	Émergence, transmission et dissémination de la résistance	26
	Contexte	27
	Enjeux	27
	Priorités de recherche	28
	Objectifs et plan d'actions	30
AXE 02	Approches des SHS, épidémiologiques et interventionnelles de l'antibiorésistance chez l'Homme, les animaux et dans l'environnement	33
	Contexte	34
	Enjeux	34
	Priorités de recherche	35
	Objectifs et plan d'actions	38

AXE 03	Innovations technologiques appliquées à l'antibiorésistance dans les domaines du numérique, du diagnostic et de la thérapie	44
	Contexte	45
	Enjeux	45
	Priorités de recherche	47
	Objectifs et plan d'actions	52
AXE 04	Stratégies thérapeutiques et préventives innovantes	57
	Contexte	58
	Enjeux	58
	Priorités de recherche	60
	Objectifs et plan d'actions	65
	Mise en place opérationnelle du plan d'actions	70
	Gouvernance	70
	Gestion des liens d'intérêts	71
	Bibliographie	72
	Annexes	74
	Scientifiques ayant contribué à l'élaboration de la proposition du Programme prioritaire de recherche Antibiorésistance	74
	Synthèse des financements de recherche sur l'antibiorésistance au niveau national et européen	76

La résistance aux antibiotiques est un phénomène mondial qui ne connaît ni frontières géographiques, ni barrières d'espèce (Homme, animal, microorganisme) et qui constitue une menace planétaire pour la santé humaine, animale et environnementale. Elle touche aussi bien les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire que les pays plus développés. Il s'agit d'un problème particulièrement complexe qui s'accroît mondialement, menaçant notre capacité à traiter des infections bactériennes et touchant d'autres pans de la médecine, comme la gestion du risque infectieux en chirurgie, en onc-hématologie ou dans le domaine de la transplantation d'organes.

D'après le rapport O'Neill publié en 2016¹, la résistance aux anti-infectieux pourrait être responsable de plus de 10 millions de décès par an et en devenir ainsi la première cause à l'horizon 2050, entraînant un coût économique de 100 milliards de dollars américains. L'impact important de l'antibiorésistance en matière de morbi-mortalité au niveau européen a été confirmé en 2018 par une modélisation mathématique publiée par le Centre européen de prévention et contrôle des maladies (ECDC) et l'Organisation de coopération et de développements économiques (OCDE)².

Dès le début des années 2000, l'utilisation massive des antibiotiques, leurs mésusages et les conséquences induites ont été mises en évidence et prises en compte au niveau européen. D'abord avec l'adoption en 2001 de la recommandation 2002/77/CE du Conseil de l'Union européenne (UE) relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine, afin de préserver leur efficacité. Puis, à partir de 2006, l'UE interdit l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance en élevage.

L'approche « Une seule santé » présentant la diffusion de bactéries devenues résistantes entre humains, animaux et environnement comme un facteur essentiel de propagation des résistances aux antibiotiques impose d'élaborer des stratégies de lutte qui ne dissocient pas l'Homme de son environnement et l'urgence de soutenir la recherche dans les trois écosystèmes.

Contexte général : l'antibiorésistance et ses enjeux

Les antibiotiques, molécules capables d'inhiber la croissance ou de tuer les bactéries, représentent une des découvertes les plus importantes de la médecine et ont permis de sauver des millions de vies chaque année depuis les années 40. Cependant leur utilisation massive voire abusive a engendré de nombreux problèmes au premier rang desquels la sélection de bactéries résistantes. Les résistances aux antibiotiques ont émergé rapidement et se sont propagées essentiellement par transferts horizontaux de gènes entre les bactéries ainsi que par la diffusion de bactéries devenues résistantes entre individus de même espèce et entre humains, animaux et environnement^(3,4). La médecine se trouve progressivement désarmée dans la lutte contre les infections à bactéries multirésistantes et commence à faire face à de véritables impasses thérapeutiques, dont la fréquence augmente même dans les pays à revenu élevé⁵.

La problématique de la transmission et de la dissémination de la résistance est globale. Elle doit tenir compte du mésusage d'antibiotiques en médecine humaine, vétérinaire et de la contamination *via* les êtres vivants, par des antibiotiques, de bactéries résistantes et des gènes de résistance dans l'environnement. À souligner que, la résistance aux antibiotiques n'est pas spécifique aux bactéries responsables d'infections. Elle touche également les bactéries des flores commensales qui constituent le microbiome des individus vivants. Il est documenté que le microbiote digestif est un réservoir de bactéries résistantes, servant de réservoir à la dissémination, faisant parler de « nouveau péril fécal ».

Les *Centers for Disease Control* (CDC) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ont établi une liste de bactéries multi-résistantes (BMR) critiques pour lesquelles il est urgent de rechercher/développer de nouveaux traitements^(6,7), parmi lesquelles les entérobactéries (dont *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, mais aussi *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Salmonella*, *Campylobacter* et *Neisseria gonorrhoeae*.

L'aggravation de la résistance aux antibiotiques entraîne l'accélération des enjeux et des risques. Les médecins doivent plus fréquemment utiliser des antibiotiques « de dernier recours », qui sont plus coûteux, peuvent avoir plus d'effets secondaires et sont souvent inabordables voire non disponibles dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Le degré de risque grandissant est dû en partie à de nombreux facteurs économiques, sociaux et environnementaux aggravants, avec en contrepartie l'absence de solutions thérapeutiques dans un avenir immédiat. Ainsi, aucune nouvelle famille originale d'antibiotique n'a été mise sur le marché au cours des 30 dernières années⁽⁸⁾ et des difficultés d'approvisionnement de plus en plus fréquentes sont apparues du fait de ruptures et tensions au sein des chaînes de production. On se doit aussi de tenir compte qu'il existe de grandes différences de systèmes et de stratégies de santé, et d'accessibilité aux soins entre pays⁽⁹⁾. Les changements environnementaux et climatiques s'ajoutent et font partie des facteurs exacerbant l'émergence et la dissémination de gènes de résistance. Enfin, en situation de globalisation, d'échanges économiques et migratoires croissants, d'interactions plus intenses entre l'Homme et son environnement, **aucun État n'a la capacité d'agir seul face à la résistance antimicrobienne,**

et le défaut de certains États à traiter cette question peut ruiner l'effort de tous les autres.

La coopération n'est plus une option : **c'est la condition de réussite** dans la bataille globale lancée contre l'antibiorésistance.

Face à ces défis mondiaux, des initiatives d'action ont été entreprises ces dernières années afin de mobiliser la communauté européenne et/ou internationale ([Figure 1](#)). L'OMS, en collaboration avec l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), a élaboré en 2015 un « plan global », incitant chaque État membre à construire un plan national de lutte contre la résistance aux antibiotiques dans une optique « *One Health*, Une seule santé »⁽¹¹⁾. Dans ce même esprit, l'antibiorésistance constitue une des priorités majeures du prochain *Framework Programme* (FP9) de la Commission européenne. La Commission européenne a lancé, en 2012, l'Initiative de programmation conjointe européenne sur la résistance aux antimicrobiens (JPI-AMR), impliquant maintenant 27 pays européens, pour le financement et la coordination de la recherche⁽¹²⁾, ainsi que plusieurs appels à projets de l'Initiative pour les médicaments innovants (IMI). Les ministres de la Santé du G7 ont publié en 2016 des engagements à prendre dans quatre domaines, notamment sur la résistance aux antimicrobiens à travers le communiqué de Kobe. Évènement marquant, le 21 septembre 2016, au siège des Nations Unies, les chefs d'État et les représentants d'États et de gouvernements ont reconnu que la clé de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens était la prévention et le contrôle des infections chez l'Homme et les animaux. Plusieurs propositions ont été mises en avant pour prévenir et contrôler : 1) la surveillance : qualité de l'eau et environnements sains, 2) investir dans des systèmes de santé solides capables de fournir une couverture maladie universelle, 3) promouvoir la recherche sur les tests de diagnostic et les nouveaux antimicrobiens. Ils ont reconnu que le principe fondamental de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens est la promotion et la protection de la santé dans le cadre d'une approche « Une seule santé », soulignant que cela nécessitait une action multisectorielle cohérente, complète et intégrée. La Commission européenne a lancé en 2017 une action conjointe pour lutter contre la résistance aux antibiotiques et réduire les infections associées aux soins (EU-JAMRAI⁽¹³⁾). Cette action conjointe, coordonnée par la France (Inserm avec le ministère des Solidarités et de la Santé) a pour objectif d'assurer l'adoption et la mise en synergie des mesures des États membres de l'UE, en adoptant une approche « Une seule santé », afin de réduire le coût de la résistance. Un volet recherche et innovation de cette action conjointe est développé en lien avec le JPI-AMR sur les priorités de recherche et les incitations économiques pour le développement d'innovations thérapeutiques et diagnostiques. Plus récemment, pour maximiser l'impact des initiatives de recherche fondamentale et clinique sur les antimicrobiens, le G20 a suscité en 2017 un Hub de collaboration R&D, qui examinera les options pratiques d'incitation au marché.

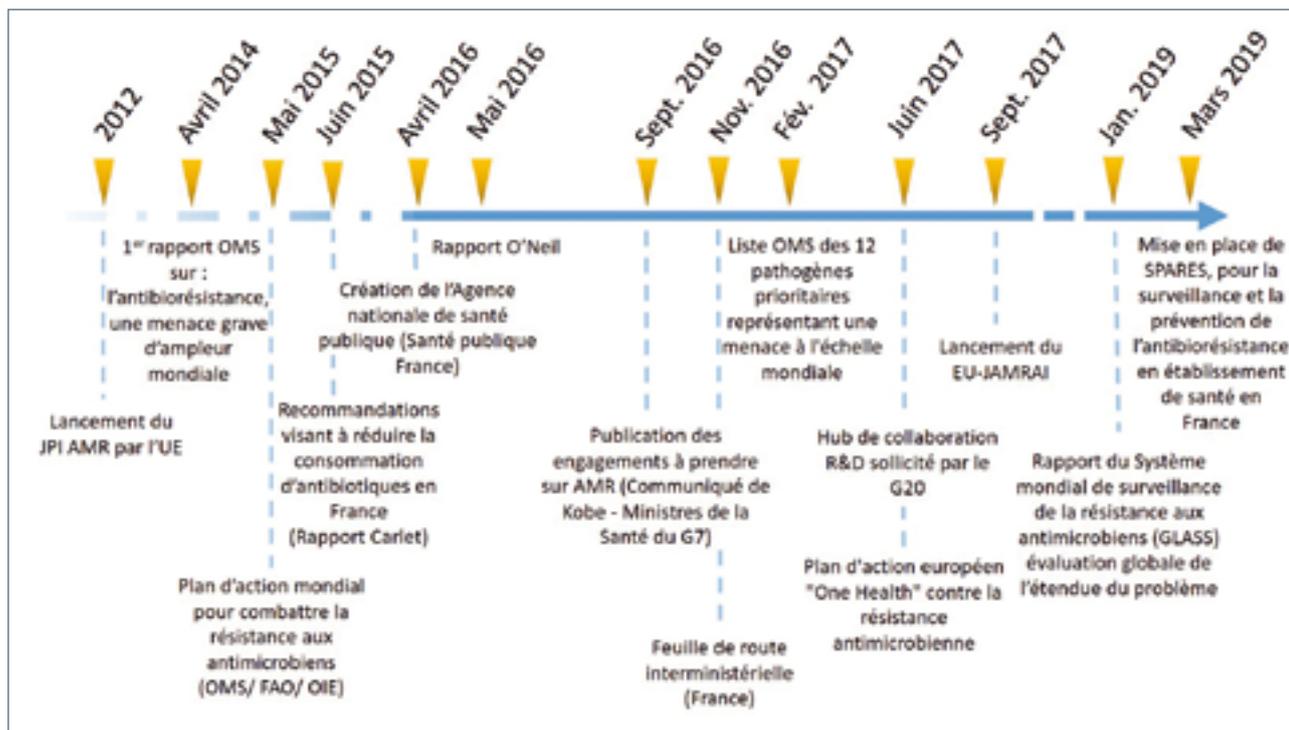


Figure 1 - Résumé chronologique d'actions internationales montrant l'accélération de la prise de conscience sur l'antibiorésistance

Jusqu'à présent, le fardeau des infections causées par des bactéries (multi-)résistantes aux antibiotiques n'avait pas fait l'objet d'étude globale approfondie au niveau de l'Europe. Sous l'impulsion de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OECD) et de l'ECDC, une étude, publiée dans *The Lancet Infectious diseases* en 2018 par Cassini *et al.*, a estimé l'incidence des infections associées à 16 bactéries résistantes aux antibiotiques à partir de données du réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARS-Net)². Cette étude, menée sur 5 types d'infections, a pris en compte les données corrigées par pays selon la couverture de la population, la multiplication du nombre de bactériémies (BSI) par un facteur de conversion afin d'estimer le nombre de cas d'infections autres que les BSI. En s'appuyant sur un modèle de prédiction des conséquences de l'infection, cette étude a estimé à 671 689 le nombre d'infections pour l'année 2015 dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques dont 63,5 % sont associées aux soins, et qui sont à l'origine de 33 110 décès attribuables à une infection bactérienne, et 874 541 années d'espérance de vie corrigée de l'incapacité (pour *disability-adjusted life years*: DALY)². Selon la même étude, le coût associé à la prise en charge de ces maladies à l'échelle européenne est estimé à 11,3 milliards de dollars. Dans l'UE, l'impact est le plus élevé chez les nourrissons (âgés de moins d'un an) et les personnes âgées de 65 ans et plus. Il est comparable en matière de « DALY » perdues à celui de la grippe, de la tuberculose et du VIH/sida combinés. Les auteurs estiment que les infections résistantes aux traitements antibiotiques pourraient être à l'origine de 2,4 millions de décès en Europe, Amérique du Nord, et Australie entre 2015 et 2050, si l'on ne redouble pas d'efforts pour enrayer l'antibiorésistance.

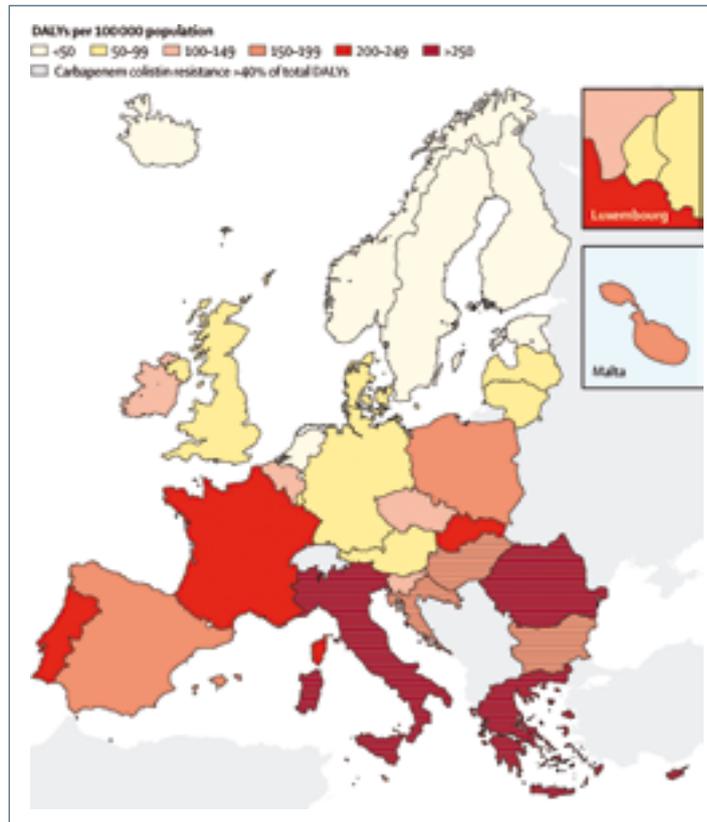


Figure 2 - Estimations de la charge des infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques d'importance majeure en santé publique, mesurée en années de vie perdues ajustées sur l'incapacité pour 100 000 habitants (DALY), dans l'Espace économique européen en 2015²

En janvier 2019, les premières données mondiales de surveillance ont été publiées par le Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS)⁹, mis en place par l'OMS en 2015. Issues de 52 pays participants à ce jour (dont 25 pays à revenu élevé, 20 pays à revenu intermédiaire et 7 pays à revenu faible), 22 pays ont fourni des données sur les niveaux d'antibiorésistance. Les données montrent que le problème est mondial. Cependant, la qualité et l'exhaustivité des données varient largement en fonction des pays en raison des difficultés propres à chaque système de santé et de surveillance.

En France, une étude publiée par Touat *et al.*⁽¹⁴⁾, fondée sur une extraction des hospitalisations liées à des maladies infectieuses bactériennes pour tous les séjours survenus en 2015, indique que le coût total de la résistance aux antibiotiques est estimé à 109,3 M€ en France avec une moyenne de 1 103 € par séjour. Ce coût pourrait atteindre 287,1 M€ si tous les cas étaient identifiés et incluaient les traitements en antibiotiques en médecine de ville. Ces chiffres montrent que la résistance aux antibiotiques entraîne un surcoût substantiel pour l'Assurance maladie. Selon les travaux de Cassini *et al.* 2019, le fardeau en terme de « DALY » serait particulièrement élevé pour notre pays, plaçant la France au sixième rang en Europe (Figure 2)². Les deux études convergent pour montrer la nécessité de renforcer les programmes visant à prévenir les infections par des bactéries résistantes et à réduire les coûts engendrés par un ensemble de mesures combinant des programmes de bon usage des antibiotiques, l'amélioration de l'hygiène dans les structures de soins, des campagnes de sensibilisation dans les médias, et d'éducation auprès des prescripteurs et des personnels de

soin ainsi que des tests de diagnostic rapide pour réagir et adapter prescriptions et traitements. Ces mesures de prévention et de contrôle pourraient éviter, dans notre pays, les 5 600 décès liés aux infections causées par 8 bactéries résistantes², les 160 000 décès liés à des infections à bactéries multi-résistantes¹⁵ et économiser 471 M\$ par an.

La France regroupe un très large éventail de compétences et d'expertises dans le domaine de la résistance aux antibactériens, reconnues à l'échelle internationale. Au niveau national, les actions menées mériteraient davantage de structuration, d'harmonisation et de cohérence pour impulser des avancées significatives en santé humaine, animale et sur l'environnement. Ceci est en partie dû au fait que les organismes et instituts nationaux de recherche, voire les agences et réseaux de surveillance, ont des missions segmentées entre la recherche en santé humaine, en santé animale, ou au niveau de l'environnement, et par conséquent peuvent plus difficilement couvrir l'ensemble des disciplines dans un concept « Une seule santé » et surtout fertiliser la recherche à l'interface des disciplines.

Si la France reste l'un des grands acteurs de la recherche clinique mondiale, une enquête du Leem¹⁶ relègue le pays au 4^e rang européen dans la participation aux essais industriels initiés dans le monde, derrière l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Espagne. Cette participation est en baisse, avec un recul de 13 % par an en moyenne entre 2015 et 2017. Parmi les propositions faites à l'issue de cette enquête pour renforcer l'attractivité de la France, sont notées :

- réduire le délai entre les demandes d'autorisation et l'inclusion du 1^{er} patient (7 mois en médiane actuellement) ;
- augmenter l'inclusion des patients et la fiabilité des centres investigateurs (améliorer l'identification des patients à inclure et leur information, renforcer la coordination entre les centres investigateurs) ;
- disposer d'un réseau de compétences multiples (formation des professionnels, partage d'expertise entre chercheurs publics et industriels, et entre disciplines).

Il est à souligner que plusieurs types de réseaux dans le domaine de l'antibiorésistance existent en France en santé humaine, santé animale et concernant l'environnement, et répondent déjà en partie aux propositions émanant de l'enquête du Leem. Pour rappel :

- En 2016, le paysage institutionnel national des agences et opérateurs de santé en charge de la prévention des infections associées aux soins a connu une évolution substantielle avec la création de l'Agence nationale de santé publique (Santé publique France), qui a entre autres pour mission de coordonner la surveillance, les études et l'expertise en matière de prévention et de lutte contre les infections associées aux soins et la résistance aux anti-infectieux. En 2017, les cinq centres interrégionaux de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales et leurs 26 antennes ont été transformés en 17 centres de prévention des infections associées aux soins (CPias). Courant 2018, Santé publique France a poursuivi la restructuration amorcée. Elle a chargé le CPias du Grand-Est, associé au CPias Nouvelle Aquitaine et au service de microbiologie du CHU de Limoges, de la **mission nationale de surveillance et de prévention de l'antibiorésistance en établissements de santé (SPARES)** (Figure 1). Les objectifs de SPARES sont d'assurer la mise en œuvre et de coordonner la surveillance de la consommation d'antibio-

tiques et la résistance bactérienne ainsi que d'évaluer la prévention de la transmission croisée des BMR et bactéries hautement résistantes (BHR). Le CPias Pays de Loire en lien avec le CPias Gd Est sont en charge d'une mission identique pour les soins de ville et les établissements médico-sociaux.

- Des **réseaux de recherche clinique** sont en place, tels que **CRICS-TRIGGERSEP** (*Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis*), réseau labellisé F-CRIN et qui regroupe des forces en recherche fondamentale et translationnelle dans le domaine du sepsis ; **RENARCI** (Réseau national de recherche clinique en infectiologie), qui a pour objectif de renforcer la visibilité et l'attractivité de la France dans la recherche clinique en infectiologie et en particulier pour le développement de nouveaux agents anti-infectieux ; **OUTCOMEREA**, association ayant pour but de développer les actions de recherche et d'enseignement afin d'améliorer la prise en charge des patients les plus graves, ou encore **CLIN-Net France**, filiale du réseau européen CLIN-Net, lui-même partie prenante d'ECRAID, dont l'objectif est de lutter au niveau européen contre l'antibiorésistance et qui vient d'être récemment créé et soutenu par la commission européenne. CLIN-Net fédère les réseaux d'investigations déjà existants ainsi que les investigateurs en infectiologie jusque-là isolés, dans le but de faciliter la mise en place d'études pour développer de nouveaux anti-infectieux.
- Des **réseaux de surveillance ou de recherche en santé animale**, tel que le réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (**RESAPATH**), issu d'un partenariat entre l'Anses et des laboratoires d'analyses vétérinaires publics ou privés français participant volontairement au réseau, le Réseau Recherche Antibiotiques Animal (**R2A2**), coordonné par l'Inra et focalisé sur l'usage des antibiotiques en élevage, et certains observatoires peuvent également être mobilisés pour traiter de l'antibiorésistance, tel que **ECOSCOPE**, le pôle de données d'observation pour la recherche sur la biodiversité, **OZCAR** (Observatoires de la zone critique : application et recherche), dédié à l'étude du fonctionnement des surfaces terrestres et des sous-sols, et le réseau des **Zones ateliers** (ZA) qui se focalise autour d'une unité fonctionnelle (ex. un fleuve et son bassin versant, les paysages, agricoles ou urbains).
- Des **réseaux de surveillance et de collecte de données environnementales** ont également été mis en place. Parmi les acteurs identifiés sont à retenir : CGDD/SDES/SDIE, DEB, AFB, INERIS...

Implicitement, à la lecture des descriptifs énumérés de ces principaux réseaux, chacun apparaît comme ayant un objectif propre et un mode de fonctionnement autonome. Ainsi, il n'existe pas au niveau national une structure permettant d'interconnecter l'ensemble des réseaux existants pour une mise en commun de compétences, savoirs, expertises, méthodologies pour accélérer les recherches dans la lutte contre la résistance aux antimicrobiens et s'imposer en leader européen.

Le développement de nouveaux antibiotiques est une des pistes pour endiguer l'accroissement d'infections résistantes aux antibiotiques. En 2017, a été recensé le développement en cours de 51 antibiotiques, dont 33 étaient de nouvelles molécules incluant 9 molécules présentant un caractère innovant parmi lesquelles 3 seulement ciblent des pathogènes critiques⁸ : la Murepavidine (peptide ciblant des constituants membranaires de *A. baumannii*) et 2 combinaisons d'inhibiteurs de bêta-lactamases (dérivés de l'acide

borique avec une bêta-lactamine.). Le récent rapport de l’OMS est très explicite et indique que d’ici 2022, seule une dizaine de nouvelles molécules seront utilisées en clinique et que globalement les nouveaux produits mis sur le marché resteront peu innovants et apporteront finalement peu à l’arsenal thérapeutique actuel⁽⁸⁾. Il est toutefois à souligner que le développement de nouveaux adjuvants et les associations de molécules pourraient en partie compenser la perte de la nouveauté et que la réhabilitation d’anciens antibiotiques reste une piste à explorer.

Ce bilan montre l’urgente nécessité de développer des alternatives thérapeutiques telles que les anticorps monoclonaux, les peptides antimicrobiens, les bactériophages qui sont des stratégies susceptibles de générer moins de résistance croisée avec les antibiotiques. Les champs d’action à considérer pour stopper et inverser la courbe des résistances sont la prévention contre les infections, en particulier le développement de vaccins contre des pathogènes prioritaires mais également contre des virus responsables de pathologies qui se compliquent d’infections bactériennes, ainsi que la prise en considération de la persistance et la tolérance bactérienne. Le développement de tests de diagnostic rapides et mobiles capables de différencier les infections et de dresser le profil de résistance pour proposer une antibiothérapie adaptée fait partie de l’arsenal thérapeutique pour limiter la consommation d’antibiotiques. En parallèle, les mesures combinant des programmes pour un meilleur usage des antibiotiques, de formation et d’éducation sont à mettre en œuvre. Enfin, la dimension écologique globale de l’antibiorésistance, impose tout d’abord d’élaborer des stratégies de lutte qui ne dissocient pas l’Homme de son environnement (agriculture, animaux domestiques et sauvages, sols, eau...). Il est aussi primordial de prendre en compte nos interconnexions/rerelations avec les pays à revenu limité à travers les mouvements de populations, et de développer des approches de prévention et de contrôle de l’antibiorésistance dans ces pays.

Préparation du Programme prioritaire de recherche sur l'antibiorésistance

Rappel historique des actions nationales menées depuis 2000

En France, dès le début des années 2000, l'utilisation massive des antibiotiques et les conséquences induites ont été prises en compte et mises en évidence avec l'adoption en 2001 de la recommandation 2002/77/CE du Conseil relative à l'utilisation prudente des antibiotiques en médecine humaine afin de préserver leur efficacité. Malgré ce plan et une diminution notable de la consommation des antibiotiques au cours de la première décennie du XXI^e siècle, celle-ci reste aujourd'hui anormalement élevée en France comparée aux autres pays européens. En 2016, la France avait été classée parmi les trois pays les plus consommateurs d'antibiotiques (Figure 3). Ainsi en 2016, la prescription est deux fois plus importante en France qu'en Allemagne et considérablement plus importante qu'au Royaume-Uni, deux pays socio-économiquement comparables (Figure 3) et sans raison épidémiologique explicable⁽¹⁵⁾.

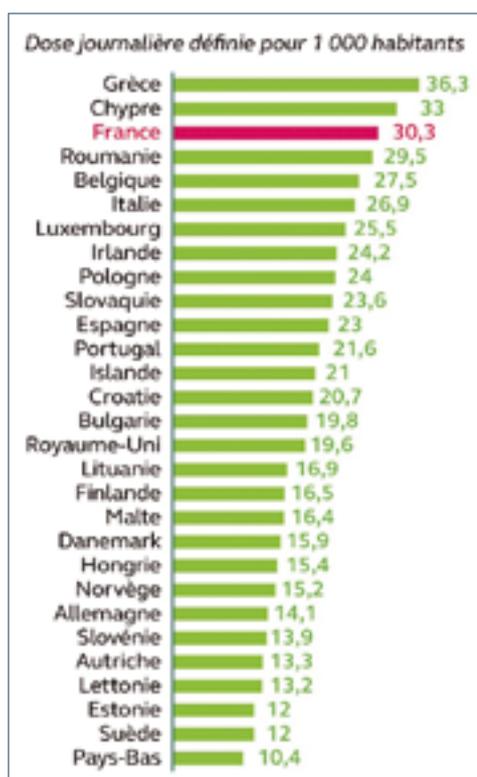


Figure 3 - Volume total d'antibiotiques prescrits en dose journalière définie dans l'UE en 2016¹⁵. Source : Direction générale du Trésor (Trésor-Eco n°215 février 2018) sur la base de données ECDC

Cependant, une évolution encourageante sur la consommation globale d'antibiotiques en médecine de ville calculée à partir des déclarations de ventes des laboratoires pharmaceutiques est à noter entre 2016 et 2017, puisque cette consommation est passée de 30,3 doses à 29,2 doses pour 1 000 habitants¹⁷. Un effort important en médecine vétérinaire en France a été réalisé grâce à des mesures nationales et en particulier *via* le plan Ecoantibio I. Ainsi, la baisse de l'exposition des animaux aux antibiotiques sur la durée

du plan est de 37 % entre 2012 et 2016, toutes filières animales confondues. Plus globalement, entre 2007 et 2017, l'exposition globale des animaux aux antibiotiques a diminué de 48 %⁽¹⁷⁾. Cette évolution de la consommation d'antibiotiques concorde avec les résultats présentés par la Cour des comptes en 2019 ([Figure 4](#))¹⁵.

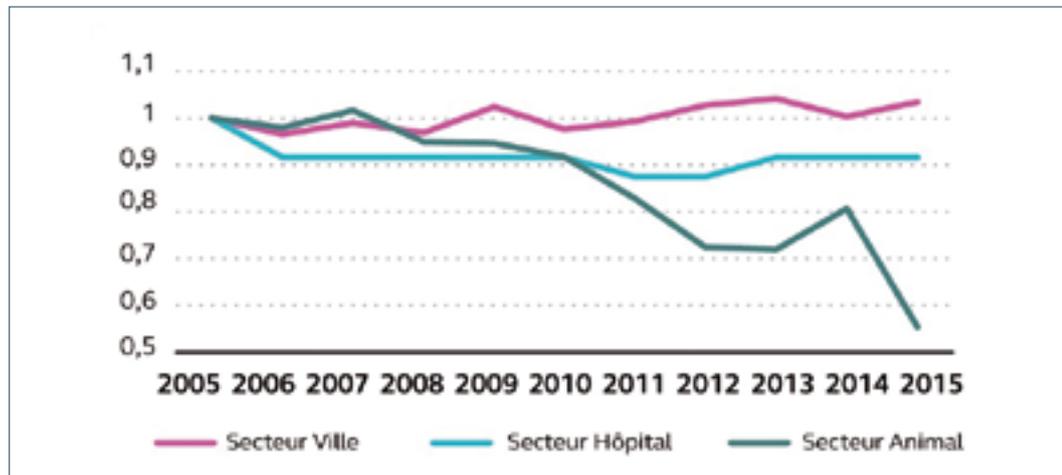


Figure 4 - Évolution de la consommation d'antibiotiques en France en ville, à l'hôpital et en secteur animal entre 2005 et 2015¹⁵. Consommation par habitant et par jour relative à 2005 (base 1 = 2005). Source : Direction générale du Trésor (Trésor-Eco n° 215 février 2018)

Partant de ce constat, en 2015, Madame Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, a missionné Monsieur Jean Carlet, pour établir une liste de recommandations visant à réduire la consommation d'antibiotiques en France⁽¹⁸⁾. En 2016, le Comité interministériel pour la Santé a défini une feuille de route composée de 40 actions réparties en 13 mesures phares visant à diminuer la consommation d'antibiotiques de 25 % et à réduire les conséquences sanitaires et environnementales de l'antibiorésistance dans le cadre d'une approche « Une seule santé »¹⁹ ([Figure 1](#)).

Le rapport Carlet recommandait de créer un Plan national interdisciplinaire de recherche sur l'antibiorésistance¹⁸. Cette recommandation a été retenue par le gouvernement. En effet, Madame Frédérique Vidal, ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, et Monsieur Guillaume Boudy, secrétaire général pour l'investissement, en présence de Madame Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé, ont annoncé le 14 novembre 2018, le lancement d'un Programme prioritaire de recherche (PPR) financé dans le cadre des Investissements d'Avenir, doté de 40 M€, dédié à la lutte contre la résistance aux antibiotiques²⁰.

Mise en place d'un comité d'experts

Le versant **Recherche** de la feuille de route nationale ayant été confié aux alliances Aviesan, AllEnvi et Athéna, l'ITMO I3M « Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie », a mis en place dès 2017, avec le soutien de l'Inserm, un comité d'experts scientifiques regroupant des chercheurs travaillant dans les domaines de la recherche fondamentale, translationnelle, clinique, en santé publique, agronomique, environnementale et des sciences humaines et sociales, qui se réunit tous les trois à quatre mois. Ce comité est coordonné par Madame Evelyne Jouvin-Marche (directeur de recherche Inserm) en accord

avec la direction de l'Inserm. La liste des membres du comité d'experts est présentée en annexe ainsi que celle des scientifiques ayant participé et contribué par leurs expertises à l'élaboration du plan d'action du PPR Antibiorésistance (listes des experts consultés et organismes/agences/ministères représentés). Ainsi, les propositions du plan d'objectifs et d'actions du PPR Antibiorésistance émanent d'une consultation élargie à plus de 55 scientifiques.

L'objectif fixé pour la construction du PPR Antibiorésistance est de définir un plan d'actions national pour la recherche mettant en synergie les forces françaises des laboratoires du secteur public pour les fédérer autour d'un programme ambitieux qui inclut des enjeux communs avec la recherche privée, accélère l'innovation et l'accès à la valorisation *via* l'organisation de séminaires de réflexions sur le transfert de connaissances. Ce plan prend également en considération les initiatives européennes et internationales en cours, tient compte des recommandations de la feuille de route nationale¹⁹ et des réflexions mises en avant dans le rapport Carlet¹⁸, notamment que :

- les antibiotiques ne sont pas la seule solution à la problématique de la résistance aux antimicrobiens ;
- pour pouvoir réussir, tout plan d'actions doit intégrer les problématiques de biosanté autant que les domaines de sciences humaines et sociales ;
- il est nécessaire de tenir compte de l'Homme, de l'animal et de leur environnement.

Pour façonner le développement d'un programme fiable et ambitieux au plan national, l'institut thématique I3M a procédé au recensement des équipes de recherche françaises travaillant sur les antibiotiques et l'antibiorésistance chez l'Homme, l'animal et l'environnement en collaborant avec l'ensemble des organismes, instituts, agences et ministères travaillant dans ce domaine. Une analyse bibliométrique automatisée sur les données issues de WoS-CC entre 2013-2018 sur l'ensemble des équipes françaises recensées a été initiée. Les 6 120 publications produites au cours de cette période par 295 chercheurs ont permis de dresser les premières représentations graphiques (logiciel VosViewer). Cette cartographie rend compte des sous-disciplines les plus étudiées en France et reconnues au niveau international (Figure 5) et des thématiques qui ont besoin d'être renforcées pour répondre aux enjeux actuels. La cartographie issue de cette analyse révèle que la recherche sur l'antibiorésistance en France se répartit majoritairement en 5 grandes tendances thématiques (Figure 5) : les mécanismes moléculaires et cellulaires (rouge), génome et génétique (jaune), les souches bactériennes y compris celles qui sont résistantes et recommandées d'étudier par l'OMS (bleu), la prise en charge en milieu hospitalier ou en médecine de ville (vert) et les études pharmacocinétiques et de traitements (mauve).

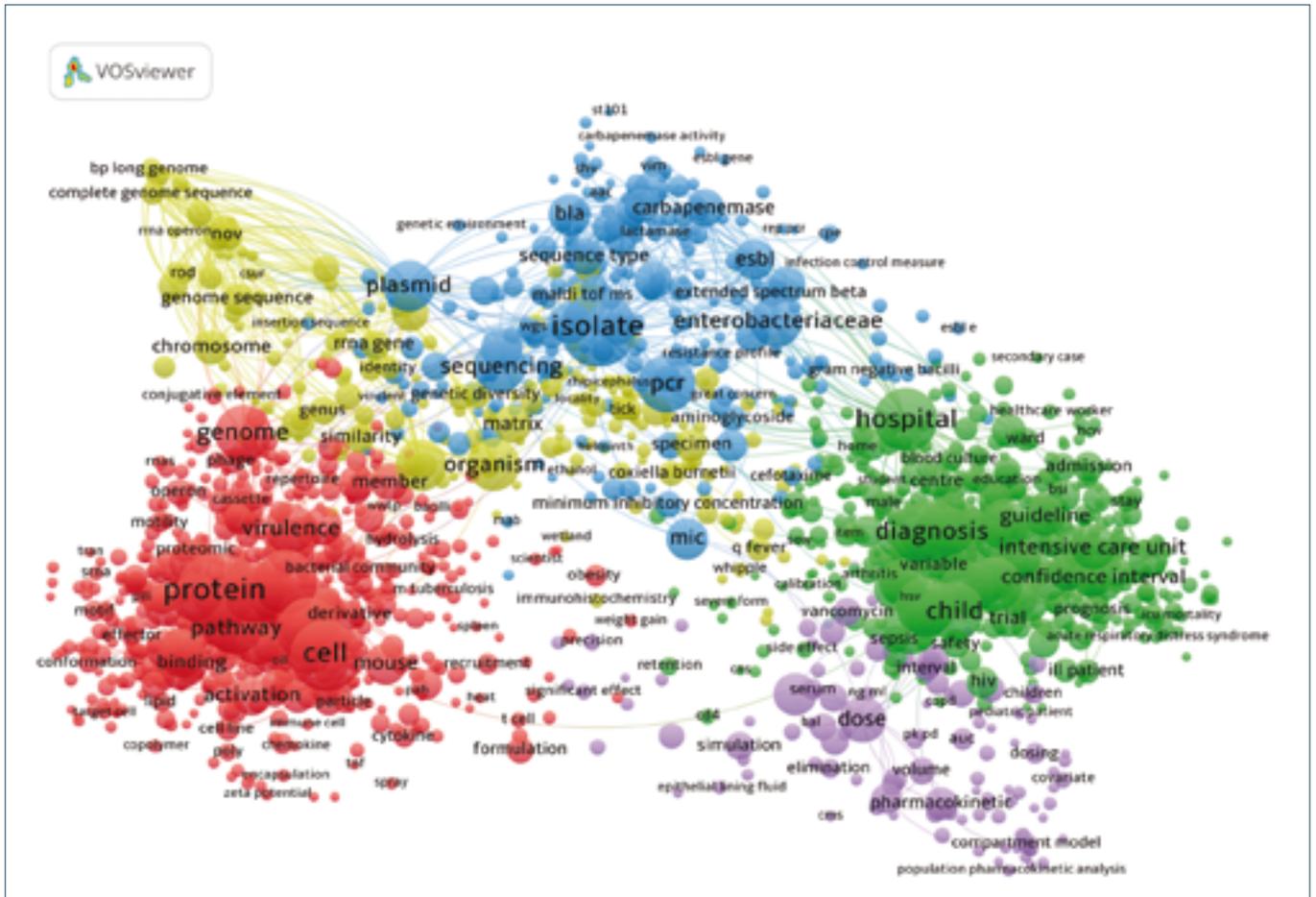


Figure 5 - Cartographie Française des domaines de Recherche sur l'antibiorésistance sur la période de 2013-2018, issue de 6 120 publications produites par 295 chercheurs. Chaque mot clé est représenté par un cercle dont la taille est proportionnelle au nombre de fois que le mot clé est trouvé dans les titres et/ou résumés des publications. La proximité des mots clés est gérée par une force d'attraction définie par la fréquence de survenue simultanée dans une publication et permet de les regrouper en *clusters* définis par une couleur différente. Les lignes sont le reflet de la fréquence de citation simultanée de deux mots clés sous un seuil de fréquence moins élevée que celui choisi pour les cercles. Analyses issues du service Bibliométrie de l'Inserm.

L'analyse de la cartographie de la contribution de la France *via* l'activité publicitaire de recherche montre que 43,3 % des publications sont issues de collaborations entre équipes françaises et équipes européennes et/ou internationales (Figure 6). En particulier, notre pays a un réseau de collaboration établi avec les États-Unis, le Royaume-Uni, l'Allemagne, la Suisse et l'Espagne (Figure 6) et le regroupement de plusieurs pays européens (*cluster* vert) atteste que les équipes françaises participent à des consortiums européens.

Ce référentiel de données bibliographiques a constitué un élément important pour s'appuyer sur les forces présentes, argumenter les priorités de recherche à impulser à court terme et pour contacter des scientifiques de différents horizons permettant ainsi de mieux définir les enjeux à relever et de proposer des actions de recherche pour les atteindre.

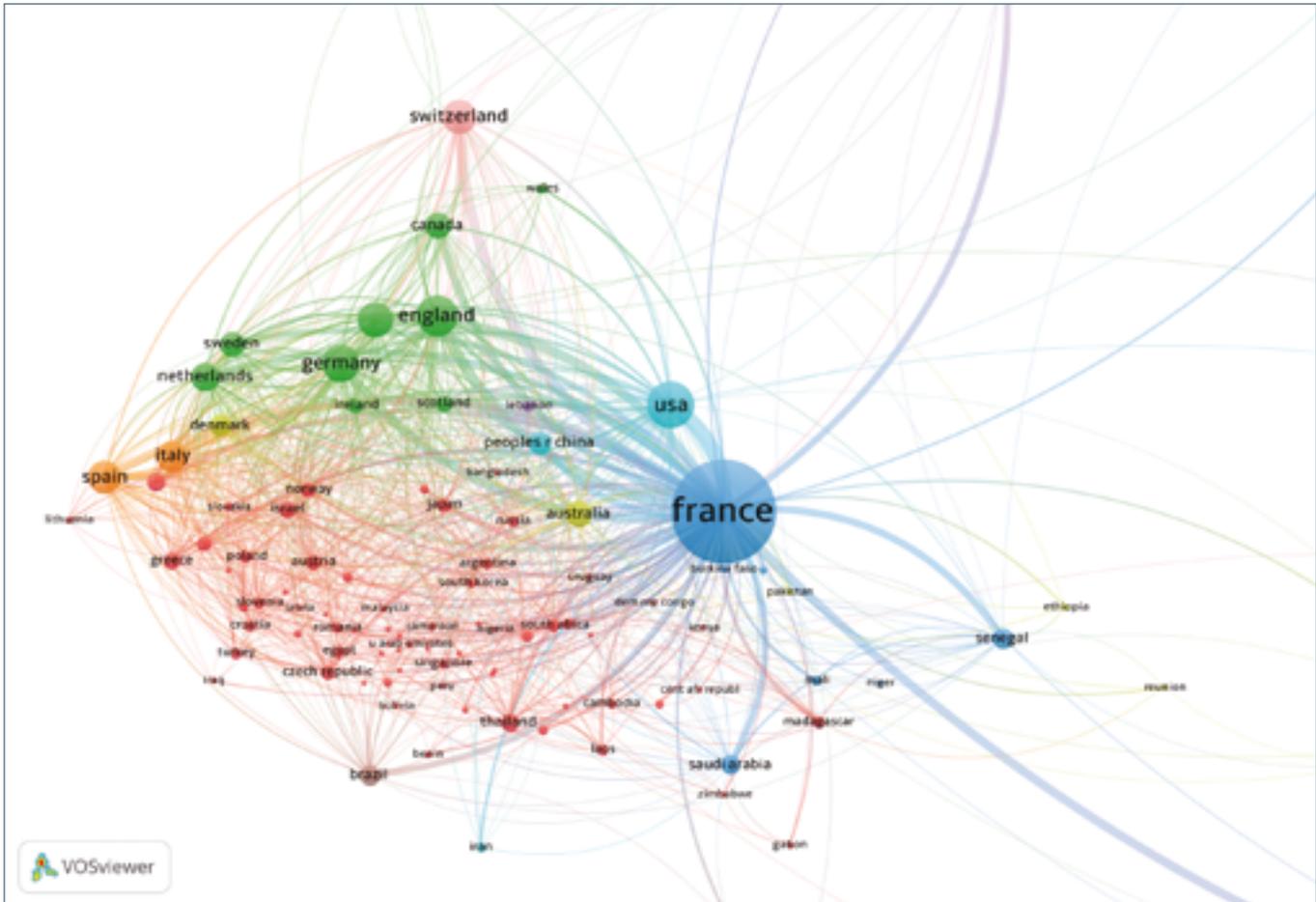


Figure 6 - Visualisation géographique des collaborations de la France métropolitaine dans le domaine de l'antibiorésistance. Chaque pays est représenté par un cercle dont la taille est proportionnelle au nombre de publications entre les équipes françaises et les équipes de ce pays. La distance entre les pays reflète la fréquence de publications en commun. Plus la distance est faible plus la fréquence des publications communes est élevée. Les pays sont regroupés en *clusters* dépendant de la fréquence de publications auxquelles sont associées les équipes de leur pays. L'épaisseur d'une ligne reflète le nombre de publications entre deux pays. Analyses issues du service Bibliométrie de l'Inserm

À noter que ce référentiel, a permis à la coordinatrice du comité en charge de la proposition du PPR antibiorésistance (Evelyne Jouvin-Marche) de participer au programme d'action du Contrat Stratégique de Filière (CSF) qui a été signé entre l'industrie de santé et le gouvernement en février 2019. Brièvement, ce nouveau contrat est structuré autour de 6 projets industriels majeurs, dont l'un dédié à l'antibiorésistance.

L'une des 3 actions du CSF antibiorésistance est d'établir une cartographie des projets de R&D, des programmes industriels de production et des savoir-faire et atouts de la France, qu'il s'agisse de prévention, diagnostic, traitement et suivi. Ce recensement s'articulera autour des travaux de cartographie initiés par l'Inserm de manière à avoir une consolidation de l'ensemble des forces françaises travaillant sur l'antibiorésistance tout domaine confondu et d'identifier les points forts, les gaps et les axes d'amélioration.

Présentation du Programme prioritaire de recherche Antibiorésistance

Recommandations de l'Inserm et de ses partenaires

L'Inserm et ses partenaires recommandent soutenir le travail de réflexions collectives et intégratives du comité d'experts en appui qui propose un PPR sur l'antibiorésistance reposant sur quatre piliers interdisciplinaires et interconnectés (cf. [Figure 7](#)) :

- émergence et dissémination de la résistance ;
- approches des SHS, épidémiologiques et interventionnelles de l'antibiorésistance chez l'Homme, les animaux et dans l'environnement ;
- innovations technologiques appliquées à l'antibiorésistance dans les domaines du numérique, du diagnostic et de la thérapie ;
- développement de stratégies thérapeutiques et préventives innovantes pour combattre la résistance aux antibiotiques.



Figure 7 - Programme prioritaire de recherche (PPR) Antibiorésistance. Articulé autour de quatre axes interdisciplinaires et interconnectés alliant la recherche fondamentale, translationnelle et clinique dans les trois écosystèmes homme, animal et environnement, en s'appuyant sur des techniques innovantes et en y intégrant les aspects de sciences sociales

Pour chaque axe est décrit le contexte, les enjeux, les priorités de recherche et un plan d'actions, regroupant **18 objectifs, 53 actions et leurs indicateurs**. Pris dans tout son ensemble, la problématique de la résistance aux antimicrobiens imposerait un programme d'actions plus dense en nombre d'objectifs et en complexité. Il a semblé plus pertinent au comité d'experts de ne se focaliser que sur la résistance aux antibiotiques. De manière à ce que le PPR reste ouvert et permette de prendre en compte des nouveaux enjeux de recherche et de santé publique sur les 10 ans à venir, le Comité scientifique, l'Inserm et ses partenaires, recommandent que dans sa globalité, le programme présenté en 2019 puisse évoluer et contribuer à soutenir des défis qui ne sont pas encore identifiés, et ceci en fonction du succès ou non des challenges qui seront engagés.

› 4 axes › 18 objectifs › 53 actions

Objectif du Programme prioritaire de recherche Antibiorésistance

L'hygiène, la prévention et la surveillance, ont contribué dans plusieurs pays à réduire la résistance aux antibiotiques. Cependant, il semble que ces mesures à elles seules ne peuvent endiguer complètement la résistance aux antimicrobiens dans sa globalité. D'autres alternatives doivent être soutenues pour contrôler et faire reculer l'antibiorésistance. Que ce soit en santé humaine, animale et environnementale, il y a un besoin de recherches pour acquérir de nouvelles connaissances et pour comprendre les mécanismes de l'hôte, du pathogène et des traitements qui contribuent à l'émergence de la résistance bactérienne, sa transmission et sa dissémination dans tous les écosystèmes. Le front des connaissances devrait permettre d'appréhender l'ensemble des mécanismes sous-jacents qui font, par exemple, qu'une infection bactérienne résiste à des traitements antibiotiques et d'élucider pourquoi certains patients, à haut risque d'infection durant leur hospitalisation, ne s'infectent pas. En résumé, nous devons investiguer l'ensemble des mécanismes de l'hôte y compris, statut immunitaire, génétique, nutritionnel, psychologique, qui rend l'hôte robuste ou vulnérable à une infection bactérienne pour proposer un traitement thérapeutique plus efficace et éviter toute pression sélective. Côté bactérie, les enjeux sont de comprendre l'ensemble des mécanismes d'échappement aux traitements et aux alternatives en cours. Il est important de connaître la biologie des bactéries pour trouver de nouvelles cibles thérapeutiques, de comprendre comment les bactéries multi-résistantes émergent, résistent à leur environnement, se multiplient et persistent *via* des réservoirs et se disséminent dans différents hôtes et l'environnement.

L'effort de soutien à la recherche doit inclure le développement de nouvelles molécules, sans créer de résistance, pour éviter l'impasse thérapeutique, ainsi que de nouveaux outils de détection et de tests diagnostiques précoces pour enrayer, le plus tôt possible, la colonisation bactérienne à l'échelle de l'hôte, au niveau population (humaines et animales) pour retarder de possibles épidémies, et contrôler les réservoirs environnementaux. Ceci permettra de suivre avec pertinence, l'évolution globale de la résistance *via* des indicateurs normalisés, partagés et exploitables (notamment en tirant parti des dernières avancées technologiques telles que l'intelligence artificielle) dans tous les écosystèmes. Il est également crucial de développer une activité de recherche en sciences humaines et sociales, en épidémiologie et pour des études interventionnelles, afin de décrire, analyser et comprendre la perception du risque de l'antibiorésistance, et accroître la sensibilisation de l'ensemble des professionnels de santé et des usagers à un usage responsable des antibiotiques.

Ces différents champs d'investigation à la fois fondamentaux, cliniques, d'innovations et sociétaux doivent être soutenus au cœur d'un même programme de recherche qui doit aussi s'intéresser aux défis posés par l'antibiorésistance dans les pays aux ressources limitées compte tenu de l'impact de la mondialisation sur cette thématique.

Un programme interdisciplinaire regroupant des communautés de scientifiques de différents horizons dont certaines n'ont pas encore inscrit dans leurs axes prioritaires l'antibiorésistance, serait un vrai levier permettant de croiser compétences et expertises pour ouvrir des voies de recherche non explorées et répondre aux besoins d'innovations, d'alternatives et de ruptures technologiques et comportementales. L'interconnexion de disciplines travaillant autour d'un programme commun serait un atout pour dynamiser les

recherches sur l'antibiorésistance, pour soutenir une recherche audacieuse aux risques maîtrisés, pour élargir les champs d'investigation actuels de la recherche académique et trouver des opportunités pour assurer des financements permettant de poursuivre les recherches amorcées.

Projection des besoins et de leurs financements

Pour atteindre les objectifs du PPR Antibiorésistance et assurer son ambition de faire levier et d'intégrer l'ensemble des disciplines dans une approche « Une seule santé », trois principales actions transverses sont à financer et se résument ainsi :

- développer et créer des plateformes, réseaux et observatoires dédiés à l'antibiorésistance ;
- renforcer les équipes de recherche par des challenges scientifiques sous format d'appels à manifestations d'intérêt (AMI) ou d'appels à projet (AAP) interdisciplinaires et par des moyens humains ;
- animer le réseau de recherche national en s'appuyant sur les initiatives existantes et coordonner un réseau de recherche sur l'antibiorésistance pour les pays aux ressources limitées.

Les actions énumérées ci-dessus s'ouvriront dans le cadre d'appel national, dont les conditions de lancement, d'éligibilité et de sélection seront assurées par l'ANR. Nous proposons que les appels concernant les réseaux-plateformes et l'animation soient mis en œuvre dès 2019, qu'au moins un challenge scientifique soit défini dès le lancement du PPR et que les premières chaires débutent en 2020. Le tableau de synthèse ([Figure 8](#)) résume la planification de la structuration des subventions proposées, leurs montants respectifs, et indique l'articulation entre les 53 actions proposées par le comité scientifique du plan prioritaire de recherche Antibiorésistance et les 3 actions transverses.

Développer et créer des plateformes, réseaux et observatoires dédiés à l'antibiorésistance

- Une opération structurante et transverse (entre les axes 1, 2 et 3) est de soutenir en priorité le développement d'une **plateforme de bases de données microbiologiques multi-omiques intégrées et interopérables ainsi que le développement d'outils numériques**. Il existe un besoin urgent de : 1) développer et implémenter des bases de données microbiologiques multi-omiques intégrées, spécifiques de la résistance aux antibiotiques pour les trois écosystèmes Homme-Animal-Environnement en s'assurant de l'interopérabilité de ces bases entre elles et avec les bases de données épidémiologiques, et de 2) développer, en parallèle, des outils mathématiques et (bio)informatiques pour modéliser l'évolution de la résistance aux antibiotiques, les phénomènes de transmission et de dissémination des clones et des gènes intra- et inter-sectoriels, ainsi que l'impact d'interventions. Dans un premier temps, il est nécessaire : (i) de faire un inventaire de l'existant et en particulier des équipes et de l'expertise, mais aussi des bases de données et outils ; et (ii) de s'assurer de l'accessibilité aux différentes communautés des bases de données et des outils (par exemple, *via* un portail unique).

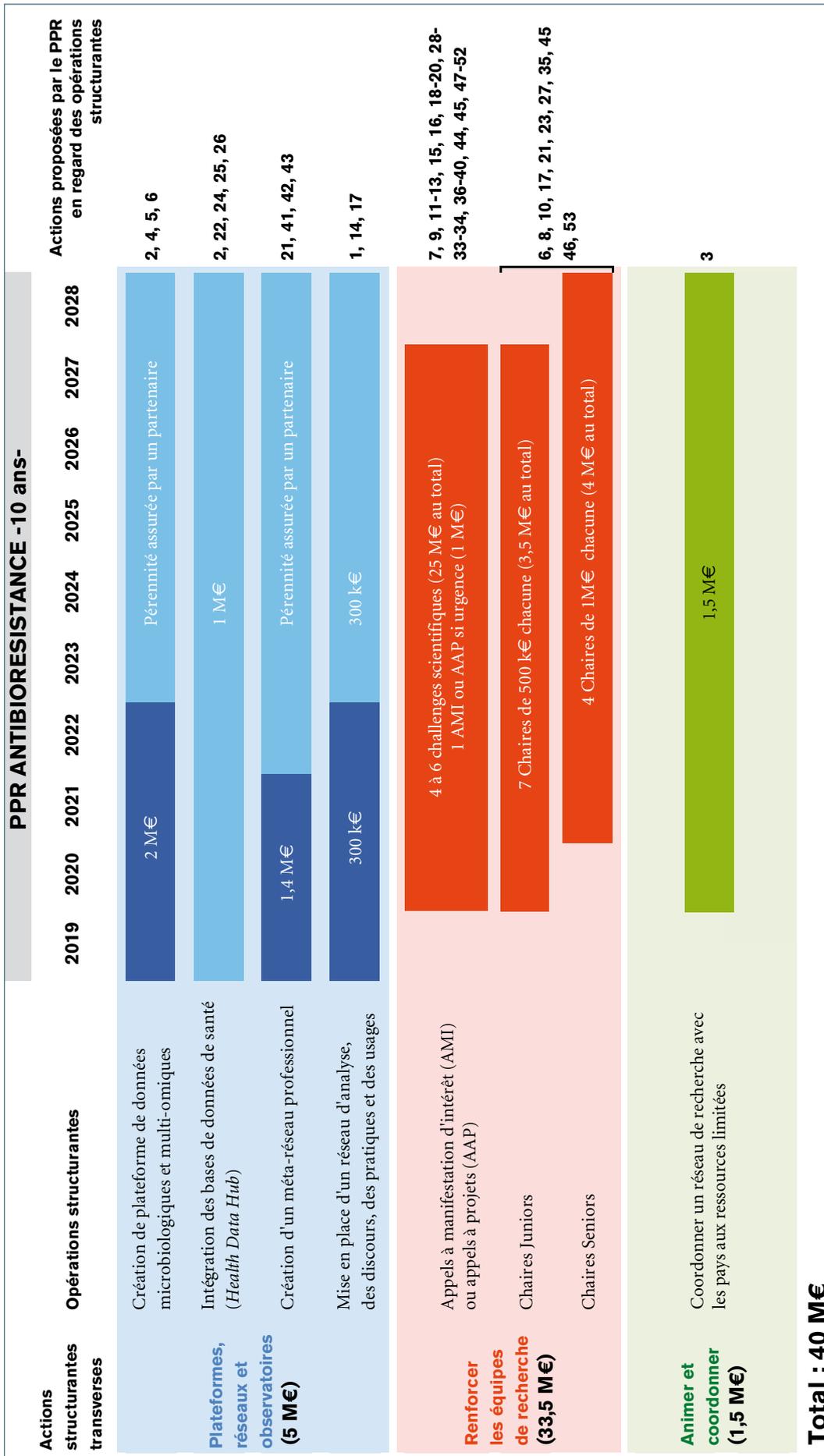


Figure 8 - Répartition des appels à manifestation d'intérêts et leurs financements entre 2019 et 2028. Les actions proposées par le PPR en regard de chaque opération structurante sont indiquées.

Nous proposons de mettre en place un programme sur 4 ans avec le recrutement de plusieurs CDD, correspondant à 15 ans équivalent temps plein. Il sera important de prendre en considération l'hébergement des données à stocker, qui pourrait être assuré soit par l'une des infrastructures existantes, soit par le développement d'un dispositif propre pour héberger les bases de données en lien avec l'antibiorésistance (le montant de cette opération pouvant s'élever à 500 k€). Le financement inclurait un budget pour des licences, le fonctionnement des projets, et des missions entre les sites participants de l'ordre de 150 k€.

Budget pour les 4 premières années : 2 M€.

Remarque : Il est important de prévoir, dès la mise en place de cette plateforme, un accord avec les tutelles des organismes concernés pour pérenniser cette infrastructure nationale.

- Une deuxième opération concerne ***l'intégration des bases de données de santé via le développement de logiciels spécifiques et de l'intelligence artificielle en médecine hospitalière et de ville en s'appuyant sur le Health Data Hub***. Il s'agit de pouvoir intégrer l'ensemble des quantités de données d'un patient, du début de sa prise en charge en incluant analyses et prescriptions thérapeutiques, jusqu'au suivi afin de notamment connaître le germe à l'origine de l'infection, et les éventuelles résistances. Ceci permettra d'améliorer et d'homogénéiser les annotations pour qu'elles soient utilisables par tous et d'assurer le chaînage des informations en fonction des réglementations en cours. Il est évident que cette action doit être articulée avec le développement du *Health Data Hub*, soit par une contribution du PPR Antibiorésistance, soit intégrée dans ce *Hub* (ceci converge vers les objectifs de la mesure 11 de l'action coordonnée du plan « *Antimicrobial resistance* » (AMR). *En conséquence, il est difficile pour l'instant de détailler et de chiffrer le coût de la mise en place de cette opération, néanmoins nous recommandons qu'un budget d'amorçage d'1 M€ lui soit réservé.*

- La troisième opération concerne ***la création d'un méta-réseau professionnalisé regroupant l'ensemble des acteurs majeurs dans le domaine de la recherche sur l'antibiorésistance*** au niveau national pour favoriser les collaborations et promouvoir une recherche compétitive à l'échelon international. Ce méta-réseau a pour vocation de s'intégrer dans la dynamique d'autres réseaux internationaux sur l'antibiorésistance, tout en préservant une identité française.

Dans un contexte de plus en plus compétitif, la création d'une infrastructure nationale permettant une meilleure structuration et l'interconnexion des réseaux existants de recherche et de surveillance (cliniques, épidémiologiques, de santé publique, vétérinaires et environnementaux) est essentielle pour coordonner les forces et accélérer ainsi les recherches sur l'antibiorésistance. Pour augmenter la visibilité de la France dans ce domaine, il est important de développer et d'évaluer de nouveaux outils diagnostiques, de nouvelles stratégies thérapeutiques, et d'interventions. Pour atteindre ces objectifs, l'infrastructure s'appuiera sur :

- La création d'une base de données relationnelle répertoriant d'une part, l'ensemble des acteurs et des centres/services impliqués dans la recherche sur l'antibiorésistance (services cliniques, laboratoires, etc.) et leurs compétences (matériel, ressources humaines) et, d'autre part, les informations concernant les études en cours, terminées ou en préparation, cela dans le but de faciliter la communication et la transmission des informations, les collaborations entre différents secteurs, le partage des données et d'informations, le lancement d'études pilotes et l'optimisation d'essais

cliniques ou d'études interventionnelles (e.g. prévention et contrôle des infections, bon usage des antibiotiques).

- Une mutualisation des connaissances, des compétences et des moyens en proposant : (i) une aide à la conception, coordination et réalisation des projets ; (ii), le développement d'outils communs : procédures qualité, outils de communication.
- Le renforcement des compétences des membres du réseau par l'organisation de divers évènements : formations, séminaires, conférences.

En parallèle, nous proposons de fédérer tous les acteurs de la surveillance épidémiologique de l'antibiorésistance et de l'antibiothérapie (et autres données, notamment cliniques) au sein d'un observatoire national en collaborant avec des agences et des réseaux comme Santé publique France et RESAPATH, qui couvrent la surveillance humaine et animale, et en y associant la surveillance environnementale (jusqu'à présent peu ou pas couverte) pour générer des données épidémiologiques les plus exhaustives possibles en mesurant plus spécifiquement l'impact réel et le coût de l'antibiorésistance.

À terme, la mise en place de ce réseau et de l'observatoire devront aboutir à une plateforme incontournable et à un point de contact unique et facilitant pour le lancement de nouveaux projets nationaux et internationaux, dans des conditions optimales de qualité et d'efficacité.

Cette opération doit faire levier pour initier un networking national. Nous proposons un budget d'amorçage qui s'élèverait à 1,4 M€ pendant les 3 premières années du PPR Antibiorésistance, comprenant le recrutement de plusieurs CDD, entre 12 et 15 ans équivalent temps plein, et un budget de fonctionnement couvrant l'ensemble des frais de développement du réseau. Il sera important pendant cette période initiale d'entreprendre la recherche d'autres fonds financiers pour pérenniser l'effort de structuration de recherche en antibiorésistance.

- La quatrième opération envisagée est celle **de la mise en place d'un réseau d'analyse des discours, des pratiques et des usages liés aux antibiotiques et à l'antibiorésistance**. Ce réseau aura pour mission principale de se focaliser, dans un premier temps, sur le système socio-économique, le contexte et les dispositifs dans le monde humain et animal pour comprendre les racines socio-culturelles et contextuelles de l'antibiorésistance. Ceci inclut également les liens avec les chercheurs du monde de la santé, les « comportements » des acteurs et les interactions médecin-malade, vétérinaire-animal, éleveur-animal qui conduisent à la prescription. Ce réseau nous semble indispensable pour pleinement intégrer l'ensemble des sous-disciplines des SHS à la problématique de la résistance aux antibiotiques.

Nous recommandons de financer ce réseau dès la première année avec un budget total de 300 k€ pour les 4 premières années incluant le financement de réunions/colloques et d'équipement logistique. Pour les 6 années suivantes, un soutien annuel de 50 k€ permettrait de maintenir le réseau mis en place.

Budget total pour ces 4 opérations structurantes : 5 M€.

Remarque générale concernant les 4 opérations : nous préconisons que les 4 opérations structurantes proposées ci-dessus soient évaluées après 2 ans de fonctionnement. Si les objectifs et missions sont satisfaisants, le reste du budget de soutien non consommé pourrait leur être accordé.

Renforcer les équipes de recherche par des appels à projets interdisciplinaires et par des moyens humains.

- **Appel à manifestation d'intérêt (AMI).** L'objectif est de mobiliser au-delà des forces françaises reconnues sur la scène internationale de l'antibiorésistance, d'entraîner des équipes qui ne travaillent pas encore dans ce domaine et d'amener de nouvelles compétences qui permettent d'inverser la courbe de la résistance aux antibiotiques par les bactéries. Dans ce but, pour que la recherche française sur l'antibiorésistance s'inscrive dans la pérennité et collabore à relever les défis mondiaux annoncés, nous préconisons de subventionner 4 à 6 challenges compétitifs, chacun doté entre 4 à 7 M€ sur une longue durée pouvant aller jusqu'à 6 ans, soit un budget total de 25 M€ entre 2020 et 2026.
- **Les challenges, définis en appui des 4 axes et 18 objectifs, qui visent à proposer des solutions pour endiguer la résistance antibactérienne dans notre pays, se feront notamment dans le cadre d'AMI dont le déroulement est le suivant :**
 - **Définition et lancement de l'AMI.** Mise en ligne sur le site de l'ANR, d'AMI(s), dont l'intitulé et le périmètre sont proposés par la direction du PPR sous proposition du CS, présenté au Comité de tutelles et validé par le COPIL. Tout scientifique pourra déposer une lettre d'intention à l'AMI en argumentant de quelle façon ses compétences, son savoir-faire, et si appliqué aux challenges, l'accès à des outils de haute technologie lui permet de répondre aux objectifs ou de lever les verrous conceptuels et/ou technologiques requis.
 - **Recensement.** L'ANR assurera la logistique du dépôt des lettres d'intention et examinera la recevabilité des lettres soumises. À l'issue de cette phase, l'Inserm éditera un « *book* » rassemblant l'ensemble des lettres qui sera diffusé aux déposants. Les porteurs des lettres seront invités à participer à une journée d'ateliers pour agréger leurs compétences et choisir leurs partenaires dans le but de construire un consortium en réponse à un challenge donné. Cette journée sera organisée par l'Inserm.
 - **Lancement d'appels à projets sélectifs.** Dès lors que des consortiums se seront structurés pour répondre à un des 6 challenges, un appel à projets sera lancé par l'ANR. Les appels à projets seront échelonnés dans le temps en au moins deux vagues de manière à ce que les communautés scientifiques concernées par un challenge se soient suffisamment organisées en consortiums autour de projets tirant profit du front des connaissances, de l'ingénierie, des solutions non explorées émanant des équipes participantes. Les porteurs de chaque consortium seront auditionnés, après sélection du projet sur dossier, par un jury indépendant à dimension internationale mis en place par l'ANR. Suite à l'audition du porteur de projet, le jury remettra son classement et ses recommandations au COPIL du PPR.
 - **Développement scientifique et animation des consortiums.** En réponse aux challenges proposés, le développement scientifique et l'animation des consortiums seront suivis par la direction du CS du PPR, de manière à ce que l'Inserm et ses partenaires puissent tirer les enseignements scientifiques et technologiques des consortiums financés.
- **Appel à projet.** Nous préconisons de réserver 1 M€ pour faire face à une situation d'urgence et avoir la possibilité de mettre en place un appel à projet sous format de « *Fast Track* ». Si, aucune situation d'urgence ne se présente, nous recommandons que ce 1 M€ soit versé dans le dernier AMI.

- **Chaires interdisciplinaires.** Nous préconisons des chaires pour permettre de recruter des chercheurs à double compétence, par exemple en biologie et santé, en biologie et sciences du numérique, en SHS et biologie/santé, et pour avoir la possibilité de les rémunérer en tenant compte de leur double parcours scientifique. Les chaires devront s'adosser aux consortiums financés et les renforcer.

Nous proposons de financer :

- 7 chaires juniors, chacune dotée de 500 k€, pour permettre au scientifique recruté de s'entourer de compétences humaines et d'avoir un budget de fonctionnement (*total de 3,5 M€*) ;
- 4 chaires AMR seniors, interdisciplinaires, chacune dotée de 1 M€, pour attirer des scientifiques ayant une expertise reconnue à l'international et leur permettre de mettre en place une équipe de recherche compétitive (*total de 4 M€*).

Ces chaires se mettront en place suite à un appel d'offre national organisé par l'ANR et en partenariat avec les établissements et instituts de recherche académiques, les universités et les grandes écoles concernées par le domaine. Certaines chaires pourraient se développer en concertation avec le PPR Instituts interdisciplinaires d'intelligence artificielle (3IA).

Budget : 26 M€ pour les appels à projets et 7,5 M€ pour les chaires.

Animer le réseau de recherche national en s'appuyant sur les initiatives existantes et coordonner un réseau de recherche sur l'antibiorésistance pour les pays aux ressources limitées.

- Animer le réseau de recherche national. Au vu du nombre d'acteurs, nous proposons d'organiser 1 à 2 colloques par an pendant la durée du PPR. Nous préconisons que des colloques se fassent en partenariat avec le privé (action qui convergera vers la mesure 8 de l'action coordonnée du plan AMR) et/ou les associations de patients et l'Assurance maladie pour partager le front de connaissances, les enjeux à relever et les attentes sociétales. Ces colloques seront l'occasion de monter des consortiums français pour répondre à des appels à projets internationaux ou être force de propositions pour lancer des appels à projets. Une partie du budget sera consacrée à renforcer ou à créer des réseaux entre académiques et industriels.
- Pour rendre visible la recherche française dans la lutte contre l'antibiorésistance, un portail web intersectoriel sera développé. Nous préconisons un portail web, type vitrine, qui renseignera sur les acteurs impliqués dans la recherche sur l'antibiorésistance et sur les actions mises en place au niveau national. Dans cet objectif, la création de ce site demande une étude de marché, la création de logiciels adaptés, et des ressources humaines pour son développement et pour assurer sa pérennité.

Ces deux actions seront financées via le budget d'amorce alloué par le MESRI sur financement de l'État (MENESR) et demanderont l'octroi de budgets complémentaires.

- Coordonner un réseau de recherche sur l'antibiorésistance pour les pays aux ressources limitées. Nous prévoyons de nous focaliser sur deux objectifs principaux. L'un est d'organiser et coordonner un réseau pour structurer de futurs appels à projets et fédérer les forces pour une recherche sur l'antibiorésistance avec les pays aux ressources limitées. Nous préconisons de développer cette structuration et coordination avec les scientifiques locaux. Il est connu que ces pays ont des perceptions différentes de l'antibiorésistance et il nous paraît crucial de développer des approches de prévention et de contrôle de l'antibiorésistance qui soient acceptées par les populations locales (action qui convergera vers la mesure 13 de l'action coordonnée du plan AMR). L'autre objectif est de pouvoir réagir rapidement dans le cas de l'émergence d'une nouvelle résistance microbienne dans les pays aux ressources limitées.

Budget de 1,5 M€ à répartir entre l'organisation et la coordination de réseaux, et en fonction de l'urgence de l'infection bactérienne à contrôler.

AXE
01

**Émergence, transmission
et dissémination de
la résistance**

Contexte

Les antibiotiques sont le plus souvent des dérivés de composés naturels présents dans l'environnement, ayant leur propre métabolisme. La résistance aux antibiotiques est aussi un processus naturel qui a précédé leur usage par l'Homme. L'usage d'antibiotiques, d'antiseptiques et désinfectants sur une espèce bactérienne entraîne la sélection de mutants résistants qui auront la capacité de se multiplier en présence de ces agents anti-infectieux.

Le phénomène de sélection de variants résistants aux agents anti-infectieux suivant une exposition existe en microbiologie pour tous les organismes, que ce soit chez des bactéries, virus, champignons ou parasites. Cela s'observe également pour les agents cytotoxiques utilisés en chimiothérapie ou les insecticides dans la lutte anti-vectorielle. Certains concepts de sélection progressive de variants échappant au traitement et leur dissémination sont communs à ces processus. Néanmoins, la sélection et la transmission de la résistance des bactéries aux antibiotiques présentent deux particularités rendant leur dynamique particulièrement complexe. Tout d'abord, ces traitements vont aussi affecter les microbiotes de l'Homme et des animaux ainsi que les communautés microbiennes de l'environnement, en modifiant leur composition et en sélectionnant des souches résistantes qui pourront ensuite disséminer vers d'autres réservoirs. Par ailleurs, une composante importante de la résistance résulte de l'acquisition de gènes de résistance (ARG) codant des pompes d'efflux ou des enzymes qui, par exemple, inactivent un antibiotique, ou modifient sa cible. Ces gènes de résistance sont fréquemment portés par des éléments génétiques mobiles (EGM) plasmidiques ou intégratifs, qui ont la capacité de passer d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces même éloignées phylogénétiquement. La sélection (l'émergence), la transmission et la dissémination de la résistance aux antibiotiques impliquent donc non seulement la circulation des souches, mais aussi celle des EGM dans des réservoirs multiples que constituent les populations humaines, animales et environnementales sous des pressions évolutives multiples.

Enjeux

La résistance aux antibiotiques représente un enjeu majeur de santé publique humaine et animale. Des réseaux de surveillance existent à des niveaux multiples : national avec pour la santé humaine Santé publique France *via* les CNR, l'ONERBA et les missions nationales des CPIAS, et l'ANSES pour la santé animale et l'environnement ; international avec l'OMS, l'OIE ou l'ECDC notamment ; mais aussi au niveau local à l'échelle d'un établissement de santé. La consommation des antibiotiques chez l'Homme et l'animal ou leur relargage dans l'environnement sont également suivis. À côté de ces activités de surveillance essentielles pour repérer les modifications épidémiologiques dans le temps et l'espace, la compréhension des mécanismes de sélection, de transmission et de dissémination de la résistance doit

combiner plusieurs approches : i) une approche évolutive sur la dynamique de sélection de souches résistantes aux traitements capables de disséminer (donc à faible coût biologique), ii) une approche moléculaire pour comprendre les mécanismes d'acquisition et de transfert des gènes de résistance et de mutations et iii) une approche écologique pour comprendre et modéliser les interactions spatiales entre microbiotes et les pressions de sélection intermittentes auxquelles sont soumises les bactéries.

Un enjeu pour l'avenir est d'intégrer dans ces études des approches innovantes pour la compréhension fine des processus mis en jeu (voir aussi axe 3) : approches « omiques » (génomique, métagénomique, transcriptomique, protéomique, et également métabolomique), les études en « *single cell* » ou en « *single molecule* », les nouvelles méthodes d'imagerie et des approches mathématiques et informatiques, notamment d'apprentissage.

Un second enjeu sera de combiner au moyen d'outils mathématiques les données de surveillance et les connaissances mécanistiques afin de modéliser les processus intervenant dans la sélection et la dissémination des souches résistantes aux antibiotiques et des gènes de résistance chez l'Homme et l'animal ainsi que dans l'environnement. Ces modèles permettront d'évaluer, et prédire, le niveau de risque d'acquisition et de transmission de la résistance aux antibiotiques, associé à des politiques d'utilisation des antibiotiques, au niveau local ou national, des mesures de prévention liées aux soins, des procédures en élevage et de traitement des eaux.

Priorités de recherche

La sélection des gènes de résistance, des souches résistantes, des mécanismes de résistance

L'émergence d'un clone résistant est un processus complexe qui combine quatre composantes qui doivent être étudiées conjointement :

- Les gènes et mécanismes de résistance : la première étape dans la sélection d'un nouveau mécanisme de résistance est la capture de gènes de résistance dans des réservoirs environnementaux souvent peu explorés. Paradoxalement, l'origine environnementale de gènes de résistance majeurs circulants est encore inconnue. Les gènes de résistance après leur capture auront un potentiel variable à évoluer pour cibler de nouveaux antibiotiques.
- Les mutations chromosomiques : la sélection de souches résistantes procède également par l'acquisition de mutations (SNP, indels, recombinaison, amplification) dans divers systèmes intervenant directement ou indirectement dans le mode d'action d'un antibiotique ou dans son accumulation dans la bactérie.
- Les phénomènes de persistance, de tolérance et de dormance doivent être pris en compte dans l'émergence et la sélection des clones résistants. Ces phénomènes sont sous le contrôle de déterminants génétiques encore largement inconnus et sont des étapes préliminaires à l'acquisition de mutations conférant la résistance.

- La sélection et l'amplification d'une souche résistante dépendra de la pression de sélection par les antibiotiques et par de nombreuses autres molécules et/ou pratiques non-médicamenteuses ayant un effet synergique. Cette pression de sélection collatérale est le plus souvent mal connue, notamment pour les populations bactériennes qui ne sont pas directement ciblées par le traitement (espèces colonisant les microbiotes) ou dans l'environnement.

En conséquence, il est nécessaire d'aller au-delà du catalogue de ces gènes et mutations, mais aussi d'intégrer les observations dans un modèle complexe pour reconstruire la dynamique d'apparition des clones résistants et les mécanismes moléculaires sous-jacents en termes de sélection de mutation, de capture et de transfert de gènes de résistance et d'identifier les contraintes intervenant dans le succès d'un clone résistant comme la compatibilité des gènes de résistance ou EGM acquis avec un fond génétique et dans l'acquisition successive de gènes, de plasmides et de mutations de résistance.

Dissémination et transferts des clones et des gènes – les réservoirs

L'épidémiologie moléculaire décrit, pour différentes espèces de bactéries pathogènes, l'existence de clones dominants résistants à des antibiotiques et de gènes de résistance associés à des EGM, ainsi que leur distribution dans les différents réservoirs humains, animaux et environnementaux. La taille des populations de ces clones peut varier dans le temps et dans l'espace à l'échelle locale, nationale ou internationale. Les raisons du « succès » de ces clones sont encore largement inconnues, tout comme celles de leur disparition. Le séquençage génomique et une concertation internationale à mettre en œuvre doivent permettre d'identifier ces clones pour les espèces pathogènes majeures, leur circulation et leur distribution géographique dans une dimension « Une seule santé ».

Les propriétés de ces clones et les déterminants génétiques impliqués dans leur capacité à disséminer et à se transmettre entre réservoirs sont très divers. Ils incluent la capacité de colonisation et de persistance chez l'Homme et l'animal ou dans l'environnement, la résistance aux stress, les interactions avec le microbiote de l'hôte, et pour les EGM porteurs de gènes de résistance leur capacité de transferts intra et inter-espèces. L'acquisition de la résistance a le plus souvent un coût biologique et la capacité à disséminer suppose de réduire ce coût.

Les clones épidémiques sélectionnés par ces processus peuvent avoir des propriétés de virulence particulières (hyper ou hypo-virulence) qui affectent le risque associé à ces clones et doivent être mieux comprises pour être prises en compte dans le diagnostic et la surveillance.

Les clones résistants sont soumis de manière intermittente à une pression de sélection par des antibiotiques ou des antiseptiques, souvent à des doses faibles (sub-inhibitrices). Ils sont également soumis aux défenses de l'hôte (immunité innée, immunité acquise et vaccins) et à la résilience de l'environnement. C'est la résultante de ces contraintes évolutives et écologiques et la capacité d'adaptation d'un clone qui déterminent la dynamique des populations bactériennes résistantes.

En résumé, un objectif majeur de l'axe 1 est de comprendre les bases génétiques et moléculaires du processus de l'émergence, du transfert et de dissémination d'un clone résistant et des gènes de résistance en intégrant les données épidémiologiques, génomiques, de génétique des populations, de génétique évolutive et les données expérimentales et moléculaires (mécanistique, évolution expérimentale, etc.). L'organisation de ces données hétérogènes, notamment sous forme de bases de données, et la formalisation des connaissances par la modélisation doit être une priorité. La modélisation de la dissémination des clones permettra d'évaluer l'impact de recommandations dans l'usage des antibiotiques, mais également dans l'organisation des soins, la gestion des effluents ou l'organisation des élevages et au niveau de mesures de surveillance.

Objectifs et plan d'actions

Objectif 1 - Établir une cartographie de la biodiversité des résistances aux antibiotiques dans les trois secteurs Homme-Animal-Environnement (HAE) et caractériser les voies de transmission intra- et inter-secteurs ainsi que les facteurs bactériens et environnementaux impliqués dans la transmission.

Action 1 : Nous mettrons en place des sites d'étude hospitaliers, en communautaire, en santé animale et dans l'environnement (en se basant notamment sur les sites ateliers existants) permettant de développer différents programmes de recherche dans des environnements suivis dans le temps et dans l'espace. Ces études pourront inclure des modèles d'études interventionnelles.

Action 2 : En interagissant avec les organismes de surveillance dans le domaine humain (Santé publique France), animal (ANSES) et environnemental (AFB, INERIS), nous mettrons en place une recherche méthodologique afin d'optimiser le recueil des données de surveillance de la résistance aux antibiotiques et de la consommation des antibiotiques ainsi que la collecte et la conservation de souches bactériennes. L'objectif sera de permettre une meilleure intégration des données provenant des trois secteurs afin de caractériser les voies d'émergences et de transmission.

Action 3 : La résistance aux antibiotiques est une problématique globale avec la circulation planétaire de BMR et de gènes de résistance *via* divers éléments génétiques. Nous favoriserons les collaborations dans le cadre de réseaux internationaux et l'analyse de l'impact des échanges internationaux. Les partenariats avec des pays à bas ou moyen niveau de revenus seront en particulier favorisés.

Action 4 : Nous créerons un guichet unique de biobanques de souches bactériennes notamment de BMR, de supports génétiques et de vecteurs de résistance. Nous développerons des bases de données « omiques » (génomomes complets bactériens, resistome, données métagénomiques de matrices complexes – tissus ou liquides biologiques humains ou animaux, matrices environnementales – données transcriptomiques, métabolomiques...) à partir des trois écosystèmes HAE qui seront accessibles pour la recherche en prenant en compte toutes les contraintes de confidentialité (en collaboration avec l'axe 3).

Action 5 : Nous développerons des marqueurs de résistance quantifiables permettant d'évaluer l'importance des différentes voies de dissémination de l'antibiorésistance (hôpitaux, contacts directs, flux internationaux de personnes et de biens de consommation, chaîne alimentaire humaine, alimentation des animaux de production, traitements des eaux usées, épandages-fumiers, faune sauvage, circulation de biofilms sur déchets plastiques...) au sein et entre les écosystèmes HAE.

Action 6 : Nous développerons de nouvelles méthodes de modélisation de la transmission et de l'émergence faisant notamment appel aux technologies d'apprentissage basées sur l'intelligence artificielle (ex. « *machine learning* », « *deep learning* ») et qui incorporeront les données acquises dans les objectifs 2 et 3 de l'axe 1.

Indicateurs

- 🕒 Mise à disposition d'outils standardisés et accessibles à une large communauté d'acteurs des mondes scientifique et socio-économique permettant d'analyser et comparer finement les voies de dissémination pour aller au-delà des réseaux de surveillance (homme et animal) existant actuellement et permettant de mesurer les effets de mesures de prévention.
- 🕒 Mise à disposition à 5 ans de banques de données microbiologiques et « omiques » spécifiques de la résistance des trois écosystèmes HAE, exploitables par la communauté scientifique.
- 🕒 Mise à disposition d'outils mathématiques et informatiques pour modéliser les phénomènes d'émergence, d'évolution et de transmission de la résistance aux antibiotiques ainsi que l'impact d'interventions.
- 🕒 Modélisation de l'émergence et de la dissémination des clones BMR hyper-épidémiques et des gènes et de leur capacité de transmission intersectorielle.
- 🕒 Identification de réservoirs environnementaux des gènes de résistance majeurs en médecine humaine et vétérinaire et des dynamiques d'échange.

Objectif 2 - Améliorer les traitements des infections bactériennes par l'identification de phénomènes d'échappement aux traitements antibiotiques par des mécanismes bactériens ou résultant des interactions avec l'hôte.

Action 7 : Nous développerons des modèles d'étude pertinents *in vitro*, *in vivo* et *ex vivo* afin de mettre en évidence des mécanismes spécifiques de résistance aux antibiotiques et aux antiseptiques et d'échappement aux traitements dans les différents environnements. Ces données seront combinées aux données cliniques et microbiologiques obtenues dans des situations d'échec thérapeutique.

Action 8 : Nous rechercherons les bases génétiques de la résistance et de l'échappement aux traitements (biofilm, persistance, tolérance, bactéries non cultivables...), afin de comprendre les mécanismes moléculaires, identifier de nouvelles cibles bactériennes et optimiser les traitements et leur association.

Action 9 : Nous déterminerons les facteurs de l'hôte contribuant à l'efficacité des traitements : facteurs génétiques et immunitaires, pathologies sous-jacentes, accessibilité du site infectieux, composition des microbiotes.

Indicateurs

- 🕒 Méthodes validées et protocoles de référence pour corrélérer doses d'antibiotique et efficacité du traitement.
- 🕒 Identification de nouvelles cibles bactériennes.
- 🕒 Identification de biomarqueurs d'efficacité du traitement et de risque de sélection de résistance pour un traitement personnalisé des infections longues et/ou récurrentes.

Objectif 3 - Stopper l'augmentation de la résistance et inverser la courbe.

Action 10 : Nous définirons la dynamique spatiale et temporelle d'acquisition de la résistance aux antibiotiques par les bactéries, les avantages écologiques et modes de transmission de clones bactériens résistants disséminés, des gènes de résistance et des supports génétiques de résistance. Les approches pluridisciplinaires impliquant microbiologie clinique et moléculaire, écologie microbienne, épidémiologie, modélisation et intelligence artificielle seront favorisées. L'effet des antibiotiques et les biocides dans les trois secteurs HAE et notamment à l'hôpital sur la sélection et la dissémination de la résistance sera analysé pour caractériser leur impact et aider au design et à la modélisation d'intervention (Axe 4).

Action 11 : Nous identifierons les mécanismes de résistance aux nouveaux antibiotiques et leur potentiel de transfert vers les bactéries pathogènes par criblage de différents échantillons provenant des trois secteurs de différents pays. Nous identifierons ainsi les niches à risque permettant la mise en place de mesures de prévention de leur dissémination.

Action 12 : Nous développerons des méthodes innovantes pour bloquer la transmission des gènes de résistance. Nous caractériserons pour cela les bases moléculaires de la capture des gènes de résistance notamment à partir de bactéries de l'environnement, leur incorporation dans des éléments génétiques mobiles (ex. plasmides, transposons, intégrons) et leur transmission dans les trois secteurs HAE. Nous définirons les interactions entre gènes de résistance, éléments génétiques mobiles et bactéries-hôtes contribuant à leur dissémination.

Action 13 : Nous développerons des procédés innovants pour prévenir la dissémination des antibiotiques et biocides contre les bactéries dans les environnements, et des analyses pour évaluer leur impact.

Indicateurs

- 🕒 Recommandations dans l'usage des antibiotiques, mais également dans les stratégies de contrôle et prévention des infections, la gestion des effluents ou l'organisation des élevages, pour prévenir la transmission, la colonisation et la dissémination des clones à risque.
- 🕒 Stratégies innovantes « anti-transfert » des gènes de résistance et de décontamination des environnements par les antibiotiques et les biocides.

AXE
02

**Approches
des SHS, épidémiologiques
et interventionnelles
de l'antibiorésistance
chez l'Homme, les animaux
et dans l'environnement**

Contexte

Les usages d'antibiotiques, de leur production à leur utilisation finale, en passant par leur prescription et leur délivrance, sont aujourd'hui extrêmement variés, tout comme les différents dispositifs visant à les encadrer. Il importe donc de mieux comprendre les logiques qui conduisent à un mésusage des antibiotiques, et d'identifier les dynamiques favorisant de meilleures pratiques de prescription et d'utilisation. Aussi, lutter contre l'antibiorésistance nécessite :

- d'analyser, comprendre et décrire les déterminants contextuels et les facteurs sociaux, de repérer les logiques économiques, les pratiques individuelles ou professionnelles, les cadres juridiques, les discours, et les situations, liés à cette question ainsi que d'observer les groupes de population concernés, les lieux de décision, et les espaces de mise en visibilité du problème de l'antibiorésistance et du bon usage des antibiotiques ;
- de réduire l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire au strict nécessaire, d'en contrôler l'usage, et d'en promouvoir un usage prudent/responsable/approprié dans le cadre de Programmes de bon usage des antibiotiques (*Antibiotic stewardship programmes*) ;
- de lutter contre la transmission des bactéries pathogènes (sensibles ou résistantes) et des gènes de résistance. Ces actions devant être déclinées à la fois dans la communauté, les établissements médicosociaux et dans les établissements de soins/santé. Les programmes hospitaliers de contrôle de l'infection répondent à ce dernier point pour les activités de routine mais leurs limites soulignent la nécessité de développer des projets de recherche sur cette thématique.

Enjeux

Les objectifs de recherche devront intégrer des questions liées aux SHS, aux interventions liées à la prescription au sens large et aux mesures de prévention. Ils traiteront de la compréhension et de l'analyse des situations/contextes/pratiques et discours, et seront orientés vers les interventions. Ils reposeront pour cette partie qui cible la compréhension et l'analyse, sur des concepts maîtrisés dans le champ des SHS mais pas exclusivement. Ils concerneront également les programmes de bon usage des antibiotiques et du contrôle de l'infection liée à des bactéries résistantes, et incluront notamment des approches interventionnelles ou d'épidémiologie quantitative. Les interventions concourant à la maîtrise de la résistance aux antibiotiques au sens large (prescription, transmission, impact individuel et collectif, etc.) devront reposer sur différents designs méthodologiques. Enfin, les études intégrant une dimension internationale et comparative seront vivement encouragées.

Priorités de recherche

Analyser, décrire, comprendre

- **Savoirs, informations, communications et pratiques**

Un premier enjeu concerne la perception du risque de l'antibiorésistance dans différents contextes : à l'hôpital, en médecine de ville ou vétérinaire (rurale ou des animaux de compagnie). Cet enjeu concerne le degré de conscientisation (*awareness*) des acteurs concernés (professionnels de santé, patients ou les propriétaires d'animaux), et interroge les niveaux d'informations disponibles, leur circulation ainsi que les formes de communication sur l'antibiorésistance.

- **Dynamiques professionnelles et organisationnelles**

Les usages des antibiotiques sont largement dépendants des contextes professionnels dans lesquels ils s'inscrivent. Les restructurations de l'hôpital, comme des filières agro-alimentaires, les conditions de travail des soignants, l'évolution des professions médicales et vétérinaires ont-elles un impact sur les usages des antibiotiques ? Dans quelle mesure ces transformations structurelles influencent-elles les conditions de prescription et d'utilisation des antibiotiques ? D'un autre côté, les mesures de prévention prises à l'égard des malades victimes de bactéries résistantes en milieu hospitalier, ont des conséquences qu'il importe d'analyser.

- **Enjeux économiques et écologiques**

Différents enjeux sont au croisement d'intérêts multiples, qui concernent aussi bien la production et la commercialisation d'anciens ou nouveaux antibiotiques, comme des innovations thérapeutiques. Le modèle économique des antibiotiques, constitue en soi un enjeu économique crucial qui dépasse les calculs de coût directs de consommation. D'autres enjeux concernent la manière dont les élevages et les entreprises agro-alimentaires sont confrontés à une transformation des demandes des consommateurs. Enfin, la question des rejets (industriels, hospitaliers, agricoles) s'avère cruciale.

- **Action publique et régulations**

La manière dont le problème de l'antibiorésistance s'est imposé dans le débat public, et dont cela a influencé la mise en œuvre de politiques publiques constitue un enjeu qui se décline de manière spécifique dans chaque pays en fonction de son histoire, de sa culture et des acteurs concernés. Les effets de ces politiques publiques interrogent la définition des mesures les mieux adaptées pour encourager une réduction durable de la consommation d'antibiotiques et des infections liées aux bactéries résistantes.

Contrôle et prévention de la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques

L'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques est un problème majeur de santé publique confirmé par l'augmentation de l'incidence de ces infections ou colonisations. En particulier, les patients hospitalisés dans des unités de soins intensifs sont fortement exposés aux infections nosocomiales liées aux bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe). Par exemple, le taux de mortalité lié aux bactériémies dans ces services varie de 25 % à 30 %.

Les BHRe, incluant les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (ERG), sont des bactéries commensales du tube digestif à forte capacité de diffusion et représentent un problème majeur de santé publique à l'échelle nationale et mondiale comme l'OMS et diverses sociétés savantes l'ont souligné. En France, 2 385 épisodes à EPC ont été signalés à l'Institut de Veille sanitaire entre 2004 et décembre 2015. *Klebsiella pneumoniae* est l'espèce bactérienne la plus fréquemment isolée ; pourtant, moins de 1 % des souches isolées sont résistantes aux carbapénèmes. Dans d'autres pays européens tels que la Grèce et l'Italie, le niveau de résistance est de 61,9 % et 33,5 % respectivement. En France, la détection rapide des BHRe et la mise en place précoce de mesures pour prévenir leur diffusion sont recommandées par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP), il s'agit également d'un axe important du Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias).

Ces mesures de prévention sont contraignantes pour les patients infectés ou colonisés mais aussi pour les établissements de soins. Elles imposent notamment de dépister l'ensemble des patients dits contacts (= patients pris en charge par la même équipe soignante en l'absence d'isolement immédiat du cas index) et peuvent conduire à l'arrêt des admissions et transferts de patients. L'isolement du patient, ayant pour but de limiter le risque de transmission croisée, a pour conséquence un impact psychologique, la réduction de la fréquence des visites des soignants et la survenue d'évènements indésirables non détectés pour le patient porteur. Une augmentation des délais de transfert est aussi classique et des refus de transferts ne sont pas rares. Leurs conséquences sur les autres patients du service concerné sont inconnues à ce jour. L'impact peut aussi atteindre d'autres établissements de proximité de l'établissement atteint. Par ailleurs le système de financement des établissements lié à l'activité (T2A) repose sur un *turnover* important de patients. Tout événement susceptible d'altérer la fluidité des soins entraîne automatiquement une réduction des ressources financières. Aussi, en cas d'alerte épidémique, deux paradigmes tendent à s'opposer puisque la réduction des admissions et transferts est conseillée mais générera une perte de ressources financières.

Intervenir

- **Études observationnelles**

Développer des outils de mesure/indicateurs utilisables en routine à large échelle pour évaluer l'efficacité d'interventions visant à améliorer les pratiques antibiotiques et réduire le risque épidémique. Par exemple, pouvoir mesurer en routine de manière automatisée en France la qualité des pratiques antibiotiques *via* les remboursements de l'Assurance maladie.

- **Études interventionnelles**

Ces études interventionnelles ont pour objectif une amélioration des pratiques (programmes de bon usage des antibiotiques/*antibiotic stewardship programmes* ou programmes de contrôle de l'infection/*infection control programmes*), pour *in fine* réduire l'antibiorésistance. Elles doivent utiliser un design à haut niveau de preuve, comme par exemple un design par cluster randomisé ou quasi-expérimental (avec groupe contrôle et analyse par séries chronologiques). Une évaluation des freins et facilitateurs, ainsi qu'une

analyse de processus (cf. méthodologie des interventions complexes) sont fortement recommandées. Les critères de jugement doivent avoir une pertinence clinique et intégrer la dimension « qualité des pratiques ». D'autres critères de jugement pourront aussi être proposés comme l'impact médico-économique, la perte de chance, la sinistralité, les impacts médico-légaux, l'impact de la formation, etc.

Ces interventions (population générale, population hospitalisée, médecine vétérinaire, prescripteurs, monde agricole, médias, autres acteurs...) nécessiteront à ce titre une définition rigoureuse des critères de jugement. Des indicateurs de résultats concernant l'aspect « coût-efficacité » seront particulièrement attendus. Ces interventions pourront être déclinées dans différents contextes incluant des travaux collaboratifs avec des pays émergents.

- **L'antibiotic stewardship**

Il s'agit d'une stratégie globale dont l'objectif est d'assurer et promouvoir un usage responsable et approprié des antibiotiques. On traduit en général le terme par « programmes de bon usage des antibiotiques » en français, mais cette expression est plus réductrice que l'expression en anglais (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28882725>).

L'*antibiotic stewardship* utilise une approche large et va s'intéresser à l'organisation de la société en général, l'organisation du système visé (santé humaine/animale, environnement), les professionnels du secteur visé (santé humaine/animale, environnement) dans leur ensemble (qu'ils soient prescripteurs ou non d'antibiotiques), les utilisateurs d'antibiotiques (patients en santé humaine et éleveurs en médecine vétérinaire) et les usagers. L'*antibiotic stewardship* s'applique aux champs de la médecine humaine, de la médecine vétérinaire, et de l'utilisation des antibiotiques dans l'environnement (par exemple en agriculture), dans une perspective « Une seule santé ».

- **Contrôle de la diffusion et prévention**

Le contrôle de la diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques nécessite des mesures appropriées et rigoureuses. Ces mesures s'appliquent au contexte hospitalier mais aussi sous des formes différentes en dehors des établissements de santé. Pour autant, la plupart d'entre elles reposent sur des résultats dont le niveau de preuve n'est pas toujours satisfaisant et qui n'intègrent que très rarement une approche coût-efficacité. Il s'agira de faire émerger des projets concernant l'impact de la mise en place de ces mesures incluant des facteurs sociaux et de comportement. Les contextes endémiques et épidémiques pourront être investigués. Des études bien conduites reposant sur des interventions solides mais dont les résultats sont négatifs devront aussi être rapportées.

Le contrôle de la diffusion s'applique aux champs de la médecine humaine, de la médecine vétérinaire, et de l'environnement (agriculture, stations d'épuration des eaux usées...), dans une perspective « Une seule santé ».

Comme mentionné dans le champ « Analyser, décrire, comprendre », les interventions devront clairement évaluer l'impact de la résistance aux antibiotiques et des mesures de prévention pour contrôler la diffusion, l'accès aux soins, l'organisation des soins, et la perte de chance pour les patients qu'ils soient porteurs ou non de bactéries résistantes aux antibiotiques.

Objectifs et plan d'actions

Principe général

Les problématiques relevant des SHS, de la santé publique et de l'épidémiologie s'articulent autour de 3 objectifs principaux :

- Mettre en place un réseau d'analyse des discours, des pratiques, et des usages liés aux antibiotiques et à l'antibiorésistance et se focaliser dans un premier temps sur : le système socio-économique, le contexte culturel et environnemental, ainsi que les dispositifs socio-techniques dans le monde humain et animal qui permettent de comprendre les racines socio-culturelles et contextuelles de l'antibiorésistance. Ceci inclut aussi les « comportements » des acteurs et surtout les interactions soignants-malade, vétérinaire-animal, éleveur-animal qui conduisent à la prescription.
- Évaluer des mesures de contrôle et de prévention sur la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques et hautement résistantes émergentes, et des effets indésirables potentiels au niveau individuel et organisationnel.
- Développer des études interventionnelles dans le domaine de l'*Antibiotic Stewardship* afin d'assurer et promouvoir un usage responsable et approprié des antibiotiques.

Objectif 1 - Mettre en place un réseau d'analyse, des discours, des pratiques, et des usages liés aux antibiotiques et à l'antibiorésistance dans une perspective *One Health*.

Il s'agit d'analyser, comprendre, et décrire les facteurs contextuels, et les conditions socio-culturelles, de repérer les logiques économiques, les pratiques individuelles ou professionnelles, les situations, les cadres juridiques, les discours et les langages, liés aux usages des antibiotiques et au développement des résistances bactériennes. Il s'agit aussi d'observer les groupes sociaux concernés, les lieux de décision, et les espaces de mise en visibilité du problème de l'antibiorésistance, ainsi que de mettre en perspective historiques les pratiques et les usages. Ces recherches nécessitent la mise en réseau de chercheurs relevant de différentes disciplines au sein des SHS (sociologie, sciences politiques, sciences de l'information et de la communication, linguistique, anthropologie, sciences économiques, histoire, géographie, etc.) qui pourront collaborer avec des chercheurs du monde de la santé humaine, animale et environnementale afin de constituer des réservoirs de compétences mobilisables sur toutes les facettes du problème de l'antibiorésistance. De plus, cet observatoire pourra constituer une ressource pour la gestion de crises éventuelles, tant au niveau de l'observation des seuils d'alerte, de l'information, de la communication, ou des interactions avec les décideurs publics ou privés. L'objectif principal est donc la constitution d'une communauté académique dont les actions de recherche pourront être regroupées autour des quatre thématiques qui suivent.

Action 14 : Nous étudierons la diffusion et la circulation de l'information, des savoirs, et la communication.

La communication sur l'antibiorésistance soulève de multiples questions qui renvoient à la définition même de ce qu'est la communication, et interrogent les informations, connaissances et savoirs qu'elle rend visibles et publics.

On étudiera les savoirs à la fois professionnels et profanes qui président aux usages des antibiotiques tant en santé humaine qu'animale, et la connaissance de leur impact sur l'environnement dans divers contextes culturels. On s'intéressera aux cadres d'interprétation, et aux concepts (tels que « Une seule santé ») qui sous-tendent la publicisation des connaissances, des informations et des représentations. L'attention des chercheurs portera aussi bien sur les actions, les discours et les images, que sur le rôle joué par les médias et par les réseaux sociaux. Le traitement et la production des données numériques s'inscrit aussi dans une dynamique plus large de production et de mise en circulation des connaissances qui mérite attention.

Indicateurs

- 🕒 Augmentation de la communication et élargissement des espaces de communication.
- 🕒 Amélioration des messages et campagnes d'information (*empowerment*).
- 🕒 Hausse de la prise de conscience du public.

Action 15 : Nous étudierons les pratiques, le travail et les organisations.

Il conviendra de prendre en compte l'effet des contextes professionnels et organisationnels sur les usages des antibiotiques. Les restructurations de l'hôpital comme des filières agro-alimentaires impactent les pratiques des soignants et des intervenants en élevage, transforment leurs métiers et leurs modes de travail, et reconfigurent *in fine* leur manière d'utiliser les antibiotiques et/ou leurs alternatives. Comment évoluent les professions médicales (en ville ou en contexte hospitalier) et vétérinaires, et quel impact ces évolutions ont-elles sur les usages d'antibiotiques ? Quels savoirs sont mobilisés dans les pratiques d'utilisation des antibiotiques et de leurs alternatives ? Quels dispositifs sociotechniques et modes d'organisation (systèmes d'élevage, types de cabinets médicaux et vétérinaires, etc.) favorisent un usage raisonné ? Quelles interactions et quelles formes de contractualisation entre les professionnels de santé et leurs patients/clients sont à même de mieux encadrer la prescription d'antibiotiques ? On s'intéressera dans ces contextes, aux usages et effets de nouveaux outils numériques, tant pour le diagnostic que la surveillance.

Indicateurs

- 🕒 Baisser le nombre de prescriptions.
- 🕒 Mettre en place des mesures de prévention et des mesures alternatives.
- 🕒 Prise en compte de ces données dans la réorganisation des systèmes de santé.

Action 16 : Nous analyserons les enjeux économiques et écologiques

Le développement et l'utilisation des antibiotiques comme de leurs alternatives, s'inscrivent dans des contextes économiques et marchands qui peuvent en favoriser, ou au contraire, en restreindre l'utilisation. En santé humaine, les stratégies des industries pharmaceutiques comme les questions relatives à la prise en charge par l'Assurance maladie

des alternatives aux antibiotiques, constituent un enjeu important. En santé animale, l'évolution du marché des médicaments vétérinaires (production, distribution, vente, etc.) demande à être observée. Dans l'environnement, l'impact écologique des rejets (industriels, hospitaliers, agricoles, etc.) doit être évalué en termes de coût écologique aussi bien que financier ainsi que l'impact de changement climatique sur le phénomène global de la résistance des bactéries aux antibiotiques. Ces études doivent accompagner la transition économique et écologique des systèmes agro-alimentaires et la mise en œuvre d'un usage durable des antibiotiques.

De même, on étudiera au niveau de l'alimentation, la mise en place de labels et de signes de qualité spécifiques pour les produits dits « sans antibiotiques » contribuant à la transformation d'usages qui sont aussi tributaires des consommateurs, et des positionnements des entreprises privées (industries agro-alimentaires, distribution, restauration, etc.).

Plus largement, des études sur l'impact économique et le coût de l'antibiorésistance sont également attendues, ainsi qu'une réflexion plus générale sur l'économie des antibiotiques et ses spécificités (enjeux, modèles économiques et marchands).

Indicateurs

- 🕒 Promotion d'un usage durable des antibiotiques et des alternatives.
- 🕒 Multiplication des incentives (pour stimuler la R&D, la prescription d'alternatives et les modes de production sans antibiotiques) afin d'accompagner la transition écologique des systèmes agro-alimentaires.
- 🕒 Baisse des usages et des AMR.
- 🕒 Baisse de l'impact économique et écologique global de l'AMR.

Action 17 : Nous étudierons les formes d'action publique et de régulation.

Il importe de comprendre les formes de cadrage, ainsi que les racines historiques et culturelles des politiques publiques visant à réduire l'utilisation des antibiotiques, et d'en évaluer l'impact. Comment le problème de l'antibiorésistance s'est-il imposé dans le débat public ? Quel rôle ont joué les médias et la communication dans ces processus ? Quels sont les acteurs, et les instruments de lutte de l'action publique contre l'antibiorésistance ? Quels sont les effets de ces politiques publiques et quelles mesures paraissent les mieux adaptées pour encourager une réduction durable des usages d'antibiotiques, ainsi qu'une réduction des infections liées aux bactéries résistantes ? Quels enjeux éthiques soulèvent-elles ?

Une réflexion sur les dimensions juridiques du problème est aussi attendue (législation de la prescription/dispensation du conseil en antibiothérapie...).

Indicateurs

- 🕒 Mise en œuvre de politiques publiques adaptées aux mutations socio-économiques et culturelles contemporaines.
- 🕒 Développement d'instruments de communication et de régulation innovants.
- 🕒 Baisse des usages et des AMR.

Objectif 2 - Évaluer les mesures de contrôle et de prévention sur la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques et hautement résistantes émergentes, et les effets indésirables potentiels au niveau individuel et organisationnel incluant la médecine vétérinaire.

Il s'agira de confirmer l'efficacité des mesures de prévention préconisées ou d'identifier de nouvelles approches préventives, d'explorer l'impact de ces mesures de contrôle de l'infection sur une possible perte de chance pour un patient colonisé ou infecté par une ou des bactéries résistantes aux antibiotiques et documenter une désorganisation de l'offre de soins au niveau de l'unité concernée.

Action 18 : Nous mettrons en place des études interventionnelles visant à lutter contre la transmission des bactéries pathogènes (sensibles ou résistantes) et des gènes de résistance et à améliorer la surveillance épidémiologique. Ces actions devant être déclinées, pour la santé humaine : à la fois dans la communauté, les établissements médico-sociaux et dans les établissements de santé ; pour la santé animale : dans les élevages, les circuits de circulation des animaux, les lieux d'abattage ou de première collecte des produits animaux, les cabinets vétérinaires ; et, pour la santé environnementale : dans les stations d'épuration et zones d'épandage des effluents.

Ces études seront intégrées dans le cadre de programmes de contrôles des infections pour la santé humaine et devront être préférentiellement des études expérimentales ou quasi-expérimentales. Elles devront permettre de mesurer, dans un contexte hospitalier, la réduction de la transmission croisée des BMR ou BHRe liée à l'application des mesures préventives appropriées (précautions particulières, isolement, cohorting, etc.) et d'évaluer la faisabilité et l'impact de mesures de prévention innovantes sur de la diffusion selon différents contextes géographiques, hospitaliers ou de soins, tels que la pédiatrie ou les EHPAD.

Proposer une/des stratégie-s innovantes de surveillance épidémiologique adaptée (en lien avec l'axe 1) permettant de décrire le continuum entre établissements de santé et médecine de ville concernant BMR/BHRe dans les établissements de soins et la médecine de ville. Concernant les établissements de santé, le développement d'outils informatiques adaptés intégrant, entre autre, des données cliniques, microbiologiques, de pharmacie, et de mobilité/transfert de patients au sein des établissements devrait permettre à la fois une détection précoce des alertes mais aussi faciliter la gestion en routine des cas de BMR/BHRe (cas index, cas secondaires en cas d'épidémie, etc.). Ces outils pourraient aussi convenir dans une moindre mesure à un maillage régional ou national permettant de décrire et d'anticiper le cas échéant certaines tendances ou menaces épidémiologiques. Pour ce faire, les outils s'appuieront notamment sur le *Health Data Hub*, infrastructure nationale en cours de mise en place qui devrait permettre d'extraire et chaîner les données de source hospitalière, de médecine de ville ou de résultats d'analyses biologiques. À terme, les initiatives ou méthodologies nouvelles de surveillance épidémiologiques pourraient trouver leur déclinaison de routine avec les agences nationales concernées.

Une analyse coût-bénéfice sera à même de produire des résultats qui guideront le contenu de recommandations adaptées incluant une évaluation médico-économique des stratégies de dépistage des BMR/BHRe (dépistage d'un cas index et autour d'un cas index).

Certaines des actions citées plus haut auront vocation à être proposées dans différents contextes géographiques incluant des collaborations internationales. Pour la santé animale, des stratégies innovantes de surveillance et de prévention seront proposées en distinguant le contexte des animaux de compagnie de celui des animaux d'élevage, et en considérant les circuits de circulation et les possibilités d'échange de résistances bactériennes entre microbiotes. Pour la santé environnementale, il en sera de même en distinguant le contexte des effluents de ville, des effluents industriels et des effluents d'élevage.

Indicateurs

- 🕒 Réduction de cas de transmission/cas secondaires de patients BMR/BHRe intra hospitaliers et dans les structures vétérinaires ; mise en place d'outils informatiques de surveillance adaptés et études pilotes ; estimation des coûts directs des cas (et témoins ou contrôles) porteurs de BMR/BHRe.
- 🕒 Persistance de la réduction de la transmission.
- 🕒 Capacité de détection de manière valide des données endémiques et épidémiques incluant : - description des « interactions » ville-établissements de santé-secteurs vétérinaire et environnemental en matière de BMR/BHRe (souches de BMR communautaires apparaissant en établissement et inversement) ; résultats d'analyses coût/bénéfice. - identification de facteurs favorables/défavorables à la circulation des résistances et de leur transfert entre différents microbiotes humain, animal et environnemental.
- 🕒 Réduction confirmée de la diffusion ; proposition de recommandations hospitalières et en médecine de ville, ainsi qu'en médecine vétérinaire, et pour la gestion des effluents de différents types ; flexibilité du système de surveillance en fonction de nouvelles tendances épidémiologiques.

Action 19 : Estimer l'effet de la gestion des épisodes (isolés ou épidémiques) hospitaliers de BMR/BHRe sur le risque de perte de chance chez les patients porteurs, les contacts et les autres patients.

Indicateurs

- 🕒 Dénombrer le nombre (proportion) de situations de perte de chance, décrire les types de pertes de chance.
- 🕒 Nombre d'événements perte de chance au cours du temps et types.
- 🕒 Réduction du nombre de pertes de chance.

Action 20 : Estimer l'effet de manière agrégée à l'échelle de l'unité de soins, et de l'établissement, de la prise en charge des épisodes de BMR/BHRe sur l'accès aux soins des patients porteurs de BHRe, contacts et des autres patients des services concernés.

Cette évaluation comportera l'étude des retards à la mutation/transfert des patients, les retards à l'hospitalisation, les déprogrammations, et les sorties précoces inadaptées. La charge en soins sera aussi à quantifier et permettra de calculer les ressources hospitalières consommées dans ces contextes qui pourront être comparés à des soins en l'absence de patient porteur de BMR/BHRe. L'évaluation de l'activité complètera ces informations si elle est disponible. Ces actions permettront d'anticiper des conséquences d'alertes futures et d'adapter le système de soins à des émergences de BMR.

Indicateurs

- 🕒 Impact de la gestion des cas de BMR/BHRe sur l'organisation de soins, quantifier les ressources hospitalières consommées.
- 🕒 Adaptation du management et de l'organisation des services de soins, maintien de l'activité attendue ou impacts contrôlé des méthodes de contrôle sur l'offre de soins.
- 🕒 Recommandation de gestions adaptées de la prise en charge des patients permettant un contrôle de la diffusion des BMR/BHRe sans altération de l'offre de soins quels que soient le type de patient (indemnes, contacts, cas) et la population (pédiatrie, adultes, âge avancé).

Objectif 3 - Développer des études interventionnelles dans le domaine de l'*Antibiotic Stewardship* afin d'assurer et promouvoir un usage responsable et approprié des antibiotiques.

L'intervention est une stratégie uni- ou multimodale (*e.g.* audit et feedback, éducation, modification de l'organisation des soins...) qui vise à améliorer la qualité de l'usage des antibiotiques (prescription, dispensation, utilisation). On s'intéresse ici au « *HOW* » de l'*Antibiotic Stewardship* (une stratégie visant à améliorer la qualité des antibiothérapies, *e.g.* éducation), et pas au « *WHAT* » (la définition de ce qu'est une antibiothérapie appropriée, *e.g.* déterminer la durée optimale d'antibiothérapie en termes d'efficacité et de risque d'antibiorésistance) (*cf.* PMID: 28750920). L'étude des déterminants de la prescription/dispensation/utilisation des antibiotiques (*cf.* Objectif 1) est un prérequis précieux pour adapter au mieux la stratégie interventionnelle.

Action 21 : Nous mettrons en place des études interventionnelles permettant de réduire l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire au strict nécessaire, d'en contrôler l'usage, et d'en promouvoir un usage prudent/responsable/approprié. (*Antibiotic stewardship programmes/Programmes de bon usage des antibiotiques*).

Ces études interventionnelles ont pour objectif une amélioration des pratiques (*Programmes de bon usage des antibiotiques/Antibiotic Stewardship Programmes*), pour *in fine* réduire l'antibiorésistance.

Les interventions doivent utiliser un *design* à haut niveau de preuve comme, par exemple, un *design cluster randomized* ou quasi-expérimental (avec groupe contrôle et analyse par séries chronologiques). Une évaluation des freins et facilitateurs, ainsi qu'une analyse de processus (*cf.* méthodologie des interventions complexes) sont fortement recommandées. Les critères de jugement doivent avoir une pertinence clinique (PMID: 29133158). La constitution d'un comité scientifique pluridisciplinaire (*e.g.* chercheurs issus du monde de la santé et des sciences sociales) est fortement recommandée.

Ces interventions peuvent avoir plusieurs cibles : population générale, population hospitalisée, médecine vétérinaire, prescripteurs, monde agricole, médias, autres acteurs... Pour la médecine humaine et vétérinaire, tous les secteurs (établissements de santé, établissements médico-sociaux, ville) et toutes les spécialités (médecine générale, autres spécialités...) sont visés.

Indicateurs

- 🕒 Nombre d'études interventionnelles sur *Antibiotic Stewardship* financées
- 🕒 Nombre d'interventions innovantes validées par ces études financées, avec un haut niveau de preuve (*cf.* critères EPOC).
- 🕒 Réduction de la consommation d'antibiotiques et augmentation de la prévalence d'antibiothérapies appropriées en France suite à la mise en place de ces interventions innovantes.

AXE
03

**Innovations technologiques
appliquées à l'antibiorésistance
dans les domaines
du numérique, du diagnostic
et de la thérapie**

Contexte

L'innovation technologique occupe une position centrale dans le domaine de la santé et se déclinera dans ce plan en trois grands domaines : données massives et intelligence artificielle, diagnostic, innovation thérapeutique.

Il n'y a actuellement pas de solution « sur étagère » pour résoudre la question de l'AMR et des efforts massifs de recherche sont nécessaires. C'est un champ peu exploré en termes d'innovations technologiques alors que des innovations de rupture y sont nécessaires et attendues. Dans le domaine du diagnostic, ces innovations en interaction avec les axes 1 et 2, permettront une utilisation raisonnée des antibiotiques, une meilleure prise en charge et plus rapide des patients à traiter, l'isolement à l'hôpital de patients porteurs de bactéries multi-résistantes (pour éviter leur propagation), l'identification de nouvelles résistances et une meilleure compréhension de leurs mécanismes, et la surveillance de la propagation de ces phénomènes de résistance. Dans le domaine thérapeutique en interaction avec l'axe 4, ces innovations permettront de développer de nouvelles molécules ou de nouvelles combinaisons ainsi que de repositionner d'anciennes molécules devenues inefficaces. Elles permettront également de combiner antibiothérapie et des stratégies alternatives dans le domaine de la médecine humaine et vétérinaire.

Enjeux

Données massives et intelligence artificielle

L'utilisation des données observationnelles, en vie réelle, produites en routine de façon de plus en plus systématique et standardisée par le système de soins, doit permettre d'avoir une vision actualisée et prospective de l'état des résistances aux antibiotiques par le développement d'outils nouveaux de surveillance. Il sera entre autres possible de tracer les souches résistantes.

Ces outils seront également indispensables pour connaître l'usage réel qui est fait des médicaments et pour quelles pathologies, en médecine humaine, en ville ou à l'hôpital, notamment à l'aide du Système national des données de santé (SNDS), en médecine vétérinaire et pour évaluer les rejets dans l'environnement.

En relation avec des travaux de terrain, les méthodes de *machine learning* doivent guider l'utilisation la plus adaptée possible de l'antibiothérapie notamment par l'aide à l'interprétation des résultats des tests diagnostiques et l'utilisation d'algorithmes décisionnels pour la prescription, et ainsi diminuer toutes les utilisations antibiotiques qui ne sont pas nécessaires.

Dans cette même perspective et en interaction avec l'axe 1, l'application des méthodes récemment développées devra permettre d'avancer vers une médecine personnalisée par une utilisation des données génomiques du patient et des bactéries qui l'affectent.

Enfin, ces méthodes devraient plus généralement enrichir l'analyse et l'utilisation plus efficace et performante de certains des très nombreux champs qui génèrent des données massives au sein des autres axes.

Innovation dans le domaine du diagnostic

Un enjeu majeur concerne le développement de tests permettant de définir le plus rapidement possible le type d'infections, la bactérie impliquée et le type de résistance aux antibiotiques.

Pour limiter les prescriptions abusives d'antibiotiques et choisir le bon traitement, il est nécessaire de différencier rapidement une infection bactérienne de tout autre type d'infection. Ce test existe déjà en cabinet médical pour l'identification spécifique des angines à streptocoques et a montré son utilité dans la rationalisation de la prescription antibiotique. Il convient maintenant d'élargir ces applications à différentes pathologies et échantillons biologiques et d'identifier les biomarqueurs spécifiques associés. En cas d'infection bactérienne, l'identification de l'espèce n'est possible qu'après une étape de culture sur gélose et se fait le plus souvent en spectrométrie de masse (Maldi-Tof). Enfin, une fois l'espèce identifiée, l'identification de possibles résistances aux antibiotiques par des tests de susceptibilité nécessite une étape supplémentaire de culture. Il conviendra de développer des tests plus rapides permettant une identification de l'espèce ainsi que de la susceptibilité aux antibiotiques en raccourcissant ou en s'affranchissant de l'étape de culture. L'impact clinique de ces tests devra être évalué.

Ces tests doivent le plus possible être adaptés à des concepts d'emploi « terrain » et « *Point of Care/Point of Need* », ces derniers s'approchant au maximum du test idéal défini par l'OMS comme « *ASSURED* » (*Affordable, Sensitive, Specific, User-friendly, Rapid and robust, Equipment free and Deliverable*) pour une utilisation dans les pays à faible revenu (sans infrastructure) ou dans les pays à revenus élevés (médecine de ville).

Parallèlement, le développement de tests demandant une technicité plus élevée apportera un niveau de précision supérieur et permettra leur utilisation pour l'identification de nouveaux biomarqueurs et l'émergence de nouvelles résistances

L'intégration de technologies de rupture dans le développement des tests, utilisant des approches microfluidiques, digitales, biosenseurs, biologie synthétique, etc. permettra d'augmenter leur sensibilité pour idéalement obtenir un résultat directement sur échantillons cliniques.

Ces tests devront être à la fois sensibles et spécifiques, performants et robustes et fournir des valeurs prédictives élevées, adaptées à leur utilisation et permettant leur intégration dans la chaîne de décision médicale.

Innovation thérapeutique

L'innovation thérapeutique dépend de plusieurs challenges. Celui de proposer un arsenal de nouvelles molécules thérapeutiques efficaces et celui que ces molécules puissent « entrer » en essais cliniques avec des soutiens financiers *ad hoc*. En résumé, il conviendra de maintenir une recherche interdisciplinaire en amont très active, afin d'accélérer les recherches précliniques. Deuxièmement, les contraintes liées au développement des antibiotiques et

les spécificités de ce marché devront être intégrées dans les choix stratégiques d'investissement, afin d'assurer le financement des essais cliniques. Des accords de co-développement public-privé inspirés des programmes européens de type IMI (*Innovative Medicine Initiative*) devront être trouvés. À noter que les recherches galéniques, visant à fournir la formulation optimale pour la voie d'administration la mieux adaptée à l'organe cible, peuvent permettre de repositionner des antibiotiques devenus inefficaces, et devront donc être soutenues. Il sera aussi important de soutenir les recherches PK/PD visant à optimiser la posologie des antibiotiques administrés seuls et *a fortiori* en combinaison, afin d'en améliorer le rapport bénéfice/risque mais aussi de limiter l'émergence et le développement des résistances. Cette innovation thérapeutique est en lien très étroit avec les priorités de l'axe 4, qui s'oriente plus sur la recherche appliquée. Ainsi, l'utilisation rationnelle et optimisée de nouveaux antibiotiques issus de la découverte de nouvelles cibles médicamenteuses (axe 1) apparaît comme l'une des principales stratégies thérapeutiques pour contrer l'antibiorésistance (axe 4).

Priorités de recherche

En données massives et intelligence artificielle

- **Données hospitalières**

Les données hospitalières sont très détaillées mais historiquement peu structurées. La Haute Autorité de Santé (HAS) a développé des indicateurs nationaux quantitatifs concernant les infections associées aux soins (IAS), mais ces indicateurs sont difficiles à obtenir et pour la plupart nécessitent une analyse lourde des dossiers alors que leur calcul pourrait être automatisé. Il faut pour cela disposer d'un dossier patient informatisé comportant à la fois les données cliniques, biologiques et thérapeutiques, et de plus en plus d'hôpitaux suivent cette voie par la mise en place d'entrepôts de données. Cependant un important travail d'intégration des données doit être réalisé pour leur exploitation à grande échelle. Ceci permet d'obtenir une connaissance fine de l'utilisation réelle des antibiotiques, du contexte clinique, éventuellement des souches responsables et de leur susceptibilité aux antibiotiques, de l'évolution des traitements, de la mise en place d'outils de contrôle du bon usage des médicaments, et enfin le développement d'indicateurs automatisés.

- **Données communautaires**

En médecine de ville, la variété des logiciels métiers et la dissémination des informations auprès de chaque cabinet médical, ou laboratoire d'analyses est un frein pour obtenir les mêmes connaissances.

- **Données SNDS et *Health Data Hub***

Les données de remboursement des actes en ville et à l'hôpital, et de diagnostics hospitaliers, sont recueillies de façon exhaustive et chaînée au sein du SNDS. Ces informations, de par leur couverture et leur volumétrie, représentent une source de données sans égal en Europe. Toutefois, produites à des fins administratives, elles restent incomplètes (pas d'indication en ville, pas de données pharmaceutiques à l'hôpital) et dépendante de l'évolution des règles adminis-

tratives et des stratégies de codage. La mise en place de l'infrastructure nationale du *Health Data Hub*, et l'évolution réglementaire qui l'accompagne, devrait permettre de chaîner toutes les données produites dans le cadre de soins remboursés par l'assurance maladie. De nombreux travaux pourront ainsi s'appuyer sur ce nouveau cadre pour obtenir le contexte de la prescription, les traitements administrés, le germe en cause et ses résistances possibles.

- **Données animales**

Dans le secteur animal, les dispositions législatives et réglementaires adoptées dans le cadre du premier plan Ecoantibio et de la loi d'avenir du 13 octobre 2014 pour l'alimentation, l'agriculture et la forêt, prévoient pour de nombreux acteurs de la chaîne du médicament vétérinaire et de l'aliment médicamenteux, une obligation de déclaration des antibiotiques cédés. Comme dans les autres secteurs de soins, cette centralisation se heurte aux difficultés opérationnelles rencontrées classiquement aux différentes étapes de mise en place d'un tel dispositif (collecte, harmonisation, transmission, stockage, accessibilité des données). Leur exploitation, tant pour le secteur animal lui-même que dans une perspective intersectorielle, est un enjeu-clé de maîtrise de la prescription vétérinaire des antibiotiques. Cette exploitation doit également permettre une mise en regard avec les données de surveillance de l'antibiorésistance collectées dans le secteur animal, mais également dans le secteur médical et dans l'environnement, afin de mieux identifier les voies majeures de sélection, y compris croisée, de l'antibiorésistance. À ce titre, le réseau français RESAPATH, unique en Europe, en collectant les données d'antibiorésistance a accès à des informations utiles à la compréhension des mécanismes de sélection et de circulation des bactéries multi-résistantes (données géographiques, zootechniques, moléculaires et génomiques). Cependant, l'exhaustivité et l'inter-opérabilité avec les données analogues des autres secteurs sont perfectibles. Ces constats valent également pour les données collectées au niveau européen par les États membres (dont la France) dans le cadre des plans de surveillance réglementaires de l'antibiorésistance à l'abattoir et dans certains aliments d'origine animale. Au final, la contribution du secteur vétérinaire à la mise en place d'une base de données globale est un enjeu majeur qui croise également avec ceux identifiés dans l'axe 1.

- **Données issues de l'environnement**

Les réseaux de recherche et de surveillance de l'environnement recueillent actuellement des données permettant de suivre la circulation de BMR, de supports génétiques et de vecteurs de résistance au sein de multiples composantes de l'environnement allant des effluents d'élevage aux eaux usées en passant par la faune sauvage et les sols. Ces informations sont ainsi à la fois de différentes natures (souches bactériennes, gènes, supports génétiques, etc.) et issues de différentes sources (eau, sol, faune sauvage, etc.) qui doivent être précisément décrites afin que les données soient exploitables. Une partie de ces données sont déjà déposées dans des bases libres d'accès telles que GenBank ou ARBD (*Antibiotic Resistance Genes Database*). Cependant la mise en place d'une base les rassemblant, homogénéisant la façon de les caractériser et permettant de les mettre en lien de façon opérationnelle avec les données issues des élevages, des hôpitaux et de la médecine de ville est nécessaire à la progression de notre compréhension des voies de transmission des antibio-résistances entre les différents compartiments. La mise en place d'une telle base de données et des moyens de l'exploiter est à relier à l'action 4 de l'axe 1.

- **Interactions avec les autres axes**

Celles-ci peuvent être multiples et le déploiement de logiciels pour l'analyse de données massives doit fournir de la puissance à la recherche fondamentale. Notamment, les priorités des axes 1 et 3 demandent l'intégration d'approches innovantes pour la compréhension fine des processus mis en jeu : approches « omiques » (génomique, métagénomique, transcriptomique, protéomique, métaprotéomique et métabolomique), les études en « *single cell* », les nouvelles méthodes d'imagerie et des approches mathématiques et informatiques, notamment d'apprentissage. Des outils mathématiques doivent être utilisés pour combiner les données de surveillance et les connaissances mécanistiques afin de modéliser les processus intervenant dans la sélection et la dissémination des souches résistantes aux antibiotiques chez l'Homme et l'animal ainsi que dans l'environnement. L'ensemble de ces modèles permettra d'évaluer, et prédire, le niveau de risque d'acquisition et de transmission de la résistance aux antibiotiques, associé à des politiques d'utilisation des antibiotiques, au niveau local ou national, des mesures de prévention liées aux soins, des procédures en élevage et de traitement des eaux. Dans le cadre de l'axe 2, l'analyse épidémiologique à des fins d'inférence causale, pour mettre en évidence l'effet d'une intervention populationnelle ou d'une pseudo-intervention à partir de données observationnelles, fait appel à des modèles d'ajustement de données en grande dimension issus des développements les plus récents de l'intelligence artificielle. Ces méthodes visent à tirer le meilleur parti de la grande volumétrie et la complexité des données. Elles doivent être utilisées avec le souci de la transparence et de la reproductibilité de la méthode retenue.

En tests diagnostiques

- **Pour la prise en charge thérapeutique**

Pour que celle-ci soit la plus adaptée et la plus précoce possible, il est nécessaire de disposer de tests rapides ($\leq 2-4$ h à partir du prélèvement), peu chers, simples d'emploi et à mettre en œuvre, permettant de détecter et d'identifier le plus rapidement possible le type d'infections, l'espèce bactérienne et les résistances en jeu. Ces tests devront pouvoir être effectués directement à partir des échantillons environnementaux ou cliniques (sang, urine, écouvillons rectaux, lait...) dans un contexte « Une seule santé ».

- **Pour les études épidémiologiques (en lien avec l'axe 1)**

Les tests doivent être très spécifiques et précis (approches -omiques globales et ciblées : métabolomique, protéomique, permettant entre autres d'identifier précisément des variants/mutants protéiques, des métabolites et produits de réaction spécifiques de phénomènes de résistance), pouvant être mis en œuvre à grande échelle mais ne nécessitant pas d'être rapides ou très sensibles (l'analyse peut être réalisée à partir de colonies isolées).

- **Pour la découverte et la validation de nouveaux biomarqueurs**

L'identification de nouveaux biomarqueurs d'infection et de mécanismes de résistances permettra le développement de nouveaux tests diagnostiques plus performants et prédictifs.

Pour ces tests, des développements technologiques sont nécessaires à chacune des trois étapes suivantes : 1) Pré-analytique, du prélèvement de l'échantillon à sa préparation pour l'analyse, 2) Analytique, de la préparation de l'échantillon à la réalisation du test.

Les recherches devront porter sur la rapidité/simplicité de préparation de l'échantillon, pour une variété et complexité de matrices importantes (biologiques – humaines ou vétérinaires – : sang, fèces, urine, expectorats, lait... ou environnementales/alimentaires), et pour des quantités de bactéries présentes dans l'échantillon très variables (de quelques bactéries à 10^6 à 10^8 bactéries/ml ou /g) et, 3) Post-analytique, de l'obtention du résultat à la communication et l'interprétation des résultats. Ceux-ci doivent être fiables, objectifs, disponibles sur place ou transmis (diagnostic connecté) pour une analyse éventuellement déportée, au plus près du prescripteur et fournissant éventuellement une recommandation thérapeutique non ambiguë et la plus personnalisée possible. Des algorithmes intégrant les résultats des tests dans l'ensemble des données disponibles ou potentiellement accessibles pour les patients, individuellement ou collectivement pourraient profondément transformer la pratique de l'antibiothérapie et constituer une composante majeure d'un *Steward-ship* renouvelé.

Pour tous les types de tests deux grandes catégories technologiques devront être explorées sans a priori :

- les tests moléculaires : basés sur la détection et l'identification de gènes de résistances aux antibiotiques, par des approches ciblées (PCR) ou non ciblées (séquençage haut-débit). Les grands enjeux de ces tests résident dans la diminution de leurs coûts, leur adaptation à une utilisation la plus « terrain » possible, et pour les approches non ciblées un rendu de résultats rapide ;
- les tests phénotypiques : basés sur la détection directe ou indirecte des marqueurs d'infection ou de résistance (biomarqueurs produits par l'hôte ou biomarqueurs produits par les pathogènes eux-mêmes), leur activité ou leurs conséquences (produits d'hydrolyse des antibiotiques, analyse des modifications de la cible...).

Toutes ces approches étant complémentaires, il convient de développer des approches intégrées permettant de combiner différentes techniques afin d'obtenir différents niveaux d'informations délivrées. Les enjeux résident entre autres dans l'augmentation de la sensibilité de ces tests, leur simplification de mise en œuvre, la diminution de leur durée d'exécution et de leurs coûts.

En innovation thérapeutique

- **Chercher et développer de nouveaux principes actifs**

L'identification des principes actifs agissant par des mécanismes inexploités constitue la pierre angulaire de la mise au point d'antibiotiques nouveaux au long terme. Plusieurs molécules, incluant même un anticorps monoclonal, sont en phases de développement plus ou moins avancées. Les facteurs clés du succès dans cette quête vers de nouveaux candidats médicamenteux sont au nombre de 4 :

- comprendre des mécanismes de résistance et d'adaptation des bactéries à leur environnement (cellule ou tissu hôte) compris dans l'axe 1 ;
- revisiter les chimiothèques (telle que la chimiothèque nationale incluant de nombreuses substances naturelles) et les collections de microorganismes éventuellement non-cultivables (permettant d'explorer des espaces chimiques nouveaux et pouvant être criblées) par une double approche associant modèle phénotypique et modèles « *pathway-specific* » ;

- intégrer des équipes de chimie médicinale, de biologie structurale, de modélisation moléculaire, et des équipes de biologistes (des appels d'offres du types « Chimie pour la médecine » de la FRM sont exemplaires) ;
- initier de façon précoce des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK-PD) *in vitro* et sur des modèles animaux afin de sélectionner les meilleures modalités d'administration (dose de charge et dose d'entretien, intervalle entre les doses, durée totale du traitement...) pour les essais cliniques (réalisés par exemple dans l'axe 4).

- **Revisiter des principes actifs bénéficiant d'une AMM**

Il peut s'agir d'une nouvelle indication, d'une nouvelle voie d'administration et/ou formulation, ou encore de nouvelles combinaisons. Ce type de recherche concernant souvent des molécules n'étant plus protégées par des brevets est principalement conduit par des équipes académiques, parfois en lien avec des start-up. Plusieurs appels d'offres tels que « *Old drugs for new bugs* » ont ainsi été lancés ces dernières années pour revisiter de vieilles molécules abandonnées du fait de leur toxicité comme par exemple la colistine, à l'aide des concepts et technologies modernes de PK/PD. Des projets JPIAMR visent à rechercher des synergies en combinant plusieurs antibiotiques entre eux ou un antibiotique avec une molécule non antibiotique comme les dérivés terpéniques d'origine naturelle. Le développement de boosters de l'éthionamide dans les thérapies anti-tuberculeuses illustre aussi la possibilité qui existe de trouver des solutions élégantes combinant anciennes et nouvelles entités chimiques afin de contourner la résistance des bactéries aux antibiotiques. Et une nouvelle étape de ce projet qui associe deux équipes académiques, une SME et une big pharma, pourra être franchie dans le cadre d'IMI. Ceci montre que de telles approches ne doivent pas être sous-estimées.

- **Améliorer le ciblage des principes actifs**

L'administration d'antibiotiques directement au site infectieux constitue parfois la seule possibilité d'obtenir des concentrations actives ou d'augmenter le rapport bénéfice/risque en optimisant le rapport entre concentrations locales et systémiques. Ainsi l'UE a financé le projet PneumoNP afin de développer des nanoparticules contenant des peptides antibactériens pour le traitement des infections bactériennes à Gram négatif. Le traitement des infections ostéo-articulaires ou celui des infections pulmonaires à *P. aeruginosa* productrices de biofilms, constituent d'autres exemples pour lesquels la principale difficulté consiste à optimiser la diffusion de l'antibiotique au niveau de sa cible. Le développement de formulations galéniques adaptées et innovantes est alors sans doute plus important que la recherche de nouvelles molécules. Mais la vectorisation des antibiotiques ne se restreint pas au ciblage tissulaire. Le manque d'efficacité d'un antibiotique peut résulter d'une résistance, d'une mauvaise diffusion au site infectieux, ou d'une faible pénétration et rétention cellulaire lorsque les bactéries sont inaccessibles du fait de leur localisation intracellulaire (par exemple dans les macrophages). L'optimisation galénique peut alors viser à améliorer la diffusion intracellulaire des antibiotiques par des approches utilisant des nanotechnologies ou/et grâce à une meilleure compréhension de systèmes de transport comme par exemple des sidérophores pour des couplages innovants. Le ciblage peut aussi viser la délivrance d'antigènes lors d'approches vaccinales/préventives innovantes.

Objectifs et plan d'actions

Objectif 1 - Intégrer l'ensemble des bases de données de santé et la m-santé (mobile santé) via le développement d'outils spécifiques et de l'IA en médecine hospitalière et de ville ainsi qu'en médecine vétérinaire et les collectes de données de l'environnement en s'appuyant sur le *Health Data Hub* (quantité des données, qualité de leur annotation, chaînage).

Action 22 : Nous développerons des analyses/partage des données associées sous un format standardisé pour des études épidémiologiques globales. Nous intégrerons dans ces développements les données d'autres sources (environnementales, agronomiques, vétérinaires...).

Action 23 : Nous développerons la m-santé (pour services de santé disponibles en permanence via un appareil mobile) appliquée à l'antibiorésistance : outils connectés, logiciel d'aide à la décision/prescription, bases de données communes, ouvertes et standardisées.

Action 24 : Nous appuierons et proposerons d'établir un lien avec le *Health Data Hub* et étudierons le développement d'un *hub* local incluant des données animales et environnementales.

Indicateurs

- 🕒 Nombre de sources de données utilisables sous une gouvernance commune.
- 🕒 Nombre d'utilisateurs utilisant un service de santé mobile.
- 🕒 Nombre d'articles impliquant ces sources de données et passant par le *Health Data Hub*.
- 🕒 Rapport d'analyse sur la pertinence d'un *hub* local orienté AMR incluant des données humaines et animales.

Objectif 2 - Développer des outils d'analyse, de partage et d'exploitation de données pour réaliser des études épidémiologiques pour l'identification des résistances aux antibiotiques, leur évolution et leur propagation en lien avec l'axe 1 (biomarqueurs, approches « -omiques », partage de données, monitoring), et des organisations des soins et interventions les plus efficaces pour réduire l'antibiorésistance.

L'objectif recherché est de développer des approches intégrées ciblées et globales dans le domaine de la résistance aux antibiotiques pour identifier et valider de nouveaux biomarqueurs bactériens de résistance de différentes origines (ADN/ARN/exosomes/protéines/métabolites...) et des interventions, organisation des soins, ou combinaisons de traitements existants qui s'avèreraient efficaces.

Action 25 : Nous veillerons à faire appel aux infrastructures et référentiels existants, dans un cadre respectant la sécurité et la confidentialité des données personnelles. L'Institut Français de Bioinformatique (IFB) sera notamment sollicité pour envisager une collaboration dans ce domaine.

Action 26 : Nous mettrons en place une gouvernance de ces données, en veillant à leur adéquation avec les règles internationales et en accompagnant leur mise en place, en particulier dans les pays ne bénéficiant pas d'infrastructures.

Indicateurs

- 🕒 Identification et utilisation d'infrastructures d'hébergement et d'exploitation de données massives incluant des biomarqueurs et données omiques dans un cadre sécurisé.

Objectif 3 - Permettre de différencier rapidement une infection bactérienne (gram+/gram-) d'une infection fongique, virale ou parasitaire, et identifier le microorganisme pathogène impliqué, afin d'éviter l'administration d'antibiotiques non justifiée.

Action 27 : Nous identifierons et validerons des biomarqueurs directs ou indirects capables de différencier une infection virale d'une infection bactérienne par des approches ciblées ou non ciblées et nous développerons des tests sensibles, spécifiques, éventuellement multiparamétriques permettant une identification rapide et bas coût « *point of care* » sans étape préalable de culture, directement sur échantillons cliniques vétérinaires et humains (lait, sang, urine, fèces, expectorations, salive). Nous favoriserons la mise au point d'outils diagnostiques permettant d'évaluer et de mieux caractériser « en temps réel » l'état immunitaire des patients à haut risque d'infection (sujets âgés, réanimation, chirurgie lourde...).

Indicateurs

- 🕒 Mise à disposition de tests terrain rapides, sensibles, simples et à faible coût pour différencier une infection bactérienne d'autres infections directement dans des échantillons biologiques et environnementaux.

Objectif 4 - Développer des outils de détection précoce et individualisée des infections bactériennes dans les élevages afin de cibler les interventions, réduire le nombre d'animaux traités et la consommation d'antibiotiques.

Action 28 : Nous favoriserons le développement et l'implémentation de méthodes issues de l'intelligence artificielle pour la détection précoce des infections bactériennes dans les troupeaux à partir de l'analyse de signaux issus de capteurs électroniques embarqués ou de vidéos. Cette étape de détection à l'échelle individuelle est un prérequis à l'élaboration de stratégies d'interventions (diagnostiques, thérapeutiques ...) plus ciblées qui se substituent aux traitements de groupes entiers.

Indicateurs

- 🕒 Mise à disposition d'outils (algorithmes) permettant de détecter précocement les maladies et d'établir des stratégies d'interventions qui limitent l'utilisation des antibiotiques.

Objectif 5 - Développer des tests de première intention plus rapides, sensibles et moins chers « *Point of Need, Point of Care* », afin d'identifier la souche bactérienne et les potentiels mécanismes de résistance, de manière à administrer mieux et plus vite le bon traitement, et éviter la dissémination de la résistance.

Action 29 : Nous raccourcirons la durée et simplifierons au maximum le test de première intention d'identification de la résistance (du prélèvement au résultat), afin de s'affranchir des étapes de culture en développant des méthodes directement utilisables sur prélèvement biologique, à des coûts les plus faibles possibles dans un contexte « Une seule santé ».

Action 30 : Nous développerons des approches ciblées et non ciblées innovantes, performantes et complémentaires de type génotypique (séquençage de génome complet/métagénomique/métatranscriptomique, PCR) et/ou phénotypique (protéomique/métaprotéomique/métabolomique/immunologique/biochimique...) à bas coût pour des tests de confirmation, pour l'analyse de populations microbiennes dans le contexte « Une seule santé » (alimentation, environnement, clinique – conditions normales et pathologiques : microbiote, infections –, vétérinaire) ou à visée épidémiologique, et pour proposer de nouvelles cibles (biomarqueurs) pour le développement de nouveaux tests de première intention.

Action 31 : Nous augmenterons les performances des tests et leur capacité de multiplexage (détection de plusieurs types de biomarqueurs de résistance simultanément). Nous proposerons des méthodes innovantes pour différencier et quantifier les différents mécanismes de résistance aux antibiotiques d'isolats cliniques et leur éventuelle induction dans le contexte de l'hôte et de traitements thérapeutiques.

Action 32 : Nous développerons des tests de susceptibilité aux antibiotiques qui soient simples, rapides (moins de 4 heures), faible coût et si possible décentralisés.

Indicateurs

- 🕒 Mise à disposition de tests terrain rapides, sensibles, simples et à faible coût pour identifier les pathogènes en cause, les mécanismes de résistance et la susceptibilité aux antibiotiques directement dans des échantillons biologiques et environnementaux.
- 🕒 Identification et validation de nouveaux biomarqueurs d'infection et de résistances aux antibiotiques.

Objectif 6 - Développer des outils simples de décontamination et de contrôle de la décontamination de surface (surfaces inertes, outils interventionnels, mains, etc.).

Action 33 : Nous développerons de nouveaux désinfectants de surfaces en s'appuyant sur de nouvelles techniques et molécules (par exemple l'utilisation de bactériophages). En parallèle, nous encourageons la recherche sur de nouveaux désinfectants de dispositifs médicaux, telles que de nouvelles molécules détergentes-désinfectantes et de nouvelles techniques de stérilisation (à basse température). Nous encourageons le développement en techniques de quantification de la contamination bactérienne et l'identification de micro-organismes indicateurs de contamination.

Ces développements se feront en tenant compte de leur innocuité pour l'environnement et paraissent indispensables pour lutter contre les infections liées au soin dans les établissements de santé (humaine et animale).

Objectif 7 - Accélérer la R&D de nouveaux antibiotiques *via* la chimie afin de renouveler l'arsenal médicamenteux.

Action 34 : Nous faciliterons le regroupement et la mise à disposition des chimiothèques commerciales et nationales sur un seul site internet permettant leur diffusion et leur accès à des coûts modérés. Et nous solliciterons les chimistes nationaux pour qu'ils rendent accessibles leurs chimiothèques privées selon des modalités à définir (aide à la mise en plaques, aide à l'achat, négociation des tarifs...). À l'image de ce qui est proposé par l'association Vaincre la mucoviscidose qui finance l'élevage et la distribution d'un modèle animal de la mucoviscidose (lignée de souris) pour faciliter le travail des chercheurs, nous mettrons en commun sur un site dédié (dans la limite des questions de propriété intellectuelle par exemple), l'ensemble des résultats de criblages des équipes de recherche pour éviter la répétition d'expériences inutiles et permettre une analyse plus fine de l'avancement des programmes.

Action 35 : Nous encouragerons les approches multidisciplinaires, regroupant des équipes de chimie médicinale, de biologie structurale, de modélisation moléculaire et de biologistes qui sont déjà impliqués dans les phases amont de la R&D pour la découverte de nouvelles molécules et la caractérisation de leur activité antimicrobienne.

Action 36 : Nous initierons précocement des études PK-PD *in vitro* et *in vivo* sur des modèles animaux. Nous établirons une cartographie des plateformes capables de réaliser des tests d'efficacité *in vivo*, en précisant les espèces et les modèles infectieux disponibles en fonction des niveaux de protection requis, mais aussi des spécificités (par exemple, les équipements permettant des nébulisations répétées d'antibiotiques chez le rongeur) ou du matériel d'imagerie (par exemple les appareils de mesures de bioluminescence). *En lien avec l'axe 4.*

Indicateurs

- 🕒 Dépôts de brevets en lien avec la découverte de nouvelles substances à propriétés antibiotiques ou adjuvantes.
- 🕒 Obtention de molécules candidates à des essais précliniques et cliniques de phase 1.

Objectif 8 - Optimiser l'efficacité et l'efficience des antibiotiques déjà commercialisés.

Action 37 : Nous revisiterons les antibiotiques déjà commercialisés, à l'instar de la colistine, afin de tester leur intérêt potentiel vis à vis de souches résistantes, en monothérapie et surtout en combinaisons, afin d'augmenter l'efficacité, limiter la toxicité et éviter la sélection de mutants résistants.

Action 38 : Nous développerons des approches PK/PD modernes inspirées de celles utilisées dans d'autres familles thérapeutiques, pour adapter la posologie des antibiotiques à marge thérapeutique étroite (en lien avec l'axe 4).

Action 39 : Nous développerons de nouvelles méthodologies afin d'optimiser l'usage des antibiotiques en combinaisons.

Action 40 : Nous choisirons la voie d'administration la plus adaptée et adapterons la formulation et/ou nous développerons des « *prodrugs* », pour mieux cibler le foyer infectieux.

Indicateurs

- 🕒 Mise en place puis publications d'études de pharmacocinétique clinique d'antibiotiques déjà commercialisés, portant sur des indications ou des modalités d'administrations nouvelles en particulier dans le cadre de programmes hospitalier de recherche clinique (PHRC).
- 🕒 Obtention de financements et réalisations d'essais cliniques dans le contexte « *old drugs for new bugs* ».

AXE
04

**Stratégies thérapeutiques
et préventives innovantes**

Contexte

Malgré le besoin de nouveaux antimicrobiens pour un usage clinique, seulement un faible nombre d'antibiotiques a été mis sur le marché au cours des 30 dernières années et de nombreuses firmes pharmaceutiques ont quitté le domaine. Cela est lié au fait que la découverte et le développement de nouveaux agents antibactériens sont difficiles et l'introduction de telles thérapeutiques soulève potentiellement d'importants problèmes de réglementation. Actuellement, des efforts sont déployés pour explorer de nouvelles voies de lutte contre la résistance aux antimicrobiens en dehors du paradigme des antibiotiques. À titre d'exemple, l'utilisation d'anticorps monoclonaux (mAbs) comme molécules antibactériennes est envisagée mais n'a pas été évaluée de manière approfondie. Parce qu'ils ne se lient pas aux mêmes cibles bactériennes que les antibiotiques, ils pourraient compléter les antibiotiques dans la gestion des infections difficiles à traiter. D'autres molécules innovantes (peptides, bactériophages, lysines...) pourraient contribuer à surpasser les résistances actuelles aux antibiotiques en raison de mécanismes d'actions différents, et aussi offrir des opportunités thérapeutiques dans la lutte contre les infections bactériennes graves. Ceci doit aussi être contextualisé avec l'augmentation très notable de l'immunodéficience ou tout au moins de l'immuno-altération, non seulement liée à l'augmentation de l'espérance de vie mais aussi aux progrès scientifiques qui permettent à des patients, atteints autrefois de maladies réputées mortelles, de survivre. Ceci renforce la pertinence des thérapeutiques ciblant le déséquilibre des défenses de l'hôte, aussi bien sur le volet du patient (immunothérapie) que sur celui du pathogène (anti-virulence).

Un défi général dans le processus de mise au point de nouveaux médicaments est le manque de mécanismes par lesquels les chercheurs, les développeurs de médicaments et les cliniciens peuvent partager des données et des expériences du développement de candidats médicaments. Cela conduit à une duplication des efforts et finalement à des inefficacités dans le processus.

Enjeux

Tout citoyen est confronté de nombreuses fois dans sa vie à des problématiques infectieuses et a été, et sera, exposé à une thérapie antimicrobienne. Il sera donc tôt ou tard directement ou indirectement confronté aux risques de résistance au traitement. Le « sortir du tout antibiotique » est donc indéniablement un problème de santé publique et l'affaire de tous. Aussi, même si de nombreux opérateurs agissent actuellement dans le domaine de l'innovation thérapeutique en infectiologie bactérienne au niveau du territoire national, la poursuite du développement d'un tissu scientifico-économique dans ce domaine qui serait interconnecté avec les acteurs de l'investigation pré-clinique et clinique est indispensable et doit être accompagnée. Même si plusieurs SME françaises opèrent dans le domaine des anti-infectieux et que l'Europe reste très performante dans le domaine des réelles innovations

thérapeutiques en infectiologie bactérienne, il faut constater que les biotechs américaines attirent une très grande partie des budgets de recherche du domaine. Il est donc primordial d'aider les équipes françaises –et européennes– à se maintenir dans la compétition mondiale de la lutte contre l'antibiorésistance.

C'est d'ailleurs forte de ce constat que la BEAM alliance a été créée pour fédérer la dynamique au niveau européen. Même si cette création et la prise de conscience du nécessaire soutien à ces entreprises ont permis à plusieurs d'entre elles d'obtenir de réels moyens pour innover, le paysage reste hétérogène avec des innovations qui mériteraient d'être plus soutenues pour pouvoir prétendre aller jusqu'au patient.

L'accompagnement de nouvelles stratégies conduisant à de réelles innovations thérapeutiques doit pouvoir connecter en pratique des mondes relativement différents avec une approche « Une seule santé » et donc envisager dès l'origine la dimension santé humaine, santé animale et environnement.

En santé humaine, la plus grande partie de la consommation antibiotique est réalisée en médecine de ville. Aussi, l'innovation thérapeutique ne saurait être réservée à la médecine hospitalière, même si c'est là que le problème de l'antibiorésistance est le plus prégnant. Un des enjeux réside dans la capacité à embarquer les acteurs des soins primaires dans une telle dynamique.

Sur le volet animal, aborder la problématique de l'antibiorésistance dans sa dimension « Une seule santé » revient à considérer en priorité les risques pour l'Homme de l'usage des antibiotiques chez les animaux, en lien avec les interconnexions Homme-Animal-Environnement dans une dimension écologique globale, mais aussi les disparités économiques au niveau international. En raison de ce contexte, et compte-tenu des niveaux de consommations d'antibiotiques respectifs, les enjeux portent principalement sur les animaux d'élevage producteurs de denrées pour l'Homme¹, même si l'animal de compagnie ne doit pas être négligé.

Enfin, la problématique de l'antibiorésistance n'étant pas circonscrite à nos frontières, bien au contraire, il faut envisager dès l'origine des innovations la question de leur accessibilité pour les pays à faibles revenus et les populations les plus défavorisées.

¹ Composante du défi imposé à l'agriculture de demain : la globalisation des économies et des agricultures, les attentes croissantes des citoyens vis-à-vis de l'élevage, des impacts environnement et pour un moindre recours aux « intrants médicamenteux », exigent une évolution vers des systèmes d'élevage durables et soucieux du bien-être animal. La maîtrise des infections bactériennes s'inscrit dans cette d'évolution. Elle s'appuie sur des stratégies de gestion intégrée de la santé des animaux qui utilisent une palette très large d'outils, ciblant principalement la prévention des maladies, qui ne seront pas abordés dans ce document.

Priorités de recherche

Parmi les différentes innovations thérapeutiques et autres stratégies innovantes, certaines apparaissent plus à même de venir modifier les pratiques cliniques dans un avenir proche avec de véritables débouchés pour les patients, les animaux et pour lutter de manière plus générale contre l'antibiorésistance.

Médecine humaine

- **L'immunothérapie** représente indéniablement une des pistes les plus prometteuses, non seulement pour immuno-restaurer les patients afin de leur permettre de mieux se défendre contre les infections, à l'heure où de plus en plus de malades sont immuno-altérés, mais aussi pour apporter des stratégies thérapeutiques spécifiques. Dans ce domaine, les **anticorps monoclonaux** semblent proches de la mise sur le marché avec des approches à la fois préventives, curatives et protectrices. Au sein de cette aire thérapeutique, les premiers essais cliniques ont déjà été réalisés avec même des études de phase 3 en passe d'être montées pour ce qui concerne les molécules les plus prometteuses. Même si ces stratégies sont majoritairement portées par les industriels, les acteurs académiques français sont très fortement impliqués dans leur validation.
- Les **peptides antimicrobiens**, bien qu'étant étudiés depuis de nombreuses années, n'ont pour autant pas encore réussi à aller jusqu'à une utilisation clinique faute de résultats positifs lors des essais thérapeutiques en phase précoce. Pourtant, cette classe thérapeutique présente de nombreux avantages et pourrait être positionnée comme adjuvant à l'antibiothérapie plutôt qu'en substitution stricte. Ces peptides pourraient aussi être utilisés pour leurs propriétés antiseptiques et comme immuno-stimulants. En dépit des échecs de développement passés, ces composés mériteraient d'être soutenus et de nouveau testés dans des indications thérapeutiques plus ciblées. Dans ce domaine, qui reste encore en phase translationnelle, les acteurs académiques y jouent un rôle prépondérant.
- Même si la lutte contre l'antibiorésistance passe par une réduction drastique de leur utilisation, les **antibiotiques** doivent garder leur place dans notre pharmacopée et leurs conditions d'usage mériteraient d'être revisités.

Dans ce domaine une des thématiques prioritaires est aussi d'évaluer l'**impact des antibiotiques**/alternatives sur les microbiotes commensaux (et en particulier digestif) en termes d'émergence et de diffusion des résistances, à l'aide d'une méthodologie standardisée, pour permettre de classer les solutions thérapeutiques par risque décroissant.

Par ailleurs, en amont de la promotion de l'usage prudent/responsable/approprié des antibiotiques existants (ou *antibiotic stewardship*, cf. Axe 2), des recherches spécifiques devraient être conduites et soutenues afin de valider de nouveaux protocoles d'usage que ce soit en termes d'indications, de durées de traitement, ou d'**associations d'antibiotiques** dont des déclinaisons soient applicables à la fois

dans les structures de soins et la médecine de ville. Les **associations antibiotiques/non-antibiotiques**, avec des agents « adjuvants » qui optimisent l'activité antibactérienne ou ciblent les mécanismes de résistances (à l'image des inhibiteurs de beta-lactamases) semblent également prometteuses.

Les **approches PK/PD** appliquées en phase préclinique à l'analyse des données *in vitro* ou issues de modèles animaux (axe 3) permettront de définir les modalités d'administration qui seront évaluées dans un contexte clinique.

De nouveaux critères d'évaluation doivent aussi être développés pour permettre de différencier les molécules correctement et non uniquement sur base infection-durée de traitement (ex. : impact sur la virulence, interaction avec le système immunitaire, impact sur la flore...).

Une des particularités des antibiotiques par comparaison à d'autres classes thérapeutiques est d'avoir des cibles partagées par différentes espèces bactériennes, ce qui définit leur spectre d'activité. Pourtant des **molécules à spectre « très étroit »**, voire des **antibiotiques « monopathogènes »** qui commencent à être testés en phase clinique, pourraient contribuer à résoudre une partie des problématiques de résistance. Dans le chapitre antibiotique, il convient de positionner l'identification de nouvelles cibles permettant « d'attaquer » différemment les bactéries, avec de nouvelles molécules ou par repositionnement (*drug repurposing*) de médicaments actuels.

- Les **bactériophages** sont utilisés depuis plusieurs décennies dans certains pays et plus particulièrement dans les pays de l'ex Union soviétique (Ukraine, Géorgie) sans pour autant de preuves irréfutables de leur efficacité et de leur innocuité. Pourtant, cette approche qui repose sur les propriétés de certains virus pourrait venir compléter l'arsenal thérapeutique contre les bactéries et plus particulièrement dans des pathologies extrêmement difficiles à traiter, ou pour lesquelles certains patients se trouvent dans de véritables impasses thérapeutiques ou dans lesquelles les choix thérapeutiques sont limités. Les principales pathologies concernées sont les infections pulmonaires et les infections ostéo-articulaires, en administration locale. À souligner que la régulation européenne sur ce type de produit n'est pas forcément en harmonie avec celle d'autres pays développés. En France, les bactériophages sont utilisables à titre compassionnel comme préparation magistrale, sous la responsabilité d'un pharmacien, et sous la supervision de l'ANSM. Le principal frein à l'utilisation des bactériophages et à leur évaluation concerne la qualité du produit utilisé. En effet la production de bactériophages nécessite d'utiliser des bactéries en culture et la purification du produit final, c'est-à-dire l'élimination des produits bactériens et notamment des exotoxines et endotoxines, nécessite un processus spécifique. Les bactériophages non génétiquement modifiés ne semblent pas brevetables (produit naturel). Les lysines de bactériophages sont par ailleurs des protéines produites lors de la répllication des bactériophages, et elles sont des pistes thérapeutiques intéressantes, car elles ont un effet bactéricide qui leur est propre. Aussi, la recherche sur les bactériophages et les lysines de bactériophage doit être encouragée et soutenue. Par-delà l'utilisation

compassionnelle, la recherche clinique occidentale dans le domaine des bactériophages se limite actuellement à quelques essais en phase précoce portés par un nombre très faible d'industriels, la complexité et surtout les problématiques réglementaires freinant leur développement par les académiques seuls.

- Le **microbiote** qui héberge en son sein des milliards de bactéries joue un rôle central dans l'homéostasie bactérienne, la résistance/sensibilité aux maladies, et aussi dans l'interconnexion Homme-Animal-Environnement *via* son statut de principal réservoir pour la dissémination des résistances bactériennes aux antibiotiques. Les stratégies de « manipulation » du microbiote par les **probiotiques**, la **transplantation fécale** ou la **décolonisation sélective** semblent très prometteuses dans ce contexte, et un effort de recherche tout particulier doit être fait dans ce segment en ayant pleinement conscience que la complexité de ce contexte le rend probablement plus difficile d'approche que d'autres. Ceci imposera d'impliquer de très nombreuses compétences, ce d'autant plus que cette problématique probiotique/microbiote se trouve à la « conjonction » des domaines santé humaine, santé animale, environnement et alimentation. Au sein de cette vaste thématique, la problématique de l'impact des vaccinations sur le microbiote est également à considérer. Le microbiote fécal utilisé à visée curative à l'égard de maladies humaines est considéré comme médicament, conformément à l'article L. 5111-1 du Code de la Santé publique. En l'absence d'autorisation de mise sur le marché, le microbiote fécal (comme les bactériophages) peut être utilisé dans le cadre législatif et réglementaire applicable aux préparations magistrales et hospitalières (article L. 5121-1 du Code de la Santé publique). Les préparations magistrales sont préparées extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé. Elles doivent être réalisées dans le respect des Bonnes Pratiques de Préparation, qui prévoient notamment les modalités de suivi permettant d'assurer la traçabilité des médicaments, sous la responsabilité d'un pharmacien. Concernant le microbiote fécal, une coprothèque des préparations doit être réalisée, les échantillons devant être conservés durant au minimum 2 ans à -80° C. Dans le domaine du microbiote, la recherche est d'ores et déjà en phase clinique, pilotée à la fois par les industriels mais aussi des acteurs académiques français avec de nombreux projets allant du très amont et translationnel jusqu'aux phases plus tardives.
- Même si **la vaccination** ne saurait être considérée comme une véritable innovation thérapeutique et que sa généralisation à toutes les espèces de bactéries pathogènes se heurte au problème de l'identification de la cible, elle doit rester un des outils centraux de la lutte contre l'antibiorésistance. Plus que la mise au point de nouveaux vaccins qui est extrêmement complexe et reste le plus souvent l'apanage des grands groupes industriels, il convient de s'intéresser plus spécifiquement à l'influence de la vaccination antivirale sur les consommations antibiotiques et donc indirectement sur l'antibiorésistance.
- Aux côtés de certaines molécules/stratégies innovantes proches d'un applicatif clinique, d'autres **approches plus expérimentales** avec un potentiel de réponse

à diverses parties du cycle infectieux (prévention, traitement, protection) mais aussi plus à distance d'une utilisation clinique méritent d'être accompagnées. À ce titre, les huiles essentielles présentent pour certaines d'entre elles des propriétés anti-infectieuses tout à fait intéressantes.

D'autres molécules ciblant les facteurs de virulence, le *quorum sensing* ou les bio-films doivent être plus développées et testées pour juger de leur intérêt clinique. Il en est de même pour les bactéries prédatrices (*Bdellovibrio bacteriovorus*). Enfin, d'autres produits naturels comme le miel et la propolis sont dotés de propriétés anti-infectieuses qui pourraient être plus explorées dans des situations cliniques précises.

Médecine vétérinaire

Au-delà de la similitude des mécanismes généraux d'infectiologie bactérienne chez l'Homme et l'animal, les caractéristiques spécifiques au secteur animal doivent être prises en compte pour tenter d'identifier les stratégies d'innovation les plus prometteuses. Par exemple :

- Au niveau du marché de la santé animale, avec un chiffre d'affaires très inférieur à celui de la santé humaine, l'absence d'assurance maladie, la très forte segmentation du marché par espèce animale ou filière de production.
- Les impacts négatifs des traitements sur les microbiotes commensaux, en particulier le microbiote digestif « plaque tournante » des risques pour l'Homme (sélection, amplification et dissémination des résistances), pèsent plus lourd dans la balance « bénéfices sur risques » de l'antibiothérapie animale. Quand pertinent, les impacts sur le microbiote environnemental sera considéré.
- Les réglementations spécifiques aux médicaments destinés aux animaux producteurs de denrées pour l'Homme, relatives à la sécurité du consommateur (dossier « résidus ») et à l'impact sur l'environnement (dossier « écotoxicologie »).

Les stratégies sur le volet préventif chez l'animal

- **Vaccination/Immunothérapie/Anti-virulence**

Dans le domaine de la **vaccination**, la recherche/développement portée par les grands groupes industriels est dynamique, au moins pour les marchés rentables tels que les carnivores domestiques et les grandes filières des animaux de production : bovins, porc, volailles². La recherche dans le domaine de l'immuno-stimulation est prometteuse (voir le volet curatif). Sur le volet strictement préventif des approches vaccinales, elle pourra déboucher sur la mise au point de nouveaux adjuvants immunologiques.

- **Probiotiques et manipulations du microbiote/transplantation fécale**

Les différentes stratégies ciblant le microbiote des animaux, en lien avec ses différents rôles dans : (i) la résistance/résilience des animaux face aux maladies, avec le développement de probiotiques ou de certaines huiles essentielles, (ii) le portage et la dissémination

² Ici apparaît la problématique des espèces/indications dites « mineures », pour lesquelles on constate une absence d'investissement des industriels à cause de la faible rentabilité du marché. Le développement des auto-vaccins pallie le manque de vaccins dans certaines filières.

des résistances bactériennes aux antibiotiques, par la transplantation fécale, ou la décolonisation sélective ciblant certains pathogènes zoonotiques (portage sain de *Salmonella*, *Campylobacter*...).

Parallèlement, des interventions sur le microbiote sont envisagées en « adjuvant » d'une antibiothérapie en vue de prévenir « en temps réel » son impact négatif sur le microbiote (sélection, amplification et dissémination des résistances)³ : des stratégies qui ciblent les bactéries du microbiote, comme une décolonisation sélective au moyen de bactériophages, ou des stratégies qui ciblent les antibiotiques, par destruction ou capture.

La protection du microbiote peut également être envisagée grâce au développement d'antibiotiques « éco-compatibles » dont les propriétés pharmacocinétiques et physico-chimiques préviendraient leur diffusion dans les segments distaux du tube digestif et assureraient ainsi la préservation des écosystèmes bactériens non cibles (microbiotes et environnement).

Le développement de ces stratégies se heurte ici particulièrement à la problématique de leur coût et plus généralement de leur acceptabilité, car elles ne sont pas associées à un bénéfice immédiat pour l'animal et visible par l'éleveur.

Les stratégies sur le volet curatif chez l'animal

Sur le volet curatif, il est nécessaire de distinguer le domaine des « solutions thérapeutiques », où l'on retrouve les priorités de recherche proposées pour l'Homme, et celui des « stratégies d'intervention en élevage », spécifique du secteur animal.

- **Domaine des solutions thérapeutiques**

La recherche dans le domaine de l'immuno-stimulation est prometteuse, comme en témoigne la récente mise sur le marché d'un agoniste PRR (*Pathogen Recognition Receptor*) chez les bovins.

Les recherches centrées sur les antibiotiques doivent être soutenues, avec l'objectif d'une optimisation des usages qui conduise à une réduction significative des quantités utilisées. Cela passe par : (i) revisiter et optimiser les conditions d'utilisation de l'arsenal thérapeutique actuel (doses et rythmes d'administration, durées des traitements), (ii) explorer des solutions innovantes en termes d'associations d'antibiotiques ou d'associations antibiotiques/non-antibiotiques, avec des agents « adjuvants » qui optimisent l'activité antibactérienne. À l'identique de la médecine humaine, les approches PK/PD appliquées à la modélisation de données cliniques et précliniques, issues par exemple de modèles *in vitro* innovants, fournissent le cadre de travail pertinent pour l'évaluation et l'optimisation des solutions testées.

Les bactériophages constituent également une piste de recherche qui mérite d'être explorée dans des applications vétérinaires. Compte-tenu de ses particularités et du contexte réglementaire du médicament vétérinaire, cette approche pourrait apporter des solutions pour certaines pathologies, soit seule soit plus vraisemblablement en complément/adjuvant d'une antibiothérapie.

³ En se limitant aux interventions sur l'animal : les interventions sur l'environnement immédiat de l'animal (gestion des litières et effluents) sont plutôt en connexion avec le champ de l'axe 1.

Les recherches sur des molécules non-antibiotiques mais ciblant des facteurs associés à la pathogénicité et/ou la moindre sensibilité aux traitements antibiotiques sont également pertinentes. Il s'agit d'approches distinctes, ciblant les facteurs de virulence, le *quorum sensing* ou les biofilms.

Domaine des stratégies interventions en élevage

La recherche dans ce domaine a pour objectif de réduire les quantités d'antibiotiques utilisées pour le traitement des infections bactériennes en élevage. Elle s'appuie sur le développement d'outils technologiques et méthodologiques de détection précoce et individualisée des infections bactériennes dans les élevages. L'implémentation de ces outils permettra de développer des stratégies d'interventions thérapeutiques plus ciblées et plus efficaces qui se substituent aux traitements de groupes entiers.

Ces stratégies peuvent avoir un lien fort avec l'Axe 3 (détection/diagnostic/individualisation), en particulier *via* le développement d'outils de diagnostic rapide et sur le lieu d'intervention (*point-of-need*).

Ce champ d'innovations multidisciplinaire fait appel aux spécialistes de l'électronique (capteurs, systèmes embarqués, puces RFID), de l'analyse d'images (vidéo), et de l'intelligence artificielle en mobilisant des compétences de mathématiques/statistiques appliquées à l'apprentissage automatique (*machine learning*).

Objectifs et plan d'actions

Ambition : « Mettre sur le marché/à disposition des prescripteurs des stratégies préventives et curatives innovantes qui diminuent la prévalence des résistances bactériennes (flores pathogènes et microbiotes commensaux) »

Objectif 1 - Mettre au point une méthodologie standardisée pour évaluer, au cours du développement des stratégies curatives et préventives innovantes destinées à l'Homme ou aux animaux, leur impact sur l'émergence et la diffusion des résistances bactériennes qui prenne en compte à la fois les bactéries pathogènes et les microbiotes commensaux.

Action 41 : Nous créerons des groupes d'experts chargés de définir des critères de jugement fiables pour évaluer lors des essais cliniques l'impact des interventions thérapeutiques sur l'émergence des résistances bactériennes chez les bactéries pathogènes et au sein des microbiotes commensaux (ainsi qu'environnementaux quand la question est pertinente).

Action 42 : Nous accompagnerons le développement d'un réseau professionnalisé de recherche clinique national opérant dans le domaine de l'infectiologie bactérienne, intégrant l'ensemble de ses sensibilités, afin de répondre aux exigences de participation aux

essais cliniques qui évaluent des nouvelles molécules anti-infectieuses bactériennes.

Action 43 : Nous favoriserons le rapprochement entre les acteurs de la recherche (en particulier clinique) et les agences réglementaires au niveau national et européen pour réfléchir à des méthodologies et des critères spécifiques pour les essais visant à évaluer des stratégies alternatives aux antibiotiques et plus généralement qui visent à diminuer l'antibiorésistance.

Indicateurs

- 🕒 Création d'une méthodologie spécifique ANSM (ex. : *fast-track designation* ou *break-through*) pour la recherche clinique dans le domaine de l'infectiologie bactérienne.
- 🕒 Existence d'un réseau de recherche clinique français opérant dans le domaine de l'infectiologie bactérienne.

Objectif 2 - Développer et mettre sur le marché des stratégies curatives et préventives innovantes qui augmentent les défenses de l'hôte et favorisent leur action.

Action 44 : Nous favoriserons le rapprochement des communautés de l'infectiologie et de l'immunologie et encouragerons la réalisation de travaux de recherche en commun et ciblés sur l'interaction immunité/résistance par le lancement d'appels d'offres spécifiques.

Action 45 : Nous développerons des stratégies thérapeutiques d'immuno-restauration par la mise au point de nouvelles molécules permettant un retour à l'homéostasie immunologique en contexte d'agression (chimiothérapie, état de choc, polytraumatisme...). Pour les animaux d'élevage, des épisodes de stress se traduisent par des altérations de l'efficacité des réponses immunitaires, pour lesquels le développement d'immunostimulants représente une piste de recherche prometteuse. Cette stratégie pourrait également s'appliquer aux carnivores domestiques à l'instar des indications décrites pour la médecine humaine, sur des animaux infectés chroniques ou immuno-déficients et à haut risque d'infection bactérienne.

Action 46 : Nous encouragerons le développement de nouvelles stratégies vaccinales antibactériennes et antivirales qui permettront de réduire l'utilisation des antibiotiques, en particulier mais non uniquement lors des épisodes infectieux hivernaux.

La vaccination occupe une place prépondérante parmi les stratégies préventives en médecine vétérinaire et en particulier pour les animaux vivant en collectivité où le polymicrobisme est permanent. De nouveaux vaccins devront être capables d'induire une réponse immunitaire forte dans un contexte d'animaux déjà infectés. Le développement de nouveaux adjuvants est une étape incontournable à l'obtention de vaccins plus performants.

Action 47 : Nous encouragerons la démonstration de l'efficacité de stratégies thérapeutiques non vaccinales se positionnant comme alternatives à l'usage prophylactique des antibiotiques en élevage. Les stratégies ciblant le microbiote des animaux en lien avec son(s) rôle(s) dans la résistance/résilience des animaux face aux maladies, comme les probiotiques ou certaines huiles essentielles, devront être évaluées selon des méthodologies validées.

Indicateurs

- 🕒 Mise sur le marché d'outils de type *Point-Of-Care* pour immuno-évaluation avant traitement antibiotique.
- 🕒 Suivi des consommations antibiotiques en médecine de ville en parallèle des épisodes viraux hivernaux.

Objectif 3 - Développer et mettre sur le marché des stratégies curatives et préventives innovantes, qui ciblent les bactéries.

Action 48 : Nous accompagnerons le développement d'anticorps monoclonaux ciblant les bactéries à fort potentiel de résistance (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Acinetobacter baumannii*) pour des applications préventives et curatives chez l'Homme dans des indications où les besoins thérapeutiques ne sont pas couverts. L'exploration des anticorps monoclonaux chez l'animal sera encouragée, en ciblant les carnivores domestiques compte-tenu du contexte de marché.

Action 49 : Nous favoriserons l'émergence de projets de recherches visant à développer des stratégies curatives et préventives innovantes ciblant les facteurs de virulence et notamment les toxines bactériennes.

Action 50 : Nous encouragerons le développement chez l'Homme et l'animal d'associations de thérapeutiques antibactériennes, incluant les antibiotiques (AB) et des solutions non antibiotiques (non-AB) du type bactériophages, peptides antimicrobiens, agents physiques ... (liste non exhaustive). Ces solutions (AB-AB, AB/non-AB, non-AB) devront être évaluées sur leur efficacité, leur capacité à réduire la consommation des antibiotiques concernés, et *in fine* l'émergence des résistances bactériennes. Des actions de concertation avec les agences réglementaires concernées devront être engagées pour accélérer la mise à disposition des stratégies les plus performantes dans des situations critiques spécifiques (ATU...).

Action 51 : Nous encouragerons les travaux de recherche visant spécifiquement à réduire les durées des traitements antibiotiques et à réduire leur spectre dans des situations cliniques bien définies.

Indicateurs

- 🕒 Évolution du nombre de candidats médicaments dans de nouvelles classes thérapeutiques et ciblant la bactérie.
- 🕒 Nombre de projets soumis en réponse à des appels à projets émis dans le cadre de PHRC dans le domaine de l'infectiologie.

Objectif 4 : Développer des solutions innovantes ciblant le réservoir de gènes de résistance que constitue le microbiote digestif en vue de prévenir ou corriger la sélection/amplification des résistances bactériennes exercée par les traitements antibiotiques.

Action 52 : Nous évaluerons le co-bénéfice de l'auto-transplantation fécale dans des situations à haut risque dysbiotique (chimiothérapie, nutrition parentérale prolongée, choc septique...) en encourageant les travaux de recherche et les essais thérapeutiques dans ce domaine. Ce co-bénéfice de l'auto-transplantation fécale s'exerce dans la restauration du microbiote sur deux « fonctions »: 1) le microbiote « facteur de santé », 2) le microbiote « réservoir de résistances ».

Action 53 : Nous favoriserons les innovations thérapeutiques non microbiennes positionnées comme « adjuvants » d'une antibiothérapie en vue de prévenir « en temps réel » les processus de sélection/amplification des résistances, ces stratégies pouvant cibler les bactéries du microbiote (ex. : décolonisation sélective au moyen de bactériophages...) ou les antibiotiques (ex. : destruction, capture). Chez les animaux, le développement d'antibiotiques « éco-compatibles », dont les propriétés pharmacocinétiques préviennent leur diffusion dans les segments distaux du tube digestif, s'inscrit dans cette approche. Chez les animaux d'élevage spécifiquement, les mêmes stratégies (transplantation fécale, décolonisation sélective...) peuvent cibler le portage sain de pathogènes zoonotiques (*Salmonella*, *Campylobacter*...).

Indicateurs

- 🕒 Développement des programmes de transplantation de microbiote en santé animale et humaine.

Mise en place opérationnelle du plan d'actions

Gouvernance

La gouvernance du PPR Antibiorésistance s'articulera autour de trois grandes instances dont les missions et rôles sont définis ci-dessous :

Le **Comité de tutelles**, présidé par le président-directeur général de l'Inserm, réunira les grands acteurs et partenaires institutionnels concernés du domaine, incluant le CNRS, l'Institut Pasteur, l'IRD, l'Inra, le CEA, l'Anses, l'Université de Paris, l'Université Lyon 1, le MNHN, les alliances, et se réunira au moins une fois par an, et plus fréquemment dans la phase de mise en place. Ce comité rendra compte de l'avancée du PPR au Comité de pilotage (COFIL) PPR/PIA composé de représentants des ministères de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI), des Solidarités et de la Santé, de l'Agriculture et de l'Alimentation, de la Transition écologique et solidaire, de l'Europe et des Affaires étrangères et autres ministères concernés, du Secrétariat général pour l'investissement (SGPI), et de l'Agence nationale de la recherche (ANR). Ce comité assurera aussi le lien avec le comité permanent restreint interministériel Antibiorésistance, coordonné par le ministère des Solidarités et de la Santé. Comme pour les autres PPR, le rôle de ce COFIL est de donner les grandes lignes de stratégies et de décider des allocations de moyens alloués en regard des propositions émises par le Comité scientifique et validées par le Comité de tutelles. La composition du Comité de tutelles pourra évoluer en fonction des besoins du programme.

Le **Comité scientifique (CS)**, sera mis en place par l'Inserm dès le démarrage de la phase opérationnelle du PPR. Il sera présidé par un scientifique reconnu du domaine et comprendra, entre autres, des experts scientifiques académiques. Ce comité assurera une coordination effective avec les ministères concernés, les institut et universités françaises et les initiatives internationales dédiées à la recherche contre l'antibiorésistance. Au moins un tiers des membres du CS seront des experts travaillant dans d'autres pays. Le CS, garant de l'ambition et de l'effet levier du PPR, aura pour missions principales :

- d'identifier et de définir des priorités de recherche scientifiques dans une approche « Une seule santé » et d'élaborer la programmation scientifique ;
- de proposer des instruments de financements (AAP, AMI, équipements et financements « d'urgence »...) ;
- d'organiser l'animation scientifique, en collaboration avec l'Agence nationale de la recherche (ANR), incluant réflexions prospectives et assurer la communication ;
- d'accompagner sur le plan scientifique et prospective les consortiums.

En fonction des actions à mettre en place le CS consultera les deux instances suivantes :

- un forum d'acteurs concernés incluant les industriels, les assurances, les associations de patients et environnementales, l'OMS, l'OIIE, l'ECDC, EU-JAMRAI, etc. Un travail de réflexion sera initié avec les acteurs de ce forum pour faire émerger un forum de co-financeurs de manière à saisir : 1) les opportunités de collaborations entre chercheurs/acteurs du secteur privé et académique, 2) d'investissements du secteur privé pour inciter un soutien à la valorisation et la mise sur le marché des produits innovants développés par le PPR, et 3) renforcer la présence des équipes académiques françaises dans les appels à projets de programme européens IMI ;

- des instances proposant des programmes financés sur l'antibiorésistance (ANR, ANRS, PHRC, PREPS, Bpifrance, ARIIS, JPI-AMR, etc.).

L'ANR mettra en œuvre les programmes de recherche identifiés par le CS et validés par le COPIL. Pour cette fonction, l'agence est chargée, soit de mettre en place le financement des actions qui ne feront pas l'objet d'un appel à projets, soit de mettre en place des appels à projets pour les actions qui le nécessitent : 1) lancement du ou des AMI 2) sélection des projets, 3) contractualisation et financement des projets, reporting des projets et de la bonne utilisation des financements.

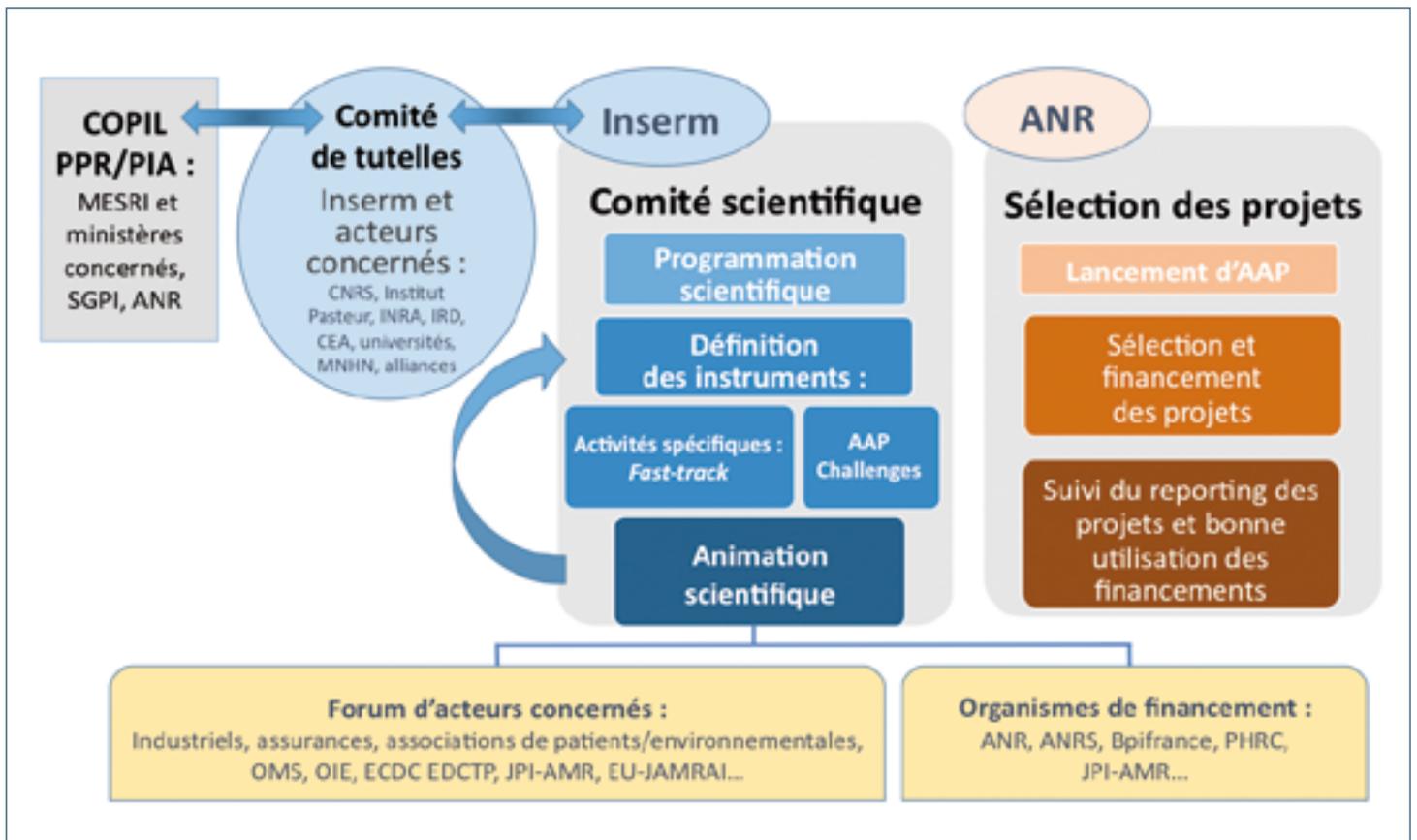


Figure 9 - Schéma de gouvernance du PPR Antibiorésistance

Gestion des liens d'intérêts

Un document type, préparé par l'Inserm et validé par le Comité de pilotage, sera distribué à l'ensemble des personnes qui participeront aux différentes activités du PPR Antibiorésistance. L'Inserm sera en charge de recueillir les déclarations de liens d'intérêts, de les analyser, et l'ensemble sera validé par le Comité des tutelles. Dès que des liens d'intérêts seront validés, les scientifiques seront exclus des discussions sur l'élaboration des appels à manifestation d'intérêts en cours et des activités du PPR en lien avec les déclarations.

Bibliographie

1. O'Neill J. *Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations* [Internet]. 2016. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final paper_with cover.pdf
2. Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, *et al.* *Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis.* *Lancet Infect Dis.* United States; 2019 Jan;19(1):56–66.
3. Schmieder R, Edwards R. *Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches.* *Future Microbiol.* England; 2012 Jan;7(1):73–89.
4. von Wintersdorff CJH, Penders J, van Niekerk JM, Mills ND, Majumder S, van Alphen LB, *et al.* *Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer.* *Front Microbiol.* Switzerland; 2016;7:173.
5. Unemo M, Nicholas RA. *Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhoea.* *Future Microbiol.* England; 2012 Dec;7(12):1401–22.
6. World Health Organization. *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics* [Internet]. Geneva; 2017. Available from: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Antibiotic resistance threats in the United States* [Internet]. Atlanta; 2013. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
8. World Health Organization. *Antibacterial Agents in Clinical Development* [Internet]. Geneva; 2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258965/WHO-EMP-IAU-2017.11-eng.pdf;jsessionid=8D9E2EB6671CAC2572186072461930A0?sequence=1>
9. World Health Organization. *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report - Early implementation 2017-2018* [Internet]. 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279656/9789241515061-eng.pdf?ua=1>
10. Collignon P, Beggs JJ, Walsh TR, Gandra S, Laxminarayan R. *Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis.* *Lancet Planet Heal.* Netherlands; 2018 Sep;2(9):e398–405.
11. World Health Organization. *Plan d'action mondiale pour combattre la résistance aux antimicrobiens* [Internet]. 2015. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249548/9789242509762-fre.pdf;jsessionid=07A1C49B825FB4CD1AFCD1510CBEE0DA?sequence=1>
12. JPI AMR - Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance. *Strategic Research Agenda* [Internet]. 2014. Available from: <https://www.jpamr.eu/activities/strategicresearchagenda/>
13. EU-JAMRAI (European Union Joint Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections) [Internet]. Available from: <https://eu-jamrai.eu>
14. Touat M, Opatowski M, Brun-Buisson C, Cosker K, Guillemot D, Salomon J, *et al.* *A Payer Perspective of the Hospital Inpatient Additional Care Costs of Antimicrobial Resistance in France: A Matched Case-Control Study.* *Appl Health Econ Health Policy.* New Zealand; 2018 Dec.
15. Cour des comptes. *Rapport public annuel 2019 : la politique de prévention des infections associées aux soins* [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-02/04-politique-prevention-infections-associees-soins-Tome-1.pdf>

16. Leem. *Synthèse de la 9^e enquête « Attractivité de la France pour la recherche clinique »* [Internet]. 2018. Available from: https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/Synthétique2018_Attractivité-France-Recherche-Clinique.pdf
17. *Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé !* [Internet]. 2018. Available from: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e25454dce9ff7e-20d7560e7d271dd219.pdf
18. Rapport Carlet. « *Tous ensemble, sauvons les antibiotiques* » [Internet]. 2015. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf
19. Comité interministériel pour la santé. *Feuille de route : Maitriser la résistance bactérienne aux antibiotiques* [Internet]. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf
20. Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. *Lancement d'un programme prioritaire de recherche de 40 millions d'euros pour lutter contre la résistance aux antibiotiques* [Internet]. Available from: <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid136085/lancement-d-un-programme-prioritaire-de-recherche-de-40-millions-d-euros-pour-lutter-contre-la-resistance-aux-antibiotiques.html>

Annexes

Scientifiques ayant contribué à l'élaboration de la proposition du Programme prioritaire de recherche Antibiorésistance

Membres du comité scientifique pour l'élaboration du PPR :

Coordinatrice : Jouvin-Marche Evelyne (Inserm)

Chargée de mission : Carrara Guia (Inserm)

Membres du bureau :

Ploy Marie-Cécile (HU, Université de Limoges), **Madec Jean-Yves** (Anses), **Andremont Antoine** (MESRI), **Vanhems Philippe** (PU-PH, Université Claude-Bernard-Lyon 1), **Yazdanpanah Yazdan** (PU-PH, Inserm, Université Paris Diderot)

Coordinateurs des axes de travail :

Axe 1 : **Ploy Marie-Cécile** (HU, Université de Limoges),

Glaser Philippe (Institut Pasteur)

Axe 2 : **Arquembourg Jocelyne** (PU, Université Sorbonne Nouvelle-Paris 3), **Vanhems Philippe** (PU-PH, Université Claude-Bernard-Lyon 1)

Axe 3 : **Simon Stéphanie** (CEA), **Couet William** (PU, Université de Poitiers), **Rey Grégoire** (Inserm)

Axe 4 : **Bousquet-Mélou Alain** (professeur à l'École vétérinaire de Toulouse), **François Bruno** (HU, Centre hospitalier universitaire de Limoges)

Experts scientifiques :

Adjadj Elisabeth (Bibliométrie, Inserm), **Coignard Bruno** (Santé publique France), **Fontanet Arnaud** (Institut Pasteur), **Guillemot Didier** (Institut Pasteur, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines), **Lucas Bruno** (CNRS), **Madec Jean-Yves** (Anses), **Mazel Didier** (Institut Pasteur), **Morand Serge** (CNRS, Cirad), **Naas Thierry** (MCU-PH, Université de Bicêtre), **Opatowski Lulla** (Institut Pasteur), **Petit Fabienne** (CNRS), **Pulcini Céline** (PU-PH, Université de Lorraine et CHRU de Nancy), **Simonet Pascal** (CNRS), **Thiessard Frantz** (MCU-PH, Bordeaux), **Vittecoq Marion** (CR, Institut de recherche pour la conservation des zones humides méditerranéennes, AllEnvi)

Représentants des ministères :

Andremont Antoine (ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation), **Brun-Buisson Christian** (ministère des Solidarités et de la Santé), **Couderc-Obert Céline** (ministère de la Transition écologique et solidaire, direction de la recherche et de l'innovation, commissariat général au développement durable), **Danan Corinne** (ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation)

Scientifiques consultés :

Armengaud Jean (service de pharmacologie et immunoanalyse, CEA), **Arthur Michel** (Inserm), **Bolla Jean-Michel** (Inserm), **Brunel Jean-Michel** (Aix-Marseille Université, CNRS), **Bulet Philippe** (Biopark d'Archamps, CNRS), **Cattoir Vincent** (Université de Rennes 1, Inserm), **Combes Sylvie** (Toulouse, Inra), **Deprez Benoît** (Institut Pasteur de Lille, Inserm), **Doublet Benoît** (Université Tours, Inra), **Fenaille François** (Service de Pharmacologie et Immunoanalyse, CEA), **Ferry Tristan** (Hospices Civils de Lyon), **Florentin Arnaud** (Département d'Hygiène, des Risques Environnementaux et Associés aux Soins, Université de Lorraine), **Fortané Nicolas** (Institut de Recherche interdisciplinaire en sciences sociales, Université Paris Dauphine, Inra), **Grandbastien Bruno** (Service de Médecine Préventive Hospitalière, Lausanne), **Harpet Claire** (Université Jean Moulin Lyon 3), **Junot Christophe** (Service de Pharmacologie et Immunoanalyse, CEA), **Lepelletier Didier** (Université de Nantes, Haut Conseil de la santé publique au ministère de la Santé), **Lethimonnier Franck** (Institut thématique Technologies pour la santé - Inserm), **Lucet Jean-Christophe** (Faculté de Médecine de Paris Diderot ; Service d'hygiène, Hôpital Bichat Claude Bernard, Inserm), **Merle Véronique** (CHU Rouen, Inserm), **Pagès Jean-Marie** (Aix-Marseille Université, Inserm, IRBA), **Petit Marie-Agnès** (Institut Micalis, Université Paris-Saclay, Inra), **Ruppé Etienne** (Université Paris Diderot, Inserm), **Tewes Frédéric** (Université de Poitiers, Pôle Biologie Santé, Inserm), **Volland Hervé** (Service de Pharmacologie et Immunoanalyse, CEA), **Willand Nicolas** (Faculté de Pharmacie de Lille), **Zahar Jean-Ralph** (Université Paris 13), **Zemb Olivier** (Université de Toulouse, Inra).

Synthèse des financements de recherche sur l'antibiorésistance au niveau national et européen

Au niveau national

Appels à projets et financement par l'ANR

Entre 2014 et 2017 l'ANR a soutenu 65 projets pour un budget total de 23,5 M€ dans le cadre d'Appel à projets génériques regroupant Projets de recherche collaborative, Projets de recherche collaborative-entreprise et jeunes chercheuses/jeunes chercheurs, (Figure 10) en lien avec l'antibiorésistance. Les disciplines financées sont : bactériologie (52 projets), infectiologie et bactérie (12 projets), et 1 projet en lien avec l'immunologie. Plus précisément, 23 projets sont focalisés sur de l'innovation thérapeutique, 14 dédiés à la recherche de nouvelles cibles, 15 avaient pour objectif l'étude des mécanismes de résistance et de virulence, 8 étaient axés sur la transmission et les 4 projets restant regroupent des projets sur le diagnostic, la prévention et la surveillance publique. La majorité des projets dépendent d'un grand domaine disciplinaire (sciences de la vie) à l'exception des projets sur la transmission, qui sélectionnés principalement par l'axe Santé et environnement (domaines transverses), soulignent une collaboration entre disciplines différentes.

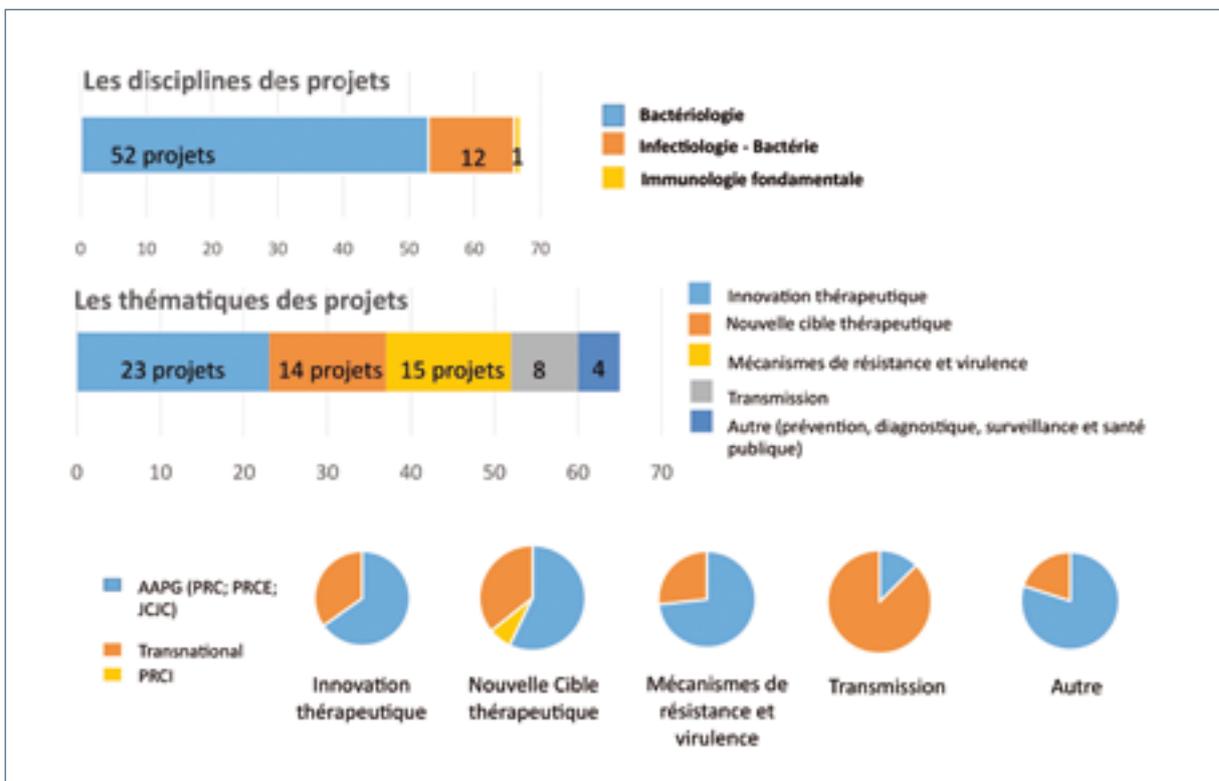


Figure 10 - Projets soutenus par l'ANR entre 2014-2017.

En 2018, 15 projets ont été financés dans le cadre de l'Appel à projet générique pour un budget s'élevant à 6,37 M€ via 7 axes scientifiques différents. De plus, un projet de laboratoire commun de recherche pour l'évaluation du potentiel des algues en santé infectieuse chez l'animal de rente a été financé en 2018.

Pour l'année 2019, l'antibiorésistance a été annoncée comme une priorité nationale avec un budget supplémentaire de 3 M€ sur l'appel à projet générique. Cette annonce a conduit à un effet levier important puisque 33 projets sont financés en 2019 pour un budget de 14,42 M€.

Ces projets s'inscrivent dans 8 axes scientifiques, y compris l'axe « nanomatériaux » ce qui illustre la pluridisciplinarité du domaine Antibiorésistance et la diversité des projets financés.

Ces axes sont les suivants (les plus fréquents sont indiqués en gras) :

- Nanomatériaux et nanotechnologies pour les produits du futur
- **Caractérisation des structures et relation structure-fonction des macromolécules biologiques**
- **Biochimie du vivant**
- **Génétique, génomique et ARN**
- Biologie cellulaire, biologie du développement et évolution
- **Immunologie, infectiologie et inflammation**
- **Innovation biomédicale**
- Technologies pour la santé
- Santé-environnement : environnement, agents pathogènes et maladies infectieuses émergentes et réémergentes, adaptation et résistances.

Le bilan sur ces 6 années met en relief la pluridisciplinarité de l'antibiorésistance via la diversité des thématiques soutenue incluant un soutien financier supérieur à 44,3 M€. Ainsi, la création d'un axe spécifique Antibiorésistance au sein de l'appel à projet générique ne paraît pas appropriée pour assurer une évaluation de qualité à l'ensemble des projets. Il en résulte un manque de visibilité de l'antibiorésistance auquel le PPR Antibiorésistance devrait remédier. Ce bilan révèle qu'un soutien important aux projets à l'interface de champs disciplinaires différents est nécessaire et que plusieurs actions proposées dans le cadre du PPR Antibiorésistance, n'ont été que peu ou pas soutenues. Par ailleurs, les projets en recherche clinique, en particulier des cohortes, ont été peu ou pas soutenus compte tenu en parti des formats des appels d'offres de l'ANR. Le faible nombre de projet en sciences sociales est constaté même si le format des appels d'offre ANR permet la soumission de ce type de projet.

Financement par le PIA et les ministères

Aux financements de l'ANR, il convient d'ajouter les financements attribués par le Programme des investissements d'avenir (PIA). Il n'y a pas de **Laboratoire d'excellence (Labex) dédié entièrement à l'antibiorésistance**. Cependant, certains Labex ont défini des priorités qui ont des liens plus ou moins étroits avec celles du PPR comme par exemple les Labex IBEID, Ecofect, Gral. À ce dispositif s'ajoute celui de l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée Infection qui est un centre de recherche, de soin, de formation et de valorisation. Cet IHU dispose de laboratoires de diagnostic et de recherche et d'un service d'hospitalisation de patients hautement contagieux (<https://www.mediterranee-infection.com>). L'Institut de recherche technologique (IRT) Bioaster, dédié à l'innovation technologique en microbiologie, qui a pour ambition de densifier le tissu de PME et faire émerger des ETI sur les filières de demain, s'est doté d'un programme antimicrobien dont les objectifs sont, d'une part, de découvrir des traitements contre les agents hautement pathogènes et d'éviter que les bactéries résistantes ne se répandent et, d'autre part, de développer des molécules innovantes et de repositionner des médicaments pour combattre ces menaces. Actuellement, deux projets collaboratifs sont en cours de développement : Realism pour *REAnimation Low Immune Status Markers* et DACCAR dédié au « *treatment to destroy antibiotics in the colon to combat antibiotic resistance* » (voir information complémentaires sur : <https://www.bioaster.org>).

Enfin, dans le cadre du Grand Plan d'Investissement (2017-2018), 1 projet issu d'une entreprise visant à développer des bactériophages est soutenu par Bpifrance.

Également est à inclure, dans le cadre de financement de l'État, la contribution du Réseau de thématique de recherche avancée (RTRA) Finovi, dédié à l'Innovation en infectiologie, créé en 2007 et devenu Fondation Finovi depuis 2014. Au cours des 5 dernières années, Finovi a soutenu l'installation de jeunes équipes de recherche et financé des projets collaboratifs interdisciplinaires sur l'antibiorésistance pour un budget de 1,7 M€ (chiffre donné par la Fondation Finovi : www.finovi.eu).

Au niveau des ministères, le ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation soutient l'antibiorésistance *via* les plans Ecoantibio 1 (2012-2016, budget accordé 7 M€) qui visait à réduire l'utilisation des antibiotiques vétérinaires) puis Écoantibio 2 (2017-2021) qui a pour ambition de maintenir dans la durée la tendance à la baisse de l'exposition des animaux aux antibiotiques. Ce second plan est articulé autour de 4 axes principaux (voir : Plan Écoantibio 2 pour la période 2017-2021). À ces deux plans, s'ajoute le financement lié au PNDAR (<https://agriculture.gouv.fr/developpement-agricole-et-rural-appels-projets>) avec 1,5 M€ consacré à des projets de recherche et d'innovation dans le secteur agricole.

Pour assurer la mise en place du versant recherche de l'action coordonnée du plan AMR (mesure 7), le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, a attribué en 2018 une subvention budgétaire de 2,5 M€ à l'Inserm. À noter que le ministère de la Transition écologique et solidaire, auquel est confié le plan Biodiversité, a également inclus dans ses priorités un soutien à l'antibiorésistance *via* l'action 28 découpée en deux actions principales : l'une concerne l'imprégnation des milieux naturels en antibiotiques vétérinaires et humains et microorganismes résistants, et l'autre est dédiée aux liens entre fonctionnement des écosystèmes et développement des mécanismes de résistance. Aujourd'hui, le montant des financements pour l'action 28 n'est pas connu.

Financements par les grands organismes nationaux

Les organismes de recherche nationaux *via* le soutien à leurs équipes de recherche soutiennent ce champ disciplinaire. À titre d'exemple, pour l'année 2016, l'Inserm a estimé que son soutien est de l'ordre de 2,3 M€ (chiffre donné par l'Institut). Sur des fonds confiés à l'Anses par le ministère de l'Environnement, l'agence a lancé le 21 octobre 2016, un appel à projets de recherche sur le thème « antibiorésistance et environnement » dont l'objectif est de conduire les communautés scientifiques à produire des données utiles aux différentes phases de l'analyse du risque sanitaire et, ainsi, à rapprocher recherche et expertise scientifique. Plus spécifiquement, l'appel à projets était dédié au développement de recherches pour mieux comprendre le risque d'apparition et de diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques dans et *via* les milieux (voir : Le texte de l'Appel à projets de recherche « Antibiorésistance et environnement 2017 »). Par ailleurs, l'action thématique « Microbiologie environnementale » de l'Initiative Structurante EC2CO coordonné par le CNRS a financé en 2017 un projet « Identification et co-localisation antibiotiques et bactéries biodégradantes dans les sols ». En 2019, le EC2CO a lancé aussi un APP sur « Fonctionnement des écosystèmes microbiens, cycles biogéochimiques » auquel pourrait répondre des équipes travaillant sur l'impact des polluants émergents dont les antibiotiques.

Chaque année, les appels d'offres organisés par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) au sein du ministère des Solidarités et de la Santé financent des projets en lien avec l'antibiorésistance (i.e. des PHRC et des PREPS). Ces projets doivent avoir pour promoteur des Centres hospitaliers universitaires (CHU) et traiter des questions qui ciblent des patients hospitalisés même si une ouverture vers des patients en la ville est envisageable. Les projets PHRC sont des programmes hospitaliers qui couvrent le champ de recherche clinique incluant l'évaluation de la sécurité, de la tolérance, de la faisabilité ou de l'efficacité des technologies de santé. Ces appels d'offres concernent principalement des essais cliniques ; les projets de recherche ciblés sur des cohortes ne sont notamment pas acceptés. Les projets PREPS sont des programmes de recherche sur la performance du système des soins et doivent expérimenter et évaluer des organisations permettant une meilleure qualité des soins et des pratiques.

Ce bilan, non exhaustif des financements accordés au niveau national, souligne un apport conséquent dans différents domaines de l'antibiorésistance au niveau recherche- innovation en santé humaine, animale et environnementale et souligne aussi que dans leur ensemble les différents financements ont jusqu'à présent été très ciblés sur un sous-domaine donné. Par voie de conséquence, il y a peu de financement pour lutter contre l'antibiorésistance dans une approche intégrée « Une seule santé » pourtant indispensable pour impulser recherche-innovation dans toutes les disciplines concernées dans les 3 écosystèmes homme, animal, environnement, comme le recommandait le rapport Carlet et les ministres de la santé du G7 en 2016.

Au niveau international

L'ANR a financé un certain nombre d'appels à projets sur l'antibiorésistance dans le cadre de la « *Joint Programming Initiative* » européenne (JPIAMR). Un rapport récent de la JPIAMR, indique que, entre 2014 et 2018, 49 projets de recherche ont été financés pour un budget cumulant à environ 66 M€ (Figure 11), dont des projets thérapeutiques (42 %) et sur la transmission (35 %), ainsi que 30 réseaux pour un budget de 1,7 M€, couvrant principalement des réseaux pour la surveillance (36 %), le développement thérapeutique (20 %), les interventions (20 %) et 11 % pour le diagnostic (Figure 11).

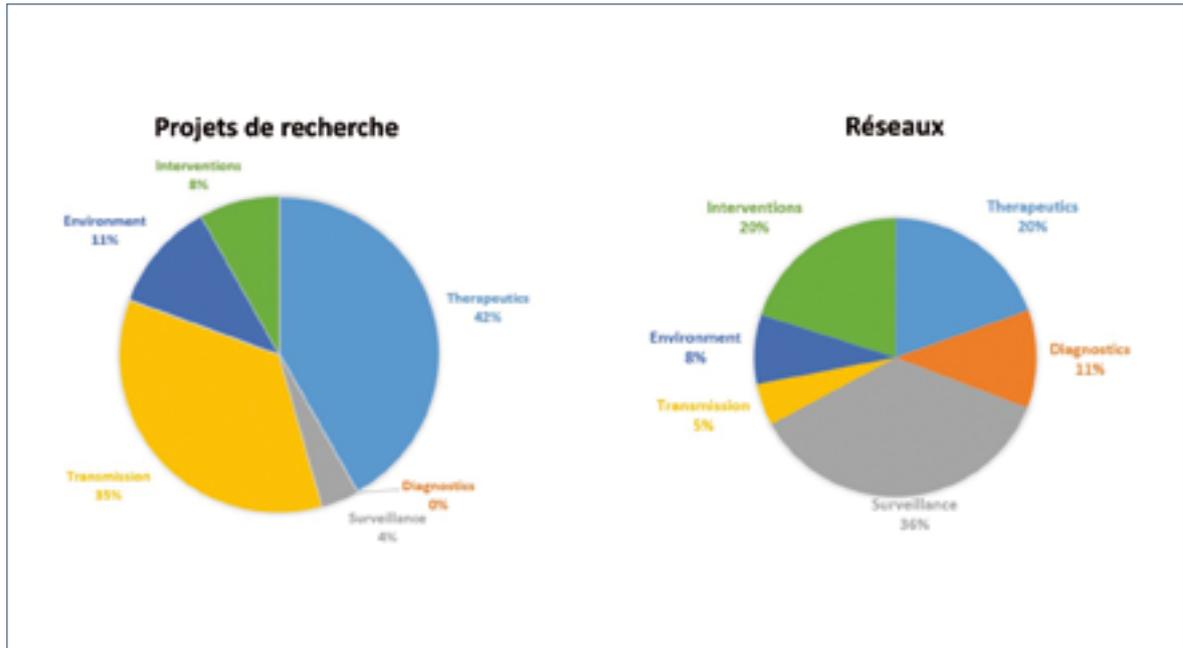


Figure 11 - Financements d'appels à projets internationaux issus du JPIAMR entre 2014-2018

En 2018, le JPIAMR a lancé 2 appels aux réseaux internationaux, un sur la surveillance et le second sur la mise en place d'un JPIAMR-*Virtual Research Institute* (VRI). Seulement 2 *networks* avec coordination française ont été financés sur l'appel à réseaux surveillance et 1 *network* pour l'appel VRI. Concernant l'appel à projets « *therapeutic* », 6 projets ont été retenus avec des partenaires français mais aucun coordonné par une équipe française. Pour 2019, un appel à projets sur le diagnostic et les méthodes de surveillance est en cours d'évaluation. La France, *via* l'ANR s'est engagée à financer à hauteur de 2 M€ les projets issus des laboratoires nationaux. À noter que, dans le passé, les équipes françaises n'ont pas pu participer à des appels à projets « cliniques » émis par le JPIAMR, lié au fait que l'ANR n'est pas habilitée à financer des projets d'études cliniques (par le passé pour certains ERA-Net la DGOS s'est substituée à l'ANR pour les AAP Recherche clinique).

Le *European Joint Programme* (EJP) « *One Health* » a soutenu 6 *Joint Research Projects* en lien avec l'antibiorésistance⁴ mais nous n'avons pas d'informations sur la participation des équipes françaises dans ces projets ni sur les montants qui leur auraient été accordés.

En 2013, l'*Innovative Medicines Initiative* (IMI) a lancé un programme européen « *New Drugs 4 Bad Bugs* » (ND4BB) sur l'antibiorésistance avec collaboration avec l'industrie pharmaceutique, dans lequel des équipes françaises participent : le projet de recherche « *Inhaled antibiotics in bronchiectasis and cystic fibrosis* » (iAB), la plateforme « *European Gram-negative Antibacterial Engine* » (ENABLE) et le réseau européen de site cliniques « *Combating Bacterial Resistance in Europe* » (COMBACTE). Le projet « *Molecular basis of the bacterial cell wall permeability* » (TRANSLOCATION), clos en 2018, avait également été financé.

⁴ Projets EJP « *One health* » : « IMPART: Improving phenotypic Antimicrobial Resistance Testing by development of sensitive screening assays for emerging resistances, and setting missing ECOFFs », « ARDIG: Antibiotic Resistance Dynamics: the influence of geographic origin and management systems on resistance gene flows within humans, animals and the environment », « Ra-DAR: Risk and Disease burden of Antimicrobial Resistance », « METASTAVA: Standardisation and validation of metagenomics methods for the detection of foodborne zoonoses, antimicrobial resistance and emerging threats », « MoMIR-PPC: Monitoring the gut microbiota and immune response to predict, prevent and control zoonoses in humans and livestock in order to minimize the use of antimicrobials » et « MedVetKlebs: *Klebsiella pneumoniae*: from ecology to source attribution and transmission control ».

Dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance, la France et l'Allemagne ont signé un accord de coopération bilatérale en mai 2018 incluant un budget global de 7 M€ pour chacun des deux pays et le lancement de deux appels à projets conjoints entre 2018 et 2020. L'ANR et l'agence partenaire allemande, VDI/VDE-IT sont chargés de la mise en œuvre des deux appels à projets. Le premier appel à projets lancé en décembre 2018 concerne les projets se focalisant sur :

Résistances aux antibiotiques (limitées aux infections dues aux bactéries figurant sur la liste d'« agents pathogènes prioritaires - priorité 1 : critique » publiée par l'OMS)

- Stratégies de prévention et de traitement basées sur le microbiote
- Nouveaux agents antibactériens ayant des modes d'action différents des antibiotiques déjà existants
- Des études sur l'émergence, la propagation et la charge de la résistance antimicrobienne en utilisant les méthodes issues de l'épidémiologie, de la modélisation, de la microbiologie et de la biologie cellulaire
- Des mécanismes pathogènes, des recherches sur le diagnostic et les stratégies de traitement.

Résistance aux antifongiques

- Des mécanismes pathogènes, des recherches sur le diagnostic et les stratégies de traitement.

Voir site :

<https://anr.fr/fr/detail/call/appel-a-projets-franco-allemand-dans-le-domaine-de-la-resistance-antimicrobienne>

Pour cet appel, 33 projets collaboratifs ont été déposés, dont la majorité inclut la participation d'au moins deux équipes françaises, attestant la présence de consortia côté français. Cet appel s'est conclu par la sélection de 8 projets, dont 7 consacrés à la lutte antibactérienne et 1 à la lutte antifongique.

Le second appel à projets est en cours de définition et l'approche « une seule santé » est retenue.

Au niveau européen sur les deux dernières années dans le cadre H2020 (projets collaboratifs, partenariat PME, bourses individuelles, etc.), il n'a pas eu d'appel ciblé uniquement sur l'antibiorésistance. Cependant, 3 AAP de la programmation 2018 étaient dédiés aux maladies infectieuses, dont 1 était éligible en partie à de la recherche dans le domaine de prévention et traitement de l'antibiorésistance. Sur la programmation H2020 de 2019, 1 appel à projets est en cours sur l'antibiorésistance ainsi qu'un réseau (ERA-net) pour soutenir le JPIAMR.

Cet aperçu synthétique des appels à projets internationaux montre une hétérogénéité des disciplines soutenues comme, par exemple, la recherche d'études de comportements et de méthodes pour un usage à bon escient des antibiotiques, la recherche pour le développement d'alternatives aux antibiotiques, la dissémination des microorganismes résistants dans les écosystèmes, et l'émergence des disciplines de support comme l'intelligence artificielle et le numérique dans son ensemble.

Inserm
101, rue de Tolbiac
75654 Paris cedex 13
inserm.fr