Inserm

La science pour la santé
From science to health

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

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

GOUVERNEMENT
Liberté
Égalité
Fraternité

LE GRAND PLAN D'INVESTISSEMENT

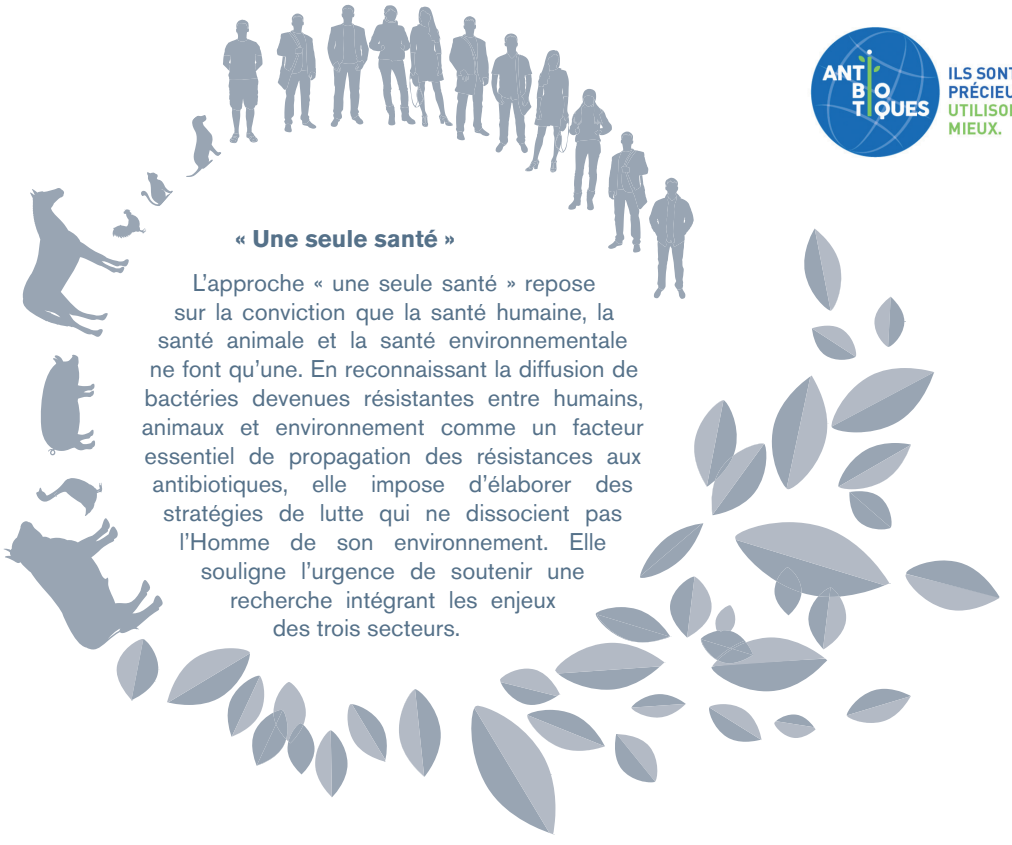
ANR

Depuis la découverte, en 1928, du premier antibiotique, la pénicilline, la diffusion de bactéries devenues résistantes à l'hôpital, entre espèces animales et également entre humains et leur environnement, ne cesse de s'accroître. Elle est un facteur essentiel de la propagation des résistances aux antibiotiques. Ce phénomène impose d'élaborer des stratégies de lutte selon l'approche « une seule santé ». En synergie avec les champs d'expertises définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en particulier celui des agents pathogènes prioritaires contre lesquels il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques, la France a rédigé en 2016 une feuille de route interministérielle « antibiorésistance » à laquelle sont associés le plan Ecoantibio 2, centré sur la santé animale et un programme national : le ***Programme prioritaire de recherche (PPR) Antibiorésistance.***

Ce programme a pour ambition, par la mise en œuvre d'initiatives de recherches pluridisciplinaires ne dissociant pas l'Homme de son environnement, de prévenir les infections par les bactéries résistantes, de contrôler la transmission et la dissémination des résistances, de proposer des mesures de bon usage des antibiotiques et d'alternatives aux antibiotiques, afin de réduire les coûts engendrés par les infections bactériennes et la consommation d'antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire.

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.



« Une seule santé »

L'approche « une seule santé » repose sur la conviction que la santé humaine, la santé animale et la santé environnementale ne font qu'une. En reconnaissant la diffusion de bactéries devenues résistantes entre humains, animaux et environnement comme un facteur essentiel de propagation des résistances aux antibiotiques, elle impose d'élaborer des stratégies de lutte qui ne dissocient pas l'Homme de son environnement. Elle souligne l'urgence de soutenir une recherche intégrant les enjeux des trois secteurs.

ANTIBIOTIQUES ILS SONT PRÉCIEUX, UTILISONS-LES MIEUX.

Problématique et conséquences de l'antibiorésistance

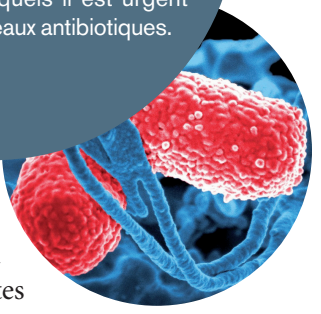
L'antibiorésistance est un phénomène mondial qui ne connaît ni frontières géographiques, ni barrière d'espèce et qui constitue une menace importante pour la santé humaine, animale et environnementale. Il s'agit d'un problème particulièrement complexe qui s'accroît, menaçant notre capacité à traiter des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

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

Ainsi, si rien n'est fait, les maladies infectieuses d'origine microbienne pourraient causer plus de **2,4 millions de décès** en Europe, en Amérique du Nord et en Australie au cours des 30 prochaines années[1].

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].

Klebsiella pneumoniae est une bactérie commensale, mais elle est aussi une cause majeure d'infections associées aux soins, dont ~1 % sont résistantes aux carbapénèmes. Ainsi, elle est classée par l'OMS parmi les 12 agents pathogènes prioritaires pour lesquels il est urgent de trouver de nouveaux antibiotiques.



Klebsiella pneumoniae
©D. Dorward/NIAID

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 ».

Les grandes orientations de la recherche sur l'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 non 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 environ-

[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

nement 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.

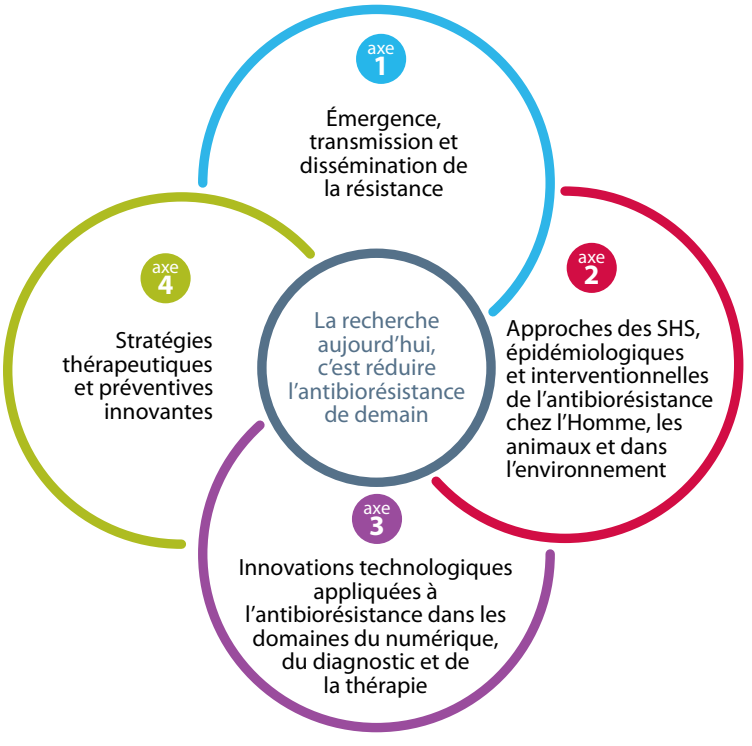
Mise en œuvre du Programme prioritaire de recherche Antibiorésistance

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) Antibiorésistance est financé à hauteur de 40 millions d'euros sur 10 ans dans le cadre du troisième Programme d'investissements d'avenir (PIA3).

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.

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 ».



Déclinaison des principales actions du PPR Antibiorésistance

Lancement, le 5 août 2020, du premier appel à projets de recherche, « Antibiorésistance : comprendre, innover, agir », regroupant 4 challenges

- **Dynamiques et contrôle de l'émergence, de la transmission et de la dissémination des résistances**
- **Optimisation de l'usage des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire**
- **Déterminants individuels, ethnologiques et sociologiques, économiques, politiques et culturels de l'antibiorésistance**
- **Innovation thérapeutique,** pour de nouvelles stratégies préventives et curatives dans une approche holistique.

Croiser compétences et expertises par la mise en place de chaires

Des chaires interdisciplinaires juniors et seniors seront financées afin de renforcer les consortia de chercheurs et les projets de recherche sélectionnés. Le recrutement de chercheurs à double compétence (par exemple en biologie et médecine, en biologie et sciences du numérique, en sciences humaines et sociales et biologie/santé…) sera une priorité.

Lancement, le 1er octobre 2020, d'appels à projets pour des outils structurants

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

- **création d'une plateforme de données microbiologiques et multi-omiques intégrées et le développement d'outils numériques**
- **création d'un méta-réseau des acteurs professionnels de la résistance aux antibiotiques**
- **mise en place d'un observatoire national dédié au sciences humaines et sociales,** pour comprendre les racines socioculturelles et contextuelles de l'antibiorésistance et de la prescription
- **intégration des bases de données de santé** pour intégrer l'ensemble des données des patients ainsi que celles issues de l'intelligence environnementale, en s'appuyant sur le *Health Data Hub* et l'intelligence artificielle.

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'appuie sur un comité de pilotage (Secrétariat général pour l'investissement, ministères de la Transition écologique et solidaire, des Solidarités et de la Santé, de l'Éducation supérieure, de la Recherche et de l'Innovation, de l'Agriculture et de l'Alimentation, 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.

Rendre visibles les recherches nationales sur l'antibiorésistance

Création d'une interface web dédiée

Ce site web intitulé **Interface nationale** antibiorésistance a pour ambition de rendre visible la recherche française autour de l'antibiorésistance. Il permettra également l'accès à l'ensemble des recherches et informations portées par toutes les communautés scientifiques, académiques, privées et internationales, pour faciliter et assurer la continuité ainsi que le partage d'informations émises par les ministères et Santé publique France, en charge de la surveillance.

En trois points, il s'agit :

- d'identifier l'ensemble des forces en présence en recherche fondamentale, environnementale, vétérinaire, clinique et transversale, santé publique, sciences humaines, économiques et sociales, incluant les *start-up*, biotechs et industriels
- de constituer et de maintenir une base de données en accès libre et interopérable de tous les acteurs et programmes de recherche financés (public-privé)
- de regrouper et d'interconnecter le très large éventail de compétences et d'expertises présentes sur le territoire, pour faciliter la coordination d'activités de recherche autour d'actions consensuelles dans une approche « une seule santé ».

L'ouverture du site de l'Interface nationale ANTIBIORÉSISTANCE (**ppr-antibioresistance.inserm.fr**) est prévue **début novembre.**

Interface nationale ANTIBIORÉSISTANCE
©Inserm

Publication dans une perspective internationale

En adéquation avec le plan d'action mondial de l'OMS de 2015 sur la résistance aux antimicrobiens, de nombreux pays ont lancé des initiatives prioritaires. Une communication parue dans *The Lancet* en avril 2020[4], résume les objectifs principaux de la stratégie de recherche française, incluant celle de l'Inserm, pour coordonner une réponse nationale à cette problématique mondiale. Cet article est le fruit d'interactions rapprochées entre les membres chargés de la mise en œuvre du PPR Antibiorésistance, les ministères concernés et l'Agence nationale de la recherche.

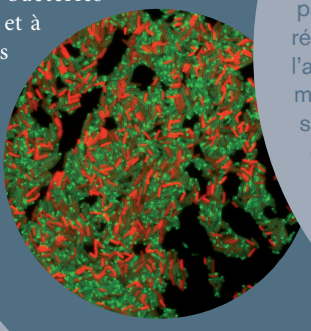
L'article souligne les orientations prioritaires de plusieurs pays européens et met en relief le programme d'actions intégrées de l'approche française, notamment une recherche multidisciplinaire et multi-institutionnelle fondée sur le concept « une seule santé », et incite à la diffusion de connaissances, de mesures de prévention et de compagnes d'information, pour maîtriser et inverser la courbe des résistances. Il met en avant l'importance de synergies, avec les programmes développés dans d'autres pays et entre les secteurs public et privé afin de réduire les coûts totaux de la résistance aux antibiotiques.

[4] Jouvin-Marche E, Carrara G, Pulcini C, Andremont A, Danan C, Couderc-Obert C, Lienhardt C, Kieny MP, Yazdanpanah Y. French research strategy to tackle antimicrobial resistance. *The Lancet.* 2020 Apr 18;395(10232):1239-1241. DOI : https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30477-3

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 à rejeter la tétracycline, lorsque d'autres accumulent l'antibiotique et ne parviennent pas à développer la résistance.

©Christian Lesterlin



L'acquisition de la résistance enfin visualisée

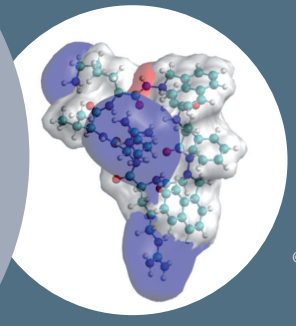
En mettant en contact une bactérie résistante *(Escherichia coli)* et une bactérie sensible à un antibiotique couramment utilisé, la tétracycline, l'acquisition de la résistance a pu être visualisée pour la première fois par microscopie à fluorescence en cellules vivantes. Cette résistance repose sur 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 deux heures, d'où l'intérêt de réagir rapidement.

https://science.sciencemag.org/content/364/6442/778
Science Vol. 364, Issue 6442, pp. 778-782, 24 May 2019.
DOI: 10.1126/science.aav6390

Exploiter les propriétés d'une toxine bactérienne comme 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+ et Gram-. En outre, ces molécules ne déclenchent pas de signes de résistances dans des modèles animaux.

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 Feldenn

Station de traitement des eaux usées

©DedMityay-Adobe Stock

Goéland leucophée

©Mohammad-Adobe Stock

L'environnement, 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 à identifier les gènes de résistance présents. Elles permettront de comprendre le rôle de l'eau dans ces contaminations.

Projet en cours : Marion Vittcoq, à partir d'une publication précédente (https://doi.org/10.1002/ece3.2707)

Les eaux usées hospitalières et urbaines, source importante de résistance aux antimicrobiens dans l'environnement

L'activité humaine a un impact significatif sur les écosystèmes naturels, et les eaux usées ont été identifiées comme des sources de déterminants génétiques de la résistance aux antimicrobiens (RAM) susceptibles de favoriser la sélection de la RAM dans l'environnement. Une étude menée sur les eaux usées traitées et non traitées, hospitalières et urbaines en France, a étudié les gènes et le microbiote de la résistance aux antimicrobiens en utilisant l'analyse multi variée et l'apprentissage automatique. Les résultats ont souligné la nécessité de mettre en œuvre et d'optimiser les systèmes d'assainissement et intéressent les décideurs politiques pour les risques associés aux eaux usées.

Water Research X, 7: 100045, 1 May 2020.
https://doi.org/10.1016/j.wroa.2020.100045

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

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

Inserm

Création : M. Belkacem, Disc Inserm – Illustration de couverture à partir d'une photo (bactérie en culture) de P. Latron©Inserm – Octobre 2020