



Il est clairement établi que la résistance des bactéries aux antibiotiques (ou Antibiorésistance), est un phénomène mondial, sans frontières géographiques ni barrières d'espèces, qui représente plus que jamais une menace importante pour la santé humaine, animale et environnementale. Depuis plusieurs années, le développement de la résistance des agents pathogènes bactériens aux antibiotiques a en effet considérablement compliqué le traitement d'infections bactériennes potentiellement mortelles, entraînant parfois des impasses thérapeutiques sans aucune alternative. À la lumière des liens étroits et des interactions complexes entre les humains, les animaux et l'environnement, dont les crises sanitaires récentes sont l'illustration, est né le concept « *One Health* » ou « Une seule santé ». Cette prise de conscience, qui vise à promouvoir une approche multisectorielle et une recherche pluridisciplinaire, ouvre de nouveaux horizons pour faire face à l'enjeu majeur de santé publique que représente l'Antibiorésistance. Ce numéro fait le point sur la situation et présente la stratégie déployée à l'échelle nationale pour tenter de contrer cette menace à travers le « Programme Prioritaire de Recherche contre l'Antibiorésistance » lancé en 2020.



L'Antibiorésistance : stratégie de la France face à une menace sanitaire mondiale

Patricia Renesto^{1,2} et Evelyne Jouvin-Marche^{1,2}

1 Inserm - I3M ParisSanté Campus, 75015 Paris, France

2 IAB-Inserm U1209, CNRS UMR5309, Grenoble Alpes University, 38700 Grenoble, France
evelyne.jouvin-marche@inserm.fr

I. L'ANTIBIORÉSISTANCE : Généralités et Principaux enjeux

L'Antibiorésistance : un problème de Santé Publique mondial

L'introduction des antibiotiques dans l'usage clinique est incontestablement la plus grande avancée médicale du xx^e siècle. En une centaine d'années, les antibiotiques ont radicalement changé la médecine moderne et contribué à prolonger la durée de vie moyenne de l'Homme de plus de 20 ans. La découverte de la pénicilline en 1928 a marqué le début de l'âge d'or de la découverte des antibiotiques qui a atteint son apogée au milieu des années 1950. Depuis, un déclin progressif du développement de ces « médicaments miracles » s'est amorcé, parallèlement à l'évolution de la résistance de nombreux agents pathogènes vis-à-vis

des antibiotiques, chez l'Homme, l'animal ou encore dans l'écosystème végétal. Victimes de leur succès, ces molécules ont en effet été utilisées de manière abusive et souvent inappropriée, que ce soit en santé humaine ou animale. Ce recours massif aux antibiotiques a généré une pression de sélection sur les populations bactériennes, entraînant l'apparition de souches résistantes [1].

L'Antibiorésistance n'est pas un phénomène nouveau. Dès 1940, soit peu après la découverte de la pénicilline, les premières évidences de résistance médiée par la pénicillinase ont été rapportées [2]. Chaque nouvelle génération d'antibiotiques a ensuite vu apparaître des mécanismes de résistance. S'il existe une résistance naturelle de certaines bactéries face aux antibiotiques, c'est la résistance acquise secondairement à leur utilisation qui est devenue de plus en plus préoccupante. Elle correspond à l'apparition d'une résistance

à une ou plusieurs molécules chez une bactérie qui auparavant y était sensible. Concrètement, la résistance répond à la nécessité, pour les bactéries, de trouver assez rapidement un moyen de survivre et se multiplier dans des circonstances défavorables. En présence d'un antibiotique, seules les bactéries dotées d'un système de défense qui résulte soit de mutations de l'ADN bactérien, soit de l'acquisition de gènes de résistance par transfert de matériel génétique peuvent se multiplier. C'est la très grande plasticité du génome bactérien qui rend compte de la fréquence élevée des bactéries résistantes [3]. Un même microorganisme peut ainsi acquérir une résistance vis-à-vis de plusieurs familles ou groupes d'antibiotiques différents auxquels il est normalement sensible. Les premières bactéries multi-résistantes (BMR), qui conjuguent plusieurs mécanismes de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques,

Les antibiotiques, c'est pas automatique

Ce célèbre slogan, lancé en 2002 en France par la Sécurité Sociale dans le but de répondre à un impératif européen, a marqué les esprits (Figure 1). Cette campagne de communication visait à rappeler quelques fondamentaux, à savoir que les antibiotiques ne s'attaquent qu'aux bactéries et ne servent à rien face aux virus, avec pour objectif d'agir sur nos comportements. Cette stratégie a été un réel succès dans la mesure où la consommation d'antibiotiques en France a été réduite de 15 % dans les années 2000 [4]. La fin de cette médiatisation a toutefois été accompagnée d'un rebond de la consommation, ce qui a motivé dès 2010, la mise en œuvre d'une nouvelle campagne menée par les pouvoirs publics s'attaquant cette fois au problème de la résistance aux antibiotiques avec pour slogan « *Si on les utilise à tort, ils deviendront moins forts* ». Près de dix ans plus tard, et en dépit d'une prise de conscience chez les médecins mais aussi chez leurs patients, force est de constater que la consommation d'antibiotiques en France reste environ 25 % plus élevée que la moyenne européenne [5]. En 2018, un nouveau slogan « *Les antibiotiques, ils sont précieux, utilisons-les mieux* » a vu le jour. Ces campagnes de communication ont été associées à une succession de programmes nationaux pour la préservation des antibiotiques, les derniers étant le « Plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques » dont l'objectif était une réduction de 25 % de la consommation d'antibiotiques sur la durée du plan [6] et le « Programme de prévention des infections associées aux soins 2015 (PROPIAS) » qui prévoyait un retour de la consommation d'antibiotiques en France à la moyenne européenne, objectifs non atteints [7]. Parallèlement une annonce a été faite par le gouvernement d'investir 40 millions d'euros dans la recherche d'antibiotiques plus efficaces pour lutter contre l'Antibiorésistance. Cet investissement fait l'objet du Programme Prioritaire de Recherche (PPR) national dédié à l'Antibiorésistance et détaillé ci-après.

Il est intéressant de souligner que le suivi annuel mis en place par Santé publique France a mis en lumière, ces dernières années, une diminution significative de la consommation d'antibiotiques chez l'Homme [8]. La crise du Covid-19 a sans doute contribué à ce phénomène. La pandémie a en effet eu pour conséquence une diminution des consultations médicales et des prescriptions d'antibiotiques, en particulier en ville. Par ailleurs l'hygiène des mains renforcée et les autres gestes barrières ont réduit la diffusion des pathologies hivernales et par conséquent les opportunités de prescription. Clairement, nos comportements peuvent avoir un impact rapide sur certains indicateurs de l'Antibiorésistance. De façon parallèle, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) qui assure une surveillance de l'Antibiorésistance chez les bactéries des animaux a observé une diminution de l'exposition globale des animaux aux antibiotiques de 45,4 % entre 2011 et 2020 [9]. Cet effet est le résultat de deux plans successifs, « EcoAntibio (2012-2016) » et « EcoAntibio2 (2017-2021) », mis en œuvre par le Ministère de l'Agriculture, qui visaient une réduction de l'usage des antibiotiques et dont les objectifs ont été atteints [10]. Le slogan de la campagne de sensibilisation du Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation pour réduire l'usage des antibiotiques en élevage et chez les animaux de compagnie « *Les antibiotos, comme il faut, quand il faut* » qui a été publié en novembre 2021 dans la presse spécialisée trouve écho en médecine humaine [11].

Figure 1. Affiche de campagne « Les antibiotiques, c'est pas automatique ». Source : Assurance Maladie (ameli.fr).



sont apparues dans les années 1970. À l'aube des années 2000, nous avons assisté à l'apparition de bactéries hautement résistantes (BHR), c'est-à-dire résistantes à quasiment tous les antibiotiques disponibles sur le marché. Récemment, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié sa première liste « d'agents pathogènes prioritaires » résistants aux antibiotiques, et considérés comme étant les plus menaçants pour la santé humaine [3]. Cette liste « ESKAPE » inclut les bactéries *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter spp.* qui peuvent résister à des doses élevées de tous les antibiotiques et placent les médecins dans une « impasse thérapeutique » sans aucune solution pour lutter contre l'infection.

Antibiorésistance : la situation en 2022

Si le développement de l'Antibiorésistance se poursuit au rythme actuel, on prévoit que si aucune mesure n'est prise, les infections résistantes aux antibiotiques seront à l'origine de plusieurs millions de décès par an dans le monde d'ici 2050. Un travail d'une ampleur inégalée, et visant à évaluer avec précision les conséquences de l'Antibiorésistance à l'échelle planétaire, a été réalisé par Christopher Murray et ses collègues [12], en étroite collaboration avec l'*Institute of Health Metrics and Evaluation* (Seattle, USA) et la Fondation Mérieux (Lyon, France). Les données cliniques de 204 pays et territoires concernant 23 bactéries et 88 combinaisons antibiotique-bactérie ont été recueillies, ce qui correspond à un total 471 millions de dossiers individuels ou d'isolats, c'est-à-dire de bactéries isolées à partir de prélèvements biologiques. La modélisation statistique prédictive réalisée à partir de ces données indique qu'en 2019 on dénombrait 4,95 millions de décès en lien avec l'Antibiorésistance dont 1,27 millions qui lui sont directement imputables. Cette étude démontre que l'ampleur et la menace de l'Antibiorésistance sont beaucoup plus importantes et plus imminentes que prévu avec un taux de mortalité proche de celui de maladies majeures comme le VIH et le paludisme.

Ce signal d'alarme, qui doit éclairer les décisions politiques, la mobilisation des industriels et les pratiques cliniques, doit être entendu. À moyen terme, l'Antibiorésistance menace en effet de provoquer une crise mondiale qui pourrait être de même ampleur que les récentes crises sanitaires (VIH, Covid-19) en termes de décès, d'impact sociétal et de coûts économiques.

Le concept « One Health » / « Une seule santé »

La problématique de la transmission et de la dissémination de la résistance aux antibiotiques doit toutefois être considérée sous un angle global. Les antibiotiques agissent non seulement sur leur cible spécifique, en l'occurrence la bactérie pathogène responsable de l'infection à traiter, mais également, pour la majorité d'entre eux, sur d'autres cibles telles que les bactéries commensales du tube digestif qui sont des bactéries utiles et non pathogènes. Les données scientifiques suggèrent que le microbiote intestinal serait une source de bactéries résistantes, servant de réservoir et d'amplificateur à la dissémination, l'expression « péril fécal » ayant été évoquée [13, 14]. L'utilisation excessive ou inadaptée d'antibiotiques en médecine humaine ou vétérinaire (chez les animaux de compagnie ou de production de denrées)

pourrait ainsi participer à la diffusion de bactéries porteuses de gènes de résistance dans l'environnement. Leur usage en agriculture, en particulier dans les élevages intensifs pose de plus en plus problème. L'impact environnemental de l'utilisation des antibiotiques est aujourd'hui une réalité puisque les eaux sont très largement contaminées par les antibiotiques ainsi que par les bactéries, dont certaines ont développé une résistance [15]. Par le biais d'une dynamique complexe, ceci pourrait contribuer à l'expansion du phénomène et à sa diffusion inter-espèces avec des conséquences sur la santé humaine. Vaincre l'Antibiorésistance impose de ne pas dissocier santé humaine, animale et environnementale. Le concept « One Health » / « Une seule santé » [16], qui s'est développé à partir des années 1990, répond à cette volonté de mettre en place des collaborations et d'aborder conjointement cette problématique afin de lutter contre un grand nombre de pathologies, dont les pathologies infectieuses causées par l'Antibiorésistance (Figure 2).

La lutte contre l'Antibiorésistance : un enjeu de santé au cœur des priorités de recherche

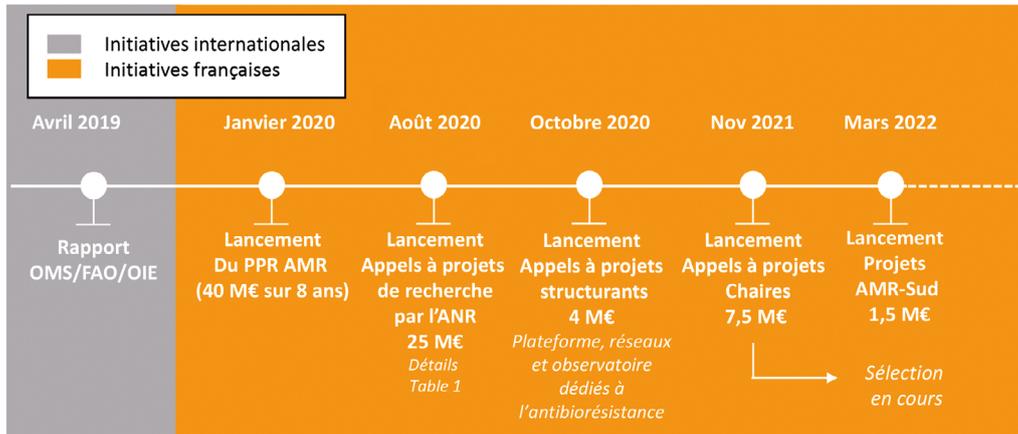
À l'échelle européenne, la prise de conscience des risques liés à l'utilisa-

Figure 2. « One Health » / « Une seule santé » (source : pprantibioresistance.inserm.fr)



Figure 3. Chronologie d'avancement du PPR Antibiorésistance.

PPR Antibiorésistance, Programme Prioritaire de Recherche dédié à l'Antibiorésistance ; OMS, Organisation mondiale de la Santé ; FAO, Food and Agriculture Organization of the United Nations, l'organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture ; OIE, Office international des épizooties, devenu WOAHA, World Organisation for Animal Health, l'organisation mondiale de la santé animale ; ANR, Agence Nationale de la Recherche.



tion massive des antibiotiques s'est traduite, dès le début des années 2000, par la mise en œuvre de mesures concrètes avec, outre des recommandations relatives à l'utilisation prudente des agents antibactériens en médecine humaine (2002/77/CE), l'interdiction d'avoir recours aux antibiotiques comme facteurs de croissance en élevage à partir de 2006 [17]. En 2012, la Commission européenne a lancé l'Initiative de Programmation Conjointe européenne sur la Résistance aux Antimicrobiens (JPI-AMR) pour le financement et la coordination de la recherche et impliquant 29 pays membres dont la France [18]. En mai 2015, un Plan d'action mondial a été adopté pour combattre la résistance aux antimicrobiens, à l'initiative de l'OMS, la FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*, l'organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture) et la WOAHA (*World Organisation for Animal Health*, l'organisation mondiale de la santé animale) qui était jusqu'en mai dernier connue sous le nom d'OIE (Office International des Epizooties). L'une des lignes directrices de ce plan global était d'inciter chaque État membre à mettre en place un plan national de lutte contre la résistance aux antibiotiques dans une optique « *One Health* » / « Une seule santé ».

La France est l'un des pays qui consomment le plus d'antibiotiques en Europe. En santé humaine, 92 % des antibiotiques sont dispensés en

médecine de ville et 8 % en établissements de santé. D'après les chiffres publiés par le réseau européen des systèmes nationaux de surveillance de la consommation d'antimicrobiens (ESAC-Net), et malgré une diminution significative des prescriptions sur l'année 2020, la France a été classée en 26^e position parmi les 29 pays européens contribuant à cette surveillance [19]. En 2016, au regard de la gravité de la situation, le gouvernement français a publié une feuille de route interministérielle, mobilisant plusieurs ministères et de nombreuses agences [20]. Cette feuille de route comporte 40 actions qui s'inscrivent dans la perspective « *One Health* » / « Une seule santé » et qui associent donc santé humaine, santé animale et environnement pour la maîtrise de l'Antibiorésistance. À l'initiative du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation ainsi que du Secrétariat général pour l'investissement, un Programme Prioritaire de Recherche (PPR) national dédié à l'Antibiorésistance a donc été mis en place en 2020 pour un financement à hauteur de 40 millions d'euros sur 8 ans. La chronologie des actions engagées est illustrée dans la *Figure 3*. Les objectifs globaux de ce PPR Antibiorésistance qui représente un réel effort de soutien à la recherche et dont le pilotage et l'animation ont été confiés à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), sont détaillés dans la suite de cette revue [21].

Objectifs du Programme Prioritaire de Recherche Antibiorésistance

L'hygiène, la prévention et la surveillance ont contribué à réduire la résistance aux antibiotiques dans plusieurs pays. Outre les réseaux de surveillance pour la santé humaine et animale qui ont été mis en place au niveau international (OMS, WOAHA), européen (ECDC, *European Centre for Disease Prevention and Control*, le centre européen de prévention et de contrôle des maladies), national (CNR, Centre National de Référence ; ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; Santé publique France et les missions nationales de surveillance de l'Antibiorésistance) et local (établissements de santé), la consommation des antibiotiques chez l'Homme et l'animal ainsi que leur relargage dans l'environnement sont rigoureusement contrôlés en France. Toutefois, bien qu'essentielles, ces mesures à elles seules ne sont pas suffisantes pour lutter efficacement contre la menace de l'Antibiorésistance. Le constat qui a été fait est qu'il était impératif de mettre en œuvre un programme interdisciplinaire faisant émerger une synergie des recherches fondamentales, environnementales, cliniques, de santé publique, vétérinaires et incluant les sciences humaines et sociales (SHS), afin d'acquies de nouvelles connaissances sur cette thématique.

La stratégie adoptée pour répondre à cet objectif dans le cadre du PPR Antibioré-

sistance piloté par l'Inserm repose sur plusieurs actions transverses qui sont :

- le renforcement des équipes de recherche par des challenges scientifiques sous forme d'appels à manifestations d'intérêt ou d'appels à projets interdisciplinaires et par des moyens humains tels que la mise en place de Chaires junior et senior ;

- le développement et la création de plates-formes de données, réseaux et observatoires dédiés à l'Antibiorésistance ;

- l'animation du réseau de recherche national en s'appuyant sur des initiatives existantes et la coordination du réseau de recherche sur l'Antibiorésistance pour les pays à ressources limitées.

Ces actions ont été ouvertes dans le cadre d'appels nationaux et la sélection des projets soumis a été réalisée par un comité international, sous l'égide de l'ANR.

Le premier appel à projets (AAP) du PPR Antibiorésistance « Antibiorésistance : comprendre, innover, agir » à laquelle 25 millions d'euros ont été dédiés, a permis de financer 11 projets sur environ 70 projets soumis. Il s'agit de projets très ambitieux, structurants, de longue durée (3 à 6 ans), avec un fort accent sur l'interdisciplinarité. Dans leur globalité, ces projets présentent la caractéristique de faire émerger une synergie sur la base d'un continuum allant de la recherche fondamentale aux applications cliniques, vétérinaires et environnementales, en SHS et en politique publique. Plus de détails sur les projets financés et leur état d'avancement sont apportés plus loin dans le document (*Tableau 1*).

Dans une seconde étape, et de façon complémentaire, une opération structurante et transverse a ensuite été lancée par l'Inserm dans le but de structurer, à hauteur de 4 millions d'euros, la recherche sur l'Antibiorésistance en France métropolitaine et dans les DOM-TOM, toujours en appliquant une approche « One Health » / « Une seule santé ». Cette action s'est concrétisée par le financement de 3 projets. L'une des principales réalisations déjà aboutie de cet appel est la création d'un consortium incluant les principaux acteurs français dans le domaine de l'Antibiorésistance [21 réseaux professionnels et 42 unités de recherche universitaires

dans les secteurs humain, animal et environnement). Cette communauté « One Health » / « Une seule santé » multidisciplinaire permettra aux réseaux et aux équipes universitaires de partager les bonnes pratiques et leurs expertises, et de coordonner leurs actions (projet PROMISE) [22].

À noter également que plus récemment, et toujours dans le cadre du PPR Antibiorésistance, un budget de 1,5 million d'euros a été alloué à la structuration et à la coordination d'un réseau Antibiorésistance en partenariat avec les pays à revenu faible et intermédiaire. Étant donné que le fardeau de la résistance antimicrobienne est disproportionnellement plus élevé dans ces pays, la coopération internationale doit en effet être considérée comme un élément clé du plan d'action contre la résistance antimicrobienne. Dans cet esprit, deux projets de recherche complémentaires qui encouragent les collaborations au sein du réseau AMR-Sud, réseau qui réunit des partenaires du sud et du nord autour de la problématique de la résistance aux antibiotiques ont été soutenus et sont menés depuis mars 2022 au Burkina Faso, au Cambodge, en Côte d'Ivoire et à Madagascar. Le premier projet se concentre sur les facteurs de transmission de la résistance aux antibiotiques dans divers environnements et dans les trois secteurs « One Health » / « Une seule santé » (CircUs), tandis que le second s'intéresse aux facteurs économiques et sociaux de la résistance aux antibiotiques (RAMSES).

L'action actuellement en cours est le recrutement de jeunes scientifiques prometteurs pour mettre en place et diriger une équipe de recherche au sein d'un laboratoire français. Le processus de sélection de ces Chaires junior et senior est en cours.

En marge du financement de projets de recherche et d'outils structurants, une stratégie de communication a été également élaborée. Il s'agit d'un site web dédié à la communauté scientifique, l'interface nationale Antibiorésistance (<https://ppr-antibioresistance.inserm.fr/>). Cet outil, qui a pour ambition de rendre visible la recherche française autour de l'Antibiorésistance, est un point d'entrée commun, intersectoriel et interactif qui permet d'identifier les acteurs publics et privés, les plate-

formes, les structures et infrastructures financées dans le cadre du Programme d'Investissements d'Avenir.

Les réseaux et activités de coordination de la recherche, les projets et essais cliniques en cours ainsi que les événements scientifiques en lien avec la résistance aux antibiotiques y sont également répertoriés. Si l'on considère le nombre de connexions enregistrées, cette interface a déjà un grand succès, non seulement en France mais aussi à l'étranger, et contribuera sans aucun doute à renforcer la place de la France dans le paysage mondial de l'Antibiorésistance.

II. Projets soutenus dans le cadre de l'AAP-PPR Antibiorésistance 2021

Les travaux de réflexion menés par un comité d'experts interdisciplinaires [23] ont mis l'accent sur quatre axes prioritaires, interdisciplinaires et interconnectés (*Figure 4*) et pour lesquels des consortiums composés de plusieurs équipes de recherche ont été sollicités dans le cadre de l'AAP-PPR Antibiorésistance 2021.

Figure 4. Les 4 Axes du PPR Antibiorésistance.



AXE 1 - Dynamiques et contrôle de l'émergence, de la transmission et de la dissémination de l'Antibiorésistance.

En marge des activités de surveillance évoquées ci-dessus, il est en effet nécessaire d'avoir (1) une approche évolutive sur la dynamique de sélection des souches résistantes et capables de disséminer, (2) une approche moléculaire pour en comprendre les mécanismes intrinsèques et (3) une approche écologique pour modéliser ces interactions.

Un enjeu de taille est de combiner, au moyen d'outils mathématiques dédiés, l'ensemble des données obtenues avec les données de surveillance pour évaluer et prédire le risque d'acquisition et de transmission de la résistance aux antibiotiques. À terme, ceci permettra de mettre en place des mesures spécifiques pour contrôler la propagation de souches résistantes, au niveau local ou national.

AXE 2 - Optimisation de l'usage des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire. Cet axe porte sur les innovations technologiques appliquées à l'Antibiorésistance dans les domaines du numérique (données massives et intelligence artificielle), du diagnostic et de la thérapie. Alors que des efforts importants sont nécessaires sur la problématique de l'Antibiorésistance, ce champ de recherche est encore peu exploré en termes d'innovations technologiques alors que des innovations de ruptures y sont nécessaires et attendues. Concrètement il s'agira par exemple (1) de permettre, à terme, une prise en charge plus rapide et plus efficace des patients, (2) d'identifier de nouvelles résistances et de comprendre quels sont les mécanismes moléculaires impliqués, (3) de développer de nouvelles molécules ou de repositionner des molécules anciennes considérées comme étant inefficaces.

AXE 3 - Déterminants individuels, ethnologiques et sociologiques, économiques, politiques et culturels de l'Antibiorésistance. Les approches des SHS, épidémiologiques et interventionnelles de l'Antibiorésistance chez l'Homme, les animaux et dans l'environnement doivent être prises en considération. À travers cet axe, l'objectif est (1) d'analyser, comprendre et décrire les déterminants contextuels et les facteurs sociaux qui, *in fine*, conduisent à un mésusage des antibiotiques et (2) de réduire leur utilisation par une communication appropriée ciblant les différents acteurs (médecins, patients, propriétaires d'animaux) dans différents contextes (hôpital, médecine de ville, rurale ou vétérinaire).

AXE 4 - Innovation thérapeutique. Le développement de stratégies thérapeutiques et préventives innovantes pour combattre la résistance aux antibiotiques est un défi majeur. En effet, seul un très faible

nombre d'antibiotiques a été mis sur le marché au cours des 30 dernières années et de nombreuses compagnies pharmaceutiques ont quitté ce secteur d'activité. Les espoirs attendus dans ce domaine reposent sur de nouvelles approches antibactériennes comme les anticorps monoclonaux, le recours à des molécules innovantes (peptides, bactériophages...) ou encore la manipulation du microbiote. Ces stratégies seront bien sûr adaptées aux caractéristiques propres à la médecine humaine et animale.

Chacun des projets sélectionnés (*Tableau 1*) porte sur un ou plusieurs de ces 4 axes, parmi lesquels deux projets originaux qui se placent à l'interface entre les SHS et un autre axe prioritaire. Ces projets extrêmement novateurs sont décrits ci-après.

DYASPEO - Ce projet (Axes 1 et 2) se propose de répondre à la question pré-occupante et peu documentée de la transmission de l'Antibiorésistance des animaux de compagnie à l'Homme. La stratégie est de mener une étude épidémiologique de 2 ans sur le transport intestinal des résistances aux antibiotiques chez 500 chiens et membres de la maison, avant, pendant et après l'hospitalisation des chiens. Les hypothèses relatives au mode de transmission des résistances qui seront établies à partir des données obtenues, seront validées sur des modèles expérimentaux. Des analyses sur les relations chien/humain d'un point de vue sociologique seront également documentées. Ces données permettront de déchiffrer les facteurs de risque d'acquisition de résistances par l'Homme à partir de chiens et d'argumenter pour une gestion efficace des risques associés à l'exposition de la communauté humaine à l'Antibiorésistance provenant d'animaux de compagnie, qui pourront être pris en compte et traduits à échelle européenne.

OrA-NEAT - Ce projet (Axes 2 et 3) vise à développer et évaluer un programme personnalisé de bon usage des antibiotiques adapté aux besoins des établissements hébergeant des personnes âgées dépendantes (EHPAD) français. L'objectif est de (1) comprendre les comportements des professionnels de la santé qui conduisent à l'utilisation des antibiotiques et leurs attitudes vis-à-vis de l'AMS (*Antimicrobial Stewardship*, gestion des antimicrobiens) dans

les EHPAD français afin d'identifier les opportunités d'AMS ; (2) développer un programme d'AMS à multiples facettes adaptable aux attitudes des professionnels de la santé vis-à-vis de l'AMS et adapté aux contextes des EHPAD ; (3) évaluer l'efficacité, la durabilité, la mise en œuvre et la transférabilité d'un tel programme dans les EHPAD.

Des avancées significatives concernant l'optimisation de l'utilisation des antibiotiques (**Axe 2**) sont également attendues : (1) mieux comprendre les échecs thérapeutiques dans les infections des voies urinaires (ANORUTI) ; (2) clarifier, à partir d'une analyse à grande échelle incluant 2 400 individus ayant des régimes alimentaires différents, si le microbiote peut moduler l'impact des traitements à base d'antibiotiques, et identifier éventuellement des espèces bactériennes et/ou des régimes alimentaires permettant un contrôle plus facile de la résistance aux antibiotiques au niveau de la population (DREAM) ; (3) développer des tests *in silico* de sensibilité aux antibiotiques qui contribueront à terme à mettre en œuvre l'utilisation du séquençage du génome dans le diagnostic bactériologique, un outil puissant pour caractériser les nouveaux mécanismes contribuant à la résistance aux antibiotiques et à l'échappement aux traitements (Seq2Diag) et (4) enrichir la liste des composés potentiellement synergiques contre les mycobactéries en utilisant des modèles de criblage innovants (Mustart).

Enfin, parmi les innovations thérapeutiques prometteuses financées par le PPR Antibiorésistance 2021, citons : (1) la caractérisation de quatre composés d'une nouvelle famille de peptidomimétiques anti-infectieux (heptapeptide) produits par une toxine bactérienne (NAILR) ; (2) le développement d'antibiotiques ciblant les bactéries Gram-négatives multi-résistantes tout en réduisant les dommages collatéraux de l'antibiothérapie sur la flore commensale - une telle activité sélective contre les pathogènes étant obtenue en combinant, dans une même molécule, deux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines pour former des pro-drogues inactives (NASPEC) ; (3) et le développement de la première plateforme française d'isolement, de caractérisation, de purification, de production et d'application

Tableau 1. Liste des projets financés par le PPR Antibiorésistance. Les couleurs correspondent aux Axes principaux (Dynamiques et contrôle de l'émergence, de la transmission et de la dissémination de l'Antibiorésistance / Optimisation de l'usage des antibiotiques / Déterminants individuels, ethnologiques et sociologiques, économiques, politiques et culturels de l'Antibiorésistance / Innovation thérapeutique). Les détails sont disponibles en ligne sur l'interface Antibiorésistance.

Acronyme et titre des projets	Coordinateur	Appartenance du coordinateur
AAP1 1 - « Antibiorésistance: comprendre, innover, agir »		
ANORUTI Analyse de la non réponse aux antibiotiques <i>in vivo</i> : application à l'infection urinaire à <i>Escherichia coli</i>	Bruno Fantin	Inserm UMR 1137, Université de Paris IAME
DREAM Dynamique de la résistance aux antibiotiques au niveau de l'intestin humain, microbiote : combinaison d'une cohorte de population dont les habitudes alimentaires sont renseignées et d'études quantitatives <i>in vitro</i> sur l'intestin	Olivier Tenaillon	Inserm UMR1137, IAME, Université Paris, Université Paris Nord
DYASPEO Dynamique de la propagation, de la persistance et de l'évolution de l'AMR entre les humains, les animaux et leur environnement	Jean-Yves Madec	Anses EPA
MicroFlu4AMR Caractérisation et criblage par haut débit des communautés bactériennes dans le sol : mécanismes de la résistance aux antibiotiques et découverte de nouveaux antibiotiques	Andrew Griffiths	ESPCI Paris, EPA
Mustart Stratégies multiparamétriques contre la résistance aux antibiotiques de la tuberculose	Alain Baulard	Institut Pasteur de Lille, IPL Autre Fondation de recherche reconnue d'utilité publique
NAILR Nouveaux anti-infectieux à résistance limitée	Vincent Cattoir	Université de Rennes 1 UR1 EPSCP
NASPEC Antibiotiques à spectre étroit pour lutter contre l'émergence de la résistance bactérienne	Michel Arthur	Université de Paris ; EPSCP
OrA-NEAT Développement et évaluation d'un programme personnalisé de bon usage des antibiotiques adapté aux besoins des EHPAD français	Nelly Agrinier	Université de Lorraine -APEMAC EPSCP
PHAG-ONE Développement, production et utilisation en clinique de phages thérapeutiques pour traiter les infections dues aux bactéries résistantes aux antibiotiques	Frédéric Laurent	Hospices civils de Lyon HCL Autre CHU
Seq2Diag Séquençage du génome entier et intelligence artificielle pour caractériser et diagnostiquer la résistance aux antibiotiques et la capacité d'échapper au traitement	Philippe Glaser	Institut Pasteur IP Autre Fondation de recherche
TheraEPI Thérapies épigénétiques pour esquiver la résistance	Paola B. Arimondo	Institut Pasteur IP Autre Fondation de recherche
AAP 2 - Outils structurants		
ABRomics-PF Une plateforme numérique sur l'antibiorésistance pour stocker, intégrer, analyser et partager des données multi-omiques	Claudine Medigue Philippe Glaser	French Institute of Bioinformatics (IFB), Institut Pasteur (IP)
PROMISE Réseau communautaire professionnel sur l'antibiorésistance	Marie-Cécile Ploy Bruno François	Inserm UMR 1092, CHU and CIC1435 of Limoges
DOSA Observatoire numérique des dimensions sociales de la résistance aux antimicrobiens	Nicolas Fortané	Inrae CNRS UMR IRISSO, Université Paris-Dauphine

clinique de la phagothérapie, une pratique existant depuis plus de cent ans et considérée aujourd'hui comme une puissante alternative biomédicale pour lutter contre l'Antibiorésistance (PHAG-ONE). Une autre approche innovante qui pourrait contribuer à traiter les infections bactériennes sans sélection de résistance est basée sur l'inhibition chimique des modifications épigénétiques produites par les pathogènes sur les hôtes infectés et qui favorisent le développement de l'infection (TheraEPI). Le projet MicroFlu4AMR, qui

englobe deux axes principaux du PPR Antibiorésistance, devrait contribuer à la découverte de nouveaux antibiotiques et mécanismes de résistance à partir de l'analyse d'échantillons de sol. Ces projets extrêmement novateurs sont décrits ci-après <https://pod.inserm.fr/ppr-antibioresistance/>

III. CONCLUSION

Au cours de la dernière décennie, la fréquence et le spectre des micro-

organismes résistants aux antibiotiques ont augmenté de façon spectaculaire dans le monde entier et certaines infections sont aujourd'hui impossibles à traiter. Comme dans de nombreux autres pays, le gouvernement français a pris au sérieux la gravité de la situation. Un Programme Prioritaire de Recherche sur l'Antibiorésistance mis en place en 2020 et piloté par l'Inserm a donné les moyens à la communauté scientifique de se mobiliser sur cette menace dans une approche « One-Health » / « Une seule santé ». Cette stratégie nationale entend

Premier symbole mondial de la résistance aux antibiotiques

À l'occasion de la célébration de la journée européenne d'information sur les antibiotiques à Stockholm à l'été 2020, l'action conjointe européenne sur la résistance aux antimicrobiens et les infections liées aux soins (EU-JAMRAI) a lancé un concours pour la création d'un symbole représentant la lutte contre la menace liée à la résistance aux antibiotiques [24]. Il ne s'agissait pas de créer un logo de plus, mais un symbole concret, simple, facilement reconnaissable et que chacun puisse porter, à l'instar du ruban rouge qui a permis de mieux faire connaître la lutte contre le sida. Le lauréat de ce concours est David Ljungberg, un concepteur de produits et directeur artistique suédois qui interprète ainsi son œuvre (Figure 5) : « Ce symbole est composé de la forme emblématique d'une capsule de médicament, de la forme d'un cœur et de la forme d'un pansement... le cœur nous dit que nous devons prendre soin de nous, la capsule définit le thème et le pansement nous dit que nous devons le réparer ». Souhaitons que nombre d'entre nous porte ce support symbolique comme forme d'espoir de la lutte contre l'Antibiorésistance.

Figure 5. Symbole de lutte contre l'antibiorésistance
(source : <https://eu-jamrai.eu/antibiotic-resistance-symbol/>).



intégrer pleinement les agendas de recherche internationaux, les priorités de l'OMS mais aussi renforcer la coopération internationale en cours.

Remerciements

Les auteurs remercient tous les scientifiques qui ont contribué à l'élaboration de ce programme. <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2020-01/inserm-pprantibioreistance.pdf>

L'IReSP remercie tout particulièrement les relecteurs extérieurs qui ont accepté de mettre à profit leur expertise sur la thématique développée afin de relire ce numéro.

RÉFÉRENCES

1. Davies Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010 ; 74 : 417-33.
2. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's discovery and antibiotic resistance: lessons for the future? *Yale J Biol Med* 2017 ; 90 : 135-45.
3. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
4. https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/182052/document_file/36129_11079-ps.pdf
5. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>
6. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016.pdf
7. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/programme-national-d-actions-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins/article/qu-est-ce-que-le-propias>
8. <https://ansm.sante.fr/actualites/tous-engages-pour-un-meilleur-usage-des-antibiotiques>
9. <https://agriculture.gouv.fr/anses-surveillance-et-suivi-des-ventes-dantibiotiques>
10. <https://agriculture.gouv.fr/ecoantibio>
11. <https://agriculture.gouv.fr/les-antibios-comme-il-faut-quand-il-faut-une-campagne-de-sensibilisation-pour-reduire-lusage-des>
12. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Antimicrobial Resistance Collaborators. *Lancet* 2022 ; 399 : 629-55.
13. De Pina JJ. *Maladies du péril fécal*. <http://aaap13.fr/asso/dc/MV/MV1g.pdf>
14. Lesne J. Public hygiene, microbiology and water management. *Bull Soc Pathol Exot* 1998 ; 91 : 438-44.
15. Anjum MF, Schmitt H, Börjesson S, Berendonk TU; WAWES network. The potential of using *E. coli* as an indicator for the surveillance of antimicrobial resistance (AMR) in the environment. *Curr Opin Microbiol* 2021 ; 64 : 152-8.
16. Zinsstag J, Schelling E, Waltner-Toews D, Tanner M. From "one medicine" to "one health" and systemic approaches to health and well-being. *Prev Vet Med* 2011 ; 101 : 148.
17. <https://www.vie-publique.fr/rapport/26208-lutilisation-dantibiotiques-comme-facteurs-de-croissance-en-alimentati>
18. JPI AMR - Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance. <https://www.jpiamr.eu/>
19. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/consommation-d-antibiotiques-et-antibioreistance-en-france-en-2020>
20. Maîtrise de l'antibiorésistance : lancement de la feuille de route interministérielle. <https://www.gouvernement.fr/argumentaire/maîtrise-de-l-antibioreistance-lancement-de-la-feuille-de-route-interministerielle>
21. Jouvin-Marche E, Carrara G, Pulcini C, et al. French research strategy to tackle antimicrobial resistance. *The Lancet* 2020 ; 395 : 1239-41.
22. <https://pro.inserm.fr/lancement-de-promise-a-limoges> <https://pro.inserm.fr/lancement-de-promise-a-limoges>
23. <https://ppr-antibioreistance.inserm.fr/fr/ppr-antibioreistance/coordination-et-gouvernance/>
24. <https://eu-jamrai.eu/antibiotic-resistance-symbol/>

PRÉSENTATION DE L'INSTITUT POUR LA RECHERCHE EN SANTÉ PUBLIQUE

L'Institut pour la Recherche en Santé Publique (IReSP) est un groupement d'intérêt scientifique (GIS) associant 12 membres. Depuis le 29 mai 2020, il est placé sous la direction de Rémy Slama.

L'IReSP a pour objectif le développement, la structuration et la promotion de la recherche française en Santé Publique afin de renforcer les interventions et politiques visant à l'amélioration de l'état de santé et de bien-être de la population. L'Institut soutient notamment la recherche en promotion de la santé et prévention, la recherche sur les services et politiques de santé, la recherche en santé publique et sciences humaines et sociales relatives à l'autonomie en lien avec l'âge et en lien avec le handicap.

L'objectif général se décline au travers de 5 missions :
■ développer et animer les échanges entre les décideurs publics, les institutions impliquées dans la recherche et la surveillance en santé publique, les

chercheurs et les autres acteurs intéressés aux enjeux de santé publique ;

- contribuer à l'animation et à la coordination des communautés de recherche en santé publique ;
- élaborer et gérer des Appels à Projets ;
- accroître la visibilité et faciliter l'accès aux résultats de la recherche en santé publique à un large public ;
- promouvoir l'association des parties prenantes aux démarches de recherche notamment dans une perspective de recherche participative.

Afin de pallier le manque de visibilité des résultats de la recherche en Santé Publique en France, l'IReSP a décidé de créer ce bulletin trimestriel à large diffusion intitulé *Questions de Santé Publique*. Chaque trimestre, un sujet de recherche en Santé Publique intéressant le grand public est traité par un ou plusieurs chercheurs.

MEMBRES DU GIS IRESp

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM), Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Direction Générale de la Santé (DGS), Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), Direction générale de la Recherche et de l'Innovation (DGR), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Institut National du Cancer (INCa), Institut National d'Études Démographiques (INED), Institut de Recherche pour le Développement (IRD), Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (Mildeca), Santé publique France.

Cet article ainsi que les précédents numéros de *Questions de Santé Publique* sont téléchargeables sur le site internet de l'IReSP: www.iresp.net