



Inserm



La science pour la santé
From science to health



Points essentiels du Programme prioritaire de recherche **Antibiorésistance**

 <i>Liberté • Égalité • Fraternité</i> RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
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 »



À l'initiative du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, et du Secrétariat général pour l'investissement, le programme prioritaire de recherche (PPR) national antibiorésistance est financé **à hauteur de 40 millions d'euros sur 10 ans** dans le cadre du troisième programme d'investissements d'avenir PIA3.

Ses objectifs : **mettre en œuvre** un programme de recherche ambitieux fédérant l'ensemble des forces françaises, **proposer**, en santé publique, de nouvelles stratégies et mesures de lutte dans le but de réduire et d'optimiser l'usage des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire afin d'inverser la courbe des résistances, en adéquation avec les actions internationales.

Le pilotage scientifique et l'animation de ce PPR sont confiés à l'Inserm. L'Agence nationale de la recherche (ANR) est l'opérateur du programme.



Problématique et conséquences de l'antibiorésistance

L'antibiorésistance est un phénomène mondial qui ne connaît ni frontières géographiques, ni barrières d'espèce et qui constitue une menace importante pour la santé humaine, animale et environnementale. Il s'agit d'un problème particulièrement complexe qui s'accroît, menaçant notre capacité à traiter des infections bactériennes.

Tous les pans de la médecine liés au risque infectieux sont touchés, incluant chirurgie, onc-hématologie ou le domaine de la transplantation d'organes. Dans plusieurs disciplines, les médecins sont déjà confrontés à des patients en situation d'impasse thérapeutique.

Les antibiotiques

Les antibiotiques, molécules capables d'inhiber la croissance des bactéries ou de les tuer, représentent une des découvertes les plus importantes de la médecine. Ils ont sauvé des millions de vies depuis les années 40. Cependant leur utilisation massive voire abusive a engendré de nombreux problèmes, au premier rang desquels l'émergence de bactéries résistantes aux traitements.

Dans cette situation, si rien n'est fait, les maladies infectieuses d'origine microbiennes pourraient causer plus de 2,4 millions de décès en Europe, en Amérique du Nord et en Australie au cours des 30 prochaines années¹.

En France, 139 105 infections en établissements de santé ont été attribuées à des bactéries multi-résistantes en 2016, engendrant un coût total substantiel pour l'Assurance maladie (estimé autour de 100 millions d'euros pour l'année 2015)²⁻³.

La problématique de l'émergence, de la transmission et de la dissémination de l'antibiorésistance ne peut être comprise sans tenir compte du mésusage d'antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire et de la contamination de l'environnement par des antibiotiques, des bactéries résistantes et des gènes de résistance.

La résistance aux antibiotiques n'est pas spécifique aux bactéries responsables de pathologies infectieuses. Les données scientifiques suggèrent que le microbiote intestinal (ou flore intestinale) – ensemble de bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes – serait une source de bactéries résistantes, servant de réservoir et d'amplificateur à la dissémination. On parle aujourd'hui d'un nouveau « péril fécal ».

Mise en œuvre du « Programme prioritaire de recherche Antibiorésistance »

En actionnant tous les leviers de la recherche, le PPR Antibiorésistance a pour missions d'explorer de nouvelles stratégies pour réduire la résistance aux antibiotiques, d'ouvrir de nouvelles voies de recherche non-explorées, de répondre au besoin d'alternatives aux antibiotiques et de ruptures comportementales.



En réponse à ces enjeux, un plan a été élaboré, et s'articule autour de quatre piliers interdisciplinaires et interconnectés dans le cadre de l'approche « une seule santé ».

¹ OECD (2018), *Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More*, OECD Health Policy Studies, Éditions OCDE, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264307599-en>

² Opatowski et al. *Epidemiol Infect.* 2019; 147:e144

³ Touat et al. *Appl Health Econ Health Policy.* 2019; 17(3):381-389

Les grandes orientations du PPR Antibiorésistance

- Appréhender l'ensemble des mécanismes sous-jacents qui font qu'une infection bactérienne résiste à des traitements antibiotiques chez l'Homme et l'animal.
- Comprendre le portage asymptomatique de bactéries pathogènes chez l'Homme et l'animal et élucider pourquoi certains patients, à haut risque d'infection durant leur hospitalisation, ne s'infectent pas.
- Explorer les mécanismes de l'hôte (immunitaires, génétiques, nutritionnels, psychologiques) qui le rendent vulnérable ou pas à une infection bactérienne afin de proposer un traitement thérapeutique plus efficace et d'éviter l'émergence de nouvelles résistances.
- Connaître la biologie des bactéries pour trouver de nouvelles cibles thérapeutiques et comprendre comment les bactéries multi-résistantes émergent, résistent à leur environnement et aux traitements, se multiplient, persistent *via* des réservoirs et se disséminent dans différents organismes et l'environnement.
- Développer 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). L'objectif : retarder de possibles épidémies et contrôler l'ensemble des réservoirs.
- 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 une utilisation responsable des antibiotiques.

Relever quatre challenges scientifiques en finançant des projets et infrastructures interdisciplinaires ambitieux

Pour se montrer à la hauteur des enjeux énoncés, l'interdisciplinarité est clé. Il est crucial de regrouper des communautés de scientifiques de différents horizons et d'y agréger des disciplines qui n'ont pas encore fait de l'antibiorésistance un axe prioritaire. Une telle approche permettra 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.

En conséquence, des chercheurs seront invités à proposer des projets sous la forme de lettres d'intentions en réponse à des appels à manifestation d'intérêt publiés par l'ANR, définis en fonction des priorités établies par le PPR. À l'issue de chaque appel à manifestation d'intérêt, des consortia seront formés. Des appels à projets interdisciplinaires seront lancés en 2020 et jugés par un comité international.

Le premier appel à manifestations d'intérêt, « Antibiorésistance : comprendre, innover, agir », regroupe 4 challenges :

- **Dynamiques et contrôle de l'émergence, de la transmission et de la dissémination des résistances**

Nous faisons face à une dissémination mondiale de la résistance aux antibiotiques. Agir contre ce fléau nécessite d'étudier les mécanismes d'émergence, de transmission et de dissémination de la résistance aux antibiotiques, y compris dans l'environnement et les écosystèmes, par la combinaison de connaissances mécanistiques et de nouvelles technologies de l'information. L'enjeu est de modéliser les processus afin d'évaluer et prédire le niveau de risque d'acquisition, de transmission et de dissémination de la résistance aux antibiotiques.

- **Optimisation de l'usage des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire**

Une meilleure utilisation des antibiotiques nécessite de développer des outils et des stratégies optimisant l'efficacité des antibiotiques tout en limitant leurs conséquences indésirables, tant du point de vue clinique, épidémiologique, économique et environnemental. Le développement de tels outils diagnostiques, de modélisation et de fouille de données et d'apprentissage profond, sont les axes pivots de ce challenge.

- **Déterminants individuels, ethnologique et sociologiques, économiques, politiques et culturels de l'antibiorésistance**

Il importe de mieux comprendre les processus de décision qui sous-tendent l'usage des antibiotiques et d'identifier les dynamiques favorisant de meilleures pratiques de prescription et d'utilisation. Il faut aussi analyser comment promouvoir l'hygiène et combattre le rejet des antibiotiques dans l'environnement. Ceci 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, les situations, d'observer les groupes de population, les acteurs sociaux, institutionnels et privés, les lieux de décision, et les espaces de mise en visibilité du problème. L'objectif est de cerner les enjeux sociaux-économiques de ces pratiques et leurs conséquences.

- **Innovation thérapeutique**

De nouvelles stratégies thérapeutiques et préventives doivent être envisagées pour palier au développement de l'antibiorésistance à travers une approche holistique qui intègre des considérations environnementales, une déclinaison animale et une dimension santé humaine. Ce défi scientifique vise à identifier et développer des alternatives thérapeutiques novatrices pour couvrir les domaines thérapeutiques et préventifs en respectant les flores commensales et des écosystèmes bactériens non ciblés. L'identification de nouvelles molécules, le repositionnement ou la combinaison de molécules existantes, l'immunothérapie, la phagothérapie ou le transfert de microbiote fécal sont au cœur de ce challenge. L'ensemble de ces alternatives pourront se combiner au besoin avec l'apport de la modélisation et de l'intelligence artificielle.

Croiser compétences et expertises par la mise en place de chaires

Des chaires interdisciplinaires juniors et seniors seront financées afin de renforcer les consortiums de chercheurs et les projets de recherche sélectionnés. Dans ce cadre, la priorité sera de recruter des chercheurs à double compétence (par exemple en biologie et médecine, en biologie et sciences du numérique, en sciences humaines et sociales et biologie/santé...) Un appel d'offre national sera organisé par l'ANR en consultation avec les établissements et instituts de recherche académiques, les universités et les grandes écoles concernées par l'antibiorésistance.

Créations d'outils structurants

Pour accompagner la structuration de la recherche sur l'antibiorésistance, le PPR financera des outils indispensables pour répondre aux enjeux des projets soutenus :

- **Création d'une plateforme de données microbiologiques et multi-omiques intégrées**
Elle sera dédiée à la résistance aux antibiotiques, en tenant compte de l'interopérabilité de ces banques et bases de données, et en développant des outils mathématiques et (bio) informatiques pour modéliser l'évolution et la dissémination de la résistance, ainsi que l'impact des interventions.
- **Intégration des bases de données de santé**
Ces bases de données sont indispensables pour intégrer l'ensemble des données des patients ainsi que celles issues de l'intelligence environnementale. Cela nécessitera le développement de logiciels spécifiques et de l'intelligence artificielle (IA), en s'appuyant sur le *Health Data Hub* en cours de développement.
- **Création d'un méta-réseau professionnel**
Ce réseau, qui n'existe pas encore dans notre pays, a pour objectif de fédérer l'ensemble des acteurs de recherche du domaine et les réseaux de surveillance, pour favoriser les collaborations et générer de nouvelles données cliniques, épidémiologiques, vétérinaires et environnementales. Cela accélérera la recherche sur l'antibiorésistance et permettra de mesurer plus spécifiquement l'impact et le coût réel de l'antibiorésistance.
- **Mise en place d'un observatoire national, dédié aux sciences humaines et sociales**
Cet observatoire d'analyses, des discours, des pratiques et des usages en relation avec la prescription d'antibiotiques, est un élément clé pour comprendre les racines socioculturelles et contextuelles de l'antibiorésistance et de la prescription.

Coordonner un réseau de recherche avec les pays aux ressources limitées

Face à l'accroissement de la problématique de l'antibiorésistance dans les pays à ressources limitées, le PPR s'engage à organiser et coordonner un réseau pour structurer les réponses aux futurs appels à projets et fédérer les forces entre les pays pour une recherche sur l'antibiorésistance en partenariat avec les scientifiques locaux. L'ambition du PPR est également de développer des approches de prévention et de contrôle de l'antibiorésistance qui soient acceptées par les populations locales.

Gouvernance

Le PPR Antibiorésistance s'appuiera sur un Comité de pilotage (Secrétariat général pour l'investissement, les ministères de la Transition écologique et solidaire, des Solidarités et de la Santé, de l'Éducation supérieure, de la Recherche et de l'Innovation, et de l'Agriculture et de l'Alimentation, et l'ANR), un Comité de tutelles et un Conseil scientifique.

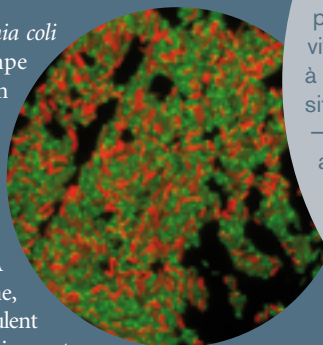
Retombées attendues

- ↳ À l'issue des 10 ans prévus pour la réalisation du PPR, avoir mis en œuvre des stratégies et les innovations thérapeutiques trouvées afin de faire reculer l'antibiorésistance.
- ↳ Structurer la recherche pour que notre pays puisse :
 - Prédire le niveau de risque d'émergence, d'acquisition et de transmission de la résistance aux antibiotiques chez l'Homme, l'animal et dans l'environnement.
 - Protéger hommes et animaux de la résistance aux antibiotiques et prévenir les contaminations (polluants, bactéries résistantes et gènes de résistance) susceptibles d'accroître la diffusion et l'émergence de l'antibiorésistance dans l'environnement.
 - Mettre en œuvre des tests de diagnostic et de détection, des mesures interventionnelles et de contrôle innovantes pour endiguer la résistance aux antibiotiques.
 - Éduquer et responsabiliser les individus et collectivités pour un meilleur usage des antibiotiques.
 - Posséder un nouvel arsenal thérapeutique dont l'utilisation ne provoque pas ou peu de résistance.
 - Disposer de leviers d'innovations technologiques répondant aux enjeux sociétaux (réduction de la transmission, diminution de prescription d'antibiotiques, amoindrissement de l'impact économique, contrôle d'un environnement sans bactéries résistantes aux antibiotiques).
 - Avoir un impact sur l'antibiorésistance dans les pays à ressources limitées *via* des programmes collaboratifs avec ceux-ci.

Quelques exemples de recherches soutenues par l'Inserm et ses partenaires, illustrant de récentes découvertes :

Population d'*Escherichia coli* dans laquelle la pompe TetA est identifiée en rouge, et la tétracycline en vert. Bien que génétiquement identiques, certaines bactéries parviennent à produire la pompe TetA et rejeter la tétracycline, lorsque d'autres accumulent l'antibiotique et ne parviennent pas à développer la résistance.

©Christian Lesterlin



L'acquisition de la résistance aujourd'hui visualisée

En mettant en contact une bactérie résistante (*Escherichia coli*) et une bactérie sensible à un antibiotique couramment utilisé, la tétracycline, l'acquisition de la résistance a pu être visualisée pour la première fois par microscopie à fluorescence en cellules vivantes. Cette résistance repose sur la capacité de la bactérie à évacuer l'antibiotique grâce à des « pompes à efflux » situées sur sa membrane. Ces pompes à efflux spécifiques – la pompe TetA –, sont capables d'éjecter les molécules antimicrobiennes en dehors de bactéries, leur conférant ainsi une nouvelle résistance et ceci en moins de 2 heures. Ceci démontre l'intérêt de réagir rapidement.

<https://science.sciencemag.org/content/364/6442/778>

Science 24 May 2019: Vol. 364, Issue 6442, pp. 778-782

DOI: 10.1126/science.aav6390

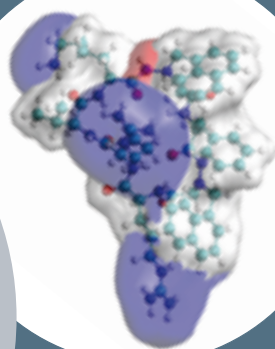
Exploiter les propriétés d'une toxine bactérienne comme de nouveaux antibiotiques

L'étude d'une nouvelle toxine bactérienne produite par *Staphylococcus aureus* (staphylocoques dorés) caractérisée par sa capacité à tuer d'autres bactéries, a mené à la création d'une nouvelle famille d'antibiotiques puissants et actifs contre des bactéries multi-résistantes à Gram positif et négatif. En outre, ces molécules ne déclenchent pas de signes de résistances dans des modèles animaux.

<https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3000337>

PLOS Biology 17(7) 9 July 2019

<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000337>



Modélisation tridimensionnelle d'un nouvel antibiotique ne provoquant pas ou peu de résistances dans les modèles testés. Son efficacité ainsi que l'absence de toxicité en fait une molécule à fort potentiel pour le développement de traitements alternatifs contre les infections à bactéries résistantes.

©Brice Felden

L'environnement, une source possible de résistances aux antibiotiques pour la faune sauvage

Les rejets d'antibiotiques dans l'environnement peuvent être à l'origine d'un réservoir de bactéries et de gènes de résistance, constituant ainsi une source potentielle de transmission de la résistance. Des études sur l'antibiorésistance au sein de la faune sauvage ont identifié de nombreuses entérobactéries antibiorésistantes chez les goélands leucophées. Ces animaux vivent proches des installations humaines et se nourrissent de déchets. Les recherches d'aujourd'hui visent à mieux comprendre les mécanismes de la transmission au sein de cette colonie de goélands leucophées et identifier les gènes de résistance présents. Elles permettront de comprendre le rôle de l'eau dans ces contaminations.

Projet en cours : Marion Vittecoq

Goéland leucophée

©Mohammad /stock.adobe.com



Contact scientifique : evelyne.jouvin-marche@inserm.fr
Contact presse : presse@inserm.fr

Inserm
101, rue de Tolbiac
75654 Paris cedex 13

inserm.fr