

**Propositions du groupe de travail spécial
pour la préservation des antibiotiques**



Rapporteurs : Dr Jean CARLET et Pierre LE COZ



RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL SPECIAL POUR LA PRESERVATION DES ANTIBIOTIQUES

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement Madame **Marisol TOURAINE**, Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, pour la confiance qu'elle m'a accordée pour la conduite de cette mission.

Mes remerciements s'adressent également aux membres du cabinet ministériel, et plus particulièrement au Professeur **Djillali ANNANE** et au Docteur **Jérôme SALOMON** pour leurs conseils avisés.

Je suis reconnaissant au Professeur **Benoit VALLET**, Directeur Général de la Santé, pour ses encouragements tout au long de cette mission, ainsi qu'au Docteur **Marie-Hélène LOULERGUE**, sous-directrice de la prévention des risques infectieux, son adjointe le Docteur **Bernadette WORMS** et leur équipe pour leur accueil chaleureux.

Je souhaite souligner l'engagement et la mobilisation des coordinateurs des groupes de travail, le Docteur **Bruno COIGNARD**, Directeur adjoint du département des Maladies Infectieuses à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), le Professeur **Céline PULCINI**, médecin infectiologue au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy, Madame **Claude RAMBAUD**, vice-présidente du Collectif Inter-associatif Sur la Santé (CISS), Monsieur **Alain-Michel CERETTI**, fondateur et président du LIEN, le Professeur **Jocelyne ARQUEMBOURG**, maître de conférences à l'université Paris III – Sorbonne Nouvelle, Madame **Florence SEJOURNE**, directrice générale de la biotech Da Volterra, le Professeur **Laurent GUTMANN**, chef du service de microbiologie à l'hôpital européen Georges Pompidou, Assistance Publique et Hôpitaux de Paris (AP-HP), le Professeur **Didier GUILLEMOT**, responsable de l'unité de recherche « Pharmaco-épidémiologie et maladies infectieuses » à l'Institut Pasteur / Université de Versailles Saint Quentin / Inserm ; le Professeur **Antoine ANDREMONT**, professeur à la faculté de médecine de l'Université Paris VII – Paris-Diderot, et Monsieur **Gilles Pipien**, Inspecteur Général de l'environnement et du développement durable auprès du ministère de l'Écologie, du Développement Durable et de l'Énergie. Je salue l'excellence de leur travail d'animation, de synthèse et de rédaction des différentes parties de ce rapport.

Merci aux membres du groupe plénier et aux membres des groupes de travail pour leur investissement sans faille tout au long de la mission ([page 76](#)).

Enfin, je remercie chaleureusement **Pierre LE COZ**, étudiant en santé publique, pour l'excellence de son travail. Son rôle dans la réalisation de ce rapport a été déterminant.

Que cette énergie collective puisse participer à la préservation de l'efficacité des antibiotiques

Synthèse du rapport



158 000 infections à bactéries multirésistantes en France



12 500 décès liés à une infection à bactéries multirésistantes en France



Entre 71 et 441 millions d'euros de surconsommation d'antibiotiques en France



Une recherche et des financements pour la lutte contre l'antibiorésistance peu coordonnés



Aucun nouvel antibiotique avec un nouveau mécanisme d'action n'a été développé depuis 20 ans



L'augmentation des résistances est liée en grande partie à la pollution et aux activités humaines

Aujourd'hui, la résistance bactérienne aux antibiotiques (antibiorésistance) est un grave problème de santé publique mondial qui progresse très rapidement. Malgré la mobilisation de l'Organisation Mondiale de Santé, **le nombre de victimes (mortalité, morbidité) ne cesse d'augmenter, avec des prévisions de plus en plus pessimistes**. Face à l'urgence de **trouver de nouvelles thérapies**, de **préserver les antibiotiques existants** et de **limiter la progression des résistances dans l'environnement**, de nombreux pays ont récemment lancé des plans ambitieux, en particulier les États-Unis et le Royaume-Uni.

En France, chaque année, **plus de 150 000 patients** développent une infection liée à une bactérie multi-résistante, et plus de **12 500 personnes en meurent**. Au coût humain s'ajoute un coût économique considérable, porté notamment par **la surconsommation française d'antibiotiques**. Mauvais élève européen, la France dépense entre **71 millions** (par rapport à la moyenne européenne) et **441 millions d'euros** (par rapport à la moyenne des pays les plus vertueux) de plus que ses voisins en antibiothérapie en ville.

Cependant, la lutte contre la résistance bactérienne ne peut plus se limiter uniquement à **l'indispensable évolution vertueuse des prescriptions** des professionnels de santé. De fait, à la surconsommation tant en médecine humaine qu'animale, ou dans des usages non sanitaires comme dans l'élevage intensif, s'ajoutent **des effets écologiques liés à la dispersion de résidus d'antibiotiques dans l'environnement**. **La pollution des différents réservoirs de vie par les activités humaines** (anti-infectieux, métaux lourds, intrants agricoles chimiques, etc.) favorise la sélection des résistances dans les milieux naturels agressés. Par ailleurs, il est important de **ne pas restreindre les réflexions sur l'antibiorésistance uniquement à l'utilisation des antibiotiques**. Notamment, l'utilisation immodérée des désinfectants et biocides, y compris par les particuliers, pourrait participer à la sélection croisée des résistances.

Enfin, les industriels font face à **une situation paradoxale** : les antibiotiques sont des produits de haute technologie mais leur prix est peu élevé et leur utilisation doit être limitée. Aujourd'hui, investir dans l'innovation antibactérienne n'est plus rentable. Il est donc nécessaire de **trouver un nouveau modèle médico-économique** permettant un retour sur investissement suffisant, afin d'encourager à nouveau l'investissement dans le développement de nouveaux produits luttant contre l'antibiorésistance.

Dans le but de proposer des idées originales, concrètes et réalisables, plus de 120 personnalités qualifiées issues d'horizons différents ont répondu avec force à l'appel lancé par la Ministre en charge de la santé début 2015. La mission confiée au Dr Jean CARLET a ainsi réuni des professionnels de santé, des chercheurs, des universitaires, des membres d'associations de patients, des représentants de l'industrie pharmaceutique et de biotechnologie, ainsi que les agences sanitaires et les différents services administratifs. **Ensemble, ces acteurs ont formulé des recommandations visant à changer de paradigme et à réduire la consommation d'antibiotiques française de 25%.**

Quatre axes majeurs ont été identifiés pour parvenir à limiter l'émergence et la dissémination des résistances bactériennes. Il est urgent de :

- **axe 1** : approfondir les recherches, en particulier de nouveaux produits luttant contre l'antibiorésistance
- **axe 2** : mieux suivre l'évolution globale du phénomène via des indicateurs normalisés et partagés
- **axe 3** : améliorer l'usage des antibiotiques
- **axe 4** : accroître la sensibilisation des populations au bon usage des antibiotiques

Face à l'importance et à la complexité des enjeux, un audacieux programme doit associer les pouvoirs publics et les acteurs de la santé publique, de l'environnement et de l'industrie. Le groupe de travail recommande donc à Madame la Ministre et, plus largement, à l'ensemble du Gouvernement, de :

- mettre en place un **comité interministériel en charge de coordonner les actions de lutte contre l'antibiorésistance**, piloté par un **délégué interministériel** avec l'appui de **comités de pilotage dédiés spécifiquement à la recherche, à l'innovation et à la communication** ;
- créer un **Plan national interdisciplinaire de recherche sur l'antibiorésistance**, en lui affectant les ressources nécessaires pendant 5 ans, afin de comprendre le phénomène dans sa globalité ;
- soutenir le développement de produits innovants contre l'antibiorésistance par la création d'un **statut particulier** ;
- reconnaître, en 2016, la lutte contre l'antibiorésistance comme « **Grande cause nationale** ».

Sans la mise en place effective de ces mesures phares, **la situation ne pourra que se dégrader**. Il est donc indispensable de **se doter des moyens financiers et humains nécessaires à la réalisation des différentes actions ciblées proposées par le groupe de travail**. Il s'agit notamment d'améliorer la qualité des prescriptions d'antibiotiques et le niveau général de connaissances sur l'antibiorésistance, mais aussi de soutenir les actions citoyennes et privées en faveur de la lutte contre la résistance bactérienne.

Plus que produire un rapport, les acteurs mobilisés par la Ministre en charge de la Santé ont voulu lancer un appel. **Si rien ne change rapidement, la résistance bactérienne paralysera notre système de santé**, encore fondé sur le « *miracle des antibiotiques* ». N'attendons donc pas une aggravation brutale de la situation pour agir. **Il est temps de mobiliser l'ensemble de la société si nous ne voulons pas revenir vers un monde sans antibiotiques**

Sachons réduire drastiquement le coût humain et économique de l'antibiorésistance en faisant converger les efforts : **donnons-nous 5 ans pour changer de paradigme !**

Lettre de mission



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ
ET DES DROITS DES FEMMES

La Ministre

Paris, le 22 DEC. 2014

CAB POS/DA/MB/ Me D14-3138

Monsieur le Président,

La résistance bactérienne aux antibiotiques augmente régulièrement et menace directement et gravement la santé publique au niveau mondial. Très peu de nouveaux antibiotiques ont été produits ces dernières années et très peu sont attendus dans un avenir proche. Il faut donc mettre en place des actions très concrètes pour sortir de l'impasse thérapeutique actuelle. Si les causes de cette augmentation de la résistance aux antibiotiques sont multiples, la consommation très élevée, erronée ou inadaptée d'antibiotiques en est la cause principale. Il faut de façon urgente innover, en particulier, mais pas uniquement, dans trois grands domaines : la communication et l'information, en particulier du grand public, les comportements de prescription des professionnels, l'attractivité en matière notamment de recherche industrielle pour le développement de nouveaux antibiotiques ou de nouvelles stratégies thérapeutiques et de nouvelles méthodes diagnostiques.

La mobilisation internationale pour éviter une ère « post antibiotiques » reste forte. Ainsi, au-delà du « programme One Health », de nombreux pays, dont notamment les Etats-Unis d'Amérique ou le Royaume-Uni ont lancé des groupes de réflexion pour dégager des pistes crédibles en vue de préserver les antibiotiques.

C'est pourquoi j'ai décidé la mise en place d'un groupe de travail spécial sur la préservation des antibiotiques, dont je vous confie la présidence. Ce groupe de travail comprend des personnalités qualifiées d'horizons divers, des représentants des sociétés savantes, des organismes de recherche, des partenaires industriels, des agences sanitaires, de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), des associations de patients. Elle aura le soutien logistique des services de mon ministère, en lien avec les autres ministères concernés.

Le groupe de travail devra proposer pour chacun de ces trois axes stratégiques au moins une action phare (éventuellement déclinée en sous actions), très concrète, de faisabilité étayée et de nature à crédibiliser l'ambition du gouvernement de réduire de 25% la consommation d'antibiotiques d'ici la fin 2016. Ces propositions doivent s'articuler avec les actions en cours de finalisation comme la mise en place du pilotage régional de l'antibiothérapie reposant sur le suivi local des consommations et des résistances, les travaux sur le développement par les éditeurs de logiciels métiers et la finalisation des recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CASFM) permettant la généralisation des antibiogrammes ciblés pour les infections urinaires.

Monsieur Jean CARLET
Président de l'Alliance mondiale
contre la résistance aux antibiotiques (WAAAR)
9, rue de la terrasse
94000 CRÉTEIL

2

La communication vis-à-vis du grand public et des professionnels de santé doit être renforcée dans son efficacité, par exemple par la mise en place d'une campagne d'information de grande ampleur, du type de celle qui avait été mise en place par la CNAMTS au début des années 2000 (« Les antibiotiques, c'est pas automatique »). Des objectifs chiffrés doivent être annoncés à cette occasion, en demandant une action conjointe entre les prescripteurs et les usagers du système de santé, qui doivent coopérer sur un tel objectif. Il est attendu du groupe de travail spécial des propositions innovantes en matière de communication.

La prescription des antibiotiques reste un acte banalisé dans notre pays. Beaucoup de médecins prescrivent des antibiotiques pour des infections virales. On estime à 30/40% la proportion de traitements antibiotiques inutiles. La France reste dans le peloton de tête des pays les plus prescripteurs d'antibiotiques en Europe. Il faut comprendre les raisons de ce comportement thérapeutique persistant et proposer des actions fermes susceptibles de le modifier, aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Les mesures innovantes devront porter tant sur l'initiation que sur les modalités et la durée de prescription des antibiotiques et devront tirer tous les avantages du numérique en matière de conseil et d'aide à la prescription.

Il existe un faible intérêt des firmes pharmaceutiques à l'égard du développement et de la recherche sur les antibiotiques. Les causes en sont diverses : un programme de recherche et développement long et coûteux, des formalités administratives considérées comme lourdes et prolongées, une prescription des produits pendant une brève durée de mise sur le marché en raison de l'émergence rapide de résistances, un prix des produits peu élevé, une réduction des volumes de ventes par le bon usage des antibiotiques et le ciblage des modalités de prescription des antibiotiques qui doivent parfois ainsi rester des produits de niche. Il faudra proposer de nouveaux modèles originaux, avec en particulier des actions publiques/privées, pour faciliter la recherche et le développement des nouveaux antibiotiques. Il conviendra d'innover en matière de partenariat public/privé pour un modèle médico-économique attractif et propice au développement de nouvelles molécules. Vous prendrez en compte les initiatives développées au niveau européen et dans le G8 recherche.

L'utilisation des tests de diagnostic rapide revêt une importance considérable. Ces tests doivent permettre en particulier de différencier les infections bactériennes et les infections virales, évitant ainsi bon nombre de traitements antibiotiques et donner rapidement accès au diagnostic du germe en cause et à sa sensibilité aux différentes molécules antibiotiques. Les tests d'accès très facile, comme la recherche de l'antigène streptococcique dans le pharynx offerts par la CNAMTS aux médecins, sont très peu utilisés en France, ce qui est très regrettable. Des mesures innovantes doivent être proposées permettant d'accroître l'utilisation de ces tests, dont l'évaluation des performances a déjà été réalisée. Les tests récents, comme la PCR ultra rapide devraient permettre de guider très utilement les traitements jusqu'à présent relativement empiriques. Il faut définir des modalités précises visant à accélérer leur mise en place.

Enfin, il est indispensable de proposer des objectifs chiffrés pour l'évaluation du programme, en particulier pour l'évaluation globale de la consommation des antibiotiques ou de la résistance, ainsi que pour les différentes actions proposées. Le groupe de travail pourra en tant que de besoin s'appuyer sur les avancées du Plan d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016.

Ces propositions d'innovation devront m'être soumises pour le 30 juin 2015. Elles seront analysées en lien avec les différents ministères concernés et donneront lieu à une mise en œuvre très rapide.

Je vous remercie de votre engagement.



Marisol TOURAINE

PREMIERE PARTIE

« A moins que les nombreux acteurs concernés agissent d'urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer »

Dr Keiji Fukuda,
Sous-Directeur général de l'OMS,
30 avril 2014

Sommaire

Remerciements	3
Synthèse du rapport	4
Lettre de mission	6
PREMIERE PARTIE	8
Sommaire	9
Acronymes	10
Introduction	12
Une situation globale dégradée par l'utilisation abusive des antibiotiques	12
La France demeure un pays sur-consommateur d'antibiotiques	13
Agir tous ensemble dès aujourd'hui contre l'antibiorésistance	14
Présentation du groupe de travail spécial	16
Recommandations du groupe de travail	17
4 outils transversaux pour implémenter et piloter les recommandations	19
Un ensemble d'indicateurs visant à évaluer l'efficacité des mesures proposées	21
DEUXIEME PARTIE	23
Le coût de l'antibiorésistance	24
Une évaluation insuffisante du coût de l'antibiorésistance	25
Inventaire des études et données disponibles	26
Deux études originales conduites en France pour disposer d'estimations nationales	30
Approfondir les travaux sur le coût de l'antibiorésistance	33
Bon usage des antibiotiques	36
Les antibiotiques : un usage banalisé par les professionnels de santé	37
Renforcer la politique de bon usage des antibiotiques dans l'ensemble des pratiques médicales	39
Soutenir les actions en cours de réflexion	44
Communication, information et éducation	45
Craindre à nouveau les infections si le rapport des Hommes aux antibiotiques ne change pas	46
Organiser une grande campagne d'information, de communication et d'éducation	48
Changer de paradigme au moyen d'une campagne d'information visant à responsabiliser chaque acteur sur la préservation de l'efficacité des antibiotiques	51
Recherche, innovation et nouveaux modèles médico-économiques	55
Etat des lieux de la recherche et de l'innovation en France	56
Propositions pour un plan national de recherche et d'innovation dédié à la lutte contre les résistances aux antibiotiques	57
Un plan s'articulant autour en deux mesures phares et proposant des actions concrètes	58
Le modèle médico-économique particulier des antibiotiques est insuffisamment attractif	63
Proposer un ensemble de mesures visant à stimuler l'investissement et l'innovation	64
Mener une réflexion nationale et soutenir une action internationale en faveur d'un modèle médico-économique durable pour les produits luttant contre la résistance bactérienne au niveau mondial	71
Antibiorésistance et environnement	73
Prendre en compte la résistance bactérienne dans l'environnement	74
Mesurer la quantité d'antibiotiques et d'antibiorésistance présente dans l'environnement	75
TROISIEME PARTIE	76
Composition des groupes de travail	77
Annexes	79
Références	147

Acronymes

Institutions :

AllEnvi	Alliance nationale de recherche pour l'Environnement	DGAL	Direction Générale de l'Alimentation
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	DGCS	Direction Générale de la Cohésion Sociale
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé	DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
APUA	Alliance for the Prudent Use of Antibiotics	DGS	Direction Générale de la Santé
ARS	Agences Régionales de Santé	ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
AVIESAN	Alliance pour les sciences de la Vie et de la Santé	EFSA	Autorité européenne de sécurité des aliments
BPI	Banque Publique d'Investissement	EHPAD	Etablissement d'Hébergement de Personnes Âgées Dépendantes
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé	EMA	Agence Européenne des Médicaments
CHU	Centre Hospitalier Universitaire	ESCMID	Société Européenne de Microbiologie et de Pathologie Infectieuse
CISR	Comité Interministériel de la Sécurité Routière	ESGAP	Groupe Européen d'Etude sur les Politiques Antibiotiques
CMIT	Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales	FDA	Food and Drug Administration (USA)
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés	FHF	Fédération Hospitalière de France
CNGE	Collège National des Généralistes Enseignants	HAS	Haute Autorité de Santé
CRCA	Centre Régional de Conseil en Antibiothérapie	HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
CSA	Conseil Supérieur de l'Audiovisuel	INPES	Institut National de la Prévention et de l'Education en Santé
CSF	Comité Stratégique de Filière (Industries et Technologies de Santé)	InVS	Institut de Veille Sanitaire
CSIS	Conseil Stratégique des Industries de Santé	MG France	Fédération française des médecins généralistes
CSMF	Confédération des Syndicats Médicaux Français	OMÉDIT	Observatoires du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
		OMS	Organisation Mondiale de la Santé
		SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Bactéries :

BHR	Bactérie Hautement Résistante
BMR	Bactérie Multirésistante
EBLSE	Entérobactéries productrices de Bêtalactamases à Spectre Etendu
MRSA	Staphylocoques Dorés Résistants à la Méricilline

PNSP	Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline
VRE	Entérocoques Résistants à la Vancomycine (glycopeptides)
VRSA	Staphylocoques Dorés Résistants à la Vancomycine

Autres :

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATC	Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
C3G	Céphalosporines de Troisième Génération
CIR	Crédit Impôt Recherche
DAM	Délégués de l'Assurance Maladie
DDJ	Doses Définies Journalières
DES	Diplôme d'Etudes Spécialisées
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urine
EMA	Equipe Multidisciplinaire d'Antibiothérapie
ETP	Equivalent Temps-Plein

ICATB	Indicateur Composite de bon usage des Antibiotiques
JEI	Jeune Entreprise Innovante
JPIAMR	Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance
LAP	Logiciels d'Aide à la Prescription
PLFSS	Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
PME	Petites et Moyennes Entreprises
PROPIAS	Programme de Prévention des Infections Associées aux Soins
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
R&D	Recherche et Développement
ROSP	Rémunération sur Objectifs de Santé Publique
TROD	Test Rapide d'Orientation Diagnostique
RIHN	Référentiel Innovant Hors Nomenclature

Introduction

Une situation globale dégradée par l'utilisation abusive des antibiotiques

Phénomène naturel et inéluctable jusqu'alors relativement limité, la résistance bactérienne aux antibiotiques est aujourd'hui un danger avéré pour l'ensemble de l'humanité. En effet, l'acquisition par les bactéries de mécanismes de défense contre les antibiotiques remet en question la capacité des systèmes de santé à soigner les infections, même les plus répandues. Depuis quelques années, l'antibiorésistance progresse de manière inquiétante dans le monde entier et concomitamment, aucun antibiotique avec un nouveau mécanisme d'action n'a été développé depuis vingt ans. **Cette double réalité place désormais les sociétés modernes dans une situation de grande fragilité¹.**

La résistance des bactéries aux antibiotiques a d'ores et déjà un impact considérable en santé publique. Selon d'anciennes études, **plus de 23 000 décès** sont attribuables chaque année à des infections liées à des bactéries résistantes annuellement en Europe et aux Etats-Unis². En France, selon l'étude Burden menée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), **12 500 décès** sont liés à une bactérie multi-résistante, **pour 158 000 infections**. Sans réaction de la communauté internationale, **plus de dix millions de personnes pourraient mourir chaque année à cause de l'antibiorésistance en 2050.**

Les pertes de productivité engendrées par la résistance bactérienne sont également conséquentes. Plusieurs études ont tenté de déterminer le coût de la résistance. **Celui-ci s'élèverait à plus de 1,5 milliards d'euros en Europe, et plus de 55 milliards de dollars aux Etats-Unis³,** en raison de la structure du système de santé américain. Le coût cumulé de l'antibiorésistance dépassera **100 000 milliards de dollars d'ici 2050 si rien n'est engagé pour lutter contre les bactéries résistantes⁴.**

Les entérobactéries sont les causes les plus fréquentes d'infections communautaires et nosocomiales. Généralement, elles sont traitées par des antibiotiques de la famille des bêtalactamines (pénicillines, céphalosporines à large spectre, carbapénèmes). Cependant, depuis une dizaine d'années, les entérobactéries productrices de Bêtalactamases à Spectre Étendu (BLSE) se propagent rapidement, en ville et à l'hôpital, en particulier pour *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*.

Aujourd'hui, 10% des *Escherichia coli* et plus de 30% des *Klebsiella pneumoniae* sont résistants aux Céphalosporines de Troisième Génération (C3G)⁵. Concrètement, sur dix patients infectés par ces agents infectieux contractés à leur domicile ou dans un lieu de soin, entre un et trois ne pourront être soignés au moyen des thérapies classiques à la disposition du personnel soignant de ville.

Pour traiter ces infections, il est parfois nécessaire d'hospitaliser des malades afin qu'ils reçoivent des carbapénèmes, une classe d'antibiotiques exclusivement intra-veineux. Cependant, les carbapénèmes ne sont pas une solution viable à long terme, puisqu'ils devraient être réservés uniquement aux infections liées à des bactéries nosocomiales, particulièrement résistantes aux antibiotiques communs. En effet, ils participent fortement à l'émergence de résistances en milieu hospitalier. Fort logiquement, il est désormais possible d'observer des bactéries résistantes aux carbapénèmes, notamment des *Klebsiella*⁶.

¹ Laxminarayan R, Duse A, Wattal C. Antibiotic resistance. The need for global solutions. Lancet Infect Dis 2013;13:1057-98

² https://www.google.fr/search?q=ecdc+the+bacterial+challenge,+time+to+react&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=XrptVbz5OMGBU9v-gJgJ

³ Centers for Diseases Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States 2013 (<http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>)

⁴ <http://domino.home/html/home.html?target=www.rand.org/randeurope/research/projects/antimicrobial-resistance-costs.html>

⁵ Earss-Net database. <http://ecdc.europa.eu>

⁶ Nordmann P, Poirel L. The difficult to control spread of carbapenemases producers enterobacteriaceae worldwide. Clin Microbiol Infect 2014 ;20 :821_30

Si ce phénomène est encore relativement limité en France, il progresse très rapidement en particulier en Grèce, en Italie, au Moyen-Orient, en Inde, en Asie et en Afrique du Nord. Le risque d'importer des cas de Bactéries Hautement Résistantes (BHR), voire « toto-résistantes », par des patients ou des touristes pourrait amener le système de santé français à ne plus pouvoir traiter un certain nombre de malades. L'augmentation du nombre de bactéries résistantes pourrait modifier dangereusement et durablement l'équilibre de la flore bactérienne environnementale. En l'absence d'un arsenal thérapeutique adapté, les coûts humains et financiers seront alors catastrophiques.

L'investissement en matière d'antibiotiques a considérablement baissé depuis une dizaine d'années. En effet, le retour sur investissement est considéré comme étant trop faible par les industriels, en raison de prix de vente peu attractifs, d'une durée de traitement courte et d'une réduction du nombre de prescriptions dans le cadre des programmes de bon usage. De ce fait, peu de nouveaux antibiotiques ont été mis sur le marché ces dernières années, et très peu sont en développement actuellement.

Si cette situation perdure, les sociétés humaines pourraient connaître à nouveau un monde sans antibiotique, soit un retour en arrière de 70 ans, avec des effets sur les systèmes de santé pires que si les antibiotiques n'avaient jamais existé. Les conséquences pour la médecine clinique moderne seraient dramatiques puisque des interventions chirurgicales complexes, des traitements à fort risque infectieux, des greffes d'organes, des séjours en néonatalogie ou en réanimation, ... deviendraient impossibles, car trop risqués. La résistance aux antibiotiques menace donc le mode de vie actuel de l'espèce humaine à court terme de façon frontale et globale, et compromet indirectement d'autres avancées médicales déjà acquises.

La France demeure un pays sur-consommateur d'antibiotiques

La France, pionnière dans la recherche sur les antibiotiques et dans la lutte contre l'antibiorésistance, a mis en place plusieurs plans depuis le début des années 2000 afin de réduire la consommation d'antibiotiques. En effet, encore aujourd'hui et malgré des progrès effectués entre 2002 et 2005, la France consomme 30% d'antibiotiques de plus que la moyenne européenne, et presque trois fois plus que les Pays-Bas, la Suède ou la Norvège. Selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), cette surconsommation représente une dépense supplémentaire comprise entre 71 millions d'euros (par rapport à la moyenne européenne) et 441 millions d'euros (par rapport aux pays européens les plus vertueux).

Ainsi, en 2013, 97,6 millions de boîtes d'antibiotiques ont été remboursées par l'Assurance Maladie (+0,2% par rapport à 2012). Cependant, entre 30 et 50% des antibiothérapies sont prescrites inutilement en France, que ce soit en ville, en Etablissements d'Hébergement de Personnes Agées Dépendantes (EHPAD), et à l'hôpital, notamment pour le traitement d'infections des voies aériennes principalement d'origine virale (rhinopharyngites, angines, sinusites, otites, bronchites). Pourtant, il existe pour certaines pathologies des tests de diagnostic rapide, mais ceux-ci sont trop peu utilisés, avec seulement 30% des médecins généralistes déclarant utiliser les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) dans l'angine. De ce fait, en 2013, 28,3% des patients français ont été traités par antibiotique. Ces traitements sont par ailleurs souvent prolongés, sans être réévalués. Certains lieux de vie, particulièrement dans les EHPAD, sont propices à la prescription d'antibiotiques inutiles pour des colonisations urinaires sans signes cliniques et des bronchites.

Après s'être stabilisée entre 2005 et 2010, la consommation française d'antibiotiques augmente à nouveau de quelques % par an, aussi bien en ville qu'à l'hôpital⁷. Ainsi, en médecine ambulatoire, la consommation moyenne au sein de l'Union Européenne était de 21,5 Doses Définies Journalières (DDJ) pour 1 000 habitants et par jour en 2012, contre 29,7 DDJ pour la France⁸. En 2013, la France est en deuxième position au niveau Européen (30,14 DDJ), juste derrière la Grèce (32,24 DDJ). A l'hôpital, la France se situe au 7ème rang, avec une consommation de 2,17 DDJ pour 1 000 habitants et par jour en 2013. Les causes de ces habitudes de consommation thérapeutique ne sont pas clairement identifiées. Il existe un phénomène culturel français de

⁷ ANSM Nov 2014 Evolution des consommations antibiotiques en France entre 2000 et 2013

⁸ Esac-Net. Database <http://ecdc.europa.eu>

consommation de la santé, notamment d'antibiotiques, à la différence d'autres pays, tels que les Pays-Bas, les pays scandinaves ou l'Allemagne, dans lesquels l'utilisation de l'antibiothérapie est beaucoup plus prudente.

En 2010, avec les Pays-Bas, la France était également la plus grande consommatrice d'antibiotiques en agriculture. Les données récentes (2014) montrent que ces deux pays ont considérablement réduit l'usage des antibiotiques dans les filières animales. Désormais, ils en consomment moins que la Belgique, l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie, la Hongrie, le Portugal ou Chypre⁹. Le tonnage d'antibiothérapies chez l'animal en France, constant entre 1999 et 2007, a diminué entre 2008 et 2013. Par ailleurs, **deux ans après avoir été mis en place en France, le Plan EcoAntibio a permis d'encore réduire sensiblement la consommation d'antibiotiques, avec une baisse de 12,5% de l'exposition des animaux entre 2012 et 2014**¹⁰. Cette diminution varie selon les filières animales, avec une décroissance très importante chez les porcs, mais plus mesurée chez les bovins.

La présence des antibiotiques dans l'ensemble des compartiments de l'activité humaine a une influence sur la présence de bactéries résistantes dans l'environnement. Effluents domestiques, activités hospitalières, élevages ou épandages à proximité d'un cours d'eau, toutes ces actions peu normées exposent l'environnement dans son ensemble aux antibiotiques. L'effet réel sur l'Homme des traces d'antibiotiques retrouvées dans l'environnement est encore mal connu, mais **favorise très probablement le développement de résistances jusqu'à présent observées essentiellement en médecine humaine et animale.**

Pourtant, la situation française n'est pas totalement négative en termes d'antibiorésistance. Alors que certains pays comme les Etats-Unis ou l'Irlande ont vu croître rapidement la prévalence des Entérocoques Résistants à la Vancomycine (VRE)¹¹, celle-ci se limite à quelques phénomènes épidémiques maîtrisables dans l'Hexagone. Par ailleurs, **grâce à des politiques d'hygiène telles que la friction des mains avec des solutions hydro-alcooliques, la prévalence des Staphylocoques Résistants à la Méricilline (SARM) a été divisée par deux en 15 ans.** Enfin, le nombre de cas de colites liées à *Clostridium difficile* reste relativement limité en France par rapport à d'autres pays, tels les Etats-Unis.

La France dispose d'excellents réseaux de surveillance de la consommation d'antibiotiques et de la résistance bactérienne. De même, des indicateurs sur l'hygiène et le bon usage des antibiotiques sont disponibles à l'hôpital (tableau de bord des infections nosocomiales, ICATB) et accessibles à tous. La Haute Autorité de Santé (HAS), qui certifie les établissements de santé, relève ces indicateurs qui représentent des critères majeurs et particulièrement valorisés.

Agir tous ensemble dès aujourd'hui contre l'antibiorésistance

L'antibiorésistance est un phénomène global qui s'accélère depuis le début des années 2000. De façon frappante, cette période a correspondu à la fin des brevets de très nombreux antibiotiques et à la mise à disposition de génériques bon marché. Cette situation a probablement permis des utilisations nouvelles de ces médicaments dans de très nombreux pays, tant en médecine humaine qu'en élevage, et qui ont contribué à augmenter la présence des antibiotiques dans l'environnement.

Tous les êtres vivants sont désormais cernés par les bactéries résistantes. Eau, sol, nourriture, l'activité humaine contribue à la sélection des résistances par ses multiples pollutions. La présence d'antibiotiques dans l'ensemble des réservoirs de vie nécessite une action globale, pour le bien de la santé humaine, animale et environnementale. Sans elle, l'émergence et la diffusion des résistances bactériennes ne fera que croître, jusqu'à avoir un impact considérable dans toutes les sociétés humaines. **Il est donc nécessaire d'agir au niveau mondial, en prenant en compte les réalités des différents pays et la globalité du phénomène, bien au-delà de l'utilisation des antibiotiques.**

⁹ Grave K, Torren-Edo J, Muller A et al. Variations in the sales and sales patterns of veterinary antibacterial agents in 25 European countries. J Antimicrob Chemother 2014, 69:2284-2291

¹⁰ Plan Ecoantibio <http://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2017>

¹¹ Earss-Net database. <http://ecdc.europa.eu>

Des actions ont déjà été engagées depuis plusieurs années, mais de manière inégale entre les différentes régions du monde. Par exemple, peu de pays (pays membres de l'Union Européenne, Australie) interdisent les antibiotiques comme facteurs de croissance chez les animaux. Cette utilisation abusive des antibiotiques est interdite en Europe depuis 2006. Néanmoins, **le traitement d'élevages entiers en « métaphylaxie » reste encore un phénomène largement répandu parmi certains Etats membres de l'Union Européenne.**

Face à cette menace planétaire, depuis quelques années, plusieurs agences nationales et internationales ont inscrit l'antibiorésistance parmi leurs priorités. Ainsi, **le 26 mai 2015, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a adopté un Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens**¹². De même, des gouvernements se mobilisent à l'échelle mondiale, conscients de l'urgence d'agir rapidement. Pour la première fois, **une stratégie de lutte sur cinq ans (2016-2020) aux Etats-Unis vise à augmenter significativement des financements fédéraux, avec un budget de 1,2 milliards de dollars, soit le double de la somme accordée jusqu'alors à la lutte contre l'antibiorésistance**¹³. Par ailleurs, **le Royaume-Uni a annoncé la création d'un fond – the Fleming Fund – de 195 millions de livres, afin de créer un réseau mondial de surveillance des épidémies et des moyens d'y répondre dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires.** Le groupe de travail britannique va jusqu'à préconiser la création d'un fond mondial pour lutter contre l'antibiorésistance en soutenant le développement des projets des groupes pharmaceutiques¹⁴.

Prochainement, d'autres pays, tels que l'Allemagne ou le Canada, devraient également proposer des pistes de réflexion pour combattre la résistance bactérienne. Cependant, au-delà des mesures adoptées par chaque Etat, **seule l'adoption d'une stratégie mondiale et d'actions concrètes communes dans le cadre de conférences internationales, tels que le G7 ou le G20, permettra de lutter contre l'antibiorésistance, au moyen d'une approche globale incluant les Hommes, les animaux et l'environnement.** En effet, seule une démarche « One Health » permettra de lutter efficacement contre la résistance bactérienne. **Compte tenu de la dynamique de l'antibiorésistance, négliger le moindre réservoir de vie reviendrait à agir en vain à long terme.**

Les antibiotiques sont des médicaments particuliers, en raison de leur cible mais aussi de leur impact collectif en santé. **Pourtant, leur usage a été banalisé, la société humaine ayant été incapable de protéger ce trésor**¹⁵. Contre des bactéries capables en permanence de développer de nouveaux mécanismes de résistance, **l'Homme ne doit pas seulement maîtriser les infections, il doit aussi apprendre à vivre en harmonie avec la flore microbienne.** Ceci le place dans un nouveau rapport avec son environnement.

Face à la fin du « miracle des antibiotiques », il est primordial de comprendre le phénomène de l'antibiorésistance dans son ensemble. S'il est nécessaire de soutenir le développement de nouvelles stratégies de santé, il est surtout vital d'améliorer les comportements de prescription, de consommation mais aussi de gestion des thérapies existantes, notamment quant à leur rejet dans l'environnement. **Au-delà de devoir simplement découvrir de nouvelles façons de traiter les infections résistantes, il est aussi temps d'apprendre à les prévenir.** La promotion de l'hygiène et de la vaccination sont donc également un volet essentiel de la lutte contre les résistances bactériennes aux antibiotiques.

¹² http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_R7-fr.pdf

¹³ <https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox/14c5b8d0392202c0>

¹⁴ http://amr-review.org/sites/default/files/SECURING%20NEW%20DRUGS%20FOR%20FUTURE%20GENERATIONS%20FINAL%20WEB_0.pdf

¹⁵ Carlet J, Collignon P, Goldmann D et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. Lancet 2011;378:369-71

Présentation du groupe de travail spécial

Mis en place le 26 janvier 2015, le groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques a eu pour mission de **formuler des propositions innovantes, concrètes et réalisables, qui doivent participer à réduire de 25% la consommation d'antibiotiques en France d'ici fin 2016**. Trois domaines d'intervention ont été mis en avant dans la lettre de mission :

- **La communication et l'information**, en particulier du grand public
- **Les comportements de prescription** des professionnels de santé
- **L'attractivité en matière notamment de recherche industrielle**, pour le développement de nouveaux antibiotiques ou de nouvelles stratégies thérapeutiques et de nouvelles méthodes de diagnostic

Initialement composé de cinquante personnalités qualifiées (chercheurs, professionnels de santé, administrateurs, industriels), **le groupe de travail et ses sous-groupes ont réuni au total plus de 120 experts engagés dans la lutte contre l'antibiorésistance.**

Cinq groupes de travail pluridisciplinaires ont été créés afin de proposer des mesures spécifiques à chaque domaine d'intervention :

- Le groupe « **Coût de l'antibiorésistance** », coordonné par Bruno Coignard (InVS), a eu pour mission de **proposer une méthodologie afin de calculer le coût humain et économique de la résistance bactérienne**. Deux études menées par l'ANSM et l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) ont permis d'apporter des données quantitatives sur le phénomène de la résistance bactérienne en France.
- Le groupe « **Bon usage des antibiotiques** », coordonné par Céline Pulcini (CHU de Nancy), a formulé des propositions afin d'**améliorer la formation sur l'antibiorésistance des professionnels de santé, de réduire les consommations d'antibiotiques, d'améliorer la qualité des prescriptions en ville et à l'hôpital, et de proposer des indicateurs de bon usage des antibiotiques**. L'approche méthodologique du groupe a notamment porté sur le dialogue entre le patient et son médecin, afin d'améliorer la communication professionnelle sur l'antibiorésistance.
- Le groupe « **Communication, information et éducation** », coordonné par Claude Rambaud (Le Ciss), a proposé **des objectifs pour une prochaine campagne d'information ainsi que divers outils innovants pour amener chaque citoyen à participer à la préservation des antibiotiques**. Ces mesures s'inscrivent dans le temps et visent à améliorer globalement l'état des connaissances sur l'antibiorésistance.
- Le groupe « **Recherche, innovation et nouveaux modèles médico-économiques** », coordonné par Florence Séjourné (Da Volterra), a associé divers acteurs de la recherche et des industriels afin de **proposer un ensemble de mesures visant à instaurer un continuum unique pour les antibiotiques**. Il a également formulé **des propositions pour soutenir la recherche transversale sur les antibiotiques, notamment en sciences sociales et en économie, afin de comprendre l'antibiorésistance dans sa globalité**.
- Le groupe « **Antibiorésistance et environnement** », coordonné par Antoine Andremont (Université Paris-Diderot) et Gilles Pipien (Ministère de l'Environnement), a été créé afin d'exploiter les projets en cours sur la relation entre activités humaines, antibiotiques, environnement et antibiorésistance. Il a proposé des mesures devant conduire à **décloisonner les actions visant à lutter contre l'antibiorésistance, dans l'ensemble des activités humaines**.

Recommandations du groupe de travail

Au terme des réflexions engagées par les différents groupes de travail, **quatre axes majeurs ont été identifiés comme étant les conditions sine qua non pour la préservation des antibiotiques**. Ces orientations s'accompagnent de **la création de quatre outils transversaux nécessaires à la mise en place des mesures préconisées dans ce rapport**.

Quatre axes opérationnels ont été retenus par les groupes de travail pour lutter efficacement contre l'antibiorésistance. Chacun inclut une liste de recommandations pour des mesures à mettre en place. Celles-ci sont détaillées dans la seconde partie de ce rapport :

Axe 1 : Adopter une stratégie nationale en faveur de la recherche sur l'antibiorésistance et du développement de produits innovants luttant contre la résistance bactérienne aux antibiotiques

- Mettre en place un programme national de recherche sur l'antibiorésistance sur 5 ans, piloté par les alliances de recherche - **page 57** ;
- Sanctuariser un financement dédié du programme de recherche pendant 5 ans - **page 59** ;
- Améliorer l'efficacité du développement de produits innovants pour lever les freins et accélérer les étapes vers la mise sur le marché - **page 65** ;
- Revaloriser l'équation du modèle médico-économique des produits de lutte contre la résistance bactérienne en réduisant leur coût de Recherche et Développement (R&D), en mettant en place une extension de l'exclusivité d'exploitation de ces produits en Europe, et en révisant les systèmes de fixation de leurs prix - **page 68**.

Axe 2 : Proposer un ensemble d'indicateurs permettant de mesurer et d'observer dans le temps l'antibiorésistance ainsi que son coût, dans les différents secteurs (humain, animal et environnemental)

- Mettre en place des indicateurs médico-économiques sur l'antibiorésistance dans l'ensemble du système de santé - **page 33** ;
- Favoriser l'émergence d'indicateurs sur le coût de la résistance bactérienne dans le monde animal en mettant en place un groupe multidisciplinaire vétérinaire - **page 33** ;
- Renforcer et coordonner les réseaux de surveillance de la résistance bactérienne et de la consommation d'antibiotiques - **page 33** ;
- Favoriser la mise en place de sites ateliers, coordonnés par un observatoire national de la résistance bactérienne dans l'environnement, afin de normaliser des marqueurs permettant de mesurer le niveau d'antibiorésistance dans les différents réservoirs de vie en relation avec les diverses utilisations des antibiotiques - **page 74**.

Axe 3 : Améliorer le bon usage des antibiotiques en finançant des structures d'appui à la prescription, en mettant à la disposition des prescripteurs un ensemble d'outils pédagogiques, et en renforçant la responsabilité professionnelle individuelle et collective

- Financer les équipes multidisciplinaires (incluant les référents en infectiologie) dans les établissements de santé et les Centres Régionaux de Conseil en Antibiothérapie (CRCA) en médecine ambulatoire - **page 39** ;
- Augmenter la place du bon usage des antibiotiques dans la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique - **page 40** ;
- Editer et harmoniser des recommandations nationales sur l'antibiothérapie - **page 41** ;
- Limiter la durée de la première prescription d'antibiotiques à 7 jours - **page 41** ;
- Mettre à la disposition des prescripteurs un « pack communication » composé d'une charte d'engagement publique sur le bon usage des antibiotiques (y compris vétérinaires), d'ordonnances spécifiques et de non-prescriptions d'une antibiothérapie, et de fiches synthétiques d'information sur l'antibiorésistance - **page 42** ;
- Améliorer la formation initiale et continue des professionnels de santé (y compris vétérinaires et éleveurs) - **page 42** ;
- Renforcer les actions d'accompagnement envers les « gros prescripteurs » au moyen de plans d'actions ciblés (y compris vétérinaires) - **page 40** ;
- Produire de nouveaux indicateurs de suivi du bon usage dans les établissements de santé et dans les EHPAD - **page 41**.

Axe 4 : Accroître la sensibilisation des publics à l'antibiorésistance au moyen d'actions nationales et locales ciblées, inscrites dans la durée

- Confier à la CNAMTS, en partenariat avec d'autres acteurs, l'organisation d'une vaste campagne d'information - **page 51** ;
- Mettre en place sur internet un portail institutionnel sur l'antibiorésistance permettant à chaque public de trouver la bonne information - **page 48** ;
- Soutenir les actions citoyennes et professionnelles en faveur de la préservation des antibiotiques - **page 52** ;
- Sensibiliser les publics sur l'usage raisonné des désinfectants et des biocides - **page 74** ;
- Inclure l'antibiorésistance dans l'ensemble des programmes éducatifs et créer de nouvelles formations universitaires transdisciplinaires sur l'antibiorésistance - **page 53** ;
- Financer des outils éducatifs interactifs pédagogiques, notamment E-Bug, et de partage des connaissances - **page 53**

4 outils transversaux pour implémenter et piloter les recommandations

Des outils transversaux sont indispensables pour rendre opérationnelles les différentes recommandations :

Outil 1. Mettre en place un Comité interministériel, en charge de l'antibiorésistance

La résistance aux agents anti-infectieux est un problème global qui implique de très nombreuses structures, en particulier les ministères de la santé, de l'agriculture, de l'environnement, de la recherche, de l'enseignement supérieur et de l'industrie. Alors qu'une coordination est absolument fondamentale, de multiples projets et financements sont disséminés sans cohésion structurelle. Le groupe de travail propose de créer auprès de Premier Ministre un comité interministériel, coordonné par un délégué interministériel en charge de l'antibiorésistance, à l'image du Comité Interministériel de la Sécurité Routière (CISR). Ce Comité doit être doté des compétences et pouvoirs nécessaires pour mener à bien les actions recommandées par le rapport. Ce Comité vise à créer des synergies en décloisonnant les initiatives individuelles sur la résistance bactérienne, mais aussi à rendre plus lisibles les actions entreprises par les différentes agences, ministères, sociétés et associations savantes ou professionnelles. Le délégué interministériel en charge de l'antibiorésistance sera en charge de coordonner l'ensemble des actions retenues par le Comité, en étroite collaboration avec les différents acteurs qui le composent. Il devra également piloter ou co-piloter les différents groupes qui seront créés pour animer l'ensemble des forces dédiés à la lutte contre l'antibiorésistance.

Outil 2. Affecter et sanctuariser sur 5 ans les ressources nécessaires à la mise en place d'un Plan National Intersectoriel de recherche et d'innovation sur l'antibiorésistance

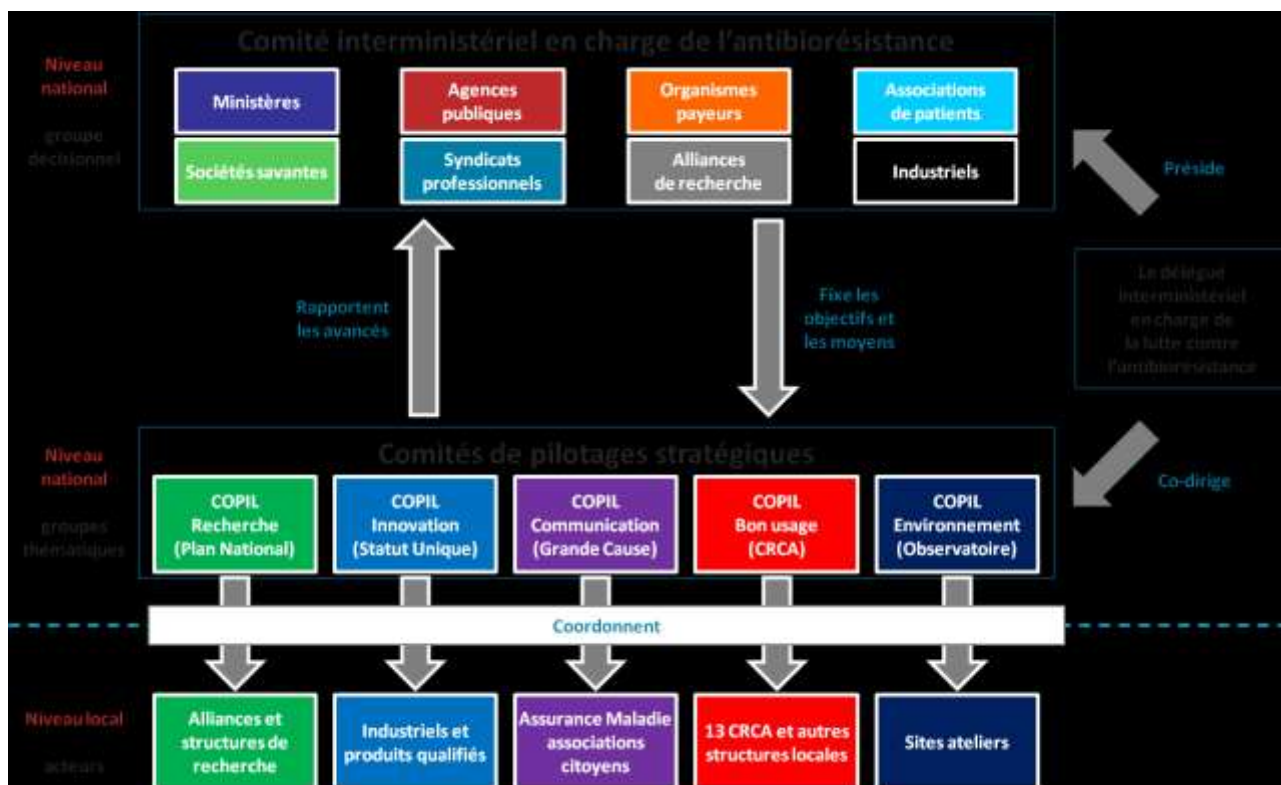
La découverte des anti-infectieux, et des antibiotiques en particulier, a été un progrès extraordinaire qui a permis de prolonger la durée de vie des êtres humains, au delà de toute attente. Le paradigme est que cette formidable invention a été victime de son propre succès : la résistance aux antibiotiques devient progressivement un problème majeur de santé publique pour la France et dans le monde entier. Pourtant, il y a un manque de cohésion des programmes et des financements de la recherche dans le domaine de l'antibiorésistance, par rapport à d'autres grands risques sanitaires (Cancers, VIH, Hépatites). De plus, les réseaux de recherche ne sont pas structurés. Le groupe de travail propose donc que tous les problèmes associés à la résistance aux antibiotiques (émergence, transmission, contrôle, bon usage, thérapies, indicateurs, aspects sociaux et économiques) soient traités dans le cadre d'un Plan National Intersectoriel. Celui-ci aurait notamment pour but d'améliorer la visibilité des acteurs de la recherche (publics et privés) en France et des programmes de recherche. Ce programme de recherche serait financé pendant cinq années (2016-2020) par les différents acteurs financeurs, dont les partenariats publics-privés, en s'appuyant sur un programme cadre de recherche pour combattre la résistance bactérienne. Il serait piloté par la mission interministérielle, ainsi qu'un comité scientifique composé d'experts nationaux et internationaux reconnus pour la qualité de leurs recherches. Enfin, il devra s'inscrire dans le cadre de la Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR) dont la France fait partie.

Outil 3. Créer un statut particulier pour les produits innovants luttant contre l'antibiorésistance

La pénurie d'innovation en antibiothérapie est expliquée par des perspectives économiques insuffisantes pour les industriels. En effet, l'une des spécificités de ce domaine réside dans sa dynamique unique, où l'utilisation de nouvelles thérapies devrait être limitée pour préserver leur efficacité. Cette particularité ne permet cependant pas un retour sur investissement suffisant selon la logique traditionnelle de rentabilité basée sur le volume de ventes. Le groupe de travail propose donc que les produits innovants de lutte contre l'antibiorésistance, recouvrant à la fois les stratégies thérapeutiques, préventives et diagnostiques, deviennent des produits possédant un statut particulier. Ce statut devra impliquer un ensemble de mesures incitatives concomitantes visant à accompagner le produit à chaque étape de son développement, et à offrir un retour sur investissement suffisant avec une prévisibilité accrue pour l'entreprise. Une action européenne devra être engagée pour parvenir à encourager la recherche et le développement de nouveaux produits luttant contre l'antibiorésistance.

Outil 4. Conférer à la lutte contre l'antibiorésistance le statut de « Grande Cause Nationale 2016 »

Les antibiotiques sont des médicaments précieux qu'il faut protéger, dans une politique de développement durable. Pourtant, l'usage de ces « un médicament miraculeux » a été banalisé. Il est donc nécessaire de rappeler la nécessité d'en préserver l'efficacité. Dans le cadre d'une grande campagne nationale d'information, le groupe de travail propose d'inscrire « la lutte contre l'antibiorésistance » comme « Grande cause nationale 2016 ». Chaque année, le Premier Ministre attribue ce label gouvernemental à une campagne d'intérêt public autour d'un thème donné, et lance un appel d'offres auquel les associations défendant cette cause peuvent répondre. En plus d'apporter une visibilité à l'action de ces organismes, ce label leur permet d'obtenir des diffusions gratuites de messages sur les radios et télévisions publiques.



Un ensemble d'indicateurs visant à évaluer l'efficacité des mesures proposées

Pour chaque axe, des indicateurs ont été proposés afin d'évaluer l'efficacité dans le temps des recommandations du groupe de travail. Ensemble, ils visent à démontrer à moyen terme que les bénéfices sociaux et économiques observés ont largement justifié le coût des actions mises en place. En 2017, le groupe de travail recommande que la mission interministérielle sur l'antibiorésistance publie un rapport sur la conduite de ces mesures.

Axe	Indicateur	Cible pour 2020	Source de données
1	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de projets de recherche financés • Nombre de projets d'études cliniques de produits qualifiés • Nombre de projets de recherche sur de vieux antibiotiques • Nombre de projets de recherche sur antibiorésistance et environnement 		Ministère de la recherche
	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de produits qualifiés en développement sur le territoire français • Nombre d'antibiotiques sous ATU • Nombre de nouveaux produits mis sur le marché 		ANSM
	<ul style="list-style-type: none"> • Montant de la R&D industrielle déclarée en France dédiée au domaine de l'anti-infectieux luttant contre l'antibiorésistance 		Ministère de l'industrie
	<ul style="list-style-type: none"> • Variation du prix des antibiotiques en France 	Inférieur à 1%	CEPS
2	<ul style="list-style-type: none"> • Variation de la consommation d'antibiotiques 	Diminution de 25%	ANSM / CNAMTS
	Maintenir un faible niveau de résistance <ul style="list-style-type: none"> • % de résistance d' <i>Escherichia coli</i> aux C3G • % de résistance de <i>Klebsiella pneumoniae</i> aux carbapénèmes • % de résistance à la méticilline chez <i>Staphylococcus aureus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Inférieur à 10% • Inférieur à 1,5% • Inférieur à 15% 	InVS / Onerba ECDC
	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de projets médico-économiques bénéficiant d'un financement public 	-	Ministère de la recherche et de la santé

Axe	Indicateur	Cible pour 2020	Source de données
3	• Nombre de régions dotées d'un CRCA opérationnel (dont nombre d'ETP)	Cible : 14 (dont Outre-Mer)	ARS
	• Nombre d'ETP de référents en antibiothérapie créés dans les hôpitaux	Cible : 840	Ministère de la santé
	• % d'hôpitaux ayant un ICATB égal à 0	• Inférieur à 5%	Ministère de la santé
	• % d'EHPAD ayant un ICATB égal à 0	• Inférieur à 10%	
	• % d'antibiothérapies de durée supérieure à 7 jours en ville	Inférieur à 10%	CNAMTS (à partir des logiciels métiers)
	• % de traitements antibiotiques curatifs à l'hôpital de plus de 7 jours <u>non justifiés</u>	Inférieur à 10%	Ministère de la santé
	• % de prescripteurs ayant signé et affiché une charte d'engagement publique	• Supérieur à 80% • Supérieur à 90%	Ordres et organisations professionnelles (ville) + Ministère de la santé FHF (hôpital)
	• % d'hôpitaux ayant signé et affiché une charte d'engagement publique		
• % de professionnels (tous secteurs) ayant bénéficié d'une formation en antibiothérapie dans les 3 dernières années (fréquence à définir selon spécialité)	Supérieur à 80%	CNAMTS Ordres professionnels	
• Disponibilité de recommandations nationales sur l'antibiothérapie de 1 ^{ère} ligne dans les principales situations cliniques (avec durées de traitement sans fourchettes), mises à jour depuis < 4 ans	-	HAS / HCSP	

4	• Nombre de visites sur le portail dans l'année	• Supérieur à 1 million	Ministère de la santé
	• Nombre de téléchargements sur le portail dans l'année	• Supérieur à 500 000	
	• % de la population ayant des connaissances sur l'antibiorésistance	Supérieur à 90%	CNAMTS (enquête)
	• % de la population ayant adhéré aux messages de la campagne		
	• Nombre de visites du site e-bug	Progression de 30%	E-Bug
	• % des étudiants ayant des connaissances précises sur l'antibiorésistance	• Supérieur à 90% • Supérieur à 95%	Ministère de l'éducation nationale (enquête)
	• % des enseignants en SVT ayant des connaissances précises sur l'antibiorésistance		
• Nombre de projets citoyens		Ministère de la santé	
• Nombre de projets audiovisuels sur l'antibiorésistance		CSA	

DEUXIEME PARTIE

« L'efficacité des antibiotiques est l'un des piliers de notre santé, nous permettant de vivre plus longtemps, en meilleure santé, et de bénéficier de la médecine moderne. Si nous ne prenons pas des mesures significatives pour mieux prévenir les infections mais aussi pour modifier la façon dont nous produisons, prescrivons et utilisons les antibiotiques, nous allons perdre petit à petit ces biens pour la santé publique mondiale, et les conséquences seront dévastatrices. »

Dr Keiji Fukuda,
Sous-Directeur général de l'OMS,
30 avril 2014

Le coût de l'antibiorésistance

Le groupe de travail « Coût de la résistance et de la surconsommation antibiotique », coordonné par Bruno Coignard (InVS), a eu pour mission d'apporter des éléments sur le coût de la résistance et de la surconsommation antibiotique, notamment au niveau national, afin de nourrir les réflexions des différents groupes de travail. Il a réuni 19 experts et représentants des agences et ministères concernés. Ce groupe s'est réuni quatre fois entre février et mai 2015.

Dans les temps qui lui étaient impartis, le groupe a développé ses travaux selon 3 axes :

- Une revue (non systématique) de la littérature, privilégiant les travaux les plus récents et les articles de synthèse publiés à l'étranger en la matière ;
- La conduite de deux études originales, basées sur les dernières données françaises disponibles concernant les consommations antibiotiques et la résistance aux antibiotiques en santé humaine, conduites respectivement par l'ANSM et l'InVS ;
- La formulation de recommandations visant à promouvoir des travaux additionnels, notamment le fait de reproduire en médecine vétérinaire les deux études précédentes, en lien avec l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

Une évaluation insuffisante du coût de l'antibiorésistance

Bien que les dangers liés à la résistance croissante des bactéries aux antibiotiques soient connus, deux économistes de la santé anglais s'interrogeaient dans un article publié en 2013¹ sur les raisons pouvant expliquer le manque ou la mise en place tardive d'actions visant à en limiter la progression. L'une de leurs hypothèses concernait les processus d'orientation des politiques de santé publique, basés sur l'évidence scientifique et qui arbitrent les priorités de santé selon leur poids en santé publique ainsi que le coût-efficacité des interventions. Ils faisaient alors le constat que les économistes de la santé avaient été jusqu'à présent « incapables de démontrer que la résistance aux antibiotiques coûte suffisamment pour être une priorité de santé ».

En 2001, ces mêmes auteurs ont conduit une revue systématique de la littérature pour l'OMS² qui soulignait la **grande rareté des travaux concernant le coût de la résistance**. Mise à jour en 2012 pour le Département de la santé anglais³, cette étude soulignait les progrès réalisés en la matière en 10 ans. Cependant, **le coût additionnel estimé pour une infection à bactérie résistante pouvait varier de 5\$ à 55 000\$ selon les études et les bactéries étudiées**. La qualité des travaux retenus pour analyse n'était pas remise en cause, mais ceux-ci n'étudiaient le coût de la résistance que de manière partielle en se restreignant seulement à certaines bactéries ou types d'infections. **Les coûts mesurés étaient limités au surcoût engendré par la prise en charge ou la mortalité liée à une infection à bactérie résistante**. Enfin, la plupart de ces études étaient conduites aux Etats-Unis.

Un récent article a résumé les limites actuelles des études disponibles. **Premièrement, il existe des problèmes classiques liés à leur qualité** : absence d'ajustement sur plusieurs facteurs dont la durée de séjour avant l'infection, le terrain et les comorbidités des patients, le caractère approprié ou non d'une antibiothérapie empirique. Par ailleurs, ses auteurs soulignent que la grande variabilité des coûts mesurés est aujourd'hui associée à l'hétérogénéité ainsi qu'à la taille des populations étudiées, au choix des groupes témoins, ou encore à celui des sites infectieux et agents pathogènes retenus. Cet article rappelle également **les difficultés liées à des définitions variables de la résistance aux antibiotiques, ou à des durées de suivi des patients trop courtes**. Enfin, il souligne les limites des études n'associant pas plusieurs perspectives : celles du patient et de ses assurances pour la prise en charge médicale de l'infection, celles de l'hôpital liées aux mesures mises en place en termes de contrôle des bactéries résistantes, et celles de la société en termes de perte de productivité⁴. **De nombreux travaux supplémentaires sont donc nécessaires pour évaluer le coût de la résistance aux antibiotiques**.

¹ Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. BMJ 2013;346:f1493

² Smith RD, Coast J, Millar MR, Wilton P, Karcher A-M. Interventions against anti-microbial resistance: a review of the literature and exploration of modelling cost-effectiveness. WHO, 2001.

³ Smith R, Coast J. The economic burden of antimicrobial resistance. Why it is more serious than current studies suggest. 2013. Disponible à l'adresse http://www.lshtm.ac.uk/php/economics/assets/dh_amr_report.pdf

⁴ Gandra S, Barter DM, Laxminarayan R. Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know? Clin Microbiol Infect 2014;20(10):973-80

Le problème complexe de l'évaluation du coût de la résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est un problème de santé publique dont l'importance est aujourd'hui reconnue et de très nombreuses données de surveillance sont disponibles. Cependant, elle constitue un phénomène nosologique très large. L'antibiorésistance englobe de multiples bactéries et plusieurs types d'infections, des plus bénignes aux plus sévères. De même, elle rassemble de nombreuses caractéristiques de résistance aux différents antibiotiques disponibles en thérapeutique humaine ou vétérinaire.

Il existe deux catégories de résistance bactérienne. La résistance naturelle correspond à certaines bactéries qui résistent aux antibiotiques de manière innée. Elle constitue un marqueur d'identification de la bactérie. La seconde catégorie correspond à la résistance acquise. Il s'agit des bactéries qui échappent, par des modifications génétiques, à l'action d'antibiotiques auxquels elles sont habituellement sensibles. Elle constitue un marqueur épidémiologique et est la cible principale des réseaux de surveillance existants. Ces marqueurs épidémiologiques peuvent être étudiés séparément ou de manière combinée. **Ils permettent de définir des Bactéries Multirésistantes (BMR), c'est-à-dire capables de développer des résistances vis-à-vis de plusieurs familles d'antibiotiques.**

Cependant, la définition de BMR ne fait pas aujourd'hui l'objet d'un consensus international. Ceci a conduit le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des maladies (ECDC) à faire des propositions en la matière en 2011. Ainsi, **selon l'ECDC, une BMR est une bactérie résistante à au moins un antibiotique dans au moins 3 classes thérapeutiques différentes, ces classes pouvant varier d'une bactérie à l'autre**⁵.

L'étendue et la complexité du phénomène « résistance » explique qu'il a longtemps été difficile de résumer son ampleur en quelques chiffres intelligibles et aisément communicables. Les rares études ayant abordé le sujet de manière globale sont résumées ci-après.

L'évaluation des coûts médical et sociétal de la résistance aux antibiotiques

Deux études à l'étranger ont tenté d'évaluer un coût global de la résistance aux antibiotiques pour le système de santé (coût de la prise en charge des patients) et pour la société (pertes de productivité des individus infectés). La première a été publiée en 2009 par l'ECDC⁶. **Elle estimait à environ 386 000 le nombre d'infections à BMR survenant chaque année en Europe et à 25 000 le nombre de décès consécutifs à ces infections. Leur coût sociétal était évalué à 1,5 milliards d'euros par an : 910 millions liés à la prise en charge médicale des patients et 600 millions liés à la perte de productivité des patients infectés** (arrêts de travail ou décès prématurés). Un panel de cinq bactéries (neuf couples bactérie-antibiotique) avait été pris en compte :

- staphylocoque résistant à la méticilline (SARM),
- staphylocoque résistant à la vancomycine (VRSA),
- entérocoque résistant aux glycopeptides (VRE),
- pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PNSP),
- *Escherichia coli* résistant aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) ou aux carbapénèmes,
- *Klebsiella pneumoniae* résistant aux C3G ou aux carbapénèmes,
- *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes.

⁵ Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18(3):268-81

⁶ ECDC and EMEA. The bacterial challenge: time to react. ECDC, 2009, rapport, 54 p. Disponible à l'adresse http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf

Les données utilisées étaient celles du réseau européen de surveillance de la résistance dans les infections invasives (EARS-Net) en 2007. **Elles furent extrapolées aux autres sites infectieux, auxquelles étaient appliqués des ratios de mortalité attribuables issus de la littérature.** Le coût sociétal a été évalué en cumulant les coûts liés à la prise en charge médicale des patients (hospitalière et extrahospitalière) et ceux liés à la perte de productivité (perte de revenus pour les patients concernés). **Compte tenu de l'ancienneté des données de surveillance utilisées dans cette étude et de l'évolution importante observée dans l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques en Europe depuis cette date⁷, cette estimation mériterait d'être mise à jour.**

La seconde étude, plus récente, a été publiée par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) américains en 2013. Elle se basait sur des données de surveillance nord-américaines recueillies entre 2009 et 2011⁸. Le panel de références était plus large et considérait 17 couples bactéries-antibiotiques, ajoutant au panel utilisé par l'ECDC plusieurs bactéries telles que le gonocoque, les streptocoques A ou B, *Acinetobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile* et même une levure (*Candida*). **Ce rapport évaluait à plus de 2 millions le nombre de patients infectés chaque année aux Etats-Unis, et à 23 000 le nombre de décès en résultant.** *C. difficile* n'est pas *stricto sensu* une bactérie résistante ou multirésistante, mais les diarrhées dont il est la cause surviennent souvent après administration d'antibiotiques. **Les CDC recensaient donc en sus du décompte précédent 250 000 cas d'infections à *C. difficile*, dont 14 000 décès.**

Le rapport des CDC reprenait enfin une estimation de l'*Alliance for Prudent Use of Antibiotics* (APUA), une organisation non gouvernementale internationale. **En 2010, celle-ci estimait le coût annuel de la résistance aux Etats-Unis à environ 55 milliards de dollars, dont 20 milliards liés à la prise en charge médicale des patients et 35 milliards liés à la perte de productivité⁹.** Cette estimation est toutefois basée sur les résultats d'une étude mono-centrique conduite à Chicago à la fin des années 2000, ce qui conduit certains auteurs à en relativiser la portée¹⁰. Enfin, l'épidémiologie de la résistance aux Etats-Unis est très différente de celle observée en France et en Europe. Ainsi, **la portée pratique de ces estimations pour notre pays reste limitée.**

Malgré l'ancienneté des données utilisées ou la spécificité épidémiologique du sol américain, les estimations de coûts en santé publique et économique proposées ces deux études demeurent néanmoins très importantes et justifient la mobilisation existante à ce sujet au niveau européen ou nord-américain depuis plusieurs années. Ces travaux sous-estiment pour autant le coût réel de la résistance aux antibiotiques dans son ensemble. En effet, ils sont restreints à certains pathogènes, principalement les BMR, et n'évaluent les conséquences économiques de ces infections qu'en termes de prise en charge médicale (hospitalière et extrahospitalière) ou de perte de productivité pour les patients infectés voire décédés. **D'autres coûts ne sont ainsi pas pris en compte, comme par exemple ceux liés aux mesures mises en place dans les établissements de santé pour maîtriser la diffusion des bactéries résistantes.**

Ainsi, les estimations les plus importantes produites à ce jour en termes de coût de la résistance ne permettent pas de placer la résistance aux antibiotiques au premier rang des priorités de santé publique. Concernant les Etats-Unis, l'estimation de l'APUA classe l'antibiorésistance au 10^{ème} rang des priorités de santé publique de ce pays, derrière 9 autres pathologies dont les maladies cardio-vasculaires, les accidents de la route, les cancers, les maladies mentales, la maladie d'Alzheimer ou encore le diabète¹¹.

⁷ ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. ECDC, 2014, rapport, 211 p. Disponible à l'adresse <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/>

⁸ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. CDC, 2013, rapport, 114 p. Disponible à l'adresse <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>

⁹ Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA). The cost of antibiotic resistance to U.S. families and the health care system. Disponible à l'adresse http://www.tufts.edu/med/apua/consumers/personal_home_5_1451036133.pdf

¹⁰ Smith R, Coast J. The economic burden of antimicrobial resistance. Why it is more serious than current studies suggest. 2013. Disponible à l'adresse http://www.lshtm.ac.uk/php/economics/assets/dh_amr_report.pdf

¹¹ Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. BMJ 2013;346:f1493

L'intérêt des études macro-économiques

Aucune des études précédentes ne mesure le coût de la résistance aux antibiotiques de manière globale. De plus, elles n'associent pas d'autres perspectives, notamment celles d'un monde où plus aucun antibiotique ne serait efficace pour accompagner la prise en charge des patients très fragiles, exposés à des procédures médicales de plus en plus complexes. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour prendre en compte non seulement les coûts liés à un retour à une ère pré-antibiotique – ce qui est déjà mesuré par les études existantes – mais aussi ceux liés à un abandon des progrès liés à la médecine moderne – ce qui reste encore à évaluer.

A titre d'exemple, plusieurs auteurs estiment pertinent d'estimer les coûts liés à une hausse des taux d'infections post-opératoires en chirurgie orthopédique avec pose de prothèse, du fait d'une inefficacité des antibioprophyaxies chirurgicales, ou encore ceux liés à un refus des patients de se faire opérer par crainte de possibles complications infectieuses. **Aujourd'hui, moins de 2% des patients développent une infection suite à la pose d'une prothèse de hanche. Demain, ces infections du site opératoire pourraient, en l'absence d'antibiotique efficace, concerner 40-50% des patients opérés, dont 30% décèderaient de leur infection.** Les patients qui refuseraient de se faire opérer verraient leur espérance de vie ou la qualité de celle-ci impactée, générant des pertes de productivité potentiellement importantes pour la société. Le même raisonnement peut s'appliquer à de nombreuses procédures médicales ou chirurgicales complexes (transplantations d'organes, traitement des cancers, réanimation néonatale, ...) désormais couramment pratiquées. **Au-delà de ses conséquences pour la santé des patients, la résistance aux antibiotiques a donc le potentiel d'affecter de nombreux pans de l'économie de la santé actuelle.**

En 2014, dans le cadre des travaux de la « Review on Antimicrobial Resistance » mise en place au Royaume-Uni par le Premier Ministre et le Wellcome Trust¹², deux études prospectives macro-économiques ont été conduites avec une approche plus globale. Celles-ci ont tenté d'évaluer à l'aide de scénarios les conséquences de la résistance aux anti-infectieux au niveau mondial à l'horizon 2050. Leur approche est novatrice mais les estimations restent encore partielles pour au moins deux raisons. Premièrement, elles n'ont ciblé que six pathogènes : *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose), *Plasmodium spp* (paludisme) et le VIH. Deuxièmement, elles ont exclusivement évalué l'impact de ces infections sur le Produit Intérieur Brut (PIB) des pays, en termes d'atteinte à leur force de travail et aux échanges économiques. Elles ne s'intéressaient donc pas à leurs coûts sociétal ou médical.

La première étude, conduite par RAND Europe, utilisait 8 scénarios basés sur plusieurs hypothèses : toto-résistance des pathogènes étudiés (plus aucun anti-infectieux efficace), taux d'infection constants et augmentation croissante de la proportion de pathogènes toto-résistants jusqu'à 2050 (variant selon les scénarios entre le maintien des proportions actuelles et 100% des pathogènes toto-résistants). **La diminution de la population mondiale résultant de ces 8 scénarios variait entre 11 et 444 millions d'habitants. L'estimation du coût sur l'économie mondiale oscillait entre 2 000 et 125 000 milliards de dollars. L'impact le plus important était enregistré dans les pays d'Eurasie et en Afrique¹³.**

La seconde étude, conduite par KPMG, utilisait 4 scénarios basés sur des hypothèses différentes : résistance aux anti-infectieux de première ligne seulement, taux d'infections constants ou doublés, et augmentation variable de la proportion de pathogènes résistants (+40% ou 100%). **La diminution de la population mondiale résultant de ces 4 scénarios culminait à 700 millions d'habitants. L'estimation du coût sur l'économie mondiale atteignait 14 000 milliards de dollars. L'impact le plus important était mesuré dans les pays d'Afrique¹⁴.**

¹² The Review on Antimicrobial Resistance. Disponible à l'adresse <http://amr-review.org/>

¹³ RAND Europe. Estimating the economic costs of antimicrobial resistance. Model and results. Rand Europe, 2014, rapport, 113 p. Disponible à l'adresse : http://www.rand.org/pubs/research_reports/RR911.html

¹⁴ KPMG. The global economic impact of antimicrobial resistance. KPMG LLP, 2014, rapport, 44 p. Disponible à l'adresse <https://www.kpmg.com/UK/en/IssuesAndInsights/ArticlesPublications/Documents/PDF/Issues%20and%20Insights/amr-report-final.pdf>

Si les hypothèses retenues pour ces études prospectives sont discutables, les coûts restent vertigineux quels que soient les scénarios envisagés. Sur la base de ces deux travaux, la « *Review on Antimicrobial Resistance* » a conclu qu'au niveau mondial, si rien n'est fait pour la contrer¹⁵, la résistance aux antibiotiques pourrait conduire d'ici 2050 à 10 millions de décès et coûter à l'économie plus de 100 000 milliards de dollars.

¹⁵ The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance, 2014, rapport, 20 p. Disponible à l'adresse <http://amr-review.org/>

Deux études originales conduites en France pour disposer d'estimations nationales

En France, la surveillance nationale de la résistance aux antibiotiques est coordonnée par l'InVS¹⁶. L'ANSM est en charge du suivi des consommations d'antibiotiques¹⁷. Basées sur des réseaux associant de nombreux partenaires, les données de surveillance ainsi disponibles sont nombreuses. Par ailleurs, depuis le début des années 2000, ils fournissent des données utiles aux professionnels de santé pour adapter les recommandations de prescription, ou aux décideurs dans le cadre de l'orientation des politiques publiques. Pour autant, les indicateurs produits (incidence d'une BMR pour 1 000 journées d'hospitalisation, consommation antibiotique en doses définies journalières pour 1 000 habitants et par jour ...) restent complexes à appréhender pour le grand public. **Aucune étude n'avait jusqu'à présent évalué en France le coût de la résistance et de la surconsommation antibiotique, de manière globale et compréhensible pour le plus grand nombre.**

Deux études spécifiques ont donc été conduites dans le cadre des travaux de ce groupe. La première, conduite par l'ANSM, visait à évaluer le coût économique de la surconsommation antibiotique observée en France par rapport à une consommation moyenne de référence européenne. Il faut noter que ce type d'analyse n'a jamais été effectué ni en France ni à l'étranger. La seconde, conduite par l'InVS, avait pour objectif d'évaluer le poids en santé publique (morbidité, mortalité) d'une sélection d'infections à BMR parmi les plus fréquentes ou actuellement émergentes en France, afin de mettre en perspective les données internationales précédemment rappelées.

Coût de la surconsommation antibiotique en médecine de ville (étude ANSM)

L'étude de l'ANSM (**Annexe 1**) avait pour objectif de chiffrer les dépenses de médicaments engendrées par une consommation d'antibiotiques trop élevée. En effet, la France figure au **5^{ème} rang des pays européens dont la consommation d'antibiotiques globale est la plus importante** selon les données 2012 du réseau européen de surveillance des consommations antibiotiques ESAC-Net¹⁸. Dans cet objectif, les données 2013 de consommation d'antibiotiques en ville fournies par ce réseau ont été utilisées. En revanche, les données hospitalières ont été exclues car celles-ci sont incomplètes à ce jour.

Les données de consommation européennes ont permis de définir une consommation moyenne de référence, pour chaque grande classe d'antibiotiques (niveau 3 du Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique, ATC). Celle-ci est exprimée en DDJ pour 1000 habitants et par jour, selon trois scénarios basés sur :

1. la consommation moyenne d'antibiotiques mesurée en ville dans l'ensemble des pays européens
2. la consommation moyenne des 12 pays européens les plus développés, en référence à leur PIB tel que fournis par Eurostat
3. la consommation moyenne des trois pays les plus « vertueux », en termes de consommation antibiotique, parmi les 12 précédents.

La base de données publique des médicaments¹⁹ a permis d'obtenir les prix publics pour chaque antibiotique, majorés de l'honoraire de dispensation, et de valoriser les quantités déclarées par l'industrie pharmaceutique auprès de l'ANSM. Pour chaque grande classe ATC3, le chiffre d'affaires a ainsi été reconstitué puis divisé par le nombre de DDJ consommées pour calculer le prix moyen d'une DDJ antibiotique en France. Les coûts

¹⁶ Institut de veille sanitaire (InVS). Dossier thématique « Résistance aux anti-infectieux ». Disponible à l'adresse <http://www.invs.sante.fr/ratb>

¹⁷ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. ANSM, 2014, 36 p. Disponible à l'adresse <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/>

¹⁸ ECDC. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2012. ECDC, 2014, rapport, 82 p. Disponible à l'adresse <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/>

¹⁹ Base de données publique des médicaments. Disponible à l'adresse <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

associés aux prescriptions, par exemple les actes infirmiers lorsque qu'un antibiotique est administré par voie parentérale, n'ont pas été pris en compte.

Pour chaque grande classe ATC3, il a été calculé l'écart entre la consommation observée en France et celle choisie comme référence pour l'Europe. La différence a ensuite été valorisée pour la France entière sur la base du prix moyen d'une DDJ. La somme de ces écarts, valorisés par classe ATC3, a permis de chiffrer les dépenses engendrées en France par la surconsommation ainsi définie.

Il résulte de ces analyses que les dépenses annuelles liées à une surconsommation antibiotique en France en médecine de ville sont estimées à 71, 178 ou 442 millions d'euros selon les scénarios. Ceci représente respectivement 0,3%, 0,7 ou 1,7% des dépenses annuelles de médicaments remboursés en médecine de ville selon les comptes nationaux de la santé (2013).

Ces dépenses sont fortement influencées par le choix du scénario pris comme référence. Le premier correspond à une diminution de 25% des consommations antibiotiques, observées actuellement en France. Le second scénario propose une diminution de 30% alors que le troisième vise une diminution de 60%. Ces dépenses sont aussi très dépendantes de la structure de consommation antibiotique par classe ATC3. En effet, il existe un rapport de 1 à 14 entre le coût d'une DDJ pour la classe ATC3 la moins onéreuse (J01A, tétracycline, 0,35€/DDJ) et la classe la plus onéreuse (J01X, autres antibactériens, 4,99€/DDJ). Dans la mesure où les consommations françaises les plus élevées sont observées dans les classes dont le prix moyen est faible (bêta-lactamines, pénicillines), **l'impact d'une diminution des consommations en termes de coût sera limité.**

Les trois scénarios construits par l'ANSM confirment que la consommation élevée d'antibiotiques en France engendre un coût direct pour la collectivité. Bien que représentant une faible fraction des dépenses annuelles de médicaments, ce coût ne peut être ignoré. En effet, **il est susceptible d'être réaffecté à des actions de santé publique, par exemple en matière de promotion du bon usage des antibiotiques.** Le troisième scénario est le plus ambitieux car il consiste à rapprocher la France des pays européens dont la consommation est la plus faible. Il s'inscrit nécessairement dans une perspective de long terme et conduit à s'interroger sur le niveau de consommation optimal à atteindre en France. **Le premier scénario reste aujourd'hui le plus raisonnable et correspond de fait aux objectifs de diminution fixés en 2012 lors de la publication du plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016²⁰.**

Coût de la résistance aux antibiotiques (étude InVS)

L'étude de l'InVS (Annexe 2) avait pour objectif d'estimer le poids en santé publique (morbidité, mortalité) des infections à BMR en France. Elle a utilisé des méthodes proches de celles utilisées par l'ECDC²¹, qui ont toutefois été adaptées au contexte français. Cette étude a pris en compte les dernières données disponibles, tant en termes de surveillance des infections à BMR que de paramètres issus de la littérature.

Les BMR prises en compte étaient :

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM),
- les entérocoques résistants à la vancomycine,
- *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* résistant aux céphalosporines de troisième génération (C3G),
- *Klebsiella pneumoniae*,
- *Acinetobacter spp*,
- *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes.

²⁰ Ministère chargé de la santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Disponible à l'adresse http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf

²¹ ECDC and EMEA. The bacterial challenge: time to react. ECDC, 2009, rapport, 54 p. Disponible à l'adresse http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf

Le panel ainsi défini n'était pas strictement identique à celui utilisé par l'ECDC, excluant notamment les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline, qui ne constituent pas *stricto sensu* des BMR.

Les données d'EARS-Net²² ont permis d'estimer le nombre de BMR isolées d'infections invasives en 2012 dans les laboratoires français appartenant à ce réseau. Cette estimation a été redressée pour la couverture estimée de ces laboratoires français. Elle a été extrapolée à d'autres sites infectieux en appliquant des ratios de distribution issus de l'Enquête Nationale de Prévalence (ENP) des infections nosocomiales de 2012 et d'une revue ciblée de la littérature. Le nombre de décès attribuables aux infections à BMR a été estimé en utilisant des taux de mortalité attribuable issus d'une revue de la littérature. Les méthodes et différents paramètres utilisés ont fait l'objet d'une relecture critique par un groupe d'experts extérieurs.

L'étude de l'InVS permet d'estimer le nombre d'infections à BMR survenant chaque année en France à environ 158 000 (127 000 à 245 000), dont près de 16 000 infections invasives qui figurent parmi les plus graves. L'incidence correspondante est estimée à 1,83 cas (1,48 à 2,85) pour 1 000 Journées d'Hospitalisation (JH). **Les SARM et les entérobactéries résistantes aux C3G sont responsables de 103 000 infections (90 000 à 172 000), soit 65% (70 à 75%) du total des infections recensées, avec une incidence estimée de 1,38 cas (1,04 à 2,00) pour 1000 JH.** Enfin, **le nombre annuel de décès directement attribués à ces infections est estimé à 12 500 (11 500 à 17 500), dont 2 800 liés à des infections invasives.** Les infections à SARM, *E. coli* résistant aux C3G et *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes sont responsables de 88% (90 à 92%) de ces décès.

Ces résultats fournissent pour la première fois une estimation du poids des infections à BMR en France. Ils confirment que le danger est important, notamment en raison des infections à SARM et entérobactéries résistantes aux C3G. Compte tenu des méthodes employées et des limites rappelées précédemment, **ces résultats sous-estiment le poids réel de la résistance aux antibiotiques dans notre pays.** Cependant, ils justifient à eux seuls les efforts de mobilisation entrepris autour de cette problématique dans le cadre des plans nationaux et du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques.

²² ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. ECDC, 2014, rapport, 211 p. Disponible à l'adresse <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/>

Approfondir les travaux sur le coût de l'antibiorésistance

Approfondir les études en santé humaine

Compte tenu du temps imparti pour les travaux du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques, toutes les études jugées pertinentes n'ont pu être conduites. **Le groupe de travail a donc listé ci-après plusieurs recommandations permettant d'orienter les travaux à venir :**

- **Compléter l'étude ANSM en valorisant pour l'hôpital les économies potentielles d'une diminution des consommations antibiotiques :** les données ESAC-Net hospitalières ne sont pas de qualité suffisante pour conduire ce travail, mais une analyse des données ATB-Raisin²³, sous l'hypothèse d'une diminution des consommations antibiotiques de 2% par an (pour revenir au niveau de consommation observé il y a 4-5 ans) permettrait d'atteindre cet objectif ;
- **Compléter l'étude InVS par un volet prospectif :** l'utilisation d'une approche basée sur certains scénarios permettrait d'estimer le poids en santé publique de la résistance si les taux observés aujourd'hui continuaient à augmenter en l'absence de mesures de contrôle adéquates ;
- **Compléter l'étude InVS par un volet médico-économique :** au-delà des estimations de morbidité/mortalité déjà produites, l'estimation du coût des infections à BMR en France doit inclure celui de leur prise en charge médicale (hospitalière et extrahospitalière) et leur coût sociétal. D'autres indicateurs (années potentielles de vie perdues, par exemple) doivent aussi être produits afin d'autoriser des comparaisons avec d'autres pathologies, compte tenu de différences parfois majeures dans les populations affectées ;
- **Promouvoir les travaux médico-économiques et leur application à la résistance aux antibiotiques :** comme l'a souligné la revue de littérature du groupe de travail, ces travaux restent encore rares, particulièrement en France. L'évaluation des interventions en santé publique (coût de la prévention ou du contrôle des infections à BMR) et la quantification des effets de la résistance sur l'économie globale du système de santé devraient être encouragées ;
- **Etudier les effets indésirables graves liés aux antibiotiques :** l'exploration des données de pharmacovigilance disponibles à l'ANSM permettrait de compléter utilement les analyses précédentes en estimant leur nombre et en évaluant le coût de leur prise en charge.

Décliner les travaux sur le coût de l'antibiorésistance en santé animale

Le groupe de travail a associé un expert de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), spécialiste de la résistance aux antibiotiques en santé animale. **Il a donc été envisagé la possibilité de transposer au volet animal, qui fait l'objet d'un plan « Antibiotiques » dédié du Ministère en charge de l'Agriculture²⁴, tout ou partie des travaux considérés pour le volet humain.**

Cependant, il existe des différences majeures entre ces deux volets qui nécessitent de redéfinir certains paramètres clés pour la médecine vétérinaire. Compte tenu de la constitution du groupe et de son calendrier de travail, il n'a pas été possible de produire des résultats chiffrés à ce stade. Les réflexions qui suivent sont préliminaires et assorties de recommandations pour décliner en santé animale un certain nombre d'actions.

Tout d'abord, il convient de souligner qu'aujourd'hui, les tendances observées en médecine vétérinaire sont très différentes de celles observées en médecine humaine. En effet, le volume des ventes d'antibiotiques vétérinaires ne cesse de décroître depuis plus de 10 ans, tout particulièrement depuis la mise en place du plan

²³ Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Surveillance nationale de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé : réseau ATB-Raisin, résultats 2013. Raisin, 2015, rapport, 116 p. Disponible à l'adresse <http://www.invs.sante.fr/atb-raisin>

²⁴ Ministère en charge de l'Agriculture. Plan d'action EcoAntibio 2012-2017. Disponible à l'adresse <http://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2017>

EcoAntibio : -46,7% depuis 1999, -34,0% sur les 5 dernières années, et -10,6% entre 2012 et 2013²⁵. **Dans certaines filières animales, la diminution d'exposition des animaux aux antibiotiques est très importante.** Par exemple, entre 2010 et 2013, une diminution de 82,5% du nombre de porcs en croissance traités aux céphalosporines à large spectre a été enregistrée. En parallèle, les niveaux de résistance aux antibiotiques diminuent fortement, notamment aux antibiotiques critiques²⁶. Evaluer le coût de la résistance et de la surconsommation d'antibiotiques en période de forte décroissance ne s'inscrit donc pas dans la même projection opérationnelle qu'en médecine humaine, confrontée au problème inverse.

Pour autant, la question du coût de la résistance en médecine vétérinaire est pertinente, même si elle nécessite une adaptation des indicateurs. En effet, **le facteur économique est prépondérant en santé animale, et le coût monétaire de la résistance n'est pas mutualisé sur la société via l'Assurance Maladie.** Chaque organisation professionnelle supporte le surcoût de soins éventuellement prolongés, et la part attributive de l'antibiotique sur le prix de la denrée alimentaire est peu connue. Le coût sociétal et éthique n'a pas non plus la même résonance puisque la mortalité animale est liée de notre modèle social. Cependant, plusieurs types de coûts (coût d'une mortalité animale accrue due aux BMR, coût de production en élevage conventionnel versus alternatif, etc.) pourraient être mesurés. **Ils pourraient avoir une vertu sensibilisatrice et donc un impact collectif.**

Compte-tenu de la diversité des productions animales, une attention particulière devra être portée dans le cadre de ces travaux à la façon de corrélérer la surmortalité animale à la résistance aux antibiotiques. De fait, les facteurs de comorbidité classiquement retenus chez l'Homme ne sont pas pertinents chez l'animal. L'analyse du coût de la résistance en médecine vétérinaire devra aussi prendre en compte de façon différente les enjeux, selon qu'ils sont partagés avec l'Homme (EBLSE), qu'ils le sont peu (SARM) ou pas du tout (*Pseudomonas aeruginosa*).

La comparaison européenne des états de santé des populations humaines au regard de leur consommation d'antibiotiques est pertinente car elle repose sur une seule espèce vivante. A l'inverse, les productions animales varient de façon considérable d'un pays à l'autre, à tel point que la définition d'une seule consommation moyenne servant de référence n'a pas de sens. Pour autant, il serait utile d'établir un état des lieux comparé des classes thérapeutiques utilisées en Europe, selon un dénominateur commun (même infection, même espèce animale, même mode de production, etc.). **Par ailleurs, la question des importations (animaux et aliments), probablement plus complexe que celle des populations humaines, mérite une analyse spécifique.**

Enfin, comme pour l'homme, un rapprochement avec les travaux du groupe de travail « Environnement » du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques serait essentiel car le coût de la résistance (humaine et animale) est aussi celui de la pollution environnementale. **Les approches quantitatives en la matière sont excessivement rares, comme elles le sont aussi concernant les coûts croisés homme-animal de la résistance.**

²⁵ Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV). Suivi des ventes d'antibiotiques vétérinaires, année 2014. Disponible à l'adresse <https://www.anses.fr/fr/content/suivi-des-ventes-dantibiotiques-v%C3%A9t%C3%A9rinaires>

²⁶ Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Bilan 2014 du réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (Résapath). Disponible à l'adresse <https://www.anses.fr/>

En conclusion, l'analyse du coût de la résistance et de la surconsommation d'antibiotiques est apparue pour le groupe aussi pertinente en médecine vétérinaire. Il recommande donc de **constituer à l'avenir un groupe multidisciplinaire associant vétérinaires, économistes, épidémiologistes, sociologues, microbiologistes, acteurs institutionnels et économiques**, afin de :

- **définir les indicateurs pertinents à suivre pour le monde animal**, en fonction des différents paramètres cités précédemment ;
- **conduire avec l'Agence national du médicament vétérinaire (ANMV) une étude comparable à celle conduite par l'ANSM pour la surconsommation d'antibiotiques ;**
- **conduire avec l'Anses et les opérateurs professionnels une étude comparable à celle de l'InVS pour le coût de la résistance ;**
- **poursuivre enfin la réflexion sur les surcoûts croisés entre l'homme et l'animal** (parts attributives respectives de l'un et de l'autre) **et sur les surcoûts cumulés de l'homme et de l'animal sur l'environnement** (pollution environnementale en résidus d'antibiotiques et en bactéries résistantes aux antibiotiques).

Bon usage des antibiotiques

Le groupe de travail « bon usage des antibiotiques », coordonné par le Pr Céline Pulcini (CHU de Nancy), a été chargé de **formuler des propositions visant à réduire les consommations d'antibiotiques et à améliorer la qualité des prescriptions d'antibiotiques**. Composé d'acteurs représentatifs de la médecine ambulatoire, hospitalière et vétérinaire, de l'industrie pharmaceutique et des agences publiques, le groupe a abordé le problème de la sur-prescription d'anti-infectieux dans sa globalité. Cette approche « **One Health** » a permis d'adapter les recommandations à tous les types de prescripteurs.

Avant d'engager toute réflexion, **différents regroupements de professionnels de santé et d'experts ont été invités à proposer des mesures pour un meilleur usage des antibiotiques**. Ainsi, ont participé à ce recueil d'idées l'association AC-2-BMR, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), le Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) et le Groupe Européen d'Etude sur les Politiques Antibiotiques (ESGAP/ESCMID).

A partir des éléments recueillis, le groupe s'est réuni quatre fois au Ministère de la Santé afin d'identifier et discuter les idées les plus intéressantes et réalisables. **Une méthode Delphi-like a été mise en place afin d'obtenir un avis aussi consensuel que possible sur un nombre restreint de propositions**. Le groupe s'est également appuyé sur les plans antibiotiques mis en place en Europe¹², aux Etats-Unis³, en Australie⁴, ainsi que les publications de l'Organisation Mondiale de la Santé, afin d'inscrire sa démarche dans une dimension internationale.

Par ailleurs, différents acteurs extérieurs au groupe de travail ont été audités afin d'apporter leur regard sur les idées sélectionnées :

- Dominique Monnet, de l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC),
- Luc Barret, Médecin Conseil National de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS)
- La Direction Générale de la Santé (DGS), la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) ainsi que la Direction Générale de la Cohésion Sociale (DGCS) au Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes,
- Le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE),
- Les Observatoires du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMÉDIT) de la région Centre-Val de Loire et de la région Aquitaine-Guadeloupe
- Les médecins référents en antibiothérapie inscrits sur la liste de diffusion Infectioflash de la SPILF,
- La Fédération française des médecins généralistes (MG France) et la Confédération des Syndicats Médicaux Français (CSMF).

¹ Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf

² Plan EcoAntibio : http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/PlanABR-FR-2012-BD_cle8fc22e.pdf

³ National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria, March 2015 :

https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf

⁴ Australia's First National Antimicrobial Resistance Strategy 2015–2019 "Responding to the Threat of Antimicrobial Resistance", June 2015 : [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/1803C433C71415CACA257C8400121B1F/\\$File/amr-strategy-2015-2019.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/1803C433C71415CACA257C8400121B1F/$File/amr-strategy-2015-2019.pdf)

Les antibiotiques : un usage banalisé par les professionnels de santé

La prescription d'antibiotique continue d'être un acte individuel

En France, la prescription d'antibiotiques demeure un acte banalisé et individualisé. En ville, il existe pourtant quelques structures d'aide à la décision médicale, notamment deux **Centres Régionaux de Conseil en antibiothérapie** (CRCA : MedQual et Antibiolor). D'autres réseaux locorégionaux, majoritairement non financés, participent également au bon usage des antibiotiques.

A l'hôpital, les référents en infectiologie ont pour rôle de conduire la politique de bon usage des antibiotiques, et d'accompagner les prescripteurs. **Néanmoins, ceux-ci sont trop peu nombreux ou parfois insuffisamment formés pour effectuer l'ensemble de leurs missions quotidiennes.** De fait, il n'existe en général pas de financement dédié pour le poste de référent au sein des établissements de santé, le temps des référents ayant été pris sur les effectifs existants, notamment en maladies infectieuses. Pourtant, **les programmes de bon usage des antibiotiques à l'hôpital s'appuient sur une Equipe Multidisciplinaire opérationnelle en Antibiothérapie (EMA), à l'image des équipes opérationnelles d'hygiène, composée à minima d'un trio de spécialité : le référent en antibiothérapie, le pharmacien et le microbiologiste.**

En ville ou à l'hôpital, ces organisations ont une action positive à plusieurs niveaux⁵⁶. Elles participent à la réduction des consommations d'antibiotiques, à l'amélioration de la qualité des prescriptions et du de la prise en charge des patients, ainsi qu'à la diminution de la résistance bactérienne.

Le bon usage des antibiotiques est insuffisamment évalué

En médecine ambulatoire, la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) est un complément du paiement à l'acte qui favorise la qualité de la pratique médicale en valorisant l'atteinte d'objectifs déterminés par les partenaires conventionnels et évalués au moyen d'indicateurs. Cependant, **elle n'intègre que deux indicateurs sur l'antibiothérapie pour les médecins généralistes** : pourcentage de génériques et prescriptions d'antibiotiques chez les patients de 16-65 ans hors Affection de Longue Durée (ALD).

A l'hôpital, l'Indicateur Composite de bon usage des Antibiotiques (ICATB2) vise à améliorer la prise en charge des patients et à prévenir les résistances bactériennes aux antibiotiques. Évalué dans le cadre de la certification, il reflète le niveau d'engagement d'un établissement de santé dans un programme de bon usage des antibiotiques. **Cependant, le score ne fait pas l'objet d'une vérification systématique des éléments de preuve.** Ainsi, environ 10% des établissements font l'objet d'une vérification chaque année par les ARS. Ces données déclaratives surestiment donc souvent la réalité.

Les EHPAD sont des lieux de vie pour 600 000 personnes âgées dépendantes en France. **Bien que la consommation d'antibiotiques ainsi que la prévalence de la résistance bactérienne y soient élevés⁷, aucune obligation réglementaire n'existe actuellement en ce qui concerne la politique de bon usage dans ces établissements.** Le médecin coordinateur en EHPAD est chargé de coordonner la politique du médicament dans l'établissement, en collaboration avec les médecins prescripteurs des résidents et avec l'appui du personnel paramédical. Il découle de cette organisation, à mi-chemin entre la médecine ambulatoire et hospitalière, de fréquentes prescriptions d'antibiotiques par téléphone. De même, **les infirmières et les aides soignantes occupent un rôle important dans la prescription** puisqu'elles sont en charge des prélèvements et du signalement des premières observations, malgré l'absence fréquente de formation spécifique sur l'antibiothérapie.

⁵ Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;4:CD003543

⁶ Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. Wagner B1, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, Butler M, Wilt TJ. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014 Oct;35(10):1209-28. doi: 10.1086/678057. Epub 2014 Aug 21.

⁷ Strategies and challenges of antimicrobial stewardship in long-term care facilities. Dyar OJ, Pagani L, Pulcini C. Clin Microbiol Infect. 2015 Jan;21(1):10-9

Enfin, en médecine vétérinaire, il n'existe pas de mesure ciblant les « gros » prescripteurs ou consommateurs d'antibiotiques.

Les durées de traitement par antibiotiques demeurent trop longues

Actuellement, il n'existe aucune mesure restrictive limitant la durée de prescription des antibiotiques par un médecin, que ce soit en ville, à l'hôpital ou en EHPAD. Le score ICATB2 cible la réévaluation de certains antibiotiques critiques. Enfin, le Programme de Prévention des Infections Associées aux Soins (PROPIAS)⁸ recommande que les antibiothérapies excédant 7 jours de traitement soient réévaluées par un sénior.

Pourtant, la réduction de la durée de traitement au strict nécessaire documenté par la littérature permet de diminuer les consommations d'antibiotiques sans avoir d'impact négatif sur le pronostic des patients. Par ailleurs, ce type d'action limite l'émergence de l'antibiorésistance.

Il existe de multiples recommandations sur l'antibiothérapie, mais seulement un nombre limité d'entre elles a été validé par la HAS. Les médecins n'ont donc pas de référentiel officiel clair pour les aider à mieux prescrire les antibiotiques. Par ailleurs, aucune recommandation générale sur les durées de traitement n'existe en France. Le groupe recommandations de la SPILF prévoit de mettre à la disposition des professionnels de santé des recommandations sur le raccourcissement des durées de traitement dès l'automne 2015.

Les professionnels de santé ont un rôle à jouer dans la formation des patients sur le bon usage des antibiotiques

Aujourd'hui, peu d'actions visent à promouvoir l'engagement des prescripteurs à bien prescrire les antibiotiques. Pourtant, l'utilisation de certains outils, comme par exemple une charte d'engagement publique, ont permis de réduire la consommation d'antibiotiques⁹. Actuellement, une charte d'engagement de la FHF, rédigée conjointement avec la SPILF et l'association de patients Le Lien, est déployée dans tous les hôpitaux publics¹⁰. Elle constitue l'une des mesures du PROPIAS : elle renforce l'information des patients sur l'importance du bon usage des antibiotiques, et pourrait faciliter la communication des professionnels de santé sur ce sujet, et engage publiquement les prescripteurs à mieux prescrire les antibiotiques.

Par ailleurs, la formation au bon usage des antibiotiques des professionnels de santé, prescripteurs ou non, de médecine humaine ou animale, est une mesure essentielle, promue par l'OMS, ainsi que par le PROPIAS. En effet, plusieurs études notent des lacunes dans la formation initiale et continue des professionnels de santé en France.

Enfin, améliorer la communication entre le médecin et son patient permet de réduire les consommations d'antibiotiques. Cependant, les prescripteurs ne disposent pas d'outils adaptés à la non-prescription et à l'information. De fait, en France, 9 consultations médicales sur 10 se soldent par une prescription de médicaments. La mise à disposition des professionnels de santé de supports adaptés pour expliquer l'antibiorésistance peut favoriser le bon usage des antibiotiques par le patient, et limiter l'automédication ainsi que la pollution de l'environnement par des antibiotiques inutilisés.

⁸ Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins : <http://sante.gouv.fr/programme-national-d-actions-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins-propias.html>

⁹ Nudging guideline-concordant antibiotic prescribing: a randomized clinical trial. Meeker D, Knight TK, Friedberg MW, Linder JA, Goldstein NJ, Fox CR, Rothfeld A, Diaz G, Doctor JN. JAMA Intern Med. 2014 Mar;174(3):425-31

¹⁰ http://www.infectiologie.com/site/actualite_detail.php?id_actualite=469

Renforcer la politique de bon usage des antibiotiques dans l'ensemble des pratiques médicales

Assurer un financement dédié et pérenne des Centres Régionaux de Conseil en Antibiothérapie (CRCA) et des Equipes Multidisciplinaires en Antibiothérapie (EMA)

- Les Centres Régionaux de Conseil en Antibiothérapie (CRCA)

Dans le cadre de la réforme territoriale en cours, il est nécessaire de mettre en place un CRCA par région en France métropolitaine, et des structures similaires dans les Départements et Régions d'Outre-mer – Collectivités d'Outre-mer (DROM-COM). Ces centres s'appuieraient sur les structures existantes¹¹ afin de mener des actions de conseil, de surveillance et de formation sur le bon usage des antibiotiques. Acteurs centraux de la lutte locale contre l'antibiorésistance, ils animent un réseau de référents au niveau régional, qui participeraient au programme de bon usage des antibiotiques de la région, à l'hôpital, en ville, ainsi qu'en EHPAD. Ils auraient également pour rôle d'effectuer un inventaire des ressources existantes au niveau régional, et de soutenir financièrement ou logistiquement les projets jugés intéressants par le comité de direction. **La création et le fonctionnement d'un CRCA par région représente un coût de 5 millions d'euros au total, par an (Annexe 3).**

La direction du CRCA doit être assurée par un professionnel ayant une expérience clinique et de recherche, et ayant les compétences nécessaires afin de piloter le programme de bon usage des antibiotiques. Le CRCA ayant pour rôle d'animer la recherche locale, de communiquer sur la politique du bon usage et d'effectuer des travaux prospectifs régionaux, **les professionnels exerçant en ambulatoire doivent être associés à la direction et au pilotage des actions.** Les CRCA seraient coordonnés par un comité national composé de coordinateurs et de présidents de CRCA, qui aurait pour rôle de mutualiser les expériences ainsi que les outils développés localement (exemple : Antibioclic et la ligne Côté Pragmatique en Ile-de-France).

- Le référent en infectiologie et les Equipes Multidisciplinaires en Antibiothérapie (EMA)

A l'hôpital, la définition actuelle du rôle et des missions du référent en infectiologie, et de l'EMA, ne prend pas en compte le temps dédié à chaque tâche (Annexe 4). Pourtant, ces missions associent la gestion du programme de bon usage des antibiotiques et des consultations de patients, afin d'accompagner et de conseiller les prescripteurs.

Le référent en infectiologie, et l'EMA, doivent nouer une relation de confiance avec les prescripteurs de l'établissement, afin de faciliter la mise en place d'actions du programme de bon usage (dont certaines peuvent être restrictives, comme la réévaluation des antibiotiques critiques). Dans ces conditions, **il est nécessaire que le référent soit un médecin clinicien**, car il doit être capable d'aller examiner si besoin les patients au côté des prescripteurs, dans un but d'accompagnement pédagogique mais aussi de contrôle du bon usage des antibiotiques, dans certaines situations prédéfinies. **L'objectif du référent n'est pas de se substituer aux cliniciens pour chaque prescription d'antibiotique, mais de les accompagner et de les former.**

Enfin, le référent en infectiologie doit avoir « une compétence adaptée à ses missions¹² ». **Il est nécessaire de créer un Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) en Maladies Infectieuses et Tropicales.** Le nombre de postes à pourvoir dans cette spécialité pourrait être indexé, entre autres facteurs, sur les besoins en effectifs de référents (les infectiologues n'ayant pas une activité exclusive de référents en infectiologie).

Cette mesure nécessite qu'il y ait 2 000 Equivalents Temps Plein (ETP) dédiés aux EMA (dont 1 100 pour les référents) en France, soit un coût total de 200 millions d'euros, par an. Une diminution de la consommation globale d'antibiotiques de 20% permettrait de financer cette proposition, tout en améliorant globalement le bon usage des antibiotiques car ces acteurs deviendront des acteurs clés de la lutte contre l'antibiorésistance au niveau local.

¹¹ Référent en antibiothérapie de l'Agence Régionale de Santé (ARS), structures régionales de vigilance et d'appui, CClin, Arlin, Omédit

¹² Critère ATBM4a d'ICATB2 : répondre oui si le référent a un DESC de Maladies Infectieuses et Tropicales, ou un DU d'antibiothérapie ou une attestation de formation en maladies infectieuses

Valoriser le bon usage des antibiotiques dans l'ensemble des pratiques

En médecine de ville, il est nécessaire de valoriser le bon usage des antibiotiques, d'accompagner les prescripteurs et de pouvoir agir auprès des « gros prescripteurs ». **Dans le cadre de la prochaine négociation conventionnelle prévue en 2016, la ROSP devra intégrer davantage d'indicateurs sur l'antibiothérapie, afin d'augmenter l'attrait pour le bon usage de cette classe de médicaments.** Ces indicateurs devront être aisément constructibles, simples à comprendre, statistiquement robustes et facilement évaluables. Il en existe d'ores-et-déjà dans la littérature ainsi que dans les travaux en cours au niveau national et européen¹³, comme par exemple l'indicateur sur les prescriptions d'amoxicilline-acide clavulanique, de fluoroquinolones et de C3G ou la variation saisonnière des prescriptions antibiotiques globales. **Ces indicateurs sur l'antibiothérapie devraient être étendus à d'autres spécialités ayant un taux élevé de prescriptions d'antibiotiques** (pédiatres, ORL, ...).

Actuellement, il est difficile techniquement pour les professionnels de santé de se comparer aux pratiques de leurs confrères. Dans ce but, **la CNAMTS doit bénéficier de moyens suffisants pour pouvoir envoyer chaque année et à tous les prescripteurs de ville un profil détaillé de leurs prescriptions d'antibiotiques, avec comparaison au niveau départemental.** Celui-ci pourra contenir les indicateurs de la ROSP, des indicateurs validés par la littérature ou le niveau de commande de TROD, avec une comparaison régionale. Il serait souhaitable que ce profil intègre des indicateurs cliniques, croisant des données diagnostiques et de prescription, à partir des Logiciels d'Aide à la Prescription (LAP) et de Data set, et en se basant sur des indicateurs validés par la littérature. Par ailleurs, la CNAMTS disposera prochainement de données régionales de résistance bactérienne grâce à l'outil MedQual-Ville. Ces données pourraient être ajoutées au profil annuel, pour information.

Enfin, **la CNAMTS doit disposer des ressources nécessaires pour contrôler l'ensemble des profils de prescription antibiotique, afin de pouvoir cibler les « gros » prescripteurs**, dont le niveau de prescription, rapporté au type de patientèle, excède significativement la moyenne nationale. L'assurance maladie continuerait ainsi sa mission d'accompagnement auprès de tous les prescripteurs par le biais des visites confraternelles, et pourrait engager un plan d'action ciblé envers les « gros » prescripteurs. Les Délégués de l'Assurance Maladie (DAM) pourront disposer des fiches mémos de la CNAMTS, des indicateurs de la ROSP ainsi que du profil du prescripteur lors de leur visite chez les professionnels de santé. **En cas de sur-prescription flagrante malgré une mise en garde des DAM, la CNAMTS engagerait une série d'actions visant à améliorer les pratiques du prescripteur**, au moyen d'une formation obligatoire et d'une évaluation régulière des pratiques (relecture des dossiers, auditions des dossiers de patients, contrôle sur place et audition du prescripteur, accompagnement dans la pratique médicale). La poursuite d'un comportement déviant et dangereux pourrait conduire jusqu'à une action en contentieux.

A l'hôpital, l'ICATB est biaisé en raison du caractère déclaratif de cet indicateur. Pour limiter la surestimation, les établissements de santé devraient systématiquement envoyer les éléments de preuve justifiant l'ICATB2 aux ARS. De même, certains indicateurs pourraient être rendus obligatoires, comme par exemple le nombre d'ETP dédiés au(x) référent(s) ou le niveau de formation des prescripteurs. Ainsi, le score global de l'ICATB serait de 0 si ces indicateurs obligatoires n'étaient pas remplis. La procédure de certification V2014 des hôpitaux étant en cours, **il faudra mettre la lutte contre l'antibiorésistance dans les Pratiques Exigibles Prioritaires (PEP) dans le prochain guide de certification¹⁴**, en cours de révision et qui devrait être raccourci. Enfin, **un nouvel ICATB3 est nécessaire et doit intégrer de nouveaux indicateurs** (antibioprophylaxie chirurgicale, proportion de médecins formés, formation spécifique des référents, ratio ETP/nombre de lits pour les référents, indicateurs de processus évaluant l'activité des référents, etc.). Il sera donc nécessaire de modifier le décret sur l'ICATB.

¹³ Projet européen <http://drive-ab.eu>

¹⁴ HAS : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1495044/fr/la-v2014

Par ailleurs, afin de mieux évaluer les pratiques, **le groupe de travail propose qu'un volet obligatoire «Evaluation de l'antibiothérapie» soit ajouté dans toutes les enquêtes nationales quinquennales de prévalence des infections associées aux soins** (menées dans les établissements de santé)

En EHPAD, il est nécessaire de mettre en place un programme de bon usage des antibiotiques. Avec l'aide du CRCA, le médecin coordinateur doit disposer des moyens nécessaires à la mise en place d'un programme de bon usage des antibiotiques dans l'établissement. **Ceci doit faire partie de ses missions obligatoires.** Il peut s'agir de mettre des recommandations à la disposition des prescripteurs intervenant dans l'EHPAD ou de former le personnel.

De même, un score de certification ICATB adapté aux EHPAD est nécessaire. Il doit être simple à construire afin d'être accepté par l'ensemble des établissements. Ainsi, le dossier de certification auprès de l'ARS pourrait contenir le niveau de formation des médecins et du personnel soignant, les recommandations mises à la disposition du personnel de l'établissement, la documentation du plan antibiotique dans le dossier du résident, le nombre de prescriptions et d'Examens Cytobactériologiques des Urines (ECBU). Néanmoins, une réflexion sur le support juridique nécessaire à l'implantation des indicateurs doit être engagée, afin de distinguer les EHPAD avec une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) des EHPAD sans PUI. Pour les premiers, ils pourraient avoir un processus de certification semblable à celui des établissements de santé. Pour les seconds, il sera nécessaire d'impliquer les ARS, au moment de la certification triennale ou quinquennale.

En médecine vétérinaire, si le niveau de prescription est trop élevé par rapport aux cibles nationales (détaillées par vétérinaire prescripteur en fonction de sa clientèle), le vétérinaire prescripteur et/ou l'éleveur doivent mettre en place un plan d'action détaillé. Cette mesure nécessite au préalable d'avoir des données de prescription antibiotique détaillées et de définir les cibles nationales.

Mettre des recommandations sur l'antibiothérapie à la disposition des prescripteurs

Pour pouvoir améliorer les pratiques, et permettre une évaluation cohérente des pratiques, il est nécessaire de mettre à la disposition des médecins des recommandations nationales régulièrement actualisées sur les modalités de l'antibiothérapie dans les situations cliniques les plus fréquentes. Validées par la HAS, celles-ci devront être intégrées dans les data set des logiciels métier et d'aide à la prescription, sous forme d'aides informatisées à la décision.

Les durées de prescription devront être les plus courtes possibles, comme le rappelle la HAS dans la fiche mémo « Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours ». **Le groupe de travail recommande d'inscrire une durée unique de prescription, en supprimant la borne haute dans les fourchettes de prescription.** Ainsi, les recommandations ne présenteraient plus une durée de traitement comprise entre 7 et 10 jours, mais uniquement de 7 jours.

Réduire la durée des traitements

En ville, il est nécessaire de limiter la durée de la prescription initiale d'un traitement antibiotique à 7 jours maximum. De fait, la majorité des infections rencontrées en médecine ambulatoire ne nécessitent pas plus d'une semaine d'antibiothérapie. De plus, dans les cas où une pathologie justifie un traitement de plus de 7 jours, comme par exemple les infections urinaires parenchymateuses, il est le plus souvent indiqué de réévaluer le patient. **Ceci nécessite que les logiciels métier disponibles en ville prévoient la réévaluation systématique des antibiothérapies > 7 jours.**

Ainsi, le patient aurait à apporter deux ordonnances (initiation et poursuite de traitement libre de durée) au pharmacien pour justifier un traitement de plus de 7 jours. Si la prescription initiale excédait 7 jours, le pharmacien ne serait pas habilité à délivrer plus de 7 jours de traitement. **Cette mesure doit se mettre en place dans le temps, avec un rappel pédagogique pendant deux années, puis une mise en place effective et obligatoire du refus de la délivrance pour une durée > 7 jours pour une prescription initiale.**

A l'hôpital, toutes les antibiothérapies de plus de 7 jours doivent être systématiquement réévaluées par le référent (sous réserve d'un financement dédié des postes de référents, Cf. supra). La difficulté de programmer une réévaluation automatique des antibiothérapies à J3 et J7 appelle à **l'élaboration d'un cahier des charges et une certification au niveau national des logiciels de prescription informatisés en établissements de santé.**

En ville et à l'hôpital, ces logiciels métier et de prescription intégreront également une fonction récapitulative, appelée « dossier antibiotique » du patient, à l'image du « dossier transfusionnel », pour permettre un meilleur suivi des prescriptions. Ce dossier antibiotique doit également figurer dans le DMP patient, quand il sera fonctionnel.

La mise en place de cette mesure sur les durées de traitement est conditionnée par la mise à disposition de recommandations nationales validées par la HAS sur les durées de traitement (Cf. supra).

Doter les professionnels de santé d'outils d'aide à la communication

Tous les prescripteurs (ville, hôpital, EHPAD, vétérinaires) doivent démontrer leur engagement à bien prescrire les antibiotiques. **Pour cela, une charte d'engagement publique devra être mise à la disposition des professionnels de santé (y compris vétérinaires prescripteurs), afin qu'ils puissent adhérer librement à la démarche de bon usage.** Celle-ci fera apparaître la nécessité pour le prescripteur d'utiliser les TROD mis à leur disposition par la CNAMTS, notamment en médecine générale, en pédiatrie et en médecine d'urgence. La charte sera signée et affichée par le prescripteur en salle d'attente.

Les maîtres de stages universitaires seront amenés à signer une charte d'engagement spécifique, insistant sur la promotion du bon usage des antibiotiques et de l'utilisation des TROD auprès des internes. Celle-ci devra être jointe au dossier de candidature, de même que le profil annuel détaillé de prescription d'antibiotiques édité par la CNAMTS. Le département de médecine générale se réservera le droit de ne pas sélectionner des maîtres de stage dont les pratiques en antibiothérapie ne sembleraient pas conformes aux bonnes pratiques.

Par ailleurs, il est nécessaire de modifier les programmes universitaires afin de mettre en place une obligation de formation initiale sur le bon usage des antibiotiques et les résistances pour l'ensemble des professionnels de santé, dont les internes en médecine, les dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens. De même, la formation continue de tous les professionnels (médecins, dentistes, sages-femmes, pharmaciens, infirmier diplômé d'Etat, vétérinaires prescripteurs) sur l'antibiothérapie, le bon usage des antibiotiques et les résistances bactériennes doit être rendue obligatoire, à une fréquence à définir.

Les pratiques de prescription antibiotique des professionnels de santé prescripteurs (vétérinaires exceptés) seront évaluées régulièrement, selon une fréquence à définir. Les groupes de pairs sont une stratégie de formation et d'évaluation des pratiques prioritaire en médecine ambulatoire. Dans les centres de santé pluridisciplinaires, l'inscription de la revue des antibiothérapies parmi les priorités dans le cahier des charges doit favoriser le bon usage collectif des antibiotiques.

Enfin, les prescripteurs doivent posséder des outils d'information et de communication adaptés à leurs patients suspects d'infection. Un « pack communication » sera mis à leur disposition, et consistera à pouvoir remettre aux malades des documents d'informations adaptés aux différentes situations.

- Ainsi, **en cas d'infection ne nécessitant pas d'antibiotique**, le médecin remettra à son patient une « ordonnance de non-prescription ». Il s'agit d'une fiche d'information, présentée sous la forme d'un carnet d'ordonnances ou éditable sur un logiciel métier, sur laquelle sont expliquées les raisons pour lesquelles le professionnel de santé ne prescrit pas d'antibiotiques. Cette démarche d'accompagnement permet de réduire la pression exercée par le patient sur le médecin, qui remet bien une « ordonnance », et de responsabiliser le patient. Ce document est en cours de finalisation par la DGS et la CNAMTS, et devrait être disponible à l'automne 2015.

- **En cas d'infection nécessitant une prescription antibiotique**, le médecin sera amené à éditer une « ordonnance spécifique ». Programmée automatiquement dans les logiciels métiers afin de ne pas alourdir la charge de travail du professionnel de santé, celle-ci consiste à prescrire les antibiotiques sur une ordonnance particulière. Elle arborera des messages éducatifs sur le bon usage des antibiotiques et la résistance bactérienne, notamment en matière d'observance du traitement et de recyclage des antibiotiques non utilisés. **Inscrit dans le cahier des charges de la certification des logiciels métier, le professionnel de santé sera uniquement invité à valider et confirmer l'impression de l'ordonnance spécifique.** Par ailleurs, des carnets d'ordonnances spécifiques ainsi que des fiches d'information plus détaillées sur l'antibiorésistance seront mis à la disposition des médecins par la CNAMTS, afin de compléter la prescription si le patient souhaite davantage d'informations.

D'autres outils de bon usage et de communication sont nécessaires. Il faut favoriser l'utilisation des TROD ayant démontré leur intérêt dans la littérature par voie réglementaire. **Dans cette optique, il faudrait financer l'utilisation de ces tests rapides au moyen d'un budget et d'un circuit adéquat.** Par ailleurs, dans le cadre d'une campagne nationale d'information, **la CNAMTS devra à nouveau sensibiliser à intervalles réguliers, et de manière pérenne, les professionnels de la petite enfance, ainsi que les crèches et les parents, en distribuant « Le guide pratique des maladies infectieuses » ainsi que d'autres documents d'information sur le bon usage des antibiotiques et les résistances bactériennes.**

Soutenir les actions en cours de réflexion

Le groupe de travail soutient les mesures suivantes en cours de réflexion au sein des différentes administrations :

L'antibiogramme ciblé

Dans le cadre du plan national d'alerte sur les antibiotiques, un groupe de travail de la DGS travaille à l'élaboration d'un antibiogramme ciblé. Il s'agit d'agir sur la liste des antibiotiques composant l'antibiogramme rendu au médecin clinicien, en ne présentant que les antibiothérapies les plus adaptés et les moins pourvoyeuses de résistances bactériennes. Cette mesure soulève cependant des difficultés éthiques et pratiques de mise en place (manque de moyens humains et informatiques).

L'avis du référent pour les antibiotiques critiques

Pour tout antibiotique « critique » inscrit sur la liste éditée par l'ANSM, en cours de révision, le référent en infectiologie doit émettre un avis avant la prescription. Cette mesure rencontre des difficultés pratiques de mise en œuvre, liées notamment au manque de moyens humains et informatiques. La mesure en faveur du financement des référents en infectiologie et des EMA est indispensable pour pouvoir mettre en place cette action.

Définition de la mesure :

Pour les antibiotiques de dernier recours, il est préconisé :

- une prescription initiale limitée à 3 jours, mentionnant en outre les données cliniques permettant au pharmacien de réaliser la dispensation contrôlée ;
- une nouvelle prescription nécessaire au-delà de J3 ;
- un avis du référent avant le 3ème jour et à nouveau au 7ème jour ;
- une dispensation contrôlée par le pharmacien ;
- un suivi renforcé en matière de consommation et de résistance.

Pour les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances, il est préconisé :

- une prescription initiale limitée à 3 jours ;
- une nouvelle prescription nécessaire après J3 ;
- une dispensation contrôlée par le pharmacien ;
- un suivi renforcé en matière de consommation et de résistance.

L'expérimentation de la dispensation des antibiotiques à l'unité

Une expérimentation concernant la dispensation des antibiotiques à l'unité est en cours dans 100 officines réparties dans 4 régions (Ile-de-France, Limousin, Lorraine et Provence-Alpes-Côte d'Azur). Les premiers résultats officiels de ce projet seront publiés dans les prochains mois.

Communication, information et éducation

Le groupe de travail « communication, information, éducation », coordonné par Claude Rambaud (Le Ciss), a eu pour mission de **produire des recommandations en vue d'une prochaine campagne de communication et d'information sur l'antibiorésistance**. Rassemblant des acteurs associatifs, académiques, professionnels, industriels et institutionnels, le groupe a eu pour objectif d'établir les conditions nécessaires pour un changement complet de paradigme.

Pour formuler ses propositions, le groupe de travail s'est appuyé sur les actions passées et en cours de réflexion, tant au niveau national qu'international (Royaume-Uni, Pays-Bas). Ainsi, ont été audités :

- La CNAMTS afin d'avoir un état des lieux des différentes campagnes organisées depuis 10 ans
- L'Institut National de la Prévention et de l'Éducation en Santé (INPES), pour ses actions d'information
- Le Dr Pia Touboul, du CHU de Nice, coordinatrice du programme de formation E-Bug pour la France

Une réflexion a été engagée sur l'approche philosophique, éthique et méthodologique de la prochaine campagne. Les éléments suivants synthétisent les discussions intervenues au cours des 5 réunions de travail du groupe. **Ces propositions s'inscrivent dans la durée, avec des actions à court terme (information), à moyen terme (communication) et à long terme (éducation).** Elles constituent le socle de mesures qui devront être mises en place afin de sensibiliser durablement chaque acteur de la société au risque de l'antibiorésistance.

Craindre à nouveau les infections si le rapport des Hommes aux antibiotiques ne change pas

Plusieurs campagnes de communication ont été organisées au cours des 15 dernières années. Pilotées par la CNAMTS, celles-ci ont ciblé plusieurs publics, selon des approches philosophiques et méthodologiques différentes, et ont obtenu des résultats variables. Le groupe de travail a cherché à comprendre le fonctionnement, les impacts et les enseignements à retenir de ces différentes campagnes :

« Les antibiotiques, c'est pas automatique »

De 2002 à 2005, la CNAMTS a mis en place une vaste campagne autour du célèbre slogan « les antibiotiques, c'est pas automatique ». Avec un budget de 7 millions d'euros, la communication s'est appuyée sur l'achat d'espaces publicitaires (spots télévisés et radiophoniques, affiches dans l'espace public) et sur les visites des Délégués de l'Assurance Maladie (DAM) auprès des médecins. L'objectif de la campagne était d'amener les usagers du système de santé à développer un réflexe instinctif de remise en question de la prescription, en ciblant deux groupes : le « grand public » et « les médecins ». Le but n'était pas d'amener les patients à comprendre le risque de l'antibiorésistance, mais de proposer une nouvelle forme de communication, axée sur une thématique nouvelle, traitée avec humour.

Cette campagne fut un véritable succès, avec une diminution de la consommation d'antibiotiques de 24% entre 2002 et 2005, soit 17,2 millions d'antibiothérapies évitées. Encore aujourd'hui, elle reste très ancrée dans la culture populaire, en France et à l'étranger. L'effet a été plus marqué chez les enfants, pour le traitement de l'angine, des rhino-pharyngites, et de la grippe. En revanche, cette campagne n'a pas permis de réduire la consommation d'antibiotiques pour les bronchites, les otites et les sinusites.

« Viral, pas d'antibiotique »

De 2005 à 2008, une campagne différente a été conduite par la CNAMTS. L'objectif était de diminuer le mésusage des antibiothérapies, en expliquant l'inefficacité des antibiotiques contre les virus. La résistance des bactéries n'a pas fait l'objet d'une communication particulière. L'effet médiatique de cette campagne fut limité, et la consommation d'antibiotiques n'a pas diminué.

« Les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviendront moins forts »

Après une année sans communication particulière sur les antibiotiques, la CNAMTS a organisé une nouvelle campagne en 2009. Davantage portée sur l'explication du phénomène de la résistance, cette campagne visait « les patients » et « les médecins ». Si le slogan et les messages de la campagne ont eu un impact médiatique limité, ils ont permis aux usagers du système de santé d'améliorer leur compréhension de différentes pathologies (angine, rhino-pharyngites et bronchites).

La campagne a contribué à une diminution éphémère de la consommation d'antibiotiques. En effet, un rapport de l'ANSM de juillet 2014 rapporte qu'entre 2009 et 2011, la consommation d'antibiotiques en ville est passée de 29,6 à 28,2 puis 28,7 en nombre de DDJ pour 1 000 habitants et par jour. Sur cette période, la CNAMTS a concentré la majorité de l'investissement médias.

La campagne n'a cependant pas obtenu les résultats quantitatifs escomptés, malgré un budget de 10 millions d'euros. En effet, depuis 2012, alors que les investissements médias ont diminué et se sont concentrés sur le web sans articulation avec les médias traditionnels, la consommation est repartie à la hausse (29,7 en 2012 et 30,1 en 2013). Ce phénomène persiste encore aujourd'hui, ce qui confirme qu'en l'absence de communication large, la consommation augmente.

« Tous ensemble, sauvons les antibiotiques »

Ces dix années de communication ont permis de réaliser des économies importantes. Les différentes campagnes ont été organisées avec le concours de nombreux partenaires, associations et représentants de la société civile, afin d'impacter une diversité de publics tels les assistantes maternelles, les crèches, les enfants et les adolescents en milieu scolaire, ainsi que les professionnels de santé. **Grâce à ces actions, plus de 40 millions de prescription ont été évitées entre 2002 et 2012. Ainsi, pour un euro investi dans chaque campagne, celui-ci a contribué à économiser 14 euros pour l'Assurance Maladie, par rapport à la tendance des dépenses.** Cependant, si ces trois campagnes ont progressivement amené le problème de l'antibiorésistance dans la sphère publique, **celui-ci reste aujourd'hui largement méconnu par la population française.**

La dernière campagne, qui visait à informer sur le risque de l'antibiorésistance, n'est pas parvenue à sensibiliser les Français, car elle n'a pas pris en compte la diversité des publics qui constituent la société. De fait, le « grand public » se compose de différents groupes de personnes très variés et interconnectés les uns avec les autres, mais dont la réceptivité aux messages de santé publique varie énormément. Ainsi, **seuls quelques petits groupes isolés, confrontés directement à des événements infectieux graves, ont saisi la dangerosité de la surconsommation d'antibiotiques.**

Afin de sensibiliser davantage de « publics », le groupe de travail propose un ensemble de mesures adaptées aux différents acteurs qui composent la société civile. Un changement de paradigme est nécessaire mais ne pourra advenir qu'en constituant des « publics » sensibilisés au risque de l'antibiorésistance. Ces propositions visent donc à responsabiliser les individus quant à leur rapport avec les bactéries et avec les antibiotiques, **afin que naisse dans la conscience collective le besoin de préserver l'efficacité des antibiotiques.** Cette approche s'inspire de la campagne « Antibiotic Guardian », actuellement déployée au Royaume-Uni¹⁵, qui vise à faire de chaque citoyen un « gardien » de l'efficacité des antibiotiques. Bien qu'il ne soit pas possible de transposer la campagne britannique telle quelle en France, **la prochaine campagne devra néanmoins exposer la dangerosité du phénomène de la résistance et montrer qu'une alternative durable est possible, mais que celle-ci nécessite l'action de chaque individu.**

¹⁵ <https://antibioticguardian.com/>

Organiser une grande campagne d'information, de communication et d'éducation

La prochaine campagne comprendra plusieurs étapes :

Mettre en place une structure de direction de la campagne

Les actions proposées par le groupe de travail s'inscrivent dans le cadre d'une seule grande campagne globale d'information, de communication et d'éducation. Celle-ci devra rassembler les différents publics identifiés dans la société française autour d'un seul slogan fédérateur, **rappelant que la préservation des antibiotiques relève de l'action conjointe de tous les individus**. Le groupe de travail a proposé le slogan « **Tous ensemble, sauvons les antibiotiques** », mais celui-ci pourra évoluer. **Les mesures doivent intervenir à plusieurs échéances afin d'entretenir en continu la présence de l'antibiorésistance dans le débat public.**

Un comité de pilotage (COFIL) devra être mis en place afin de valider le lancement, la coordination ainsi que le suivi des actions de cette campagne. Il encouragera et valorisera le travail transversal afin de décloisonner les différents acteurs susceptibles de conduire les différentes propositions. Il pourra mutualiser les ressources disponibles pour communiquer sur l'antibiorésistance. Il participera enfin à l'élaboration du cahier des charges de la campagne d'information qui viendra parachever le plan de communication retenu par le COFIL. **Il sera présidé par le Délégué interministériel à l'antibiorésistance, et rapportera son action devant le Comité interministériel.**

Ce COFIL se composera des Ministères en charge de la santé, de l'agriculture, de l'éducation nationale, de la recherche et de l'enseignement supérieur, de la CNAMTS, de l'INPES, des différentes agences intervenant dans le champ de la santé humaine, animale et environnementale, de représentants des organisations professionnelles médicales et paramédicales, et des associations de patients, et d'industries de la santé.

Centraliser l'ensemble des connaissances sur l'antibiorésistance afin de faciliter l'accès aux informations pour les différents publics

A partir du moteur de recherche Google, un internaute est confronté à plus de 600 000 résultats s'il tape « antibiorésistance ». Si les sites internet institutionnels occupent les premières pages de recherche, **il n'existe pas un portail unique permettant de centraliser l'ensemble des informations disponibles sur la résistance bactérienne.**

Le groupe de travail propose donc de mettre en place rapidement un site internet unique qui serait hébergé par le Ministère en charge de la Santé et géré par le délégué interministériel en charge de l'antibiorésistance. Il serait alimenté par les différentes institutions en charge de la gestion de l'antibiorésistance, après validation par le COFIL et son président. **Cette phase d'approbation collégiale doit empêcher le cloisonnement et participer à la transversalité des informations présentes sur la plateforme.**

La création d'une telle plateforme nécessitera des moyens humains et financiers importants, notamment pour alimenter les différents sites. Cependant, **une réforme de l'information en santé sur internet est en cours, et devrait aboutir à la création d'une unique plateforme institutionnelle.** Le groupe propose donc d'inscrire dans le projet de réforme l'organisation suivante pour la partie du site consacrée à l'antibiorésistance.

Il aurait pour rôle d'informer tous les acteurs. L'adresse de ce portail pourra être inscrite sur l'ensemble des supports prévus dans la campagne (documents d'informations, de prescription, charte, etc.). **Cet outil pourra également participer à la reconnaissance de l'infectiologie en tant que spécialité médicale,** comme c'est le cas dans de nombreux pays européens, et à améliorer la connaissance de cette spécialité par le public et les professionnels de santé.

Ce portail offrira différentes entrées selon le public visé, tout en permettant une circulation entre ces différents espaces grâce à des sujets transversaux :

- Usagers du système de santé :

La CNAMTS dispose d'un site internet dédié à l'antibiorésistance¹⁶ pour les usagers du système de santé. En **proposant une refonte complète du site et son hébergement par le Ministère en charge de la santé, le groupe entend mutualiser les compétences et les ressources¹⁷, tout en laissant le contrôle de cet espace à la CNAMTS.**

Le contenu de ce site pourra être organisé selon les publics (enfants, adolescents, adultes, seniors) ou les thématiques (bon usage, recyclage, alimentation, etc.). **Il vulgarisera les données acquises de la science au moyen de définitions claires, d'animations simples, de chiffres clés et de documents opérationnels, tels que les guides publiés par la CNAMTS¹⁸ ou l'INPES. Il présentera également les différents outils de bon usage mis à la disposition des usagers du système de santé** (charte d'engagement des médecins, utilisation des tests rapides de diagnostic, etc.).

Les différentes pages de ce site devront sensibiliser les internautes au moyen d'exemples concrets. **Le groupe soutient la création de fiches synthétiques sur des cas d'antibiorésistance, à partir du témoignage des patients, de leur famille et des équipes médicales.** Il s'agit de mettre en lumière dans l'espace public des exemples concrets de victimes de l'antibiorésistance, afin d'amener les différents publics à identifier réellement le risque. **Ces documents pourront être mis en scène sous forme d'interview ou de reportage, et seront mis à la disposition d'acteurs susceptibles d'exploiter ces exemples dans d'autres médias** (web-médias, séries télévisées, cinéma). **Par ailleurs, cet espace pourra accueillir une rubrique consacrée à imaginer un monde sans antibiotique.**

- Professionnels de santé humaine :

Il existe un site sur le « plan antibiotiques 2011-2016 », piloté par la DGS¹⁹. **Celui-ci s'adresse aux professionnels de santé humaine, et répertorie l'ensemble des publications des partenaires institutionnels. Peu accessible au « grand public », cet espace ne permet pas aux acteurs locaux (administrations, personnel de santé) de s'exprimer.** De fait, il ne propose aucune page pour promouvoir les expériences recueillies par les Agences Régionales de Santé (ARS), ni de présentation d'indicateurs clés issus des différents rapports.

Ce site doit évoluer afin que les informations qu'il contient puissent être accessibles plus rapidement pour les professionnels de santé, et qu'elles puissent accompagner le bon usage des antibiotiques. Il faudrait proposer une présentation des différents outils à la disposition du prescripteurs, du délivrant ou de l'utilisateur (infirmière), voire des structures (hôpitaux, Etablissements d'Hébergement des Personnes Agées Dépendantes, maison de santé) :

- Logiciels d'aide à la décision et à la prescription
- Documents de prescription : ordonnance dédiée, fiche de non-prescription
- Formations professionnelles disponibles à distance
- Guides institutionnels de bon usage : recommandations, publications...

Cet espace doit être également être accessible pour les usagers du système de santé, qui pourront ainsi prendre connaissance des bonnes pratiques professionnelles.

¹⁶ <http://www.ameli-sante.fr/protegeons-les-antibiotiques/les-antibiotiques-sont-souvent-utilises-a-tort.html>

¹⁷ <http://www.sante.gouv.fr/antibiotiques,13573.html>

¹⁸ http://www.ameli-sante.fr/fileadmin/mediatheque/pdf/Guide_pratique_maladies_infectieuses.pdf

¹⁹ <http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/>

- Professionnels de santé animale :

Dans le cadre du plan EcoAntibio 2012-2017, piloté par le Ministère de l'agriculture, la mise en place d'un site internet à destination des acteurs du monde animalier est prévue. Une expérimentation pilote est prévue dans quatre régions en 2016-2017. Celle-ci sera gérée par la profession vétérinaire et comprendra un fond documentaire ainsi que des synthèses thématiques.

Le groupe de travail soutient l'action de la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL), et propose de lui confier l'animation de l'espace dédié à la santé animale. Compte tenu de l'organisation par filière et par spécialité de l'agriculture, la DGAL pourra sélectionner les sites institutionnels qu'elle estime être les plus pertinents.

- L'antibiorésistance dans l'environnement :

Le rejet des antibiotiques ou de produits sélectionnant les résistances dans l'environnement sont des thématiques peu appréhendées par les différents publics. Il est nécessaire de présenter à l'internaute les tenants et aboutissants de la présence de résistance dans l'environnement, **afin de corriger des comportements largement répandus (automédication, non-recyclage des médicaments, surconsommation en santé humaine et animale).** Cet espace vise donc à présenter la résistance « naturelle », présente par nature dans l'environnement, et la résistance « acquise », lié au mésusage des antibiotiques et des biocides, ainsi qu'aux pollutions qui participent à la sélection des résistances.

Le groupe de travail propose que cet espace soit piloté par le Ministère de l'Ecologie, du développement durable et de l'Energie, qui participe aux réflexions du groupe « Antibiotiques et environnement ».

- Recherche sur l'antibiorésistance :

Aujourd'hui, la recherche sur l'antibiorésistance n'est pas coordonnée en France. L'absence d'un espace recensant les travaux en cours ainsi que les équipes conduisant des recherches sur l'antibiorésistance ne permet pas d'avoir une vision claire des recherches dans ce domaine. Dans la continuité du groupe dédié à la recherche, à l'innovation et aux nouveaux modèles médico-économiques, le portail commun devra proposer un espace à l'attention des projets de recherche.

Ce site sera piloté par l'équipe mise en place par l'Alliance pour les sciences de la Vie et de la Santé (AVIESAN) et l'Alliance nationale de recherche pour l'Environnement (AllEnvi). Il établira la liste des structures et des équipes de recherche évoluant dans le domaine de la résistance bactérienne, à la fois en santé humaine, animale et environnementale. Il présentera synthétiquement les travaux de recherche en cours dans l'Hexagone, ainsi que les appels à projet. Il fera la promotion des articles scientifiques produits par les équipes françaises ou étrangères. Il pourra également favoriser le recrutement des chercheurs en affichant les fiches de postes à pourvoir dans les différentes unités de recherche.

Changer de paradigme au moyen d'une campagne d'information visant à responsabiliser chaque acteur sur la préservation de l'efficacité des antibiotiques

Confier à la CNAMTS l'organisation d'une campagne d'information à partir d'outils classiques de la communication

Le groupe de travail propose de confier à la CNAMTS, en partenariat avec l'INPES et le COPIL, l'organisation d'une nouvelle campagne qui présentera l'antibiorésistance comme un danger avéré pour la société toute entière. En miroir de ce sombre horizon, la campagne devra instiller l'image d'un monde meilleur grâce à l'usage responsable et durable des antibiotiques.

Les données présentées précédemment dans ce rapport devront être relayées dans les différents médias afin de sensibiliser l'ensemble de la société civile sur le risque à court et à long terme pour le système de santé. En expliquant les déterminants de l'antibiorésistance, ses conséquences et les solutions pour lutter contre ce phénomène, cette campagne invitera les différents groupes d'individus à s'interroger sur le bien fondé de devoir consommer des antibiotiques, et sur les réelles indications de ces médicaments.

La CNAMTS aura pour rôle de mobiliser les canaux traditionnels de la communication et de l'information afin de relayer l'ensemble des actions proposées dans ce rapport, auprès des différents publics composant la société :

- « **Tous ensemble, sauvons les antibiotiques** » : la campagne communiquera sur les chiffres et les informations clés de l'antibiorésistance afin d'en expliquer les conséquences, au moyen d'exemples concrets d'aujourd'hui ou de la période précédant la mise sur le marché des antibiotiques
- « **Docteur, dans mon cas, est-ce bien nécessaire de prendre des antibiotiques ?** » : la campagne communiquera également sur la relation médecin-patient, notamment en ce qui concerne l'utilisation des TROD, l'adhésion à la charte de bon usage, les nouveaux documents de prescription, le bon usage à partir des recommandations.

Cette nouvelle campagne s'inscrit dans le temps, et ne pourra être mise en place qu'à la suite d'une centralisation des informations ainsi qu'une concertation des différents acteurs. En effet, la CNAMTS ne disposera pas des ressources nécessaires à l'organisation d'une nouvelle campagne avant l'année 2016. De ce fait, jusqu'à la communication d'un budget alloué à la communication sur l'antibiorésistance, le COPIL élaborera le cahier des charges de la prochaine campagne.

Il devra déterminer un ensemble d'actions ayant fait leur preuve lors des précédentes campagnes et qui devront être conduites par la CNAMTS. Celle-ci sollicitera alors les outils traditionnels de la communication pour informer l'ensemble des différents publics sur le risque de la résistance bactérienne : spots radio et TV, achats d'espaces médiatiques, diffusions de messages sur différents supports (internet, flyers), mise à disposition des usagers différentes activités ludiques, de programmes d'informations sur internet, etc. en attendant la campagne nationale.

Un évènement national devra être organisé dans le cadre de la journée européenne de l'ECDC sur les antibiotiques, le 18 novembre 2016, afin de lancer cette campagne.

Favoriser l'émergence d'actions citoyennes en faveur de la préservation des antibiotiques

La gravité de la situation doit conduire chaque acteur à devenir responsable du bien collectif que sont les antibiotiques. La prochaine campagne devra ainsi mettre l'accent sur l'engagement civique pour préserver les antibiotiques.

Ainsi, alors que la campagne de la CNAMTS sera de type « top-down » (d'un acteur unique à l'ensemble de la société), le COFIL devra développer opérationnellement les différentes réflexions engagées par le groupe de travail pour favoriser l'émergence d'actions de type « bottom-up » et la collaboration d'une pluralité d'acteurs :

- **Exposition / musée sur l'antibiorésistance** : le 30 septembre 2014, le musée Micropia²⁰ a été inauguré à Amsterdam, au Pays-Bas. Cet espace culturel dédié aux bactéries permet de sensibiliser les différents publics sur la nécessité de vivre en harmonie avec la flore microbienne. **Ce concept pourrait être importé en France, avec l'organisation d'expositions dans des musées nationaux**, telle que la Cité des Sciences à Paris.
- **Concours National sur l'Antibiorésistance** : cette action vise à valoriser les initiatives citoyennes en faveur de la lutte contre l'antibiorésistance. **Cette forme de communication doit inciter les individus à s'engager personnellement pour le bien commun. Plusieurs récompenses, financières ou matérielles, pourront être distribuées selon le type d'acteur, d'action ou de public sensibilisé.**
- **Nouvelle appellation des bactéries multi-résistantes** : le groupe de travail a travaillé sur la possibilité d'attribuer une nouvelle dénomination aux bactéries multi-résistantes afin de mieux les identifier dans la sphère publique, à l'image du « superbug » anglo-saxon. Par manque de temps et de consensus, les réflexions du groupe de travail n'ont pas abouti. Néanmoins, cette idée pourrait être envisagée dans la prochaine campagne. **Il s'agit de trouver un mot percutant rappelant la nature et le risque de l'antibiorésistance.** Dans le cadre du Concours National sur l'Antibiorésistance, un appel à idées pourrait être lancé.

L'ensemble de ces outils pourront être présentés à l'occasion de la journée européenne de l'ECDC sur les antibiotiques du 18 novembre 2015. A cette occasion, les pouvoirs publics pourraient inscrire la préservation des antibiotiques comme « Grande cause nationale » jusqu'au lancement de la campagne de la CNAMTS.

En marge de cette campagne, une action est engagée au sein du Ministère de la santé visant à inscrire sur les boîtes d'antibiotique un message de prévention sur le bon usage des antibiotiques. Cette proposition sera présentée à l'automne 2015 au comité pharmaceutique pour discussion et validation, avant d'être transmise à l'European Medicine Agency (EMA), seule structure européenne pouvant imposer cette mesure aux états membres.

²⁰ <http://www.micropia.nl/en/>

Eduquer à tous les âges aux risques de l'antibiorésistance à l'aide d'outils adaptés à tous les publics

- E-bug

La France est partenaire du programme européen E-Bug. Piloté depuis le Royaume-Uni, ce projet éducatif est décliné dans les Etats membres de l'Union Européenne. **Il s'agit d'un ensemble de supports numériques et documentaires à la disposition des enseignants sur le thème de l'infectiologie.** Une part importante du programme est dédiée aux bactéries et à l'antibiorésistance.

En France, les supports papiers sont adressés aux écoles primaires et aux collèges, ainsi qu'aux lycées depuis peu, par l'INPES. Un site internet est également à la disposition du personnel enseignant et des élèves. **Ces éléments permettent ainsi de nourrir les programmes d'éducation à la santé, ainsi que les cours de Sciences de la Vie et de la Terre (SVT).**

Malgré la qualité du programme, celui-ci reste sous-employé, en raison d'un manque de ressources pour développer le programme, et du temps limité attribué à l'infectiologie dans les programmes scolaires. Le groupe de travail propose donc de faire évoluer le programme E-Bug afin d'en faire un outil de formation majeur, **de l'école primaire jusqu'à la formation continue des professionnels de santé.**

En premier lieu, le programme E-Bug doit bénéficier d'un financement pérennisé. Le Dr Pia Touboul, coordinatrice du programme pour la France, évalue **le besoin de financement annuel courant à 40 000 euros.** **A ces frais de fonctionnement, s'ajoutent 16 000 euros pour le développement de chaque thématique dans une filière.** Au total, le programme e-bug requiert un investissement important (**Annexe 5**) mais **nécessaire pour améliorer le niveau de connaissance général sur l'antibiorésistance dès le plus jeune âge.**

Le développement de cet outil doit s'accompagner de l'inscription de la thématique de l'antibiorésistance dans les programmes scolaires et universitaires, pour les professions médicales, paramédicales et agricoles. Cette mesure vise à la fois à pérenniser l'existence du programme e-bug et à en développer le contenu, avec l'appui des enseignants, des universitaires, mais aussi des élèves/étudiants. En effet, **le groupe de travail soutient les initiatives en cours d'expérimentation en France visant à doter les étudiants en médecine/pharmacie du programme e-bug afin de leur permettre de faire de la formation auprès des plus jeunes.**

A moyen terme, l'outil e-bug pourra constituer un module de tronc commun aux étudiants en sciences du vivant (médecine, infirmière, pharmaciens, ...). Ceux-ci seraient alors sanctionnés par des crédits universitaires obligatoires à la validation de leur diplôme. **Concomitamment, le programme e-bug pourra également s'ouvrir à la formation continue des professionnels de santé, en devenant un module officiel du DPC, après adaptation du contenu.** Ainsi, **l'outil e-bug accompagnera sur le long terme les professionnels de santé, participant continuellement à l'amélioration des connaissances et des pratiques.**

- Projets universitaires transdisciplinaires (COMUE)

L'antibiorésistance ne doit pas être un objet d'étude strictement réservé aux formations en santé. Des programmes transdisciplinaires peuvent être élaborés à partir de cette thématique, et réunir des acteurs très diversifiés, au-delà de la sphère universitaire.

Le groupe de travail souhaite encourager la création de projets transdisciplinaires associant chercheurs, professeurs, étudiants et professionnels. Le but sera de développer de nouvelles formations (Diplômes Universitaires, Master), adossées à des centres de recherche et des programmes de recherche. **Ces actions, tant pédagogiques que de recherche, doivent permettre l'émergence de nouvelles manières d'aborder le risque de l'antibiorésistance.** Elles doivent également inviter à de nouvelles manières de partager les savoirs, avec par exemple le développement de Massive Online Open Courses (MOOC : cours sur internet ouverts à tous) invitant différentes disciplines (sciences de la vie, humaines, sociales, communication). **Cette action s'inscrirait dans le cadre du Plan National de Recherche sur l'antibiorésistance, proposé par le groupe « Recherche, innovation et nouveaux modèles médico-économiques » et viserait à organiser de la recherche en sciences sociales sur cette thématique.**

Le groupe de travail soutient les initiatives étudiantes dans les facultés de sciences visant à vulgariser un thème et à présenter des travaux interactifs à un public extérieur à l'université. Ces journées « portes ouvertes » peuvent être un relais d'information, et même de formation, intéressant, avec un angle pédagogique différent.

- Entertainment education

La portée éducative de la fiction et du divertissement est depuis longtemps acquise dans les campagnes de prévention, tant aux Etats-Unis qu'au Canada. **L'entertainment education est une communication ludique, conduite sur différents supports récréatifs afin de diffuser des savoirs spécifiques,** en termes de comportement, de prévention, etc.

Son but n'est pas uniquement de changer les perceptions, mais aussi de provoquer un changement de comportement en favorisant l'appropriation par le public des problématiques visées. Par ailleurs, il peut prendre différentes formes selon l'objectif ou le public visé.

En complément de supports traditionnels d'une campagne, que l'entertainment education ne remplace pas, il s'agit donc d'un outil d'information complémentaire en pleine évolution auquel adhèrent plus facilement les différents publics.

A l'image du Norman Lear Center de l'école de communication et de journalisme d'Annerberg à Los Angeles²¹, **le groupe de travail recommande de créer une base documentaire, alimentée par des universitaires et des chercheurs, qui serait mise à la disposition des sociétés de production et des scénaristes souhaitant les utiliser dans leur production.** Cette base de données pourrait être gérée par des universitaires spécialistes de communication, dans le cadre d'une approche transdisciplinaire (sciences et humanités). **Cette démarche permet de rapprocher les buts et les pratiques des industries médiatiques des aspirations des décideurs de politiques publiques.**

Par ailleurs, les jeux-vidéos sont de plus en plus utilisés à des fins pédagogiques (exemple : formations dispensées dans les facultés de médecine). Ils peuvent être adaptés aux enfants, aux adultes/parents ou aux professionnels de santé. Par ailleurs, le développement d'outils numériques facilitant la réalisation de ce type de programmes tend à soutenir leur expansion. **Produits par des entreprises spécialisées dans le jeu vidéo ou par des amateurs, chaque outil peut devenir un puissant moyen de formation, du primaire à l'université.**

Le renforcement de ces outils de formation et d'éducation pourrait faire l'objet d'une communication par des acteurs universitaires et éducatifs au cours de la journée européenne sur les antibiotiques de l'ECDC.

²¹ <http://learcenter.org/>

Recherche, innovation et nouveaux modèles médico-économiques

Le groupe de travail « Recherche, innovation et nouveaux modèles médico-économiques » a eu pour mission de **formuler des propositions en matière de recherche sur l'antibiorésistance, notamment afin d'encourager la recherche industrielle** pour le développement de nouveaux antibiotiques ou de nouvelles stratégies thérapeutiques, ainsi que de nouvelles méthodes diagnostiques.

Deux sous-groupes ont été créés afin de proposer des solutions adaptées à chaque problématique :

- **Sous-groupes « recherche »** : coordonné par Laurent Gutmann (INSERM), avec le soutien des alliances de recherche AVIESAN et AllEnvi, ce sous-groupe a formulé des mesures visant à faire de la France un acteur majeur de la recherche sur la résistance bactérienne aux antibiotiques ([annexe 6](#)).

Le sous-groupe a réuni les différents acteurs de la recherche française sur l'antibiorésistance, de manière à identifier les lacunes présentes en France.

Les membres du sous-groupe se sont appuyés notamment sur les travaux du JPIAMR afin d'élaborer un Plan national de recherche sur l'antibiorésistance.

- **Sous-groupe « Innovation et nouveaux modèles médico-économiques »** : coordonné par Florence Séjourné (Da Volterra), ce sous-groupe a souhaité proposer un ensemble de mesures concomitantes qui visent à agir à tous les niveaux pour stimuler l'innovation.

Le groupe de travail a réuni un panel d'acteurs intervenant dans le développement de produits innovants : entreprises pharmaceutiques internationales, entreprises de biotechnologies, syndicats d'industriels du médicament humain ou vétérinaire, professionnels de santé, associations de patients et institutions publiques. Les réflexions du groupe se sont appuyées sur les mesures déjà existantes à travers le monde et qui ont fait la preuve de leur efficacité.

Le groupe de travail a en particulier étudié les mesures mises en place dans d'autres pays comme aux Etats-Unis avec la loi « Gain Act », en 2012, ainsi que des travaux en cours visant à l'améliorer. De même, un dialogue continu a été entretenu avec « l'AMR Review » britannique afin de coordonner les propositions. Enfin, des auditions téléphoniques ont été organisées avec les institutions et agences françaises et européennes afin de proposer une structure de mesure complète, cohérente, réalisable et lisible.

Etat des lieux de la recherche et de l'innovation en France

La France a l'expertise scientifique nécessaire pour être un acteur de premier plan au niveau international. Cependant, elle présente un certain nombre de limites qui l'empêche de s'affirmer parmi les « leader » de la recherche sur l'antibiorésistance :

- **Un manque de cohésion des programmes de financement de la R&D dans le domaine de l'antibiorésistance.** Parmi les 16 ministères du Gouvernement français, 9 comptent des actions et des financements pouvant contribuer à la recherche sur la résistance bactérienne aux antibiotiques¹. Cette dispersion résulte de l'absence de coordination des efforts et des programmes de recherche, qu'ils soient fondamentaux, technologiques, translationnels, cliniques, épidémiologiques ou en santé publique. Les domaines de la santé, de l'environnement et de l'agriculture sont également insuffisamment coordonnés sur la problématique des résistances, ce qui limite la prise en compte globale de cette problématique.
- **Une faible structuration des réseaux de recherche clinique et des réseaux épidémiologiques, ce qui constituera un handicap pour un développement de qualité des innovations :** antibiotiques ou alternatives thérapeutiques, outils diagnostiques, vaccins, contrôle du risque épidémique des bactéries multirésistantes (BMR) et bactéries hautement résistantes (BHR).
- **Le faible développement de la recherche et du développement vers et avec les pays à faible revenu** alors que de nouveaux mécanismes de résistances, même aux molécules les plus récentes, émergent dans ces pays et se diffusent à l'ensemble de la planète (par exemple : carbapénemase NDM-1²).
- **Des modèles économiques passés et actuels peu favorables aux innovations en infectiologie bactérienne et aux investissements pour passer de la preuve de concept en laboratoire à la clinique par rapport à d'autres domaines thérapeutiques ou préemptifs** (notamment le cancer, les maladies métaboliques, inflammatoires, le SIDA, etc.), nécessitant certainement des travaux de recherche en économie.
- **La faiblesse des programmes de recherche dont les perspectives de développement et d'innovation pourraient conduire à des stratégies alternatives aux antibiotiques** comme les concepts d'anti-virulence, les bactériophages ou molécules et solutions biotechnologiques qui pourraient être dédiés au contrôle du risque d'émergence et de diffusion des mécanismes de résistance et des bactéries résistantes (exemple : Eco-EvoDrugs 3).

¹ Le Ministère des Affaires étrangères et du Développement international, le Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie, le Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche notamment via l'ANR, le Ministère de la Défense, le Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes notamment via le PHRC et autres programmes de recherche en santé, le Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt via le plan EcoAntibio2017, le Ministère de l'Économie, de l'Industrie et du Numérique notamment via le financement des innovations « Innovation 2030 ».

² Hammerum AM, Toleman MA, Hansen F, Kristensen B, Lester CH, Walsh TR, Fuursted K. Global spread of New Delhi metallo- β -lactamase 1. *Lancet Infect Dis*, Volume 10, 12 December 2010 pp.829-830

³ Baquero F, Coque TM, and de la Cruz F. Ecology and Evolution as Targets: the Need for Novel Eco-Evo Drugs and Strategies To Fight Antibiotic Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Aug. 2011, p. 3649–3660

Propositions pour un plan national de recherche et d'innovation dédié à la lutte contre les résistances aux antibiotiques

Au regard des enjeux et de l'état des lieux en France, il est primordial que la France se donne les moyens de mieux structurer et coordonner les forces et les efforts de recherche et de développement sur l'antibiorésistance. Ceci doit contribuer à l'acquisition des connaissances à un niveau reconnu et visible à l'échelle mondiale, au profit de l'innovation. De même, ce plan doit guider les politiques dédiées à l'antibiorésistance en santé humaine, animale et environnementale, tant sur le plan international que national.

Principes

Le contrôle de l'évolution de la résistance doit être basé sur une approche cohérente intégrant l'ensemble des dimensions des problèmes de recherche, de développement et d'innovation, en actionnant trois leviers :

- contrôler/maîtriser l'usage des antibiotiques et des biocides dans tous les domaines pour réduire la pression de sélection environnementale ;
- ralentir l'émergence et la dissémination des mécanismes de résistance et des bactéries résistantes ;
- accélérer l'innovation des outils diagnostics, thérapeutiques et préventifs de la résistance bactérienne et de sa diffusion.

Seule une conception « One Health », ne dissociant pas l'Homme de son environnement (animal, alimentation, sols, eaux,...), et permettant des synergies disciplinaires optimales, est de nature à développer des voies nouvelles pour lutter contre l'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques, et à en contrôler les conséquences. Cette approche nécessite un continuum entre recherche fondamentale, translationnelle, clinique, épidémiologique et de santé publique (incluant la dimension économique).

Une politique de recherche dédiée à la lutte contre la résistance bactérienne et à la diminution de l'usage des antibiotiques, doit s'inscrire dans une perspective de comprendre et de contrôler. Elle doit irriguer la recherche fondamentale, environnementale, et la recherche et développement vétérinaire et en santé humaine en stimulant et en accompagnant l'émergence d'innovations jusqu'au niveau le plus élevé de l'échelle TRL⁴. Elle doit également s'attacher à anticiper les risques pour la santé humaine et à les détecter le plus précocement possible. Elle doit aussi s'engager résolument à atteindre et maintenir les meilleurs niveaux possibles de créativité et de compétitivité internationale. Enfin, ici plus qu'ailleurs, l'interdisciplinarité scientifique et une approche holistique d'une politique de recherche est indispensable.

Promouvoir la recherche sur la résistance aux antibiotiques doit s'inscrire dans la durée, depuis la recherche fondamentale jusqu'au patient, et même jusqu'aux populations (humaines et animales) et leurs environnements biologiques. La recherche fondamentale en antibiorésistance est le socle des innovations diagnostiques et thérapeutiques.

Ce plan national de recherche, de développement et d'innovation sur l'antibiorésistance s'intègre dans l'ambition nationale de réduction de l'usage des antibiotiques.

⁴ Technology Readiness Level

Gouvernance

Le plan national de recherche et d'innovation dédié à la lutte contre les résistances aux antibiotiques doit être piloté à la fois sur le plan scientifique et stratégique. Le groupe de travail recommande donc de mettre en place deux comités de pilotages :

- **Comité de pilotage stratégique** : il aura en charge de définir les orientations stratégiques du plan. Il associera les acteurs incontournables à la réalisation des actions, planifiera la mise en œuvre des actions et assurera leur déroulement selon un calendrier prévisionnel. **Il sera co-piloté par le délégué interministériel et les Alliances de recherche, qui rendront compte annuellement des avancées du plan au comité interministériel.**

Comité de pilotage scientifique : ce comité, composé d'acteurs clés de la recherche, assurera le suivi du plan national. Il sera présidé par les deux alliances de recherche engagées sur cette thématique, **AVIESAN et AllEnvi. Les opérateurs de recherche seront en premier lieu les membres des alliances Aviesan et AllEnvi. Un plan s'articulant autour en deux mesures phares et proposant des actions concrètes**

Structurer et coordonner les efforts de recherche, de développement et d'innovation sur l'antibiorésistance et ses conséquences

L'ambition de cette première mesure est d'améliorer la visibilité des acteurs de la recherche (publics et privés) en France et des programmes de recherche pour une meilleure structuration et un développement des collaborations internationales.

L'objectif est d'organiser et mobiliser l'ensemble des moyens disponibles de la recherche jusqu'aux soins. Cette mesure doit faciliter les synergies via des collaborations, y compris avec le privé. Elle vise également à stimuler la compétition et augmenter l'efficacité en limitant les redondances entre projets de recherche. Enfin, cette mesure doit créer une porte d'entrée unique pour l'accès à des modèles spécifiques et au réseau clinique pour les industriels.

Cette mesure s'articule autour de plusieurs actions :

- **Identifier toutes les forces en présence** en recherche fondamentale, environnementale, vétérinaire, clinique et transversale, santé publique, sciences humaines, économiques et sociales, incluant les industriels émergents (PME, ETI) ou non (industriels pharma et vétérinaires) ;
- **Construire et maintenir une base de données en accès libre de tous les programmes de recherche financés** (public-privé) ayant donné lieu à un appel d'offre sur la résistance au cours des 5 dernières années ;
- **Renforcer les réseaux de recherche** translationnelle, clinique et épidémiologique dédiés à l'évaluation des innovations diagnostiques, thérapeutiques, préventives et de maîtrise du risque épidémique des bactéries multi-résistantes, appuyés sur des structures opérationnelles d'unités cliniques et bactériologiques existantes, en lien avec des organisations européennes quand elles existent ;
- **Mettre en place des réseaux de surveillance de la résistance avec les pays à faible revenu (homme et animal) en s'appuyant sur les réseaux existants** (Aviesan Sud, réseau des Instituts Pasteur, IRD, CIRAD, INRA, Fondation Christophe et Rodolphe Mérieux,...) ;
- **Structurer et renforcer les réseaux de recherche et d'observatoires afin de générer de nouvelles données** cliniques, épidémiologiques, économiques, sociétales et agronomiques (vétérinaires et environnementales) à l'échelle de l'ensemble du territoire national, pertinentes pour la recherche et le développement de produits nouveaux ;
- **Mettre en place conjointement (académiques/industriels) des programmes d'échanges réguliers en organisant des rencontres « académiques/biotech/pharma »** qui pourraient par exemple, s'inscrire dans le

programme des Rencontres Internationales Recherche organisées en partenariat entre Aviesan-AllEnvi et le LEEM, l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS) et le Syndicat du Médicament Vétérinaire, la Banque Publique d'Investissement (BPI), et **permettraient d'infléchir à court ou long terme l'orientation de thèmes de recherches vers des sujets communs conduisant à des interfaces de recherche ou de développements technologiques ;**

- **Soutenir des projets précompétitifs/compétitifs et accélérer le transfert du monde académique vers le monde industriel en utilisant les instruments existants** (Pôles de compétitivité, IRT, SATT, Institut Carnot).

Renforcer les efforts de recherche et d'innovation

Il est nécessaire de suivre un plan stratégique de recherche et d'innovation en antibiorésistance, mais aussi de renforcer la coordination des financements en France en lien avec les autres actions existantes au niveau européen notamment.

Le groupe de travail propose donc d'établir un plan stratégique sur les 5 ans à venir (2016-2020) en s'appuyant sur un programme cadre de recherche pour combattre la résistance bactérienne.

Cette mesure se décline en plusieurs actions :

- **Adopter neuf priorités de recherche** : neuf champs de recherche prioritaires ont été identifiés ([page suivante](#)). Sept d'entre eux découlent directement des travaux de la Joint Programming Initiative to combat AntiMicrobialResistance (JPI AMR) auquel la France a largement participé. Il faut les intégrer dans la programmation des appels à projets pleinement financés par la France et par la commission Européenne. S'y ajoutent deux autres priorités : les recherches vers et avec les pays à faible revenu , et une dimension recherche en santé publique en incluant des problématiques de recherche en économie et sciences humaines et sociales. Ces priorités tiennent compte des défis actuellement posés par la résistance bactérienne aux antibiotiques. Ensemble, ces priorités constituent une approche globale des stratégies qui **permettront de réduire l'utilisation des antibiotiques, et minimiser l'apparition et la propagation des bactéries résistantes aux antibiotiques tout comme leurs gènes de résistance, ainsi que leurs conséquences ;**
- **Soutenir l'engagement des acteurs français sur l'antibiorésistance dans des programmes/consortiums internationaux**, particulièrement dans le cadre des priorités européennes HORIZON 2020 ;
- **Garantir la participation financière de la France aux actions européennes**, et en particulier à la JPIAMR
- **Placer la résistance bactérienne aux antibiotiques et les traitements antibactériens à l'ordre d'une priorité dans les appels d'offre de recherche financés par les différents ministères, durant les 5 prochaines années ;**
- **Mettre en place une politique proactive de co-financements publics-privés**, qui soutiennent le développement de nouveaux produits ou solutions techniques vers des preuves de concept chez l'animal et l'Homme ;
- **Stimuler l'innovation et l'émergence de sociétés de biotechnologies vers des solutions dédiées à la lutte contre l'antibiorésistance et ses conséquences, par la constitution d'un fonds « antibiorésistance » et un accompagnement stratégique de projets à haut risque.**

	Priorités	Recherche/ objectifs
1	L'amélioration d'antibiotiques déjà connus et de leur utilisation optimum au cours des traitements, la mise au point de nouveaux antibiotiques et de thérapeutiques alternatives (immunothérapie ciblée, adjuvants à l'antibiothérapie pour limiter le développement des résistances selon le concept de EcoEvodrugs, vaccination, phagothérapie, cibles originales et viables, ...	<ul style="list-style-type: none"> • Trouver de nouvelles cibles pour des antibiotiques. • Développer de nouveaux antibiotiques. • Améliorer la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des antibiotiques négligés. • Développer des protocoles de traitement avec des combinaisons d'antibiotiques existants et nouveaux. • Développer des alternatives aux antibiotiques (vaccins, phages...). • Incitations pour minimiser les obstacles au développement et l'introduction de nouveaux antibiotiques ou de thérapeutiques alternatives.
2	L'amélioration du diagnostic et le développement de nouveaux diagnostics (rapides) pour une meilleure utilisation des antibiotiques actuels, des nouveaux antibiotiques et solutions alternatives à venir	<ul style="list-style-type: none"> • Améliorer l'existant et développer de nouveaux outils de diagnostic qui permettent de distinguer plus efficacement les infections virales des infections bactériennes. • Améliorer l'existant et développer de nouveaux outils de diagnostic permettant de promouvoir l'utilisation d'antibiotiques à spectre étroit. • Améliorer l'existant et développer de nouveaux outils de diagnostic pour identifier des bactéries résistantes aux antibiotiques, y compris leur profil de résistance. • Lever les obstacles actuels qui empêchent l'acceptation des tests de diagnostic rapide.
3	La mise en place d'un programme de surveillance international, standardisé de la résistance bactérienne aux antibiotiques et de l'utilisation d'antibiotiques chez l'homme, et dans l'environnement (vétérinaire..)	<ul style="list-style-type: none"> • Favoriser la recherche sur la normalisation et l'extension des systèmes de surveillance existants. • Promouvoir le développement de programme de surveillance à l'échelle mondiale, tant phénotypique que génotypique • Initier un programme de surveillance de l'utilisation des antibiotiques à l'échelle mondiale, tant chez les humains que chez les animaux et dans l'environnement • Bon usage des antibiotiques
4	Comprendre les mécanismes de transmission inter-humaine des bactéries résistantes et des mécanismes de résistance entre les populations bactériennes et les différents réservoirs (homme, animaux, environnement...) Traduire ces connaissances par des stratégies « evidence-based » pour réduire la propagation de la résistance.	<ul style="list-style-type: none"> • Déterminer par quels mécanismes et comment les supports génétiques de la résistance peuvent se propager parmi les bactéries et peuvent diffuser au sein des flores microbiennes humaines, animales et environnementales. • Déterminer si l'alimentation est un vecteur important de la propagation de la résistance bactérienne. • Déterminer l'effet des migrations, du tourisme, les différents systèmes de santé, des pratiques vétérinaires en Europe sur la propagation de la résistance bactérienne. • Effectuer une évaluation des facteurs de risque qui contribuent à l'exposition des humains aux antibiotiques et aux bactéries multirésistantes. • Fournir des hypothèses vérifiables pour de futures études d'intervention cliniques et autres qui visent à contrôler l'émergence et la propagation de la résistance bactérienne. • Faire évoluer les prévisions « macroscopiques » relatives aux phénomènes épidémiques des bactéries résistantes tels que cela a été le cas dans d'autres domaines, par exemple les phénomènes climatiques • Mettre au point des outils susceptibles de produire des prévisions « microscopiques » de la diffusion de la résistance bactérienne, et d'être mis à disposition pour assurer le pilotage des politiques locales de maîtrise de ces phénomènes

5	<p>Evaluation de la contribution de la « pollution » de l'environnement par des antibiotiques, des résidus d'antibiotiques et des bactéries résistantes et leur rôle dans la propagation de la résistance bactérienne, visant aussi à l'élaboration de stratégies pour minimiser la contamination de l'environnement.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Comprendre les processus biologiques de base qui sous-tendent ces phénomènes pour élaborer des mesures préventives et curatives. • Déterminer le rôle exact des différents réservoirs de l'environnement (par exemple l'eau de surface, sol, air) sur l'émergence et la diffusion de la résistance bactérienne • Réaliser des études pour comprendre quelles voies de transmission de l'environnement à l'homme sont les plus importantes pour ensuite minimiser la propagation de la résistance bactérienne. • Initier des approches méta-analytique des activités nationales et internationales et de leur impact, qui visent à réduire la contamination de l'environnement par les déchets humains et animaux impliquant la présence d'antibiotiques et de bactéries résistantes. • Sur la base de ces analyses, développer des systèmes nouveaux contribuant à réduire les usages.
6	<p>Travaux épidémiologiques (chez l'homme en particulier) pour améliorer l'efficacité de la prévention et du contrôle de la transmission de la résistance bactérienne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lancer des projets de recherche internationaux interventionnels qui visent à prévenir et contrôler la propagation de la résistance bactérienne et peuvent être testés dans différents environnements (hôpitaux, communauté,...). • Comparer les pratiques de prévention et de contrôle de la résistance bactérienne, dans des essais modulaires tenant compte de leur efficacité et de leur coût économique • Effectuer des recherches pour déterminer et mettre en œuvre les meilleures stratégies d'interventions visant à réduire la résistance bactérienne en santé humaine, et animale et dans l'environnement.
7	<p>Evaluation des conséquences de la résistance bactérienne aux antibiotiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalité et morbidité attribuables (dont le handicap), ainsi que les conséquences économiques. • Impact des décisions publiques sur la maîtrise de la résistance bactérienne
8	<p>Recherches vers et avec les pays à faible revenu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Spécificité des facteurs influençant l'émergence et la diffusion de la résistance bactérienne dans les pays à faible revenu • Expérimentation de transferts des innovations biotechnologiques pour le diagnostic et la surveillance de la résistance bactérienne
9	<p>Recherche en économie et sciences humaines et sociales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Conséquences économiques de la résistance bactérienne • Nouveaux modèles économiques notamment pour les innovations antibiotiques • Déterminants sociaux et psychosociaux des pratiques de d'utilisation des antibiotiques et des perceptions des risques liés à la résistance bactérienne

Suivi et évaluation du plan

Le groupe de travail a proposé un ensemble d'indicateurs de processus et de résultats visant à évaluer dans le temps la mise en place ainsi que la pertinence des actions proposées dans le Plan :

Structurer et coordonner :

- Disposer à 1 an d'un annuaire des acteurs publics et privés de la recherche sur l'antibiorésistance ;
- Structurer d'ici 2 ans un réseau opérationnel de recherche clinique et épidémiologique ;
- Mettre en place d'ici 3 ans un réseau entre la France et les pays à faible revenu ;
- Mettre en place une base de données ouverte répertoriant les projets de recherche en antibiorésistance ;
- Nombre d'essais cliniques de produits innovants en diagnostic, thérapeutique ou action préventive ;
- Nombre de projets de recherche déposés dans les appels d'offre avec une approche transdisciplinaire ;
- Nombre de contrats de collaborations.

Renforcer les efforts de recherche :

- Montant des financements obtenus par les unités de recherche française au plan national au sein de JPIAMR et des autres programmes européens ;
- Nombre annuel d'appels d'offres spécifiques et transversaux financé au national et international ;
- Nombre de projets financés au national et à l'international ;
- Nombre de publications et brevets émanant d'équipes françaises ;
- Nombre de produits innovants en essais cliniques.

Le modèle médico-économique particulier des antibiotiques est insuffisamment attractif

Depuis une trentaine d'années, seules deux nouvelles molécules ou stratégies thérapeutiques ont été développées en antibiothérapie. Le manque d'innovation réside essentiellement dans la faible rentabilité du modèle économique des antibiotiques par rapport aux autres domaines thérapeutiques. En effet, les antibiotiques sont des médicaments avec un prix peu élevé, et dont l'utilisation est limitée dans le temps. Pourtant, le développement de nouvelles molécules est très onéreux, en raison du défi technique et technologique posé par l'antibiorésistance.

Par ailleurs, les industriels sont confrontés à un paradigme peu incitatif : il leur est demandé de développer de nouveaux antibiotiques innovants, qui devront pourtant être utilisés le moins possible. En effet, pour préserver l'efficacité de ces nouvelles molécules de dernier recours, celles-ci devront être distribuées avec parcimonie, et uniquement à l'hôpital.

Cette situation de tension est renforcée par un environnement réglementaire et économique qui n'incite pas à innover. L'existence d'un cadre juridique restrictif limite l'accès des patients à certains produits innovants qui n'entrent pas dans les lignes réglementaires. A contrario, l'absence de définition claire empêche l'évaluation de nouvelles technologies alternatives aux antibiotiques.

Enfin, malgré les efforts de recherche et de développement susceptibles d'être menés dans les prochaines années, la spécificité écologique des antibiotiques reste insuffisamment prise en compte. Le domaine bactérien se caractérise par un lien fort entre la santé humaine, animale et environnementale. Les nombreuses interactions entre ces différents agents favorisent l'émergence de résistance, ce qui implique une recherche et un développement constant de nouvelles approches thérapeutiques.

Proposer un ensemble de mesures visant à stimuler l'investissement et l'innovation

Afin de résoudre le problème de l'attractivité pour les industriels dans le domaine de l'innovation dans la lutte contre la résistance bactérienne, plusieurs recommandations ont été suggérées ces dernières années par différents économistes de renom qui ont analysé en profondeur la situation. **Tous mettent en exergue la nécessité de créer un nouveau modèle économique qui accompagnerait l'innovation, du développement à la mise sur le marché avec des décisions politiques à prendre sur plusieurs axes parallèles.**

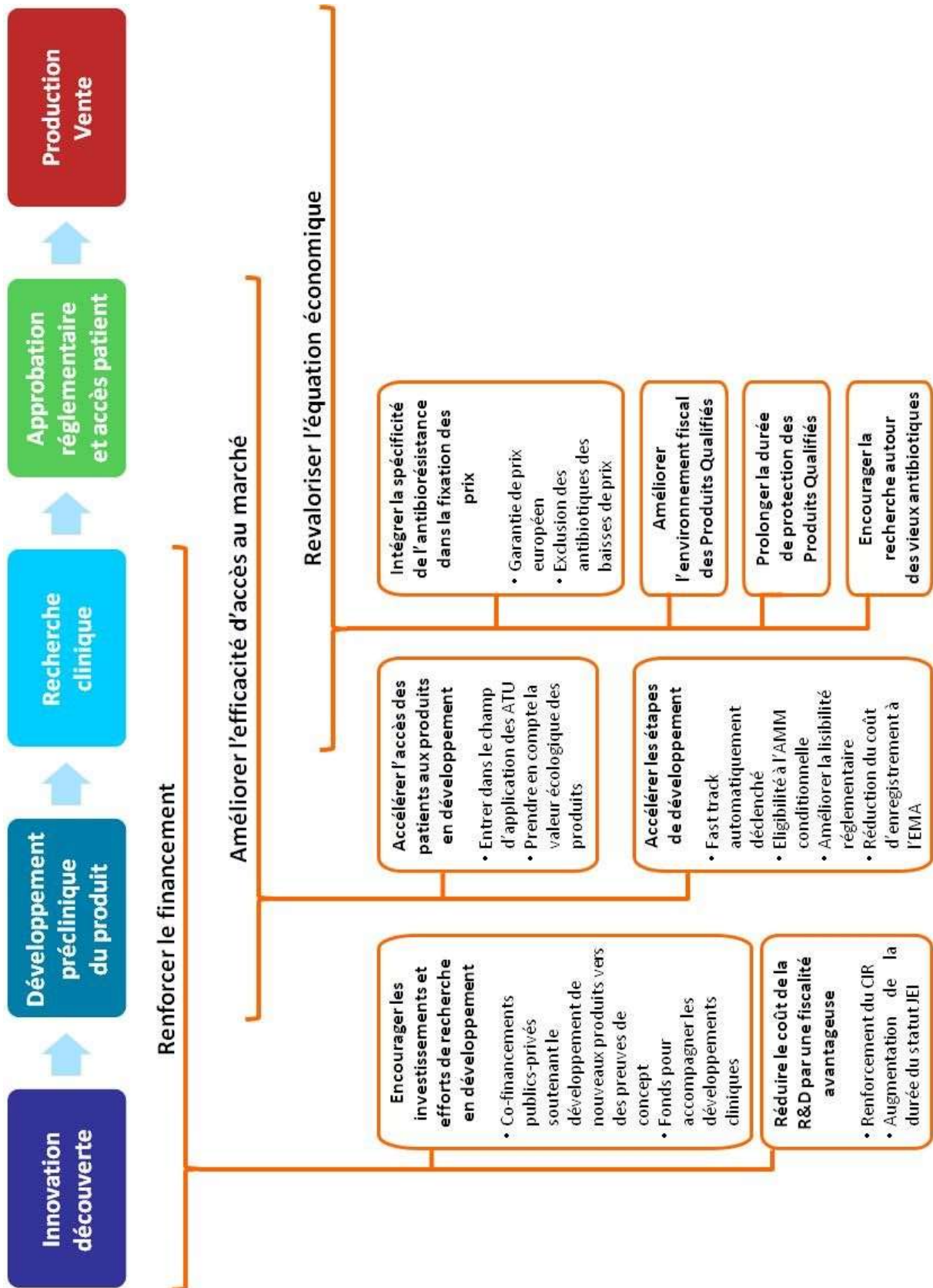
Ainsi, la récente résolution du Parlement Européen sur la sécurité des patients et l'antibiorésistance⁵ considère d'une importance cruciale la recherche sur de nouveaux moyens de lutte contre la résistance bactérienne. Elle exhorte la Commission Européenne et les Etats Membres à proposer un cadre législatif encourageant au développement de ces produits.

Le groupe de travail propose ainsi un ensemble de mesures concomitantes qui accompagneront la recherche et le développement des produits destinés à la lutte contre la résistance bactérienne sur l'ensemble de la chaîne de valeur de l'innovation. Il s'agit de réduire le risque de l'investissement initial, et d'augmenter le retour sur investissement ainsi que sa prévisibilité. Trois axes ont été retenus pour stimuler le développement des innovations :

1. Renforcer le financement de la recherche et du développement
2. Améliorer l'efficacité du développement vers l'accès au marché de produits innovants
3. Revaloriser l'équation économique

⁵ REPORT on safer healthcare in Europe: improving patient safety and fighting antimicrobial resistance, Committee on the Environment, Public Health and Food Safety 4.5.2015:
"Calls on the Commission and the Member States to accelerate research and development activities with a view to providing new tools to fight bacterial infections that are increasingly prevalent in Europe"

Agir sur l'ensemble de la chaîne de valeur de l'innovation :



Créer un statut particulier pour les produits ou technologies innovants destinés à lutter contre l'antibiorésistance

La mise en place d'un statut particulier pour les produits ou technologies innovants destinés à lutter contre l'antibiorésistance vise à fixer un cadre aux mesures préconisées. Cet outil doit permettre d'ouvrir le droit à la possibilité d'une série de mesures incitatives encadrant les produits innovants, du développement à la mise sur le marché, et de faciliter l'accès au marché d'innovations biologiques ou technologiques centrées sur le risque d'émergence ou de diffusion de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Le statut particulier s'appliquerait pour les produits innovants respectant la définition suivante :

On désigne par « produit qualifié destiné à lutter contre l'antibiorésistance » tout produit ou technologie à usage humain ou vétérinaire qui, seul ou en association avec un antibiotique permet :

- de diagnostiquer, prévenir, préempter, traiter toute infection contre laquelle les antibiotiques existants ont une efficacité limitée, sont naturellement inefficaces ou le sont devenus ; ou
- de réduire ou limiter l'apparition et la diffusion humaine, animale ou environnementale des bactéries résistantes aux antibiotiques ou des gènes de résistance aux antibiotiques ; ou
- de constituer une solution thérapeutique ou préventive efficace permettant de réduire voire de se substituer à l'utilisation d'un antibiotique.

Le groupe de travail a formulé un ensemble de préconisations au niveau français, et propose de porter une déclinaison du statut français de « Produit Qualifié » au niveau de la Communauté Européenne. Celle-ci concernerait des médicaments de santé humaine, des dispositifs médicaux, des outils diagnostics humains ou vétérinaires que des médicaments de santé animale. Le suivi de ces propositions doit être assuré par le Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) et/ou le Comité Stratégique de Filière Industries et Technologies de Santé (CSF).

Renforcer le financement de l'innovation

Il est nécessaire d'encourager les investissements et les efforts de recherche et développement pour stimuler l'innovation de Produits Qualifiés. Le groupe de travail propose la mise en œuvre de moyens ambitieux et dédiés, avec des financements significatifs et des réductions de coût de la R&D par une fiscalité avantageuse

- Il est nécessaire dans un premier temps de mettre en place une politique proactive de financement ou cofinancement de projets de recherche et de développement vers des produits innovants. Celle-ci pourrait s'appuyer sur des partenariats publics-privés⁶, qui soutiennent le développement de nouveaux produits ou solutions techniques vers des preuves de concept chez l'animal et l'Homme. Le coût est de l'ordre de 5 à 10 millions d'euros par projet, de la découverte jusqu'à la fin de la phase I des essais cliniques. Une autre approche consisterait à créer ou prioriser des fonds de la Banque Publique d'Investissement (BPI), capable d'accompagner les développements cliniques jusqu'à la commercialisation. Chaque nouveau produit représenterait un investissement de plus de 100 millions d'euros.

⁶ "Calls on the Commission and the Member States to strengthen incentives for public and private sector cooperation to reinvigorate antibiotic development R&D" - REPORT on safer healthcare in Europe: improving patient safety and fighting antimicrobial resistance, Committee on the Environment, Public Health and Food Safety 4.5.2015:

- **Par ailleurs, il est proposé de réduire le coût de la R&D des Produits Qualifiés au moyen d'une fiscalité avantageuse.** En France, il existe différents outils en place pour inciter l'investissement.

Le premier est le Crédit Impôt Recherche (CIR), pour les dépenses relatives aux projets en lien avec les produits qualifiés. Le CIR est un outil très stimulant pour les PME puisqu'il représente un soutien économique concret, sous forme de financements pour de nombreuses entreprises n'ayant pas encore de chiffre d'affaire, leurs produits étant au stade de développement. Il représente donc une mesure très attractive pour les Petites et Moyennes Entreprises (PME), qui sont un moteur important de l'innovation et des acteurs essentiels de la lutte contre la résistance bactérienne. Ainsi, **il s'agirait d'une part d'augmenter le taux du CIR quand il s'agit de dépenses de R&D faites sur la R&D de produits qualifiés par rapport aux ratios habituels**, d'autre part de créer un statut « Docteur senior infectiologie », à l'image de celui de « Jeune Docteur », avec les mêmes avantages. Ainsi, les PME en particulier pourraient recruter des experts industriels seniors afin de mener le développement clinique de leurs propres Produits Qualifiés.

Un second outil proposé est le statut Jeune Entreprise Innovante. Augmenter la durée d'application du statut de trois ans pour les entreprises développant des produits qualifiés pourrait être une réelle incitation à l'investissement. Les entreprises concernées devraient consacrer au moins 25% des dépenses de R&D à des produits de lutte contre l'antibiorésistance.

Améliorer l'efficacité du développement vers l'accès au marché de produits qualifiés innovants

Le groupe de travail propose de faciliter le développement de médicaments ainsi que de dispositifs médicaux luttant contre l'antibiorésistance, à travers des mécanismes en levant les freins et en améliorant l'efficacité et la rapidité des étapes vers la mise sur le marché, en France et en Europe. En effet, il y a une inadéquation entre la temporalité requise pour le développement clinique conventionnel et la réactivité qu'exige l'émergence de la résistance bactérienne. Compte tenu de ce délai, une approche résolument innovante requiert une solide coopération public/privé.

- **Pour permettre aux patients d'avoir un accès plus rapides aux produits innovants en France, il est proposé que les Produits Qualifiés soient considérés de façon prioritaire pour entrer dans le champ d'application des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU).** Il s'agit d'une spécificité française particulièrement attractive. En effet, elle vise à mettre rapidement les médicaments innovants à la disposition des patients, dans des cas où le besoin médical est non satisfait et urgent.

Egalement, afin d'inciter la recherche, le développement et l'investissement dans le domaine de l'antibiothérapie avec une visée écologique de lutte contre la résistance bactérienne, **il serait pertinent d'évaluer et de valoriser les Produits Qualifiés en développement ou arrivant sur le marché, au regard de leur apport potentiel vis-à-vis de la sélection ou la dissémination de bactéries hautement résistantes.** C'est le cas des antibiotiques ou combinaisons d'antibiotiques présentant un profil d'efficacité similaire aux anciens antibiotiques mais ayant un effet bien moindre sur la sélection de bactéries résistantes, ainsi que des produits adjuvants ou des stratégies alternatives aux antibiotiques, tels les bactériophages, les approches anti virulentes ou les produits minimisant les effets des antibiotiques sur le microbiote.

Le groupe préconise donc d'intégrer dans les plans de développement des Produits Qualifiés la nécessité d'inclure la preuve que le produit proposé va permettre de retarder la sélection de bactéries hautement résistantes et d'épargner les classes thérapeutiques les plus à risque actuellement face à la résistance. Ce dispositif vise donc un bénéfice collectif à long terme pour les patients. Par ailleurs, **pour un accès au patient plus rapide en France**, il faut aussi définir un cadre réglementaire permettant de mettre à la disposition des malades ces molécules disponibles (molécules en développement clinique ou en attente de commercialisation) dont le profil correspond à cette prérogative de produit à bénéfice « écologique ». **Ce dispositif respecterait des recommandations thérapeutiques définies, tout en compensant les limites du développement clinique par un recueil standardisé de données microbiologiques et cliniques.**

Enfin, ces mesures devraient être combinées à une stratégie adaptée de fixation du prix et de valorisation de ce bénéfice collectif, menant à terme à un impact global médico-économique positif. Pour établir ces nouveaux concepts précurseurs dans le champ réglementaire, une collaboration très étroite entre les

différents partenaires français (autorités réglementaires, institutions responsables de la définition de la place des antibiotiques dans la stratégie thérapeutique, payeurs, académiques et développeurs industriels, sociétés savantes) est requise. **Pour cela, il est nécessaire de mettre en place un groupe de travail dédié incluant des représentants de l'ensemble de ces acteurs.**

- En parallèle, **il est essentiel d'agir auprès de l'Europe afin de créer un environnement stimulant pour le développement de ces produits qualifiés.**

En amont, il faut réduire le temps d'instruction des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), en déclenchant automatiquement une procédure accélérée (« fast track ») pour les Produits Qualifiés. Il s'agit d'une mesure simple à mettre en œuvre, ne requérant aucun coût supplémentaire, et dont l'importance est soulignée par les industriels. Cette mesure vise à aligner l'Europe sur les pratiques américaines prévues par le GAIN Act, et qui ont conduit à **un rebond d'investissements dans le domaine.**

A l'image des ATU française, l'EMA doit permettre aux nouveaux produits qualifiés d'avoir accès en priorité à l'AMM conditionnelle. Parallèlement, pour les innovations vétérinaires, il faut encourager la mise en place de la future réglementation européenne prévoyant des AMM à marchés limités. **Enfin, le groupe soutient le développement de l'« adaptive pathway »⁷, pour les développements cliniques de produits qualifiés.**

Aujourd'hui, il existe un vide réglementaire pour un certain nombre de produits qualifiés en développement. **Malgré les efforts de l'EMA, il est nécessaire de poursuivre les efforts d'amélioration de la lisibilité et l'uniformité réglementaire Européenne pour les médicaments de santé humaine et les diagnostics vétérinaires.** Au niveau européen, il manque encore un leadership dans ce domaine. La France aurait un rôle à jouer en poussant l'Europe à accélérer les travaux en cours. Ainsi, il faudrait clarifier l'encadrement réglementaire des alternatives thérapeutiques innovantes qui ne bénéficient pas encore de guidelines établies, tels les bactériophages. **De même, il faut encourager la centralisation des indications produit en Europe afin d'harmoniser les libellés.**

Enfin, le coût d'enregistrement auprès de l'EMA doit converger. **Dans cette optique, l'EMA devrait proposer des réductions ou des exonérations de redevances pour les Produits Qualifiés, qu'ils soient médicaments de santé humaine et vétérinaires.** De même, les entreprises devraient être exonérées des coûts associés aux processus d'accompagnement. Ces mesures visent à s'aligner sur la politique de la FDA et du GAIN Act.

⁷ *"Calls on the Commission and the Member States to use 'adaptive pathways' schemes and other regulatory tools for earlier patient access to innovative antibacterials to treat resistant infections"* - REPORT on safer healthcare in Europe: improving patient safety and fighting antimicrobial resistance, Committee on the Environment, Public Health and Food Safety 4.5.2015:

Revaloriser le modèle économique des produits luttant contre l'antibiorésistance

Il faut permettre de réaliser un retour sur investissement suffisant pour attirer les investisseurs, en créant un environnement réglementaire, juridique, fiscal et économique favorable.

- **Il faut intégrer la spécificité de l'antibiorésistance pour la fixation des prix pour les Produits Qualifiés en médicaments de santé humaine.** Ainsi, il est nécessaire de garantir l'obtention d'un prix européen aux futurs antibiotiques et médicaments destinés à lutter contre l'antibiorésistance, indépendamment de leur niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). **En miroir, un accent doit être mis au niveau national sur les mesures qui concerneraient la protection du prix des médicaments relevant du statut Produit Qualifié.** Il faut exclure tous les antibiotiques (futurs antibiotiques et antibiotiques déjà sur le marché) des baisses de prix généralisées, comme par exemple dans le cadre des Comités de suivi des génériques. Ces mesures nationales sont faciles et rapides à implémenter, et elles constitueront un signal fort aux industriels avec un impact sur l'ensemble de la chaîne.
- **Améliorer l'environnement fiscal des Produits Qualifiés constitue une autre mesure au niveau national pouvant permettre un regain d'intérêt pour ce domaine. Ainsi, il s'agirait de créer une exonération de certaines taxes pharmaceutiques (il existe plus de 10 taxes spécifiques à l'industrie pharmaceutique).** En premier lieu, il faudrait exempter le chiffre d'affaires des médicaments relevant du champ des Produits Qualifiés des remises conventionnelles versées au titre de la clause de sauvegarde L (article L.138-10 du Code de la Sécurité Sociale). Cette action s'inscrirait dans l'accord-cadre signé entre le Leem et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). La seconde mesure consisterait en une contribution sur le chiffre d'affaires des médicaments (article L. 245-6 du CSS), en exonérant le chiffre d'affaires réalisé au titre des médicaments relevant du champ des Produits Qualifiés. De même, il est préconisé la mise en place d'un abattement égal à 50% du chiffre d'affaires réalisé au titre des médicaments relevant du champ des Produits Qualifiés sur la contribution sur les dépenses de promotion des médicaments (article L.245-1 du CSS). Ces deux dernières mesures doivent être votées dans le cadre du Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS). Enfin, il faudrait diminuer le taux d'impôt sur les produits concession de licence de brevet.
- **Une action doit aussi être engagée auprès de l'Europe afin de prolonger la protection des Produits Qualifiés via les différents outils existants.** Premièrement, il faudrait allonger la durée de la protection des données de l'AMM à 14 ans, voire plus. Cette mesure constitue un alignement sur des pratiques américaines qui ont fait leurs preuves quant au regain d'investissement dans le domaine. Ce serait donc un signal fort envoyé aux investisseurs et une mesure particulièrement forte en termes de communication, sans coût supplémentaire. Pour la protection des produits qualifiés vétérinaires, il faudrait soutenir le projet de Règlement européen du Médicament Vétérinaire actuellement en débat au Parlement Européen, le rapporteur propose 18 ans de protection pour les antimicrobiens. **De même, il faudrait étendre la protection par les brevets. Il faudrait par ailleurs étendre la protection des données pour toute nouvelle indication, en prolongeant la règle du « 8 + 2 + 1 » de plusieurs années.** Ainsi, après 8 années de protection initiale, plus deux années de protection supplémentaire, le laboratoire pourrait demander quelques années de protection additionnelles pour chaque nouvelle indication. Enfin, il est préconisé d'étendre la protection par le droit des brevets de plusieurs années.

- **La protection des vieux antibiotiques constitue aussi un axe de mesures indispensable à mettre en place.** La problématique des vieux antibiotiques touche à des enjeux d'une importance cruciale, puisque des médicaments dont l'utilité est toujours (ou de nouveau) d'actualité sont menacés de disparaître du marché pour des problèmes de rentabilité. **Il ne s'agit donc pas ici de stimuler l'innovation mais bien de conserver un arsenal thérapeutique permettant une lutte efficace contre la résistance bactérienne, en permettant aux laboratoires de ne pas devoir arrêter la production d'un médicament d'utilité publique pour raison de rentabilité insuffisante.** Dans la mesure où l'usage de ces médicaments est limité, **il est proposé de mettre en place un groupe de travail afin d'engager une discussion croisée entre industriels, organismes payeurs et agences réglementaires pour reconsidérer la problématique économique de ces vieux antibiotiques utiles afin de maintenir l'usage de certains antibiotiques qui ne sont plus rentables pour les industriels et néanmoins très utiles pour un nombre limité de patients.**

De même, après une période de non-commercialisation, un médicament perd son AMM. **Afin de ne pas devoir déposer à nouveau un dossier auprès des agences, il faut exonérer les vieux antibiotiques de la clause de caducité de l'AMM au motif de santé publique.** Enfin, une protection supplémentaire doit être accordée pour la recherche sur de vieilles molécules, sur le modèle des Paediatric-Use Marketing Authorizations (PUMAs). Pour les médicaments vétérinaires, cette protection concernerait toute donnée innovante permettant de faire évoluer l'AMM des antibiotiques « anciens » et non couverts par une période de protection.

Le cas des TROD est particulier et nécessite une action spécifique afin d'encourager le développement de TROD qualifiés. Dans un premier temps, il faut favoriser le développement et l'évaluation des tests via le forfait innovation ou le Référentiel Innovant Hors Nomenclature (RIHN). Par ailleurs, il est nécessaire de permettre à l'industrie du diagnostic d'accéder en direct à une procédure d'inscription et/ou dépôt de dossier à la HAS. De même, la valeur ajoutée du test doit être valorisée dans la fixation du prix de l'acte de biologie médicale. Enfin, il faut valoriser le développement de Test Compagnon, en créant des avantages économiques à l'utilisation de ceux-ci (allongement des durées d'exclusivité commerciale en cas de test compagnon à un antibiotique). **Des mesures similaires doivent être déclinées pour le diagnostic vétérinaire⁸.**

⁸ Note de position diagnostic vétérinaire : <http://www.aefrv.eu/EC/2012/EMVD-Propositions-DG-SANCO-Final.pdf>

Mener une réflexion nationale et soutenir une action internationale en faveur d'un modèle médico-économique durable pour les produits luttant contre la résistance bactérienne au niveau mondial

Les propositions formulées par le groupe de travail visent à offrir des solutions concrètes, faisables et spécifiques à la France, bien qu'elles s'inscrivent nécessairement dans le cadre européen. Cette approche doit permettre un déploiement opérationnel rapide des différentes mesures, afin d'avoir un impact à court et moyen terme. Néanmoins, elles restent en partie insuffisantes sous l'angle économique : la réflexion sur la question de la valeur médico-économique et sociétale des Produits Qualifiés innovants nécessite à l'évidence un travail de fond complémentaire avec une réflexion au niveau national devant impliquer les différents organismes concernés (HAS, CEPS, DSS et CNAMTS) ainsi que les industriels.

Il est également nécessaire que les acteurs français se positionnent face à des actions internationales sur ce sujet, afin d'opérer un véritable changement de paradigme médico-économique pour les antibiotiques, en particulier pour ceux de dernier ressort. La résolution du Parlement européen encourage l'Europe et les Etats membres à agir conjointement avec les actions de dimension mondiale, et notamment à se joindre à l'initiative du **Fonds Mondial d'Innovation** (*Global Innovation Fund*), proposé par la commission de réflexion mandatée par le Premier Ministre britannique (« AMR UK Review »).

A ce titre, il faut noter l'approche radicalement différente de cette commission. Celle-ci envisage le problème dans sa globalité, avec une dimension mondiale et non spécifique au pays. Elle propose des solutions audacieuses, ambitieuses, radicalement différentes de celles envisagées jusqu'alors. Elles nécessitent d'une part une coordination internationale avec une harmonisation réglementaire mondiale, difficile à mettre en œuvre actuellement en raison des divergences entre la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis et l'EMA. La commission britannique formule notamment des préconisations au niveau du prix des antibiotiques. **L'ensemble des solutions avancées dans les différents rapports économiques sur le sujet intègrent la dimension de « delinkage » pour gérer l'équation économique des nouveaux antibiotiques « de dernier recours ».** Il s'agit de remplacer un modèle basé sur les volumes de vente par la garantie d'un ensemble de paiements prédéfinis post-approbation d'un médicament, même si le produit est très peu vendu. **Cette solution assure ainsi des revenus aux industriels et leur permet un retour sur investissement.** En effet, les simples solutions d'ajustement sur les prix ne répondent pas suffisamment à la problématique de faible volume de consommation, l'utilisation du produit étant restreinte à une population souvent très ciblée afin de conserver son efficacité.

Afin d'assurer aux développeurs un résultat financier prévisible, la méthode retenue par la UK Review est plus ambitieuse. Elle propose la création d'une instance mondiale, à l'image d'un payeur mondial, qui établirait un mécanisme d'achat des droits de vente des nouveaux antibiotiques. Il serait en charge de gérer leur approvisionnement dans le monde entier, avec un socle financier large provenant d'un ensemble d'Etats. **Ainsi, le développement du nouveau produit jusqu'à sa mise sur le marché serait réalisé par l'industrie pharmaceutique, qui céderait ensuite ses droits sur le marché au « payeur mondial », en échange d'un remboursement dont le montant assurerait un retour sur investissement suffisant.** Le montant de rachat est estimé à 2 milliards de dollars par produit mis sur le marché. Cette solution vise à répondre à la problématique économique et aux objectifs de santé publique.

Le but de cette nouvelle instance est de contribuer à l'intérêt public mondial. **Bénéficiant d'un contrôle total sur le marketing et l'approvisionnement du produit, le « payeur mondial » s'assurerait de l'utilisation adéquate du produit à l'international, en fonction des besoins médicaux non satisfaits et des tendances épidémiologiques.**

Une autre approche consisterait à octroyer des « bons échangeables » entre produits d'un portefeuille pharmaceutique aux développeurs de nouveaux produits de lutte contre la résistance. Cette mesure vise particulièrement les entreprises pharmaceutiques ayant un large portefeuille de produits. En effet, il s'agit de récompenser les industriels développant des produits de lutte contre l'antibiorésistance en leur offrant un certain nombre d'avantages pour l'ensemble de leurs produits en développement. Il existe des mesures de ce type aux Etats-Unis avec le Creating Hope Act de 2011. **Ainsi, certaines entreprises bénéficient d'une revue prioritaire pour obtenir l'approbation de la mise sur le marché ou d'une durée d'exclusivité du marché rallongée.**

Cependant, ce type de bons pose divers problèmes. Premièrement, la valeur des bons dépendrait fortement de la taille des ventes pour le médicament « leader » du marché de la compagnie en bénéficiant. Ensuite, ce mécanisme soulève des limites éthiques, dans la mesure où des médicaments ayant une valeur sociétale potentiellement moindre ne seraient pas soumis à la file d'attente normale, ralentissant ainsi l'approbation d'autres médicaments visant un besoin médical plus grand.

Antibiorésistance et environnement

Le groupe de travail « Antibiorésistance et environnement » a été missionné pour **produire des recommandations concrètes et opérationnelles dans le domaine de la dissémination de l'antibiorésistance dans l'environnement**. La réflexion a porté sur la globalité du phénomène de la résistance bactérienne, tant au sein des hôpitaux qu'en dehors de ceux-ci. En effet, aujourd'hui, de plus en plus de patients hospitalisés sont porteurs de bactéries multirésistantes acquises dans leurs vies quotidiennes.

Le groupe de travail a rassemblé des acteurs diversifiés qui ont mis en commun leur expertise au cours de cinq réunions entre février et avril 2015. **Un inventaire aussi complet que possible des observations conduites en France sur le thème de l'antibiorésistance dans l'environnement a ainsi été effectué**. Il a permis aux responsables scientifiques de ces études de présenter leurs conclusions et leurs réflexions de manière synthétique ([annexe 7](#)).

Le groupe de travail s'est aussi référé aux conclusions de l'atelier sur l'antibiorésistance du colloque national « Notre santé dépend-elle de la biodiversité ? », qui s'est tenu à Lyon les 27 et 28 octobre 2014 ([annexe 8](#)). Il a par ailleurs été noté la mission confiée à ANSES dans le cadre de la feuille de route pour 2015 de la transition écologique (mesure 56) sur les mécanismes participant au développement de l'antibiorésistance.

Enfin, il a été tenu compte des avancées récentes des réflexions et des actions gouvernementales au niveau international, en particulier du rapport conjoint de janvier 2015 des ECDC, Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et EMA¹, de la Revue sur la Résistance aux Antimicrobiens de février 2015², et du Plan National d'Action américain, adopté en mars 2015³. Ce dernier intègre clairement la prise en compte de l'antibiorésistance dans l'environnement.

¹ Mais l'environnement en est absent. La Commission européenne a précisé : « Le rapport de la « Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) » est le premier rapport conjoint des 3 agences, l'ECDC, l'EFSA et l'EMA, sur l'analyse intégrée de la consommation d'antimicrobiens et l'apparition de la résistance aux antimicrobiens dans des bactéries chez l'homme et chez les animaux. L'une des conclusions ... est que l'amélioration des systèmes existants permettra des analyses mieux intégrées à l'avenir. En ce qui concerne la suite à donner ..., des données complémentaires seront collectées. 1/ L'Agence européenne des médicaments... a ... un projet pilote pour la collecte de données sur la consommation d'antimicrobiens par espèce animale. Dans le domaine vétérinaire, la Commission a déjà pris des mesures visant à améliorer la collecte des données. La décision no 2013/652/UE de la Commission assure une surveillance harmonisée de la résistance au sein de la chaîne alimentaire. 2/ L'ECDC... s'efforcera de collecter des données sur la consommation d'antibiotiques dans les hôpitaux dans un plus grand nombre de pays européens. La Commission utilisera les informations recueillies... pour poursuivre la lutte contre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens. » Voir :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000302.jsp

² «Review on Antimicrobial Resistance, Tackling Drug-Resistance Infections Globally» dirigé par Jill O'Neill, Février 2015 : <http://amr-review.org/sites/default/files/Report-52.15.pdf>

³ «National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria» The White House, Washington, Mars 2015 : http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf

Prendre en compte la résistance bactérienne dans l'environnement

Aujourd'hui, bien qu'aucune donnée ne permette de connaître précisément la part de responsabilité de chaque acteur (hôpital, médecine de ville, usages vétérinaires) dans l'accroissement du phénomène de l'antibiorésistance, une certaine évidence est apparue : **les mécanismes qui sous-tendent l'émergence, la multiplication, les disséminations de la résistance des bactéries aux antibiotiques se produisent de plus en plus en dehors des circuits médicaux classiques.**

En effet, **le processus de sélection des résistances met en œuvre des relations complexes** ayant pour origine :

- **L'utilisation des antibiotiques en dehors du milieu médical**, comme par exemple l'automédication humaine, les soins vétérinaires ou l'utilisation des antibiotiques à titre préventif en élevage intensif ;
- **Les modalités, ou l'absence, de stockage et de traitement des effluents humains et agricoles ;**
- **Les évolutions économiques et sociales dans les régions du monde où sont produits les antibiotiques**, aujourd'hui très largement dans des pays émergents (Inde, Chine) ;
- **Le commerce mondial des animaux vivants porteurs de bactéries multi-résistantes ainsi que des produits alimentaires qui peuvent être contaminés par ces micro-organismes ;**
- **Le rejet dans l'environnement (sols, eaux, ...) de divers produits chimiques ayant un effet sur la pression de sélection des bactéries multi-résistantes**, comme par exemple les métaux lourds ;
- **L'utilisation immodérée des biocides, tant à des fins industrielles que domestiques**, qui contribuent à l'antibiorésistance en raison de la sélection des résistances et/ou de l'adaptation des bactéries aux biocides ;
- **La circulation des êtres humains sur l'ensemble de la planète.**

Pourtant, l'antibiorésistance demeure encore aujourd'hui un phénomène largement abordé sous l'angle de la médecine hospitalière et des infections nosocomiales. Il résulte de cette approche restrictive des politiques de contrôle qui peinent à endiguer le problème de la résistance bactérienne. **Or, si l'hypothèse que les sources actuelles de l'antibiorésistance sont exogènes au système de santé est retenue, alors les moyens à mettre en œuvre n'ont pas à être uniquement orientés vers l'hôpital.**

Mesurer la quantité d'antibiotiques et d'antibiorésistance présente dans l'environnement

Un modèle plus opérationnel pour comprendre l'antibiorésistance doit être développé, car l'organisation de la lutte contre l'antibiorésistance doit désormais appréhender le problème et ses solutions dans sa globalité. Ceci comprend les usages, les disséminations, les voies d'exposition et de transfert autour de l'Homme et des animaux traités (y compris des activités agricoles), et l'environnement, que ce soit dans les pays développés, en voie de développement ou émergents.

Ainsi, si l'objectif de la lutte contre l'antibiorésistance conserve une visée médicale puisqu'il s'agit de préserver l'efficacité des antibiotiques pour soigner les patients d'infections bactériennes, les moyens à mobiliser pour y parvenir doivent être adaptés à l'enjeu. **Cela nécessite la mise en œuvre d'un nouveau fonctionnement décloisonné des institutions et des financements, dégagés de la tutelle exclusive des ministères concernés par l'antibiorésistance⁴.**

Créer un observatoire national de l'antibiorésistance

Le groupe propose de créer un observatoire national de l'antibiorésistance et de favoriser le développement de sites ateliers, afin de normaliser des marqueurs permettant de mesurer le niveau d'antibiorésistance dans les principaux compartiments de l'environnement et des chaînes de transmission. Cette structure serait co-dirigée par le délégué interministériel en charge de l'antibiorésistance et le responsable de l'observatoire. Cette action doit permettre de mieux caractériser la résistance des bactéries dans le temps et l'espace, à la fois dans les usages (vétérinaire, exploitation agricole, hôpital, ville) et les différents environnements (sols, eau). **L'observatoire de l'antibiorésistance serait alors en charge de suivre et compiler les données acquises aux travers des marqueurs retenus, et de conduire une analyse régulière de l'antibiorésistance afin d'en suivre l'évolution.**

De même, il serait intéressant que cet observatoire ait accès à la liste des prescripteurs ayant adhéré à la Charte de bon usage des antibiotiques, proposée par le groupe « Bon Usage des Antibiotiques » afin de pouvoir créer des indicateurs composites. Par exemple, il serait possible de combiner la consommation d'antibiotiques, le niveau de résistance et le nombre de prescripteurs ayant adhéré à la charte, sur un territoire restreint. **Dans un but pédagogique et afin de valoriser les efforts réalisés au niveau local, l'observatoire pourrait mettre à la disposition des prescripteurs des cartes et des données créées à partir de ces indicateurs.**

Prendre en considération l'effet des biocides sur l'émergence des résistances bactériennes

Enfin, il est nécessaire d'intégrer les réflexions et les recommandations sur l'usage des biocides à celles sur l'usage des antibiotiques, tant sur le volet de la recherche que celui de la communication. En effet, la maîtrise de l'usage des biocides est un enjeu majeur car elle permettrait de restreindre une des voies de progression potentielle de l'antibiorésistance, en raison des phénomènes de résistance associée.

⁴ Voir aux USA, la « Task Force » gouvernementale, co-présidée par les ministères de la Défense, de l'Agriculture et de la Santé, et incluant des représentants d'autres institutions (Ministère de la Justice, Ministère de la Sécurité Intérieure, Agence fédérale de l'environnement, Office des sciences et technologies). Elle s'appuie notamment sur le conseil présidentiel pour combattre l'antibiorésistance (« Presidential Advisory Council on Combating Antibiotic-Resistant Bacteria »).

Composition des groupes de travail

Groupe plénier, présidé par Jean Carlet

ANDREMONT Antoine (Université Paris Diderot) / **ANTOUN Zeina** (GSK) / **AUBERT Jean-Pierre** (CNGE) / **BALLEREAU Françoise** (MedQual) / **BARDANT Marianne** (LEEM) / **BAROUKY Antoine** (Cubist Pharmaceuticals) / **BARRET Luc** (CNAMTS) / **BAUMIER Marie** (Da Volterra) / **BRUN-BUISSON Christian** (CHU Henri Mondor) / **CERETTI Alain-Michel** (Le Lien) / **NICOLAS-CHANOINE Marie-Hélène** (Université Paris Diderot) / **COIGNARD Bruno** (InVS) / **COURCOL René** (CHU Lille) / **CREMIEUX Anne-Claude** (Plan ATB – MSA) / **ELIASZEWICZ Muriel** (DGOS) / **FORTANE Nicolas** (INRA) / **FRANCOIS Bruno** (COMBACTE) / **GAUZIT Rémy** (SPILF) / **GOGNY Marc** (Ecole nationale vétérinaire d'Alfort) / **GOOSSENS Hermann** (Université Bruxelles) / **HOULLIER François** (INRA) / **JARLIER Vincent** (APHP) / **JEANMOULIN Pauline** (CNGE) / **LAMOUREUX Philippe** (LEEM) / **LASSALE Catherine** (LEEM) / **LEVY Yves** (Aviesan) / **LUCCHINI Marc-Antoine** (Sanofi) / **LUCET Jean-Christophe** (SF2H) / **LUYT Charles-Edouard** (SRLF) / **MADEC Jean-Yves** (Anses) / **MARTIN Dominique** (ANSM) / **MIARA Alain** (Janssen) / **MONTRAVERS Philippe** (SFAR) / **PINEAU Thierry** (INRA) / **PARTOUCHE Henri** (CNGE) / **PULCINI Céline** (CHU Nancy) / **QUEROL-FERRER Valérie** (AstraZeneca) / **RAMBAUD Claude** (CISS) / **ROBLOT France** (SPILF) / **SCHLEMMER Benoît** (Plan ATB) / **SEJOURNE Florence** (Da Volterra) / **TATTEVIN Pierre** (SPILF) / **VAUX Sophie** (InVS) / **WEBER Françoise** (DGS)

Groupe « coût de l'antibiorésistance » : coordonné par Bruno Coignard

AZANOWSKY Jean-Michel (DGS) / **BODY Clémentine** (LEEM) / **CAVALIE Philippe** (ANSM) / **CHION Emmanuel** (DSS) / **COIGNARD Bruno** (InVS) / **COLOMB-COTINAT Mélanie** (InVS) / **DE SAHB-BERKOVITCH Rima** (Merck – MSD) / **DERVAUX Benoît** (CHRU Lille) / **DUMARTIN Catherine** (CHU Bordeaux) / **GISSOT Claude** (CNAMTS) / **KARDAS Lidia** (APHP) / **JARLIER Vincent** (APHP) / **LESPAGNOL Charlotte** (DSS) / **MADEC Jean-Yves** (Anses) / **VAUX Sophie** (InVS) / **WEILL Alain** (CNAMTS) / **YAZDANPANAH Yazdan** (APHP)

Groupe « bon usage des antibiotiques » : coordonné par Céline Pulcini

AQALLAL Maria (DGS) / **ATTALI Claude** (CNGE) / **AUBERT Jean-Pierre** (CNGE) / **BALLEREAU Françoise** (MedQual) / **BERGER-CARBONNE Anne** (DGOS) / **BIOT Claire** (DSS) / **BROGLIE Stéphanie** (DGS) / **BRUN Pierre-Hervé** (Aptalis Pharma) / **BRUN-BUISSON Christian** (CHU Henri Mondor) / **CASANOVA Sophie** (DSS) / **CAMUS BOUEDJORO Marie-Cécile** (Astellas) / **CORNUAU Caroline** (DGAL) / **DEBAERE Olivier** (DGAL) / **EPIS DE FLEURIAN Anne-Auréli** (DSS) / **FORTANE Nicolas** (INRA) / **GAUZIT Rémy** (SPILF) / **GILBERG Serge** (CNGE) / **GOOSSENS Hermann** (Université Bruxelles) / **JARLIER Vincent** (APHP) / **JEANMOUGIN Pauline** (CNGE) / **KUJAS Paule** (DGOS) / **LE BEL Josselin** (CNGE) / **MICHON Pascal** (Sanofi-Aventis) / **MORGENSZTEJN Nathalie** (ANSM) / **MOTYKA Geneviève** (CNAMTS) / **PARTOUCHE Henri** (CNGE) / **PAULMIER-BIGOT Sylvie** (LEEM) / **PELLANNE Isabelle** (ANSM) / **PICARD Jean-Michel** (DGAL) / **PINEAU Thierry** (INRA) / **PULCINI Céline** (CHU Nancy) / **RENARD Vincent** (CNGE) / **ROBLOT France** (SPILF) / **ROTHAN-TONDEUR Monique** (APHP) / **SEMAILLE Caroline** (ANSM) / **TATTEVIN Pierre** (SPILF) / **VALLAT Bernard** (OIE) / **WOLFF Michel** (SRLF) / **WORMS Bernadette** (DGS) / **ZAGURY Jacques** (Merck – MSD)

Groupe « communication, information et éducation » : coordonné par Claude Rambaud

ARQUEMBOURG Jocelyne (Sorbonne Nouvelle) / **AZANOWSKY Jean-Michel** (DGS) / **BALLEREAU Françoise** (MedQual) / **BARTHELEMY Marie-Anne** (SIMV) / **BARTHES Séverine** (Sorbonne Nouvelle) / **CANARELLI Tiphaine** (ANSM) / **CERETTI Alain-Michel** (Le Lien) / **CHABROL Lucie** (ANSM) / **CHAPUIS Geneviève** (CNAMTS) / **COURCOL René** (CHU Lille) / **DELATTRE Isabelle** (LEEM) / **DELVAL Denis** (ALK) / **FORTANE Nicolas** (INRA) / **FOUCAULT-SERRE Justine** (Astellas) / **FOUQUET Stéphane** (CNAMTS) / **GAUZIT Rémy** (SPILF) / **HAUDEGAND Nelly** (CNAMTS) / **JARLIER Vincent** (APHP) / **JESTIN Christine** (INPES) / **LABARDENS-CORROY Laurence** (Sorbonne Nouvelle) / **LUCET Jean-Christophe** (SF2H) / **NICOLAS-CHANOINE Marie-Hélène** (Université Paris Diderot) / **PAJOT Bertrand** (IGEN) / **PULCINI Céline** (CHU Nancy) / **QUEROL-FERRER Valérie** (AstraZeneca) / **RAMBAUD Claude** (CISS) / **RANDRIAMIAMPINANINA Sandrine** (INPES) / **ROBLOT France** (SPILF) / **ROCHE Emilie** (Sorbonne Nouvelle)

Groupe « recherche, innovation et nouveaux modèles médico-économiques » : coordonné par Florence Séjourné

ANDREMONT Antoine (Université Paris Diderot) / **ANTOUN Zeina** (GSK) / **ASLAN Alexandre** (Cubist Pharmaceuticals) / **BALLEREAU Françoise** (MedQual) / **BALLU Olivier** (DGS) / **BARDANT Marianne** (LEEM) / **BARTHELEMY Marie-Anne** (SIMV) / **BAUMIER Marie** (Da Volterra) / **BIOT Claire** (DSS) / **CERETTI Alain-Michel** (Le Lien) / **COMBOROURE Jean-Christophe** (DGS) / **CREMIEUX Anne-Claude** (Plan ATB – MSA) / **DEDET GUILLAUME** (DSS) / **DHANANI Alban** (ANSM) / **DIAZ Isabelle** (LEEM) / **EPIS DE FLEURIAN Anne-Aurélie** (DSS) / **FAGON Jean-Yves** (CEPS) / **FLEURY Laurent** (ANSM) / **FRAISSE Laurent** (Sanofi) / **FRANCOIS Bruno** (COMBACTE) / **GABARD Jérôme** (PHERECYDES) / **GUILLEMOT Didier** (Institut Pasteur) / **GUTMANN Laurent** (INSERM) / **LEMONNIER Marc** (Antabio) / **LOUVET Olivier** (DGOS) / **LUYT Charles-Edouard** (SRLF) / **MAGUIN Emmanuelle** (INRA) / **MARECHAL Christelle** (LEEM) / **MAZEL Didier** (Institut Pasteur) / **MIARA Alain** (Janssen) / **MONTRAVERS Philippe** (SFAR) / **MOUREZ Michaël** (Sanofi) / **OSTINELLI Juliette** (AstraZeneca) / **PLOY Marie-Cécile** (CHU Limoges) / **POYART Claire** (APHP) / **PULCINI Céline** (CHU Nancy) / **SEJOURNE Florence** (Da Volterra) / **TIMSIT Jean-François** (APHP) / **VILLAIN-GUILLOT Philippe** (Nosopharm)

Groupe « antibiorésistance et environnement » : coordonné par Antoine Andremont et Gilles Pipien

ACAR Jacques (OIE) / **ANDREMONT Antoine** (Université Paris Diderot) / **DAGOT Christophe** (Université Limoges) / **HARTEMANN Philippe** (CHU Nancy) / **JARLIER Vincent** (APHP) / **LABANOWSKI Jérôme** (Université Poitiers) / **LEVI Yves** (Université Paris-Sud) / **MADEC Jean-Yves** (Anses) / **NAZARET Sylvie** (Université Lyon 1) / **PETIT Fabienne** (Université Rouen-Caen) / **PIPIEN Gilles** (Ministère de l'Ecologie, du développement durable et de l'Energie) / **PLOY Marie-Cécile** (CHU Limoges) / **RENAUD François** (CNRS) / **SIMONET Pascal** (Ecole Centrale de Lyon) / **SOUBELET Hélène** (Ministère de l'Ecologie, du développement durable et de l'Energie)

Annexes

Annexe 1 : Etude « Burden BMR », InVS, Juin 2015	80
Annexe 2 : Estimation du coût de la surconsommation d'antibiotiques en France, ANSM, juin 2015	103
Annexe 3 : Centres Régionaux de Conseil en Antibiothérapie (CRCA)	104
Annexe 4 : Référent en infectiologie et équipes multidisciplinaires opérationnelles en antibiothérapie	110
Annexe 5 : Eléments budgétaires prévisionnels pour le suivi et le développement des outils e-Bug	113
Annexe 6 : Proposition pour un Plan National de Recherche et d'Innovation dédié à la lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques	115
Annexe 7 : Antibiorésistance et environnement, état des connaissances	123
Annexe 8 : Colloque « Santé et Biodiversité », Lyon, octobre 2014	138

Annexe 1 : Etude « Burden BMR », InVS, Juin 2015



Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012

Etude Burden BMR, rapport - Juin 2015

Etude Burden BMR : morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012 - Rapport, juin 2015.

Auteurs :

Département des maladies infectieuses, Institut de Veille Sanitaire, St Maurice.

Mélanie Colomb-Cotinat

Jessica Lacoste

Bruno Coignard

Sophie Vaux

Hôpital Henri Mondor, Créteil, APHP.

Christian Brun-Buisson

Hôpital de la Pitié- Salpêtrière, APHP.

Vincent Jarlier

Remerciements :

Nous remercions le groupe de relecture pour la révision critique de la méthodologie ou des paramètres issus de la littérature : Christian Brun-Buisson, Jean Carlet, Vincent Jarlier, Lidia Kardas, Lucie Léon, Jean-Christophe Lucet, Dieter Van Cauteren, Yazdan Yazdanpanah.

Version finale, 18/06/2015.

Résumé

La résistance aux antibiotiques est une préoccupation de santé publique majeure qui ne cesse de progresser. Selon un rapport de l'ECDC publié en 2009, 386 000 infections à bactéries multirésistantes (BMR) surviendraient chaque année en Europe, dont environ 25 000 conduisant à un décès. L'objectif de l'étude Burden BMR est d'estimer le poids en santé publique (morbidité, mortalité) des infections à BMR en France.

Les BMR prises en compte dans notre étude sont celles diagnostiquées à l'hôpital. Les BMR incluses sont *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), les entérocoques résistants à la vancomycine, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* résistant aux céphalosporines de troisième génération (C3G), *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* et *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes. Les données du réseau EARS-Net ont permis d'estimer le nombre de BMR isolées d'infections invasives en France en 2012. Cette estimation a été redressée pour la couverture estimée du réseau EARS-Net France, et extrapolée à d'autres sites infectieux en appliquant des ratios de distribution issus de l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales menée en France en 2012 (ENP 2012) et d'une revue ciblée de la littérature. La mortalité attribuable aux infections à BMR a été estimée en utilisant des ratios issus d'une revue de la littérature. Les méthodes et différents paramètres utilisés ont fait l'objet d'une relecture critique par un groupe d'experts extérieurs.

Nous avons estimé à environ 158 000 (127 000 à 245 000) le nombre d'infections à BMR survenant chaque année en France, dont près de 16 000 infections invasives qui figurent parmi les plus graves ; l'incidence correspondante est estimée à 1,83 cas pour 1000 JH (1,48 à 2,85). Les SARM et les entérobactéries résistantes aux C3G sont responsables de 103 000 infections (90 000 à 172 000), soit 65% (70 à 75%) du total des infections recensées, avec une incidence estimée de 1,38 cas pour 1000 JH (1,04 à 2,00). Enfin, le nombre annuel de décès directement attribués à ces infections est estimé à 12 500 (11 500 à 17 500), dont 2 700 lié à des infections invasives ; les infections à SARM, *E. coli* résistant aux C3G et *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes sont responsables de 88% (90 à 92%) de ces décès.

Ces résultats fournissent une première estimation du poids des infections à BMR en France. Ils confirment que ce fardeau est important et que les infections à SARM et entérobactéries résistantes aux C3G en représentent la plus grande part. Compte tenu des méthodes employées, ces résultats sous-estiment le poids réel de la résistance aux antibiotiques. Ils confirment cependant le besoin de renforcer la mobilisation autour de cette problématique de façon durable.

1. Contexte et objectif

La résistance aux antibiotiques est un phénomène en évolution constante. L'introduction des premiers agents antibactériens sur le marché dès la fin des années 30 a permis une révolution dans le traitement des infections bactériennes. Aujourd'hui, l'augmentation de la résistance aux antibiotiques constitue une menace pour le contrôle de ces infections, et est ainsi devenue un problème de santé publique mondial. La résistance de la bactérie complique la prise en charge des patients en termes de stratégie de traitement et de durée d'hospitalisation.

Plusieurs études ont cherché à estimer le poids des infections à bactéries résistantes aux antibiotiques. Un rapport de l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), publié en 2009 et basé sur des données de 2007, estimait à environ 386 000 le nombre annuel d'infections causées par des bactéries multi-résistantes en Europe, dont 42 500 bactériémies (11%). Six couples bactéries/antibiotiques étaient pris en compte, parmi les plus fréquemment isolés d'infections invasives. Le nombre de décès attribuables à ces infections était estimé à plus de 25 000 [1].

Par ailleurs, un rapport du CDC américain de 2013 [2] donnait également un aperçu du poids des infections résistantes aux antibiotiques aux Etats-Unis, estimant à environ 2 000 000 le nombre annuel d'infections à bactéries résistantes, et à 23 000 le nombre de décès qui leur seraient directement attribuables. Le panel de bactéries résistantes sélectionnées pour ces estimations était plus large que dans l'étude européenne.

A ce jour, il n'existe pas d'estimations équivalentes pour la France. L'étude mise en place par l'InVS a pour objectif d'estimer pour la première fois en France le poids des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (BMR) en termes de morbidité et mortalité. Ces données permettent de mieux quantifier l'importance de ce problème de santé publique au niveau national, afin de guider les autorités de santé dans la mise en œuvre des stratégies de contrôle et de prévention et d'accompagner la communication en vue de mobiliser les professionnels de santé et le grand public.

2. Matériel et méthodes

Il n'existe pas de méthode standardisée pour estimer la morbidité et la mortalité liée à la résistance aux antibiotiques. Notre étude s'est donc inspirée de celle réalisée en 2007 par l'ECDC, en l'adaptant aux spécificités françaises et aux données disponibles les plus récentes.

2.1. Sélection des bactéries résistantes et des infections

Les BMR prises en compte dans notre étude sont celles diagnostiquées à l'hôpital. Elles répondaient aux critères suivants : multirésistance, prévalence significative ou émergence ces dernières années en France, responsables d'infections invasives, et faisant l'objet d'une surveillance.

Huit couples bactérie-antibiotique ont ainsi été retenus :

- *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM),
- *Enterococcus faecium* et *E. faecalis* résistants aux glycopeptides (ERG),
- *Escherichia coli* résistant aux céphalosporines de troisième génération (*E.coli*C3GR),
- *Klebsiella pneumoniae* résistant aux céphalosporines de troisième génération (KpC3GR),
- *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes (PyoRC),
- *Klebsiella pneumoniae* résistants aux carbapénèmes (KpRC),
- *Acinetobacter spp.* résistants à l'imipénème (AciRC).

Les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline n'ont pas été retenus pour cette étude car ils ne sont pas considérés comme des BMR selon les critères microbiologiques généralement admis [3].

Les sites infectieux les plus fréquemment impliqués pour ces BMR ont été sélectionnés. Ainsi, les infections prises en compte pouvaient être différentes selon la BMR considérée (tableau 1).

Tableau 1 – Infections à BMR prises en compte pour l'étude Burden BMR, France 2012.

BMR	Infections invasives (bactériémies et méningites)	Infections urinaires	Infections peau/tissu/ISO	Infections respiratoires	Infections osseuses	Infections digestives
SARM	✓	✓	✓	✓	✓	
ERG	✓	✓	✓			✓
<i>E.coli</i> C3GR	✓	✓	✓	✓		
KpC3GR	✓	✓	✓	✓		
KpRC	✓	✓	✓	✓		
PyoRC	✓	✓	✓	✓		
AciRC	✓	✓	✓	✓		

2.2. Sources de données

Le nombre d'infections à BMR en France a été estimé à partir de données microbiologiques issues d'un réseau de surveillance des infections invasives à bactérie résistantes, redressées par l'application de ratios afin d'estimer un nombre total d'infections tout site infectieux confondu et pour la France entière. Ces ratios sont issus d'une revue de la littérature.

Les données de mortalité ont été estimées grâce à des proportions de mortalité attribuables à l'infection issues d'une revue de la littérature.

Le choix des paramètres issus des revues de la littérature a été validé par les auteurs de l'étude après relecture critique associant plusieurs experts extérieurs (cf. remerciements).

2.2.1. Données microbiologiques : le réseau EARS-Net

Le réseau EARS-Net [4] est un réseau de surveillance européen, qui collecte des données de résistance aux antibiotiques chez les bactéries responsables d'infections invasives. Cette surveillance est coordonnée pour la France par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en collaboration avec l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) qui organise son recueil de données à travers 3 réseaux de laboratoires : Azay-résistance, Ile-de-France et REUSSIR. Les données recueillies concernent les espèces suivantes : *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium et faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter spp.*

Les données recueillies chaque année par ce réseau sont le nombre annuel total de souches isolées d'hémocultures ou de liquide céphalo-rachidien, et leur phénotype de résistance pour les antibiotiques prédéfinis dans le protocole de surveillance. Seule la première souche d'une espèce bactérienne isolée chez un même patient est retenue sur une période annuelle de surveillance. Le nombre de cas incidents d'infections invasives (bactériémies et méningites) à BMR survenant chaque année dans ces réseaux de surveillance peut ainsi être estimé par le nombre de souches résistantes isolées après ce dédoublement.

2.2.2. Estimation de la couverture du réseau EARS-Net France

Les laboratoires qui transmettent leurs données au réseau EARS-Net sont uniquement des laboratoires de centres hospitaliers (CH) ou centres hospitaliers universitaires (CHU). La couverture du réseau EARS-Net France a été calculée en rapportant le nombre de journées d'hospitalisation (JH) réalisées en 2012 par ces hôpitaux au nombre de JH réalisées par les CH ou CHU de la France entière la même année.

La liste des hôpitaux couverts par les laboratoires a été obtenue auprès du réseau Epibac [5]. Le nombre de JH réalisées a été calculé grâce aux données de l'enquête Statistique Annuelle des Etablissements de santé (SAE) 2012 [6], qui est une enquête administrative obligatoire à visée exhaustive conduite chaque année auprès des établissements de santé en France. L'incidence des patients avec infections à BMR a été exprimée en nombre de cas pour 1000 JH.

2.2.3. Estimation du nombre de cas d'infections à BMR pour les infections autres qu'invasives

Le nombre de cas d'infections autres qu'invasives pour une BMR donnée a été estimé par l'application de ratios. Pour un site infectieux et une BMR donnés, ces ratios correspondent au nombre d'infections de ce site divisé par le nombre de bactériémies. Ils permettent d'estimer le nombre d'infections pour chaque site retenu à partir du nombre de bactériémies.

Pour chaque BMR, un premier ratio a été calculé grâce aux données de l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissement de santé (ENP 2012) [7]. Ce ratio est donc basé sur des données françaises de l'année 2012.

Une revue ciblée (non exhaustive) de la littérature a permis d'identifier d'autres valeurs de ratios. Il a été choisi de retenir une valeur haute et une valeur basse pour chacun des ratios. Il n'a pas été réalisé de simulations de Monte-Carlo, car les données issues de la revue de littérature non systématique ne permettaient pas de connaître la distribution des valeurs de ces ratios. Les publications françaises et européennes ont par ailleurs été préférentiellement retenues lorsqu'elles étaient disponibles.

Les estimations basées sur l'utilisation du ratio ENP sont donc accompagnées d'un intervalle de plausibilité calculé grâce aux ratios haut et bas de la littérature. Le tableau 2 présente les valeurs des ratios retenus pour estimer le nombre de cas d'infections autres qu'invasives.

Tableau 2- Ratios utilisés pour estimer l'incidence des cas d'infections autres qu'invasives

Sites infectieux concernés	Unité	Ratio données françaises (ENP 2012)	Ratios issus de la littérature	
			Valeur basse	Valeur haute
Nb d'infections urinaires à SARM / Nb de bactériémies à SARM	Ratio	0,96 [7]	0,75 [8]	2,30 [9]
Nb d'infections respiratoires à SARM / Nb de bactériémies à SARM	Ratio	2,37 [7]	1,25 [8]	2,50 [9]
Nb d'infections peau, tissus mous et sites opératoires à SARM / Nb de bactériémies à SARM	Ratio	4,17 [7]	4,90 [9]	5,25 [8]
Nb d'infections des os et articulations à SARM / Nb de bactériémies à SARM	Ratio	0,79 [7]	**	1,38 [9]
Nb d'infections urinaires à ERG / Nb de bactériémies à ERG	Ratio	4,33 [7]	2,33 [10]	3,44 [11]
Nb d'infections abdominales à ERG / Nb de bactériémies à ERG	Ratio	2,65 [7]	1,89 [11]	**
Nb d'infections peau, tissus mous et sites opératoires à ERG / Nb de bactériémies à ERG	Ratio	1,46 [7]	4,67 [11]	5,00 [10]
Nb d'infections à urinaires <i>E.coli</i> C3GR / Nb de bactériémies à <i>E.coli</i> C3GR	Ratio	5,50 [7]	2,30 [10]	**
Nb d'infections à respiratoires <i>E.coli</i> C3GR / Nb de bactériémies à <i>E.coli</i> C3GR	Ratio	1,08 [7]	**	2,50 [10]
Nb d'infections peau, tissus mous et sites opératoires à <i>E.coli</i> C3GR / Nb de bactériémies à <i>E.coli</i> C3GR	Ratio	1,37 [7]	**	4,90 [10]
Nb d'infections urinaires à KpC3GR / Nb de bactériémies à KpC3GR	Ratio	2,90 [7]	1,19 [12]	2,30 [10]
Nb d'infections respiratoires à KpC3GR / Nb de bactériémies à KpC3GR	Ratio	2,55 [7]	1,19 [12]	2,50 [10]
Nb d'infections peau, tissus mous et sites opératoires à KpC3GR / Nb de bactériémies à KpC3GR	Ratio	0,82 [7]	0,33 [12]	4,90 [10]
Nb d'infections urinaires à KpRC / Nb de bactériémies à KpRC	Ratio	2,71 [7]	3,00 [13]	3,10 [14]
Nb d'infections respiratoires à KpRC / Nb de bactériémies à KpRC	Ratio	3,10 [7]	0,42 [14]	1,80 [13]
Nb d'infections à peau, tissus mous et sites opératoires KpRC / Nb de bactériémies à KpRC	Ratio	0,44*	0,28 [14]	0,60 [13]
Nb d'infections urinaires à PyoRC / Nb de bactériémies à PyoRC	Ratio	2,11 [7]	**	11,30 [12]
Nb d'infections respiratoires à PyoRC / Nb de bactériémies à PyoRC	Ratio	10,99 [7]	**	16,00 [12]
Nb d'infections peau, tissus mous et sites opératoires à PyoRC / Nb de bactériémies à PyoRC	Ratio	3,07 [7]	**	4,67 [12]
Nb d'infections à AcIRC urinaires / Nb de bactériémies à AcIRC	Ratio	0,58*	0,32 [15]	0,83 [14]
Nb d'infections à AcIRC respiratoires / Nb de bactériémies à AcIRC	Ratio	4,64 [7]	1,21 [15]	3,83 [14]
Nb d'infections à AcIRC peau, tissus mous et sites opératoires / Nb de bactériémies à AcIRC	Ratio	0,73*	0,29 [15]	1,17 [14]

*Absence de données ENP 2012 pour ces infections en raison de prévalence trop faible de ces BMR en France, la valeur du ratio appliquée est la valeur moyenne des 2 ratios de la littérature

**Absence de données de la littérature pour ces infections, la valeur du ratio ENP a été appliquée

Le nombre total de cas d'infections pour chaque BMR a été obtenu en faisant la somme du nombre des cas d'infections calculés pour chaque site infectieux.

2.2.4. Estimation de la mortalité attribuable des infections à BMR

L'indicateur de mortalité retenu dans cette étude est la mortalité directement attribuable à l'infection à BMR. Le nombre de décès estimé dans cette étude est donc celui attribuable à l'infection à BMR et non à la résistance uniquement. Il ne s'agit pas de surmortalité par rapport à des infections à bactéries sensibles.

Le nombre de décès a été estimé pour chaque BMR et chaque site infectieux en appliquant au nombre de cas précédemment estimé une proportion de décès attribuables à l'infection à BMR, issue d'une revue ciblée de la littérature. Il a été choisi de ne retenir qu'une seule valeur de mortalité attribuable et non une valeur haute et une valeur basse comme pour les ratios de distribution, ceci afin de ne pas multiplier les estimations qui rendraient le message peu compréhensible. La même remarque que précédemment s'applique par ailleurs concernant le choix de ne pas réaliser de simulation de Monte-Carlo.

Les publications retenues étaient celles pour lesquelles la proportion de décès rapportée était directement attribuable à l'infection à BMR. Lorsque ceci était possible, les résultats des études Françaises ou européennes ont été privilégiées.

Lorsqu'aucune valeur de proportion de mortalité attribuable pour un site infectieux n'était retrouvée dans la littérature, cette proportion était estimée à partir de la mortalité attribuable des bactériémies à la BMR étudiée en appliquant un facteur de correction issu d'une publication américaine [16].

Les proportions de mortalité attribuables pour chaque BMR retenues pour l'étude Burden BMR sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 – Proportions de mortalité attribuable des infections à BMR retenues pour l'étude Burden BMR

Sites infectieux concernés	Proportion de décès attribuables (%)	Référence
Bactériémies à SARM	9,8	[17]
Infections urinaires à SARM	0,2	[16]
Infections respiratoires à SARM	7,0	[16]
Infections de la peau, tissus mous et sites opératoires à SARM	1,4	[16]
Infections des os et articulations à SARM	9,8	*
Bactériémies à ERG	25,0	[18]
Infections urinaires à ERG	9,0	[18]
Infections abdominales à ERG	3,0	[18]
Infections de la peau, tissus mous et sites opératoires à ERG	6,0	[18]
Bactériémies à <i>E.coli</i> C3GR	18,0	[19]
Infections urinaires à <i>E.coli</i> C3GR	0,0	[20]
Infections respiratoires à <i>E.coli</i> C3GR	12,9	[16]
Infections de la peau, tissus mous et sites opératoires à <i>E.coli</i> C3GR	2,6	[16]
Bactériémies à KpC3GR	18,0	[19]
Infections urinaires à KpC3GR	0,4	[16]
Infections respiratoires à KpC3GR	12,9	[16]
Infections de la peau, tissus mous et sites opératoires à KpC3GR	2,6	[16]
Bactériémies à KpRC	37,0	[21]
Infections urinaires à KpRC	0,8	[16]
Infections respiratoires à KpRC	26,4	[16]
Infections peau, tissus mous et sites opératoires à KpRC	5,4	[16]
Bactériémies à PyoRC	33,0	[22]
Infections urinaires à PyoRC	0,8	[16]
Infections respiratoires à PyoRC	23,6	[16]
Infections de la peau, tissus mous et sites opératoires à PyoRC	4,8	[16]
Bactériémies à AcIRC	36,5	[23]
Infections urinaires à AcIRC	0,8	[16]
Infections respiratoires à AcIRC	26,1	[16]
Infections de la peau, tissus mous et sites opératoires à AcIRC	5,3	[16]

* en l'absence de données retrouvées, la proportion appliquée est la même que celle estimée pour les bactériémies

2.3. Analyse

La figure 1 résume la méthodologie utilisée pour estimer la morbidité et la mortalité des infections à bactéries multi-résistantes en France.

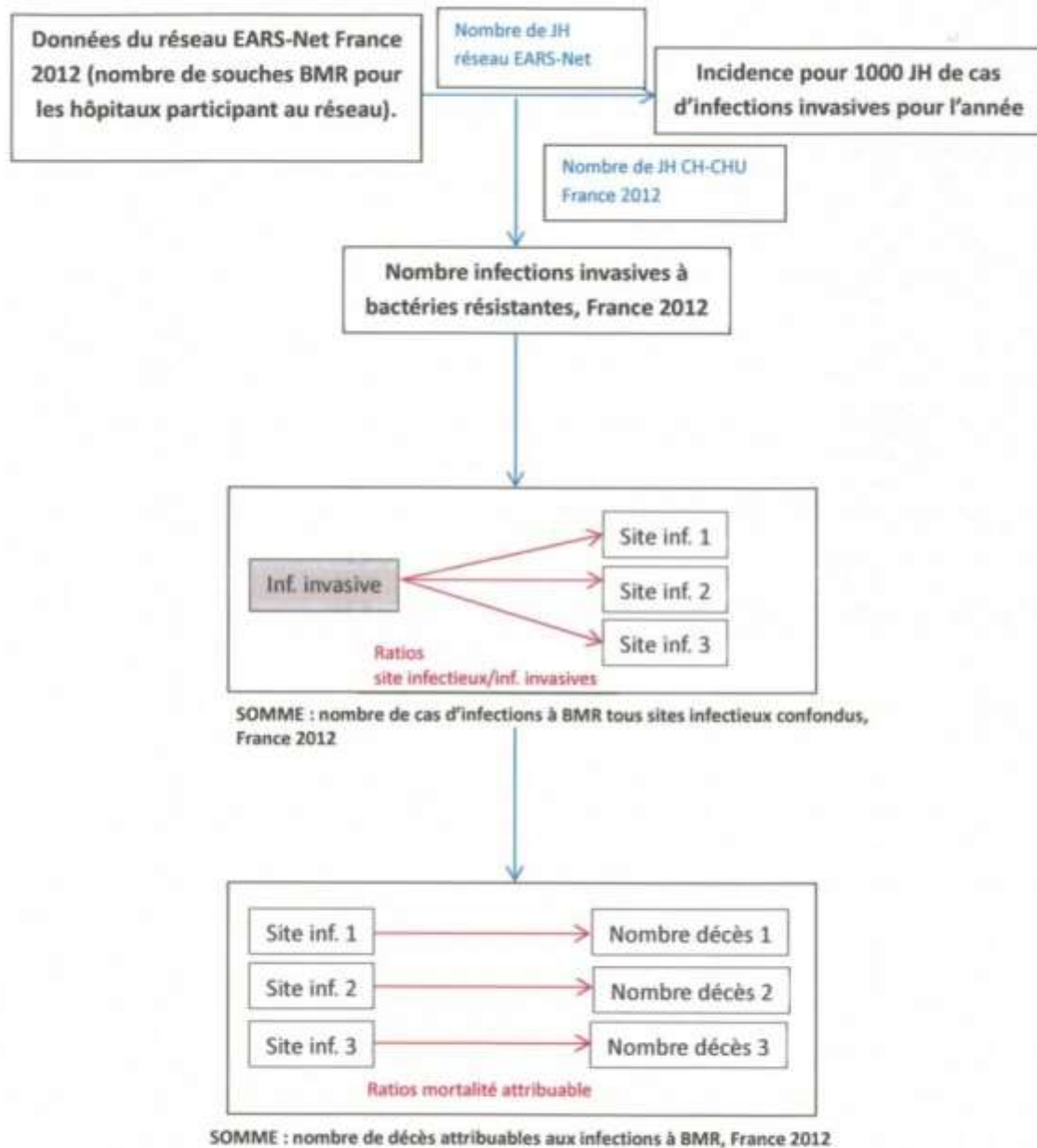


Figure 1 – Méthodologie de l'estimation du poids des infections à BMR en France en 2012

3. Principaux résultats

2.1. Couverture du réseau EARS-Net France :

En 2012, la couverture du réseau EARS-Net France a été estimée à 18% des journées d'hospitalisation des CH et CHU en France.

2.2. Estimations de morbidité :

Le nombre annuel de cas d'infections à BMR tous sites infectieux confondus a été estimé à environ 158 000 cas en France en 2012 pour une incidence de 1,83 pour 1000 JH. Les données issues de la littérature permettent d'estimer un intervalle de plausibilité pour ce nombre annuel de cas entre 127 000 et 245 000 (incidence de 1,48 à 2,85 pour 1000 JH).

Le détail du nombre de cas par BMR est présenté dans le tableau 4. La majorité des cas d'infections à BMR sont des infections à SARM (33% ; intervalle de plausibilité : 28 à 38 %), à *E. coli* résistant aux C3G (32% ; 26 à 32%), à *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (23% ; 23 à 29%) et à *K. pneumoniae* résistant aux C3G (10% ; 6 à 10%). Les autres BMR considérées représentent moins de 1% des cas d'infections.

Les infections à bactéries Gram négatif représentent la majorité des infections (67% ; 62 à 71%).

Tableau 4 – Nombre annuel d'infections à BMR en France en 2012, estimée d'après des ratios de distribution issus de trois sources de données différentes.

BMR	Nb de cas d'infections (proportion%)		
	Ratios ENP	Ratios littérature	
		Valeur basse	Valeur haute
Gram +			
SARM	51 844 (32,9%)	48 426 (38,0%)	69 284 (28,3%)
ERG	367 (0,2%)	384 (0,3%)	469 (0,2%)
Sous-total Gram +	52 211 (33,1%)	48 810 (38,3%)	69 753 (28,5%)
Gram -			
<i>E.coli</i> C3GR	50 916 (32,3%)	32 719 (25,7%)	79 085 (32,3%)
KpC3GR	16 314 (10,4%)	8 333 (6,5%)	24 035 (9,8%)
KpRCarb	883 (0,4%)	443 (0,4%)	594 (0,3%)
PyoRC	36 757 (23,3%)	36 757 (28,9%)	70 583 (28,8%)
AciRC	771 (0,5%)	313 (0,2%)	758 (0,3%)
Sous-total Gram -	105 441 (66,9%)	78 565 (61,7%)	175 055 (71,5%)
TOTAL	157 652 (100%)	127 375 (100%)	244 808 (100%)

Le tableau 5 détaille le nombre et l'incidence des cas d'infections invasives ainsi que des autres sites infectieux. Le nombre d'infections invasives à BMR est estimé à environ 16 000 en 2012, soit 10% (6 à 13%) du total des infections à BMR. L'incidence des infections invasives à BMR est estimée à 0,185 pour 1 000 JH.

Les cas d'infections invasives à SARM ou *E. coli* résistant aux C3G représentent plus de 70% des infections invasives.

Concernant les infections à SARM, les infections de la peau et tissus mous et les infections du site opératoire sont les plus fréquentes : 56% (42 à 45%) des infections à SARM, avec une incidence de 0,318 (0,270 à 0,340) pour 1 000 JH.

Concernant les infections à *E. coli* résistant aux C3G, les infections urinaires représentent la plus grande part : 40% (40 à 61%) des infections à *E. coli* C3GR, avec incidence de 0,152 (0,364) pour 1000 JH.

Les infections à *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes sont majoritairement des infections respiratoires : 64% (48 à 64%) des infections à *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes, avec une incidence de 0,274 (0,274 à 0,398) pour 1 000 JH.

Tableau 5 - Nombre annuel et incidence des cas d'infections invasives à BMR et autres sites infectieux en France en 2012.

BMR	Site infectieux	Nombre de cas total			Incidence pour 1000 JH		
		Ratio ENP	Ratios littérature		Ratio ENP	Ratios littérature	
			Valeur basse	Valeur haute		Valeur basse	Valeur haute
SARM	Inf. invasives	5 574 (10,8%)	5 574 (11,5%)	5 574 (8,0%)	0,065	0,065	0,065
	Autres	46 270 (89,2%)	42 852 (88,5%)	63 710 (92,0%)	0,538	0,498	0,741
	Total	51 844 (100%)	48 426 (100%)	69 284 (100%)	0,603	0,563	0,806
ERG	Inf. invasives	39 (10,6%)	39 (10,1%)	39 (8,3%)	0,000	<0,001	<0,001
	Autres	328 (89,4%)	345 (89,9%)	430 (91,7%)	0,004	0,004	0,005
	Total	367 (100%)	384 (100%)	469 (100%)	0,004	0,004	0,005
<i>E.coli</i> C3GR	Inf. invasives	5 690 (11,2%)	5 690 (17,4%)	5 690 (7,2%)	0,066	0,066	0,066
	Autres	45 226 (88,8%)	27 028 (82,6%)	73 395 (92,8%)	0,526	0,314	0,854
	Total	50 916 (100%)	32 719 (100%)	79 085 (100%)	0,592	0,381	0,920
<i>KpC3G R</i>	Inf. invasives	2 246 (13,8%)	2 246 (27,0%)	2 246 (9,3%)	0,026	0,026	0,026
	Autres	14 068 (86,2%)	6 087 (73,0%)	21 789 (90,7%)	0,164	0,071	0,253
	Total	16 314 (100%)	8 333 (100%)	24 035 (100%)	0,190	0,097	0,280
<i>KpRC</i>	Inf. invasives	94 (13,8%)	94 (21,3%)	94 (15,9%)	0,001	0,001	0,001
	Autres	589 (86,2%)	349 (78,7%)	500 (84,1%)	0,007	0,004	0,006
	Total	683 (100%)	443 (100%)	594 (100%)	0,008	0,005	0,007
<i>PyoRC</i>	Inf. invasives	2 141 (5,8%)	2 141 (5,8%)	2 141 (3,0%)	0,025	0,025	0,025
	Autres	34 616 (94,2%)	34 616 (94,2%)	68 442 (97,0%)	0,403	0,403	0,796
	Total	36 757 (100%)	36 757 (100%)	70 583 (100%)	0,428	0,428	0,821
<i>AciRC</i>	Inf. invasives	111 (14,4%)	111 (35,5%)	111 (14,6%)	0,001	0,001	0,001
	Autres	660 (85,6%)	202 (64,5%)	647 (85,4%)	0,008	0,003	0,008
	Total	771 (100%)	313 (100%)	758 (100%)	0,009	0,004	0,009
Total inf. invasives		15 895 (10,1%)	15 895 (12,5%)	15 895 (6,5%)	0,185	0,185	0,185
TOTAL		157 652 (100%)	127 375 (100%)	244 808 (100%)	1,834	1,481	2,847

3.2. Estimations de mortalité

Le nombre de décès attribuables aux infections à BMR pour cette même période est estimé à 12 411 (11 422 à 17 470), dont environ 2 800 dus à des infections invasives.

Le tableau 6 détaille les estimations du nombre de décès attribuables pour chaque BMR, tous sites infectieux confondus.

La majorité des décès sont attribuables aux infections à *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (53% ; 54 à 58%). Les infections à *E. coli* résistant aux C3G sont responsables de 16% (18 à 20%) des décès, celles à SARM de 18% (15 à 16%) des décès.

Les infections à bactéries Gram négatif sont responsables de 82 (83 à 84%) des décès estimés.

Tableau 6 – Nombre de décès attribuables aux infections à BMR en France en 2012.

BMR	Nombre décès attribuables		
	Ratios ENP	Ratios littérature	
		Valeur basse	Valeur haute
Gram +			
SARM	2 236 (18,0%)	1 855 (16,2%)	2 711 (15,5%)
ERG	31 (0,3%)	31 (0,3%)	36 (0,2%)
<i>Sous-total Gram +</i>	<i>2 268 (18,3%)</i>	<i>1 886 (16,5%)</i>	<i>2 747 (15,7%)</i>
Gram -			
<i>E.coli/C3GR</i>	2 020 (16,3%)	2 020 (17,7%)	3 584 (20,5%)
KpC3GR	1 217 (9,8%)	779 (6,8%)	1 436 (8,2%)
KpRCarb	116 (0,9%)	49 (0,4%)	80 (0,5%)
PyoRC	6 610 (53,3%)	6 610 (57,9%)	9 464 (54,2%)
AciRC	180 (1,4%)	78 (0,7%)	159 (0,9%)
<i>Sous-total Gram -</i>	<i>10 143 (81,7%)</i>	<i>9 536 (83,5%)</i>	<i>14 723 (84,3%)</i>
TOTAL	12 411 (100%)	11 422 (100%)	17 470 (100%)

Parmi les décès attribués aux infections à BMR, 22% (16 à 24 %) étaient dus à des infections invasives. Cette proportion était de 11% (7 à 11%) pour les infections à PyoRC, de 24% (20 à 29%) pour les infections à SARM, et de 51% (29 à 51%) pour les infections à *E.coli/C3GR*.

4. Discussion

L'étude Burden BMR permet pour la première fois d'estimer le poids des infections à BMR en France. On estime ainsi à environ 158 000 (127 000 à 245 000) le nombre d'infections à BMR survenant chaque année en France, dont près de 16 000 infections invasives (bactériémies, méningites) qui figurent parmi les plus graves. Les SARM et les entérobactéries résistantes aux C3G sont responsables de 103 000 infections (90 000 à 172 000), soit 65% (70 à 75%) du total des infections recensées. Enfin, le nombre annuel de décès directement attribués à ces infections est estimé à 12 500 (11 500 à 17 500), dont 2 700 lié à des infections invasives ; les infections à SARM, *E. coli* résistant aux C3G et *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes sont responsables de 88% (90 à 92%) de ces décès. La majorité des infections prises en compte dans cette étude sont associées aux soins, au moins 20 à 30% d'entre elles étant considérées comme évitables [24,25].

Cette incidence de près de 160 000 nouveaux cas par an représente un poids en santé publique très important, à mettre en perspective d'autres pathologies. Elle est ainsi nettement supérieure à celles d'autres maladies infectieuses faisant aussi l'objet de programmes ou plan nationaux, comme par exemple les infections à VIH (environ 7 000 nouveaux cas d'infections par le VIH-1 par an) [26] ou la tuberculose (environ 6 600 cas incidents en France en 2013) [27]. Il convient cependant de rester prudent dans ces comparaisons, d'autres indicateurs plus précis (années potentielles de vie perdues, par exemple) étant plus pertinents car tenant compte des caractéristiques des populations touchées et de la durée de l'infection.

Les estimations produites dans cette étude sont cohérentes avec celles issues d'autres sources de données françaises. Ainsi, le nombre d'infections invasives à SARM, estimé à environ 5 500 pour l'année 2012, est similaire à celui rapporté par le réseau BMR-Raisin [28] ; celui-ci estimait en 2013 entre 4 000 et 5 000 le nombre annuel de bactériémies à SARM en France. Il en est de même pour le nombre d'infections invasives à *E. coli* ou *K. pneumoniae* résistantes aux C3G, estimé ici à environ 8 000. D'après les estimations du réseau EARS-Net en 2012, 98,2% des souches responsables de ces infections produisaient une β -lactamase à spectre étendu (BLSE), ce qui permet d'estimer à 7 800 le nombre de cas d'infections invasives à *E. coli* ou *K. pneumoniae* BLSE. Le réseau BMR-Raisin estimait en 2013 le nombre de bactériémies à entérobactéries BLSE entre 4 000 et 9 000, dont une majorité dues à *E. coli* ou *K. pneumoniae*.

Les estimations du nombre d'infections non invasives sont basées sur une sélection des sites infectieux les plus fréquents et sur des ratios de distribution issus de plusieurs sources de données : enquête ENP 2012 [7] et revue de la littérature. Le ratio issu de l'étude ENP, produit à partir de données françaises récentes, est particulièrement adapté à l'étude Burden BMR. Il concerne cependant exclusivement des infections nosocomiales alors que les données EARS-Net auxquelles il a été appliqué incluent aussi des infections non nosocomiales. Les ratios haut et bas issus de la littérature permettent de s'affranchir de cette limite, et les estimations calculées grâce au ratio ENP sont pour la plupart comprises dans l'intervalle de plausibilité des estimations basées sur les ratios de la littérature.

Le redressement appliqué aux données du réseau EARS-Net n'a par ailleurs tenu compte que de l'activité des établissements de type CH ou CHU, et non de l'ensemble des établissements de santé en France. Ce choix méthodologique, retenu du fait que les laboratoires participant au réseau EARS-Net sont situés dans des CH et CHU, peut avoir conduit à sous-estimer les estimations d'incidence, les infections des patients hospitalisés dans les autres types d'établissements n'étant pas prises en compte. Un redressement prenant en compte l'ensemble des établissements en France aurait cependant largement surestimé ce poids puisqu'il reposait sur l'hypothèse que le poids de la RATB est comparable dans tous les ES. Cette hypothèse

a été rejetée sur la base des données du réseau BMR-Raisin [29], qui montrent que la densité d'incidence des SARM ou des entérobactéries BLSE est plus élevée dans les CH et CHU que dans les autres types d'établissement.

Les résultats de cette étude française peuvent être mis en perspective de ceux précédemment publiés concernant le poids de la résistance aux antibiotiques, notamment par l'ECDC en Europe et par les CDC aux Etats-Unis. Ils ne sont cependant pas directement comparables car leurs méthodologies diffèrent sur de nombreux points.

Ainsi, l'étude européenne [1] estimait à plus de 386 000 le nombre annuel de cas d'infections à BMR en Europe. Ce rapport estimait par ailleurs le nombre total de décès en excès dus aux infections à BMR en Europe à plus de 25 000. Cependant, les données du réseau EARS-Net utilisées pour cette estimation européenne sont aujourd'hui anciennes (2007) alors que l'étude Burden BMR a utilisé les dernières données disponibles lorsque les analyses ont débuté (2012). Toute tentative de comparaison devrait donc prendre compte les évolutions intervenues entre 2007 et 2012 dans l'épidémiologie des BMR, qui sont majeures pour les SARM et les entérobactéries résistantes aux C3G, comme illustré par les données EARS-Net [30].

D'autres éléments méthodologiques interdisent aussi de telles comparaisons directes. Ainsi, le panel des BMR et les sites infectieux considérés dans les deux études ne sont pas strictement identiques. Trois bactéries sélectionnées pour notre étude n'étaient pas prises en compte dans l'étude de l'ECDC : *Klebsiella pneumoniae* et *Acinetobacter spp.* résistant aux carbapénèmes, et *Enterococcus faecalis* résistant aux glycopeptides. Pour les infections à SARM, les infections osseuses n'étaient pas intégrées dans les estimations de l'étude ECDC. Les estimations issues de l'étude Burden BMR portent donc sur des données plus complètes que l'étude européenne. Par ailleurs, une autre différence majeure entre les deux études est liée au redressement des données du réseau EARS-Net pour estimer un nombre de cas sur l'ensemble du territoire. Pour l'étude européenne, le redressement a été effectué à partir de la proportion de population couverte par le réseau. Cette donnée n'était pas disponible pour la France et l'ECDC a estimé l'incidence des infections invasives à bactéries résistantes en France à partir de l'incidence médiane des bactériémies dues à une espèce donnée observée dans l'ensemble des pays de l'UE/EEA, et du pourcentage de résistance de l'espèce issu des données EARS-Net (ECDC, données non publiées). Cette méthodologie est très différente de celle utilisée dans notre étude, qui génère des estimations pour la France plus correctes car basées sur les données de surveillance nationales (EARS-Net France), redressées à partir du nombre de journées d'hospitalisations réalisées. En outre, dans l'étude européenne l'incidence des bactériémies de chaque pays a été corrigée de façon à ne retenir que les bactériémies nosocomiales ; le facteur de correction était issu des études de prévalence nationales alors publiées. Les estimations de l'ECDC concernent donc uniquement des infections nosocomiales, à savoir 65,6% des bactériémies à SARM, 83,7% des bactériémies à ERG, 58,9% des bactériémies à *E.coli*/C3GR, 73,0% des bactériémies à *KpC3GR*, et 82,1% des bactériémies à *PyoRC* (ECDC, données non publiées). L'étude Burden BMR avait pour objectif d'estimer l'ensemble des infections à BMR, nosocomiales ou non, et son périmètre est donc plus large puisque non limité aux infections nosocomiales. Enfin, concernant l'estimation du nombre de décès produite par l'ECDC, elles ne peuvent là non plus être comparées aux résultats de l'étude Burden BMR car les proportions de mortalité attribuables sélectionnées diffèrent pour certaines BMR.

Concernant le rapport des CDC [2], celui-ci estimait en 2013, sur la base de données de surveillance recueillies entre 2009 et 2011, à plus de 2 millions le nombre annuel d'infections à bactérie résistante aux antibiotiques survenant chaque année aux Etats-Unis. Les mêmes réserves s'appliquent en termes de comparaison avec l'étude française car les couples bactéries-antibiotiques pris en compte étaient plus nombreux que pour l'étude française ; étaient notamment également incluses d'autres infections comme les

infections à *Salmonella*, *Shigella*, ou les cas de tuberculose résistante. Pour le calcul du nombre de décès, la méthodologie utilisée par les CDC est également différente et limite encore fortement les comparaisons. Une même proportion de mortalité attribuable de 6,5% a été retenue pour les infections à entérobactéries productrices de carbapénémases, *Acinetobacter* multirésistant, EBLSE, ERG ou *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant. Ce chiffre, issu d'une étude publiée en 2009 [31], est une estimation de la mortalité globale attribuable aux infections nosocomiales à bactéries résistantes. L'approche utilisée pour l'étude Burden BMR nous a paru plus adaptée compte tenu de la grande variabilité des proportions de mortalité attribuable selon les BMR et sites infectieux considérés.

Au final, les différences importantes relevées entre l'étude Burden BMR, l'étude ECDC et l'étude CDC soulignent aujourd'hui la nécessité de définir un protocole standardisé permettant d'évaluer à l'avenir au niveau international le poids de la résistance aux antibiotiques. Les résultats d'études basées sur un tel protocole, à promouvoir par exemple via l'ECDC ou l'OMS dans le cadre du plan global de lutte contre la résistance aux anti-infectieux récemment adopté par l'Assemblée Mondiale de la Santé [32-34], pourront seuls autoriser des comparaisons valides entre pays.

Résultats ultimes de nos calculs, les estimations de mortalité fournies ici sont celles qui sont le plus influencées par le choix des paramètres, en particulier les proportions de mortalité attribuables et notamment celles concernant les bactériémies. Il est donc important de détailler ici le rationnel qui a conduit à leur sélection afin de bien en comprendre la portée et les limites.

Pour les bactériémies à SARM, la proportion de mortalité attribuable de 9,8% retenue est issue d'une publication se basant sur une méta-analyse de 31 articles publiés entre 1980 et 2000 [17]. C'est également le chiffre qui a été retenu pour le rapport ECDC [1]. Une étude anglaise effectuée auprès de 382 patients avec une bactériémie nosocomiale à SARM rapportait une proportion de mortalité attribuable proche (11,5% [35]). D'autres publications rapportent néanmoins un chiffre supérieur. Une étude [36] réalisée à partir des données 2007 du réseau EARS-Net et de données d'études cliniques préalables retrouvait une proportion de 19,9% de décès en excès pour des bactériémies à SARM, mais il s'agissait de mortalité toute cause et non de mortalité attribuable à l'infection à SARM. La méthodologie utilisée était très différente de celle de l'étude Burden BMR car elle s'appuyait sur une équation associant prévalence et odds ratios. Une étude belge [37] a rapporté une proportion de 23,4%, mais il s'agissait uniquement de patients de réanimation. Une étude monocentrique américaine réalisée sur 193 patients [38] rapportait 26% de mortalité attribuable aux bactériémies à SARM. Enfin, une étude espagnole [39] retrouvait une proportion de mortalité à 22% mais elle concernait majoritairement des bactériémies acquises à l'hôpital pour les patients de réanimation. Notre choix a donc été de conserver le chiffre de 9,8% puisque résultant d'une méta-analyse. Pour comparaison, un rapport de l'OMS publié en 2014 [40] rapportait une mortalité attribuable aux infections à SARM tout site infectieux confondu de 26,3%. Ce chiffre était issu d'une méta-analyse de 46 études, avec un niveau de qualité de la méta-analyse estimé très bas par l'OMS.

Concernant les bactériémies à *E. coli* C3GR, la proportion de mortalité attribuable de 18% retenue est issue d'une publication israélienne [19] rapportant le nombre de décès chez 205 patients avec une bactériémie à entérobactéries résistantes aux C3G, quelle que soit l'espèce. Il s'agit dans cette étude de mortalité attribuable à l'infection à BMR, les décès pris en compte sont ceux pour lesquels aucune autre cause n'a pu être identifiée. C'est également le chiffre que nous avons retenu pour la mortalité attribuable des bactériémies à *K. pneumoniae* C3G R. Une étude hollandaise réalisée à partir des données 2007 du réseau EARS-Net rapportait un chiffre proche du notre (17,8% [36]), alors que celui utilisé pour le rapport ECDC était plus élevé (30%) et issu d'une étude cas/témoins réalisée dans un hôpital israélien (99 cas, 99 témoins) chez des patients avec une bactériémie à entérobactérie BLSE [41]. Une étude cas/témoins taiwanaise (30 cas/30 témoins) rapportait un chiffre intermédiaire de 23,3% de mortalité attribuable aux bactériémies à *E. coli* mais

les infections prises en compte sont uniquement des infections à *E. coli* CMY-2 [42]. Enfin, l'étude française BacterCom (C. Brun-Buisson, données non publiées) a retrouvé une proportion de mortalité toute cause de 8,5% mais les bactériémies prises en compte étaient uniquement des bactériémies communautaires ce qui pourrait expliquer cette proportion plus faible. Pour comparaison, le rapport de l'OMS de 2014 [40] rapportait une mortalité attribuable aux infections à *E. coli* C3G R tout site infectieux confondu de 23,6%. Ce chiffre était issu d'une méta-analyse de 5 études, avec un niveau de qualité estimé très bas par l'OMS.

Concernant les bactériémies à *K. pneumoniae* C3GR, la proportion de mortalité attribuable de 18% retenue est issue de la même publication utilisée pour *E.coli* C3GR [19] et concerne les bactériémies à entérobactéries résistantes aux C3G, quelle que soit l'espèce. D'autres publications rapportent une proportion proche. Une publication espagnole [43] rapporte ainsi une proportion de mortalité attribuable de 16% issue d'un suivi prospectif d'une cohorte de 49 patients avec une bactériémie nosocomiale à *K. pneumoniae* BLSE. Une étude hongroise [44] s'appuyant sur les données du système national de surveillance des infections nosocomiales rapporte également une proportion de mortalité attribuable de 18% chez des patients avec une bactériémie nosocomiale à *K. pneumoniae* BLSE. Pour comparaison, le rapport de l'OMS de 2014 [40] rapporte une mortalité attribuable aux infections à *K. pneumoniae* C3G R tout site infectieux confondu de 20,0%. Ce chiffre est issu d'une méta-analyse de 4 études, avec un niveau de qualité estimé très bas par l'OMS.

Concernant les bactériémies à *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes, la proportion de mortalité attribuable de 33% retenue pour l'étude Burden BMR est issue d'une publication espagnole [22], étude rétrospective chez 33 patients avec une bactériémie à *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes. La référence utilisée dans le rapport ECDC [45] rapporte une proportion plus basse (17,7%), mais concernant des infections à *P. aeruginosa* résistant à au moins un antibiotique parmi pipéracilline, ceftazidime, ciprofloxacine ou imipénème et non pas uniquement à l'imipénème. Par ailleurs, l'évènement pris en compte est la surmortalité par rapport aux patients avec une infection à *P. aeruginosa* sensible, ce qui explique la proportion plus basse que celle retenue dans notre étude. Une publication espagnole de 2002 [46] rapporte un chiffre de 23,6% pour la mortalité attribuable des bactériémies à *P. aeruginosa* quelle que soit la sensibilité aux antibiotiques chez 123 patients, mais cette proportion plus faible peut s'expliquer par le fait que les décès pour lesquels une autre cause était présente en plus de la bactériémie n'étaient pas pris en compte, même si celle-ci avait contribué au décès du patient. Enfin, une publication coréenne [47] retrouve un chiffre plus élevé (35,9 %) de mortalité attribuable à des bactériémies à *P. aeruginosa* quelle que soit la sensibilité aux antibiotiques, mais parmi les 39 patients suivis, une majorité présentait des tumeurs ou des pathologies hémato-logiques malignes.

L'étude Burden BMR s'est intéressée à la mortalité attribuable aux infections à BMR. La même estimation pourrait être réalisée pour la mortalité attribuable aux infections à bactérie sensible, afin de les comparer et d'estimer la surmortalité liée à la résistance. Cette surmortalité a déjà été rapportée dans plusieurs publications. Ainsi une étude réalisée sur deux cohortes appariées de patients [48] a mis en évidence que la mortalité à 30 jours associée aux bactériémies à *E.coli* C3GR était 2,5 fois supérieure (intervalle de confiance : 0,9-6,8) à celle associée aux bactériémies à souches sensibles. De même, il a été montré un risque augmenté de mortalité à 30 jours attribuable aux bactériémies à SARM par rapport aux bactériémies à SASM, avec un OR ajusté de 1,8 (intervalle de confiance : 1,04-3,2) [49]. Une méta-analyse de 16 études [50] a également mis en évidence une augmentation significative de mortalité associée aux bactériémies à entérobactéries productrices de BLSE de presque 2 fois supérieure par rapport aux bactériémies à entérobactérie sensible (RR poolé : 1,85 ; intervalle de confiance 1,39-2,47).

Les résultats de ces deux études n'ont pas été utilisés ici pour estimer la mortalité attribuable à la seule

résistance et l'étude Burden BMR a privilégié comme indicateur la mortalité attribuable aux infections à BMR. En effet, plusieurs études suggèrent que les infections à BMR ne remplacent pas les infections à bactéries sensibles mais s'ajoutent à celles-ci, augmentant ainsi le poids total des infections à un germe donné. Cet effet Boyce, du nom de l'auteur de la première étude, a d'abord été décrit pour les SARM [51], et plus récemment pour les *E. coli* C3GR [52], deux bactéries représentant à elles seules deux tiers des cas et plus d'un tiers des décès estimés par l'étude Burden BMR. Une part importante de ces décès, voire la majorité si l'effet Boyce s'applique aussi aux autres BMR, est donc à considérer comme en excès par rapport à ceux consécutif à des infections à bactéries sensibles.

Faute de temps dans le cadre du calendrier imparti pour nos travaux, l'étude Burden BMR n'inclut pas une estimation des coûts financiers liés à la résistance aux antibiotiques. Ces travaux restent à conduire car l'incidence et la mortalité des infections à BMR ne sont pas les seuls indicateurs disponibles en la matière. Ainsi, une revue de la littérature récente réalisée par deux économistes de la santé anglais et consacrée au coût financier des infections à BMR [53] a estimé entre 5 et 55 000 dollars le coût de chaque infection à BMR aux Etats-Unis, ce coût variant selon les études en fonction de l'infection et du type de résistance. Par ailleurs, ce même article soulignait que tous les travaux publiés sous-estiment le véritable coût de l'antibiorésistance. Au-delà des coûts directs liés à la prise en charge hospitalière et extrahospitalière des patients, doivent aussi être pris en compte des coûts indirects, sociétaux, liés à la perte de productivité (arrêt maladie, décès). Ces coûts directs et indirects étaient estimés par l'ECDC à plus d'1,5 milliards euros par an en Europe dans son rapport de 2009 [1]. La revue de littérature précédemment citée [44] soulignait aussi le fait que les économistes de la santé avaient été à ce jour « incapables de démontrer que la résistance aux antibiotiques coûte suffisamment pour être une priorité de santé publique ». En effet, le vrai coût de la résistance aux antibiotiques doit aussi s'analyser dans la perspective d'une monde, et d'une médecine moderne, sans antibiotiques, qui impacterait alors fortement le succès de certaines procédures complexes aujourd'hui très fréquentes (chirurgie et prévention du risque d'infection post-opératoire, transplantations d'organes, traitement des cancers, etc.). Le coût lié à l'impossibilité éventuelle de recourir dans le futur à ces procédures complexes reste à évaluer.

5. Conclusion

Les résultats de l'étude Burden BMR confirment que la multirésistance aux antibiotiques est un problème de santé publique majeur en France. Ils permettront de communiquer à l'aide d'indicateurs simples (nombre annuel d'infections et de décès) pouvant parler au plus grand nombre, ce qui constitue un enjeu important pour mobiliser tous les acteurs concernés par sa prévention (grand public, patients, professionnels de santé, industrie pharmaceutique, médias, décideurs, ...).

Ces résultats sont d'autant plus importants qu'ils sous-estiment le poids réel de la résistance aux antibiotiques dans notre pays. En effet, si l'étude porte sur un panel de BMR et de sites infectieux parmi les plus fréquents, elle n'inclue pas toutes les bactéries résistantes aux antibiotiques ni toutes les infections. Par ailleurs, elle n'a pris en compte que les infections à BMR diagnostiquées à l'hôpital, excluant celles diagnostiquées en médecine de ville sans recours à l'hôpital. Enfin, les données du réseau EARS-Net n'ont été extrapolées qu'aux CH et CHU et non à l'ensemble des établissements de santé.

Le poids de la résistance aux antibiotiques en termes de morbidité et de mortalité attribuable aux infections à BMR est particulièrement conséquent pour les SARM et les entérobactéries résistantes aux C3G. La surveillance de la résistance chez ces bactéries reste donc prioritaire. Le nombre d'infections à bactéries

hautement résistantes émergentes reste quant à lui limité, reflet probable des mesures mises en place pour en prévenir la transmission croisée [54].

Des études complémentaires pourraient être proposées à l'avenir en France, sur la base des méthodes développées pour l'étude Burden BMR, afin d'évaluer quel serait le poids de la résistance aux antibiotiques en France selon plusieurs scénarios concernant l'évolution de l'incidence des BMR mesurée via le réseau EARS-Net. Ces travaux permettraient par exemple d'estimer le poids de la résistance dans 5 ou 10 ans si, en l'absence de mise en place d'actions correctives, l'incidence des BMR continuait à augmenter. Les coûts économiques (coût de la prise en charge médicale, coût des mesures de maîtrise de la diffusion des BMR à l'hôpital, coût sociétal) des infections à BMR restent enfin à évaluer.

Les estimations produites par l'étude Burden BMR justifient de renforcer la mobilisation autour de cette problématique de façon durable. C'est à ce titre qu'elles sont versées aux travaux de la Task Force Antibiotiques mises en place par la Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Ces éléments pourront alimenter les travaux des autres groupes de travail de cette Task Force, notamment ceux consacrés au bon usage des antibiotiques et à la communication, tant auprès des professionnels de santé que du grand public.

Références

- [1] ECDC/EMA. Technical report - The bacterial challenge : time to react . 2009. Disponible à partir de l'URL : http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
- [2] CDC. Antibiotic resistance threats in the United State, 2013. 2013. Disponible à partir de l'URL : <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>
- [3] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):268-81.
- [4] ECDC. Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net); http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx. 2015.
- [5] InVS. Infections invasives d'origine bactérienne - Réseau EPIBAC; <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Methodes-de-la-surveillance>. 2015.
- [6] DRESS. Données administratives et statistiques sur les établissements de santé; http://www.drees.sante.gouv.fr/la-sae_1962.html. 2015.
- [7] Thiolet JM, Vaux S, Lamy M, Gauthier A, Barret AS, Leon L, *et al.* Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012; <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-France-mai-juin-2012>. 2013.
- [8] Gavalda L, Masuet C, Beltran J, Garcia M, Garcia D, Sirvent JM, *et al.* Comparative cost of selective screening to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), compared with the attributable costs of MRSA infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(11):1264-6.
- [9] Kallen AJ, Mu Y, Bulens S, Reingold A, Petit S, Gershman K, *et al.* Health care-associated invasive MRSA infections, 2005-2008. *JAMA* 2010;304(6):641-8.
- [10] Kanerva M, Ollgren J, Hakanen AJ, Lyytikäinen O. Estimating the burden of healthcare-associated infections caused by selected multidrug-resistant bacteria Finland, 2010. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;1(1):33.
- [11] Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, Samore M. Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med* 2002;162(19):2223-8.
- [12] The Brooklyn Antibiotic Resistance Task Force. The cost of antibiotic resistance: effect of resistance among *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* on length of hospital stay. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(2):106-8.
- [13] Jain R, Walk ST, Aronoff DM, Young VB, Newton DW, Chenoweth CE, *et al.* Emergence of Carbapenemase-producing *Klebsiella Pneumoniae* of Sequence type 258 in Michigan, USA. *Infect Dis Rep* 2013;5(1):e5.

- [14] Perez F, Endimiani A, Ray AJ, Decker BK, Wallace CJ, Hujer KM, *et al.* Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* across a hospital system: impact of post-acute care facilities on dissemination. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(8):1807-18.
- [15] Livemore DM, Hill RL, Thomson H, Charlett A, Turton JF, Pike R, *et al.* Antimicrobial treatment and clinical outcome for infections with carbapenem- and multiply-resistant *Acinetobacter baumannii* around London. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(1):19-24.
- [16] Martone WJ, Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, Haley RW. Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. In: Benett JV and Brachman PS (dir.). *Hospitals Infections*. 4th éd. Philadelphia, PA, USA: Lippincott-Raven; 1998. p. 461-76.
- [17] Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):53-9.
- [18] Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, Samore M. Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med* 2002;162(19):2223-8.
- [19] Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, *et al.* National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(12):5099-104.
- [20] Ena J, Arjona F, Martinez-Peinado C, Lopez-Perezagua MM, Amador C. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Urology* 2006;68(6):1169-74.
- [21] Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, *et al.* Bloodstream infections caused by metallo-beta-lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(12):1250-6.
- [22] Suarez C, Pena C, Gavalda L, Tubau F, Manzur A, Dominguez MA, *et al.* Influence of carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Int J Infect Dis* 2010;14 Suppl 3:e73-e78.
- [23] Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, Finkelstein R. Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(3):293-8.
- [24] Bonnal C, Mourvillier B, Bronchard R, de PD, Armand-Lefevre L, L'heriteau F, *et al.* Prospective assessment of hospital-acquired bloodstream infections: how many may be preventable? *Qual Saf Health Care* 2010;19(5):e30.
- [25] Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, *et al.* The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;121(2):182-205.
- [26] Institut de veille sanitaire. Incidence de l'infection par le VIH; <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Incidence-de-l-infection-par-le-VIH>. 2015.
- [27] Ait Belghiti F, Antoine D. L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013. *BEH* 2015;n°9-10 Disponible à partir de l'URL : http://www.invs.sante.fr/beh/2015/9-10/2015_9-10_3.html
- [28] Arnaud I, Jarlier V, groupe de travail BMR-Raisin. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France - Réseau BMR-Raisin, résultats 2013. en cours de publication. 2015.

- [29] Arnaud I, Jarlier V, groupe de travail BMR-Raisin. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France - Réseau BMR-Raisin, résultats 2013. en cours de publication. 2015.
- [30] ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe - annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (Ears-Net). 2014. Disponible à partir de l'URL : http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1205
- [31] Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, Foster SD, Abbasi F, *et al.* Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009;49(8):1175-84.
- [32] WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015. Disponible à partir de l'URL : http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_ACONF1Rev1-en.pdf
- [33] WHO. Draft global action plan on antimicrobial resistance. 2015. Disponible à partir de l'URL : http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20-en.pdf
- [34] WHO. Draft global action plan on antimicrobial resistance, corrigendum. 2015. Disponible à partir de l'URL : http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20Corr1-en.pdf
- [35] Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003;37(11):1453-60.
- [36] de Kraker ME, Davey PG, Grundmann H. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med* 2011;8(10):e1001104.
- [37] Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 2002;162(19):2229-35.
- [38] Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghmann MC. Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(3):273-9.
- [39] Soriano A, Martinez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martinez A, *et al.* Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30(2):368-73.
- [40] World Health Organization. Antimicrobial resistance : global report on surveillance. 2014. Disponible à partir de l'URL : <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en>
- [41] Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended- spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(4):1257-62.
- [42] Yan JJ, Ko WC, Wu JJ, Tsai SH, Chuang CL. Epidemiological investigation of bloodstream infections by extended spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* in a Taiwanese teaching hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42(7):3329-32.
- [43] Pena C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Linares J, *et al.* An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infect* 2001;47(1):53-9.
- [44] Szilagyi E, Fuzi M, Borocz K, Kurcz A, Toth A, Nagy K. Risk factors and outcomes for bloodstream infections with extended-spectrum beta -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* ; Findings of the nosocomial surveillance system in Hungary. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2009;56(3):251-62.

- [45] Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* 1999;159(10):1127-32.
- [46] Aliaga L, Mediavilla JD, Cobo F. A clinical index predicting mortality with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *J Med Microbiol* 2002;51(7):615-9.
- [47] Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, *et al*. Clinical features and outcome of patients with community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(5):415-8.
- [48] de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, *et al*. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(2):398-407.
- [49] de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, *et al*. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(4):1598-605.
- [50] Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(5):913-20.
- [51] Boyce JM, White RL, Spruill EY. Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the incidence of nosocomial staphylococcal infections. *J Infect Dis* 1983;148(4):763.
- [52] de Kraker ME, Jarlier V, Monen JC, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(9):860-8.
- [53] Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ* 2013;346:f1493.
- [54] Haut conseil de la santé publique. Recommandations pour la prévention des la transmission croisée des "Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes" (BHRé). 2013. Disponible à partir de l'URL : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372>

Annexe 2 : Estimation du coût de la surconsommation d'antibiotiques en France, ANSM, juin 2015

ANNEXE

ESTIMATION DU COÛT DE LA SURCONSUMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN France, ANSM

Remarques préliminaires :

Dans le cadre de la Task Force, le Groupe 1 a été spécifiquement chargé d'étudier le « coût de la résistance et de la surconsommation antibiotique ». En raison du travail qu'elle effectue depuis de nombreuses années sur les consommations d'antibiotiques en France, l'ANSM a pris en charge le second volet de ce programme et réalisé une étude visant à évaluer le coût de la surconsommation d'antibiotiques. Le « coût de la surconsommation » doit être ici entendu dans un sens restrictif : ce travail n'a pas pour ambition de chiffrer l'ensemble des coûts directs et indirects que l'on peut imputer à une consommation trop élevée d'antibiotiques, mais seulement d'estimer les dépenses de médicaments engendrées par une consommation trop élevée.

1. MATERIEL ET METHODES

L'objectif de cette étude est d'estimer, en termes monétaires, le coût direct de la surconsommation d'antibiotiques en France. Pour y parvenir, il convient de répondre préalablement à deux questions : 1° quelle norme de consommation permet d'établir qu'il y a une surconsommation en France ? 2° A l'aide de quelle unité doit-on mesurer la consommation d'antibiotiques ?

1.1 Choix des indicateurs et des normes

En tout premier lieu, la surconsommation ne peut se définir que par rapport à un niveau de consommation jugé « normal » qui serve de référence. Or ce niveau de consommation n'est pas connu, faute de pouvoir réunir et traiter toutes les données qui permettraient de calculer quelle devrait être, chaque année, la consommation optimale - ou « juste utilisation » - d'antibiotiques en France. Ce niveau demeurant inconnu, la surconsommation française ne peut être appréhendée que par défaut, c'est à dire en utilisant une référence extérieure qui tienne lieu de norme. A cet égard, la consommation d'antibiotiques en Europe constitue sans doute la meilleure référence disponible puisqu'elle permet de comparer la consommation française à celle de pays voisins qui disposent de systèmes de santé comparables au nôtre. Il s'agit, de surcroît, de la référence qui a été retenue par le Plan d'Alerte sur les Antibiotiques. En effet, l'objectif d'une baisse de la consommation d'antibiotiques de 25% d'ici fin 2016, retenu par ce Plan, vise à rapprocher la consommation française de la consommation européenne moyenne.

• **La norme retenue pour cette étude est donc la consommation moyenne d'antibiotiques en Europe**, telle qu'elle ressort du recueil effectué par le réseau européen ESAC-NET. Deux autres simulations, également présentées dans cette étude, ont toutefois été effectuées sans prendre en compte la totalité des pays européens participant au réseau ESAC-NET.

En ce qui concerne la mesure de la consommation, plusieurs unités peuvent être utilisées. Le choix de l'une plutôt que de l'autre dépend, sur un plan pratique, des objectifs poursuivis. Il n'en demeure pas moins qu'un consensus s'est progressivement dégagé en faveur de l'utilisation du nombre de **Doses Définies Journalières (DDJ)**, lorsqu'il s'agit de produire des données de consommation chez l'homme directement comparables d'un pays à l'autre. Cette unité, définie par l'OMS, consiste à attribuer à chaque substance active une posologie standard pour un adulte. Chaque boîte de médicament peut ensuite être convertie en nombre de DDJ, en fonction de son dosage en substance active et de la taille de son conditionnement.

• L'unité de mesure retenue est le nombre de Doses Définies Journalières (DDJ) consommées, rapportées à 1000 habitants et par jour. Cette unité est celle qui est utilisée pour les travaux d'ESAC-NET. Elle est également utilisée en France pour le suivi de la consommation d'antibiotiques effectué par l'ANSM et par le réseau ATB-RAISN pour le suivi spécifique des consommations dans les hôpitaux.

1.2 Données quantitatives

Les données quantitatives se rapportant à la consommation d'antibiotiques en France sont celles qui sont transmises chaque année par l'ANSM à l'ECDC, dans le cadre du réseau européen de surveillance des consommations ESAC-NET. Les données utilisées pour **le présent travail portent sur l'année 2013** et ont été élaborées à partir des déclarations de ventes obligatoires effectuées par les exploitants de spécialités pharmaceutiques. Les données européennes utilisées pour les comparaisons proviennent de la base européenne TESSY. Elles sont, à ce jour, en accès restreint (les données 2013 n'ont pas encore été publiées). Les données françaises recueillies et traitées sont disponibles pour chaque substance active (ATC5) mais, au niveau européen, elles font l'objet d'une agrégation. En conséquence, seul le niveau 3 de la classification ATC (par exemple, bêta-lactamines, fluoroquinolones, macrolides, etc...) a été utilisé pour cette estimation du coût

induit par la surconsommation. Il est par ailleurs précisé que seules les substances actives classées parmi les antibiotiques à usage systémique (J01) ont été prises en compte. Ce sont de très loin les plus utilisées.

1.3 Données en valeur

Les données en valeur, c'est-à-dire en chiffre d'affaires, ont fait l'objet d'un traitement particulier. En effet, les montants déclarés par les industriels sont exprimés en prix fabricant hors taxes, c'est-à-dire en fonction du prix auquel les spécialités sont vendues aux grossistes ou aux officines. Or pour estimer le coût global de la surconsommation d'antibiotiques, c'est bien entendu le prix public qui doit être utilisé. Les prix publics 2015 disponibles dans la Base de données publique des médicaments ont donc été utilisés et majorés de l'honoraire de dispensation 0,82 €. Les quantités vendues de chaque spécialité antibiotique ont ensuite été valorisées par ces prix de manière à reconstituer le chiffre d'affaires en prix public pour l'ensemble des antibiotiques consommés dans le secteur ambulatoire. Le chiffre d'affaires de chaque grande classe d'antibiotiques (ATC3) a ainsi pu être reconstitué, et la division de ce chiffre d'affaires par le nombre de DDJ consommées donne le prix moyen public d'une DDJ par classe ATC3. **C'est ce prix moyen d'une DDJ par classe ATC3 qui a servi de référence pour toutes les estimations effectuées. Le chiffre d'affaires exprimé en prix public, résultant de la vente d'antibiotiques à usage systémique dans les officines, s'élevait en 2013 à 993 millions d'euros.**

1.4 Champ de l'étude

Il convient de préciser que deux facteurs ont conduit à limiter cette étude au seul secteur ambulatoire. En premier lieu, le recueil européen des données de consommation est beaucoup moins exhaustif pour le secteur hospitalier que pour le secteur ambulatoire. Ainsi quelques pays très importants, comme le Royaume-Uni et l'Allemagne, n'ont pas transmis au réseau ESAC-NET, leurs données de consommation hospitalière au cours de ces dernières années. La pertinence des comparaisons européennes en est donc affectée. De surcroît, les données disponibles font apparaître que la consommation d'antibiotiques dans les hôpitaux français est proche de la moyenne européenne, du moins en 2013. L'évaluation du coût de la surconsommation aboutirait sans doute à un montant qui n'excéderait pas quelques millions d'euros, et peut-être moins.

Les calculs ont consisté à comparer la consommation en DDJ/1000H/J en France par classe ATC3 à la consommation européenne, puis à valoriser l'écart de consommation constaté sur la base du prix d'une DDJ. Trois simulations ont été faites selon la norme utilisée pour définir la consommation moyenne européenne servant de référence. La première englobe tous les pays européens participant au réseau ESAC, la seconde porte sur les douze pays les plus riches, et la troisième se limite aux trois pays jugés « les plus vertueux », c'est-à-dire ceux qui consomment le moins.

2. RESULTATS

Les trois scénarios retenus conduisent à des estimations très différentes du coût de la surconsommation, **qui varient de 71 à 442 millions d'euros**. Cet écart important s'explique par deux facteurs :

- Les consommations européennes prises comme référence se situent à des niveaux différents, selon que l'on retienne la consommation européenne dans son ensemble, la consommation des douze pays jugés les plus développés ou bien les trois pays les plus vertueux parmi ce sous-ensemble de douze pays. Ces niveaux de consommation différents conduisent, bien entendu, à des chiffrages plus ou moins élevés du coût de la surconsommation d'antibiotiques en France.
- La structure de la consommation par classe ATC3 joue également un rôle important. En effet, le prix d'une DDJ varie fortement d'une classe à l'autre. Le rapport entre la moins onéreuse (J01A : tétracycline) et la plus onéreuse (J01X : autres antibactériens) est de 1 à 14. Le fait que la consommation française soit particulièrement élevée dans une classe dont le prix moyen est faible (les Bêta-lactamines, pénicillines) contribue à modérer le coût global de la surconsommation française. A contrario, la France se caractérise par une moindre consommation (par rapport à la moyenne européenne) des « autres antibactériens » (J01X) dont le prix – comme il vient de l'être indiqué – est le plus élevé parmi tous les antibiotiques. Cette situation a pour conséquence d'atténuer le coût de la surconsommation puisqu'elle représente de facto une source d'économies.

2.1 Premier scénario

Le coût de la surconsommation en France en prenant pour référence la consommation européenne dans son ensemble

En 2013, la consommation d'antibiotiques en France s'est élevée à 30,1 DDJ/1000H/J, alors que la consommation moyenne dans les 28 pays ayant transmis des données s'élevait à 22,5 DDJ/1000H/J. L'écart de consommation entre la France et l'Europe varie cependant dans des proportions importantes selon la classe considérée :

Tableau 1 : Consommation d'antibiotiques en nombre de DDJ/1000H/J en Europe et en France

ATC 3	Consommation moyenne 2013	
	Europe	France
J01A - Tétracyclines	2,32	3,35
J01C - Bêtalactamines, pénicillines	11,45	18,40
J01D - Autres bêtalactamines	2,18	2,25
J01E - Sulfamides et triméthoprime	0,59	0,27
J01F - Macrolides, lincosamides et spectogramines	3,28	3,50
J01M - Quinolones antibactériennes	1,78	1,84
J01X - Autres antibactériens	0,94	0,46
Total:	22,54	30,07

Tableau 2 : Prix moyen public d'une DDJ en France en 2013

ATC 3	€
J01A	0,35
J01C	0,60
J01D	3,64
J01E	0,62
J01F	3,05
J01M	2,21
J01X	4,99
J01 dans son ensemble	1,37

La valorisation des écarts constatés entre la consommation française et la consommation européenne, sur la base des prix moyens publics indiqués dans le tableau 2, aboutit à évaluer le coût de la surconsommation à **71 millions d'euros**.

2.2 Deuxième scénario

Le coût de la surconsommation en France en prenant pour référence la consommation européenne dans les douze pays les plus développés

Dans ce second scénario, la consommation européenne de référence ne s'établit plus à **22,5 DDJ/1000H/J** mais à **20,9 DDJ/1000H/J**. Le fait de ne conserver que les douze pays les plus riches conduit à une baisse significative de la consommation moyenne. De surcroît, les comparaisons par classe ATC3 montrent que les douze pays retenus beaucoup moins de bêta-lactamines, pénicillines et de quinolones que les pays européens pris dans leur ensemble. Dans les autres classes, l'écart est moins important.

Tableau 3 : Consommation d'antibiotiques en nombre de DDJ/1000H/J dans les douze pays européens dont le PIB est le plus élevé et en France

ATC 3	Consommation moyenne 2013	
	12 pays de référence	France
J01A - Tétracyclines	3,18	3,35
J01C - Bêtalactamines, pénicillines	10,22	18,40
J01D - Autres bêtalactamines	1,76	2,25
J01E - Sulfamides et triméthoprim	0,69	0,27
J01F - Macrolides, lincosamides et spectogramines	2,97	3,50
J01M - Quinolones antibactériennes	1,22	1,84
J01X - Autres antibactériens	0,87	0,46
Total:	20,90	30,07

La valorisation des écarts constatés entre la consommation française et la consommation européenne, sur la base des prix moyens publics indiqués dans le tableau 2, aboutit à évaluer le coût de la surconsommation à 178 millions d'euros.

2.3 Troisième scénario

Le coût de la surconsommation en France en prenant pour référence la consommation européenne dans les trois pays les plus « vertueux »

Dans ce troisième scénario, il convient de relever que la France n'est plus englobée dans les pays européens de référence, alors que dans les deux premiers scénarios elle était prise en compte dans la moyenne européenne. Les trois pays européens dont la consommation était en 2013 la plus modérée sont la Norvège, les Pays-Bas et la Suède. Elle s'élevait en moyenne à 12,4 DDJ/1000H/J.

Tableau 4 : Consommation d'antibiotiques en nombre de DDJ/1000H/J dans les trois pays européens dont la consommation est la plus faible et en France

ATC 3	Consommation moyenne 2013	
	3 pays de référence	France
J01A - Tétracyclines	2,64	3,35
J01C - Bêtalactamines, pénicillines	5,44	18,40
J01D - Autres bêtalactamines	0,09	2,25
J01E - Sulfamides et triméthoprim	0,49	0,27
J01F - Macrolides, lincosamides et spectogramines	1,21	3,50
J01M - Quinolones antibactériennes	0,71	1,84
J01X - Autres antibactériens	1,81	0,46
Total:	12,39	30,07

La valorisation des écarts constatés entre la consommation française et la consommation européenne, sur la base des prix moyens publics indiqués dans le tableau 2, aboutit à évaluer le coût de la surconsommation à 442 millions d'euros. Malgré une consommation importante d'« autres antibactériens » (J01X), le coût estimé de la surconsommation est beaucoup plus élevé que dans les deux premiers scénarios parce que, en contrepartie, la

consommation des bêta-lactamines, pénicillines est plus de trois fois inférieure à celle de la France et, d'autre part, celle des céphalosporines (classées en J01D) est extrêmement faible.

3. DISCUSSION

Le choix des pays de référence a donc un impact très important sur le montant estimé de la surconsommation d'antibiotiques à usage systémique. Compte tenu du niveau actuel de la consommation en France, l'objectif associé au scénario 3, c'est-à-dire rapprocher la France des pays européens dont la consommation est la plus faible, s'inscrit nécessairement dans une perspective de long terme.

De surcroît, ce scénario conduit à s'interroger sur ce niveau optimal de la consommation d'antibiotiques qui a été présenté en introduction de cette note. Si le niveau de la consommation d'antibiotiques en France - comme dans certains autres pays européens - peut être jugé très préoccupant en raison du développement des résistances qui y est associé, n'y a-t-il pas, a contrario, des pays où cette consommation serait trop faible parce qu'elle aboutirait à ne pas prendre en charge certaines infections ? A cet égard, il convient sans doute d'adopter une attitude pragmatique et convenir qu'il n'existe pas un niveau de consommation optimal qui pourrait s'appliquer indifféremment à tous les pays européens, et qui constituerait donc un objectif unique, mais des niveaux de consommation optimaux qui dépendent notamment de l'état de santé de chaque population, de la prévalence des maladies infectieuses mais aussi de sa structure démographique.

Quoi qu'il en soit, les quelques résultats présentés dans cette étude mettent en lumière que la consommation élevée d'antibiotiques en France engendre un coût direct pour la collectivité. Ce coût ne peut être ignoré, même s'il ne représente qu'une fraction relativement faible des dépenses annuelles de médicaments. Les Comptes Nationaux de la Santé 2013 indiquent que cette dépense (hors médicaments rétrocédés et médicaments non remboursables) s'est élevée à 28 milliards d'euros et, si l'on prend comme référence les seuls médicaments effectivement remboursés aux patients, ce montant est estimé pour l'année 2013 à environ 25 milliards. Les résultats des scénarios 2 et 3 montrent que les économies potentielles résultant d'une juste utilisation des antibiotiques représenteraient entre 0,7% et 1,7% du montant des dépenses de médicaments remboursés par les régimes d'assurance maladie. Même si cette fraction paraît modeste, les montants concernés sont loin d'être négligeables et pourraient être alloués, par exemple, à des actions de santé publique.

Liste des douze pays retenus dans le scénario 24 :

Allemagne
Autriche
Belgique
Danemark
Finlande
France
Irlande
Luxembourg
Norvège
Pays-Bas
Royaume-Uni
Suède

⁴ Source : EUROSTAT. L'indicateur retenu est le produit intérieur brut par habitant exprimé en Standard de pouvoir d'achat.

Annexe 3 : Centres Régionaux de Conseil en Antibiothérapie (CRCA)

Présentation :

Un Centre de Conseil en Antibiothérapie est une structure d'appui à vocation régionale et interrégionale qui peut proposer son appui à l'ensemble des acteurs chargés de la mise en œuvre du plan d'alerte sur les antibiotiques en région, particulièrement en ce qui concerne le suivi des consommations et des résistances bactériennes en ville et en établissements de santé. Le CRCA contribue à la lutte contre l'antibiorésistance, par des actions de sensibilisation et d'information pouvant être organisées en partenariat avec les autres structures existantes au niveau régional (professionnels de santé, réseau de l'Assurance maladie, Omédit, CClin, Arlin, Cire, structures d'appui, autres réseaux). Il met également à la disposition des professionnels de santé des outils de suivi et de bon usage des antibiotiques.

Il existe actuellement deux CRCA, mis en place de façon expérimentale en 2002 :

- **MedQual** : décline l'intégralité du Plan antibiotiques en établissements de santé, en établissements médico-sociaux et en ville, pour une région de 3,66 millions d'habitants.
- **Antibiolor** : décline l'intégralité du Plan antibiotiques en établissements de santé, en établissements médico-sociaux et en ville, pour une région de 2,35 millions d'habitants.

Une structure alternative est présente en Franche-Comté. Il s'agit de Primair, et couvre une région de 1,17 million d'habitants.

Méthode :

L'organisation des différentes structures existantes est variable, en raison d'un manque de soutien financier :

- MedQual : 2 Equivalents Temps Plein (ETP) (pharmacien et chargé de mission), pas de secrétariat et recours à un Data Miner
- Antibiolor : 1 ETP (médecin coordinateur) et 0,5 ETP (mi-temps secrétaire)
- Primair : 0,8 ETP (infectiologue)

Les missions du CRCA sont reprises dans le tableau suivant :

Missions	Mutualisation des actions au niveau national	Temps dédié à la mission (ETP) au sein d'une région de 2-3 millions d'habitants
Rédaction, actualisation et diffusion de recommandations	Oui	0,1
Rédaction et diffusion de documents d'information à destination des prescripteurs (newsletters, ...)	Oui (+ section régionale)	0,1
Animation/coordination des actions du réseau régional de référents Réunions régulières des membres du réseau	Non	0,5
Animation Observatoire Antibiotiques Omédit	Oui	0,1
Sessions de formation des prescripteurs et des référents	Oui	0,5
Evaluation des pratiques professionnelles des prescripteurs	Oui	0,1
Surveillance consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes + analyse des résultats et mise au point d'actions en établissements de santé et en ville	Oui	0,5
Rédaction rapports d'activité régionale puis synthèse nationale	Oui	0,01
Visites sur site	Non	0,5

Présentation des actions aux autorités régionales de santé	Non	0,01
Gestion du site internet	Oui	0,2
TOTAL	0,5 ETP / Région environ (mutualisé au niveau national)	2,72 ETP

Le groupe de travail propose l'organisation suivante, pour la création d'un CRCA par région, dans le cadre de la réforme territoriale visant à instaurer 13 régions en France métropolitaine :

- 0,5 ETP secrétariat par région
- 0,5 ETP data miner par région
- ETP médecin ou pharmacien / seuil de population :
 - 1 ETP : région < 2 millions d'habitants
 - 2 ETP : région entre 2 et 5 millions d'habitants
 - 3 ETP : région entre 5 et 10 millions d'habitants
 - 4 ETP : région >10 millions d'habitants

Au total, la mise en place d'un CRCA par région représente un budget annuel d'environ 5 millions d'euros pour remplir toutes ses missions. Par ailleurs, il est nécessaire d'intégrer à ce budget le financement de structures similaires pour les Départements et Régions d'Outre-mer - Collectivités d'Outre-mer, en fonction des ressources et des besoins locaux.

Annexe 4 : Référent en infectiologie et équipes multidisciplinaires opérationnelles en antibiothérapie

Présentation :

Dans le cadre des travaux du groupe « bon usage des antibiotiques », il a été recommandé de mettre en place un financement dédié et pérenne des équipes multidisciplinaires opérationnelles en antibiothérapie (EMA) dans les établissements de santé. Elles regroupent un trio d'acteur : le référent en infectiologie, le pharmacien et le microbiologiste.

Une fiche de poste « référent en infectiologie » a été réalisée par le groupe de travail (cf page 2), à partir de l'ICATB2 :

Fonctions	Items	ICATB.2
Organisation	Politique	ATB01 Le programme d'action relatif au bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux comprend un volet sur les antibiotiques
	Accès à conseil	ATB02 Chaque prescripteur a accès à un conseil diagnostique et thérapeutique en antibiothérapie
		ATB03 Les modalités de collaboration entre le référent en antibiothérapie, le pharmacien, le microbiologiste et l'infectiologue le cas échéant, sont définies
	Alerte	ATB04 Il existe une procédure d'alerte validée par la CME pour une réévaluation de l'antibiothérapie
Moyens	Informatique	ATBM1 Il existe une connexion informatique entre les secteurs d'activités des prescripteurs, le laboratoire de microbiologie et la pharmacie
		ATBM2 La prescription des antibiotiques est informatisée
	Humains	ATBM3 Il existe un (des) référent(s) en antibiothérapie
		ATBM4a Le(s) référent(s) a (ont) une compétence adaptée à ses (leurs) missions
		ATBM4b Ses (leurs) compétences sont actualisées régulièrement
	ATBM5 Nombre d'ETP spécifiquement affectés au(x) référent(s) antibiotique intervenant dans l'établissement	
Formation	ATBM6 Une formation des nouveaux prescripteurs, permanents ou temporaires est prévue par l'établissement pour le bon usage des antibiotiques	
Actions	Prévention	ATBA1 Il existe une liste d'antibiotiques « cibles » dans l'établissement
		ATBA2 Il existe un protocole sur l'antibiothérapie de 1 ^{ère} intention des principaux sites d'infection actualisé
		ATBA3 Toute antibiothérapie poursuivie plus d'une semaine doit être argumentée dans le dossier patient
		ATBA4 Les modalités de contrôle/réévaluation sont déterminées par l'établissement
		ATBA5 Des tests d'orientation diagnostique sont présents dans les services d'urgence
	Surveillance	ATBA6 Il existe une surveillance de la consommation des antibiotiques en doses définies journalières DDJ rapportée à l'activité
		ATBA7 Cette surveillance se fait dans le cadre d'un réseau
		ATBA8 Les données de surveillance de la consommation sont confrontées à celles de la résistance aux antibiotiques
		ATBA9 Les résultats de la surveillance de la consommation d'antibiotiques sont restitués à toutes les disciplines participantes
		ATBA 10 Les résultats de la surveillance de la consommation d'antibiotiques sont présentés en CME
	Evaluation-audit	ATBA11a Evaluation du respect de la molécule recommandée
		ATBA11b Evaluation de la posologie de l'antibiotique
		ATBA11c Evaluation de la durée de l'antibiothérapie
ATBA11d Evaluation de la réévaluation, réadaptation de traitement (désescalade en cas d'antibiothérapie probabiliste etc)		
ATBA12 Les résultats des évaluations sont restitués à toutes les disciplines participantes		
ATBA13 Les résultats des évaluations sont restitués à la CME		

Méthode :

Deux enquêtes ont été réalisées au cours des 5 mois de réflexion du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques :

- **Première enquête** : étude ciblée réalisée auprès de 8 centres hospitaliers (6 CHU et 2 CH), ayant un programme de bon usage de longue date.
- **Seconde enquête** : étude nationale invitant les référents en infectiologie existant en France à répondre à un questionnaire en ligne. Près de 90 réponses ont été reçues, représentant la diversité des structures existantes sur le territoire national.

Les deux études visaient à estimer le nombre d'heures nécessaires chaque année à la réalisation complète de chacune des missions listées dans la fiche de poste, ci-dessous, pour l'ensemble des lits d'hospitalisation. Les lits de SSR/SLD/psychiatrie ayant été intégrés, mais ont été considérés comme représentant un tiers de la charge de travail des lits de MCO. Le temps de travail a été exprimé en Equivalent Temps Plein. Le questionnaire repose sur la fiche de poste suivante :

Détail de la mission
Répondre aux demandes de conseil formulées par les cliniciens de l'hôpital
Visites systématiques dans certains services (réanimation, hématologie, urgences...)
ATBO4 et ATBA1 - Réévaluation (antibiotiques 'ciblés' à 48-72h, micro-organismes, sites infectieux,...)
ATBA1 - Dispensation nominative des antibiotiques 'ciblés' et ATBA4 – Modalités de contrôle des prescriptions d'antibiotiques
Validation par le pharmacien de toutes les prescriptions d'amoxicilline-acide clavulanique, de C3G et de fluoroquinolones (prescription initiale limitée à 3 jours et nouvelle prescription nécessaire après J3, avec dispensation contrôlée par le pharmacien)
Pour les antibiotiques de dernier recours (liste ANSM) : prescription initiale limitée à 3 jours, mentionnant en outre les données cliniques permettant au pharmacien de réaliser la dispensation contrôlée ; nouvelle prescription nécessaire au-delà du J3 ; avis du référent avant le 3ème jour et à nouveau au 7ème jour ; dispensation contrôlée par le pharmacien
Réévaluation des antibiothérapies d'une durée > 7 jours par le référent
Mise en place d'actions diverses (documentation de la réévaluation des antibiothérapies à J7 (ATBA3), alertes informatiques, actions sur problèmes identifiés, journée européenne d'information sur les antibiotiques...)
Bon usage des antifongiques coûteux
Réunions de l'équipe multidisciplinaire (points hebdomadaires sur la microbio, points mensuels de toute l'équipe par exemple)
Réunions (CME, COMEDIMS, ARS...)
ATBM6- Formations des nouveaux prescripteurs de l'hôpital Formations des prescripteurs déjà en place
ATBA11 – Evaluation des pratiques antibiotiques + plan d'actions à mener + restitution aux équipes et en CME
ATBA2 – Adaptation au contexte local de protocoles d'antibiothérapie disponibles au niveau régional et/ou national (dans le cadre d'un réseau) + diffusion aux prescripteurs
ATBA6 et ATBA8 - Surveillance des consommations d'antibiotiques et des données de résistance aux antibiotiques + analyse des résultats et priorisation des actions à conduire + présentation des résultats aux prescripteurs et à la CME
Rédaction des rapports d'activité annuels
DPC du référent (ATBM4)
Participation au conseil téléphonique pour la ville dans le cadre d'un réseau régional
Participation aux autres activités du réseau régional (formations aux prescripteurs de ville, réunions et groupes de travail...)

Résultats :

Les deux études n'étant pas directement comparables, en raison de méthodologies différentes (taille d'échantillon, organisation du questionnaire, traitement des données), les résultats de la première étude ont uniquement servi à établir la liste des critères d'évaluation pour la seconde étude. Grâce à cette technique d'analyse, il a été possible d'identifier la répartition des missions selon les différents membres de l'EMA. Le tableau ci-dessous présente les résultats :

Les ETP ont été calculés à partir du temps de travail des praticiens hospitaliers (1820 heures par an pour un ETP) : **1101 ETP référents, 746 ETP pharmaciens et 175 ETP microbiologistes**. Ce qui permet d'estimer les besoins pour chaque établissement :

- **4 ETP pour référent pour 1 000 lits**
- **1 à 2 ETP pour pharmacien pour 1 000 lits (selon organisation locale)**
- **0,5 ETP pour microbiologiste**

Cette étude présente des limites (nombre et type d'établissement ayant répondu, type d'organisation en place au sein des établissements, etc.) qui nécessiteront d'approfondir les résultats. Par exemple, le nombre d'ETP pour les pharmaciens est surestimé, et il semble plus raisonnable de ramener le nombre d'ETP pour cette profession entre 1 et 2 pharmaciens / 1000 lits / an. En effet, l'informatisation des prescriptions permet de réduire le temps de travail pour les pharmaciens.

Néanmoins, à partir de ces deux études, pour avoir un maillage territorial optimal par les EMA, il est nécessaire d'avoir en place environ 2000 ETP. Ceci représente un coût de 200 millions d'euros par an pour l'ensemble du territoire.

Annexe 5 : Eléments budgétaires prévisionnels pour le suivi et le développement des outils e-Bug



e-Bug

A titre d'information, voici le budget prévisionnel des outils e-Bug demandé pour 2015.

Budget prévisionnel demandé en 2015 outils e-Bug

Provenance	Montant demandé	Actions principales	Montant reçu
Budget de fonctionnement			
DGS	38000	coordination, suivi, mise à jour	?
CHU de Nice	14097	coordination, suivi, mise à jour	14097
Sous total	52097		
Budget de développement			
INPES	30000	adaptation outils lycées	30000
MGEN	24034	formations enseignants	10000
DGAL	10254	santé animale primaire	10254
Sous total	64288		
En tout:	116385		

Ce budget prévisionnel contient un budget de fonctionnement qui est pérenne de 52097 € pour la coordination, le suivi et la mise à jour des outils. Ce budget est actuellement partagé entre la DGS et le CHU de Nice.

D'autre part, il contient un budget de développement de 64288 € destiné à financer le développement d'outils supplémentaires.

En 2015, ces extensions concernent

- les lycées (sur les thématiques des antibiotiques et des vaccinations)
- la santé animale (outils pour le 1^{er} degré)
- des formations en ligne pour les enseignants (en 2015, deux formations pour les enseignants de SVT sont prévues, concernant les thématiques des antibiotiques et des vaccinations).

Pour chaque nouvelle extension s'ajoute pour les années suivantes un financement pérenne pour la coordination, le suivi et la mise à jour, détaillé ci-dessous.

Basé sur le budget des formations en ligne pour les enseignants, on peut ainsi estimer le coût de développement et de fonctionnement pour une thématique donnée pour une autre filière.

Un minimum de 3 étapes est nécessaire :

- Un état des lieux des programmes existants : un financement unique estimé à 3205 € / thématique (un état des lieux plus détaillé avec des entretiens qualitatifs sur le terrain des groupes cibles concernés est estimé à 9612 €).
- Développement des outils: un financement unique estimé à 12017 € / thématique.
- Suivi des outils : un financement pérenne de 3845 €/an/thématique.

Au total, le coût de développement pour une thématique dans une filière est estimé à 15222 € et son coût de fonctionnement à 3845 €/an.

Des coûts éventuels d'évaluation, d'infographie, de mise en ligne ou de création de site web spécifique si nécessaire, ne sont pas inclus.

Annexe 6 : Proposition pour un Plan National de Recherche et d'Innovation dédié à la lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques



Enjeux et contexte

Priorité internationale, la lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques constitue un des défis sanitaires de ce début de 21^{ème} siècle. Les constats sont les suivants :

Usage intensif des antibiotiques chez l'homme et l'animal, et augmentation de la pression de sélection environnementale liée à cette utilisation ainsi que celle de biocides, favorisant l'émergence des mécanismes génétiques de résistance et leur diffusion dans le monde bactérien. Ils confèrent aussi un avantage compétitif des bactéries résistantes pathogènes sur les souches sensibles tant au sein des flores microbiennes humaines, animales et environnementales que sur un plan « populationnel »¹;

Assèchement de découvertes et en conséquence de la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques durant ces 30 dernières années²;

Dissémination d'ampleur mondiale des mécanismes de résistance et des bactéries résistantes et accélération de l'apparition des résistances à de nouvelles molécules³.

Dans ce contexte, l'urgence est de considérer que recherche, développement et innovation doivent s'inscrire dans une perspective de développement durable des capacités de l'Homme à lutter contre les maladies infectieuses bactériennes.

Les gouvernements⁴ et les instances internationales⁵ se mobilisent à l'échelle mondiale, conscients de l'urgence d'agir rapidement. La stratégie de lutte sur 5 ans (2016-2020) des Etats-Unis prévoit une augmentation significative des financements fédéraux (1,2 milliards de dollars). Le Royaume-Uni annonce la création d'un Fleming Fund (195 millions de livres) destiné à créer un réseau international de surveillance et de soutien au développement de laboratoires dédiés à l'étude de et la lutte contre la résistance aux anti-infectieux. La UK Review⁶ préconise la création d'un fond mondial pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens, doté de 2 milliards de dollars par les grands groupes pharmaceutiques, pour financer les projets à un stade de développement précoce.

Dans le cadre de cette mobilisation sur la résistance et ses conséquences, la recherche, le développement et l'innovation tant dans les domaines préventif, diagnostic et thérapeutique sont une absolue nécessité.

¹ The global threat of antimicrobial resistance : science for intervention. Roca et al (2015) *New Microbe and new infect.* 6: 22-29.

² Rethinking the way we fight bacteria, IFPMA (mai 2015). Voir la section « Why is it difficult to develop new antibiotics? »

³ An infectious arms race. K. Hede (2014) *Nature* 509.

⁴ USA, <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>, UK, <http://amr-review.org/home>, AU, <http://www.safetyandquality.gov.au/our-work/healthcare-associated-infection/antimicrobial-stewardship/resource-materials/>

⁵ FAO (2015). Status report on antimicrobial resistance. <http://www.fao.org/3/a-mm736e.pdf>. WHO (2014) Antimicrobial resistance, global report on surveillance & (2015) Overcoming gaps in research & development on antimicrobial drug resistance. http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/en/

⁶ <http://amr-review.org/>

Ainsi les alliances Aviesan et AllEnvi ont placé les maladies infectieuses et les problématiques de résistance aux anti-infectieux au rang des thèmes prioritaires de leurs propositions d'Agenda stratégique de la recherche en lien avec l'Europe et Horizon 2020.

Aviesan et AllEnvi contribuent à travers ce document au rapport relatif à la lutte contre la résistance aux antibiotiques qui sera remis à la ministre de la Santé par M. Jean Carlet.

Etat des lieux de la recherche et de l'innovation en France

La France a l'expertise scientifique pour être un acteur de premier plan au niveau international.

Un manque de cohésion des programmes de financement de la R&D dans le domaine de l'antibiorésistance. Parmi les 16 ministères du gouvernement français, 9 comptent des actions et des financements pouvant contribuer à la recherche sur la résistance bactérienne aux antibiotiques⁷. Cette dispersion résulte de l'absence de coordination des efforts et des programmes de recherche, qu'ils soient fondamentaux, technologiques, translationnels, cliniques, épidémiologiques ou en santé publique. Les domaines de la santé, de l'environnement et de l'agronomie sont également insuffisamment coordonnés sur la problématique des résistances ce qui limite la prise en compte globale de cette problématique.

Une faible structuration des réseaux de recherche clinique et des réseaux épidémiologiques, ce qui constituera un handicap pour un développement de qualité des innovations (antibiotiques ou alternatives thérapeutiques, outils diagnostiques, vaccins, contrôle du risque épidémique des bactéries multirésistantes (BMR) et bactéries hautement résistantes (BHR)).

Le faible développement de la recherche et du développement vers et avec les pays à faible revenu alors que de nouveaux mécanismes de résistances (même aux molécules les plus récentes) émergent dans ces pays et diffusent sur l'ensemble de la planète (carbapénemase NDM-1⁸, par exemple).

Des modèles économiques passés et actuels peu favorables aux innovations en infectiologie bactérienne et aux investissements pour passer de la preuve de concept en laboratoire à la clinique par rapport à d'autres domaines thérapeutiques ou préemptifs (notamment le cancer, les maladies métaboliques, inflammatoires, le SIDA, etc.), nécessitant certainement des travaux de recherche en économie.

La faiblesse des programmes de recherche dont les perspectives de développement et d'innovation pourraient conduire à des stratégies alternatives aux antibiotiques comme les concepts d'antivirulence, les bactériophages ou molécules et solutions biotechnologiques qui pourraient être dédiés au contrôle du risque d'émergence et de diffusion des mécanismes de résistance et des bactéries résistantes (Eco-EvoDrugs 9, par exemple)

⁷ Le Ministère des Affaires étrangères et du Développement international, le Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie, le Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche notamment via l'ANR, le Ministère de la Défense, le Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes notamment via le PHRC et autres programmes de recherche en santé, le Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt via le plan EcoAntibio2017, le Ministère de l'Économie, de l'Industrie et du Numérique notamment via le financement des innovations « Innovation 2030 ».

⁸ Hammerum AM, Toleman MA, Hansen F, Kristensen B, Lester CH, Walsh TR, Fuursted K. Global spread of New Delhi metallo-β-lactamase 1. *Lancet Infect Dis*, Volume 10, 12 December 2010 pp.829-830

⁹ Baquero F, Coque TM, and de la Cruz F. Ecology and Evolution as Targets: the Need for Novel Eco-Evo Drugs and Strategies To Fight Antibiotic Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Aug. 2011, p. 3649–3660

Propositions pour un plan national de recherche et d'innovation dédié à la lutte contre les résistances aux antibiotiques

Au regard des enjeux et de l'état des lieux en France, il est primordial de se donner les moyens de mieux structurer et coordonner les forces et les efforts de recherche et de développement sur l'antibiorésistance à la fois pour contribuer à l'acquisition des connaissances et aux innovations à un niveau reconnu et visible à l'échelle internationale et aussi pour guider les politiques dédiées à l'antibiorésistance en santé humaine, animale et environnementale, tant sur le plan international que national. Ainsi les Alliances proposent la mise en place d'un plan national de recherche et d'innovation dédié à la lutte contre les résistances aux antibiotiques dont les principes, gouvernance, mesures et indicateurs de suivi sont décrits ci-dessous.

Principes

Le contrôle de l'évolution de la résistance doit être basé sur une approche cohérente intégrant l'ensemble des dimensions des problèmes de recherche, de développement et d'innovation, en actionnant trois leviers :

- contrôler/maîtriser l'usage des antibiotiques et des biocides dans tous les domaines pour réduire la pression de sélection environnementale;
- ralentir l'émergence et la dissémination des mécanismes de résistance et des bactéries résistantes;
- accélérer l'innovation des outils diagnostics, thérapeutiques et préventifs de la résistance bactérienne et de sa diffusion.

Seuls une conception dite « One Health » ne dissociant pas l'Homme de son environnement (animal, alimentation, sols, eaux,...) et permettant des synergies disciplinaires optimales ainsi qu'un continuum entre recherche fondamentale, translationnelle, clinique, épidémiologique et de santé publique (incluant la dimension économique) sont de nature à développer des voies nouvelles pour lutter contre l'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques et à en contrôler les conséquences.

Une politique de recherche dédiée à la lutte contre la résistance bactérienne et à la diminution de l'usage des antibiotiques, doit s'inscrire dans une perspective de comprendre et de contrôler. Elle doit irriguer la recherche fondamentale, environnementale, et la recherche et développement vétérinaire et en santé humaine en stimulant et en accompagnant l'émergence d'innovations jusqu'au niveau le plus élevé de l'échelle TRL¹⁰. Elle doit aussi s'attacher à anticiper les risques pour la santé humaine et à les détecter le plus précocement possible, et s'engager résolument à tendre et maintenir les meilleurs niveaux possibles de créativité et de compétitivité internationale. Enfin, ici plus qu'ailleurs, l'interdisciplinarité scientifique et une approche holistique d'une politique de recherche est indispensable.

Promouvoir la recherche sur la résistance aux antibiotiques doit s'inscrire dans la durée et depuis la recherche fondamentale jusqu'au patient et jusqu'aux populations (humaines et animales) et leurs environnements biologiques. La recherche fondamentale en antibiorésistance est le socle des innovations diagnostiques et thérapeutiques.

Ce plan national de recherche, développement et d'innovation sur l'antibiorésistance s'intègre dans l'ambition nationale de réduction de l'usage des antibiotiques.

¹⁰ Technology Readiness Level

Gouvernance

Le pilotage scientifique et le suivi de ce plan national de recherche et d'innovation seront assurés par les deux alliances de recherche engagées sur cette thématique, Aviesan et AllEnvi, sous le pilotage stratégique des ministères concernés dont celui de la Santé, de la Recherche et l'Enseignement Supérieur, de l'Agriculture et de l'Agroalimentaire, de l'Environnement, des Affaires Etrangères et de l'Industrie. A ce titre, les Alliances associeront les acteurs incontournables à la réalisation des actions, planifieront la mise en œuvre des actions et s'assureront de leur déroulement selon un calendrier prévisionnel. Les Alliances mesureront les résultats à l'aide d'indicateurs (cf. infra) et rapporteront annuellement conjointement aux ministères.

Les opérateurs de recherche seront en premier lieu les membres des alliances Aviesan et AllEnvi.

Mesures

Le plan propose des actions concrètes regroupées en deux mesures phares :

Mesure1 : STRUCTURER et COORDONNER les efforts de recherche, de développement et d'innovation sur l'antibiorésistance et ses conséquences

Mesure2 : RENFORCER les efforts de recherche et d'innovation

Mesure1 : STRUCTURER et COORDONNER les efforts de recherche, de développement et d'innovation sur l'antibiorésistance et ses conséquences

Ambition. Améliorer la visibilité des acteurs de la recherche (publics et privés) en France et des programmes de recherche pour une meilleure structuration et un développement des collaborations internationales

Objectif : Organiser et mobiliser l'ensemble des moyens disponibles de la recherche jusqu'aux soins, faciliter les synergies via des collaborations, y compris avec le privé, stimuler la compétition et augmenter l'efficacité en limitant les redondances entre projets de recherche, créer une porte d'entrée unique pour l'accès à des modèles spécifiques et au réseau clinique pour les industriels.

Actions :

- Identifier toutes les forces en présence en recherche fondamentale, environnementale, vétérinaire, clinique et transversale, santé publique, sciences humaines, économiques et sociales, incluant les industriels émergents (PME, ETI) ou non (industriels pharma et vétérinaires)
- Construire et maintenir une base de données en accès libre de tous les programmes de recherche financés (public-privé) ayant donné lieu à un appel d'offre sur la résistance au cours des 5 dernières années.
- Renforcer les réseaux de recherche translationnelle, clinique et épidémiologique dédiés à l'évaluation des innovations diagnostiques, thérapeutiques, préventives et de maîtrise du risque épidémique des bactéries multi-résistantes, appuyés sur des structures opérationnelles d'unités cliniques et bactériologiques existantes, en lien avec des organisations européennes quand elles existent
- Mettre en place des réseaux de surveillance de la résistance avec les pays à faible revenu (homme et animal) en s'appuyant sur les réseaux existants (Aviesan Sud, réseau des Instituts Pasteur, IRD, CIRAD, INRA, Fondation Christophe et Rodolphe Mérieux,...)
- Mettre en place conjointement (académiques/industriels) des programmes d'échanges réguliers en organisant des rencontres « académiques/biotech/pharma » qui pourraient par exemple, s'inscrire dans le programme des Rencontres Internationales Recherche organisées en partenariat entre Aviesan-AllEnvi et le LEEM, l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS) et le Syndicat du Médicament Vétérinaire, la Banque Publique d'Investissement (BPI), et permettraient d'infléchir à court ou

long terme l'orientation de thèmes de recherches vers des sujets communs conduisant à des interfaces de recherche ou de développements technologiques

- Soutenir des projets précompétitifs et compétitifs et accélérer le transfert du monde académique vers le monde industriel en utilisant les instruments existants (Pôles de compétitivité, IRT, SATT, Institut Carnot).

Mesure2 : RENFORCER les efforts de recherche et d'innovation

Ambition. Suivre un plan stratégique de recherche et d'innovation en antibiorésistance et renforcer la coordination des financements en France en lien avec les autres actions existantes au niveau européen notamment.

Objectif : Etablir un plan stratégique sur les 5 ans à venir (2016-2020) en s'appuyant sur un programme cadre de recherche pour combattre la résistance bactérienne.

Actions :

- Adopter neuf priorités de recherche

Neuf champs de recherche prioritaires ont été identifiés (tableau 1). Sept d'entre eux découlent directement des travaux de la Joint Programming Initiative to combat AntiMicrobialResistance (JPI AMR) auquel la France a largement participé et il faut les intégrer dans la programmation des appels à projets pleinement financés par la France et par la commission Européenne. S'y ajoutent deux autres priorités : les recherches vers et avec les pays à faible revenu et une dimension recherche en santé publique en incluant des problématiques de recherche en économie et sciences humaines et sociales. Ces priorités tiennent compte des défis actuellement posés par la résistance bactérienne aux antibiotiques. Ensemble, ces priorités constituent une approche globale des stratégies qui permettront de réduire l'utilisation des antibiotiques, et minimiser l'apparition et la propagation des bactéries résistantes aux antibiotiques tout comme leurs gènes de résistance, ainsi que leurs conséquences.

Tableau 1. Thèmes prioritaires

	Priorités	Recherche/ objectifs
1	L'amélioration d'antibiotiques déjà connus et de leur utilisation optimum au cours des traitements, la mise au point de nouveaux antibiotiques et de thérapeutiques alternatives (immunothérapie ciblée, adjuvants à l'antibiothérapie pour limiter le développement des résistances selon le concept de EcoEvodrugs, vaccination, phagothérapie, cibles originales et viables, ...	<ul style="list-style-type: none"> • Trouver de nouvelles cibles pour des antibiotiques. • Développer de nouveaux antibiotiques. • Améliorer la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des antibiotiques négligés. • Développer des protocoles de traitement avec des combinaisons d'antibiotiques existants et nouveaux. • Développer des alternatives aux antibiotiques (vaccins, phages...). • Incitations pour minimiser les obstacles au développement et l'introduction de nouveaux antibiotiques ou de thérapeutiques alternatives.
2	L'amélioration du diagnostic et le développement de nouveaux diagnostics (rapides) pour une meilleure utilisation des antibiotiques actuels, des nouveaux antibiotiques et solutions alternatives à venir	<ul style="list-style-type: none"> • Améliorer l'existant et développer de nouveaux outils de diagnostic qui permettent de distinguer plus efficacement les infections virales des infections bactériennes. • Améliorer l'existant et développer de nouveaux outils de diagnostic permettant de promouvoir l'utilisation d'antibiotiques à spectre étroit. • Améliorer l'existant et développer de nouveaux outils de diagnostic pour identifier des bactéries résistantes aux antibiotiques, y compris leur profil de résistance. • Lever les obstacles actuels qui empêchent l'acceptation des tests de diagnostic rapide.
3	La mise en place d'un programme de surveillance international, standardisé de la	<ul style="list-style-type: none"> • Favoriser la recherche sur la normalisation et l'extension des systèmes de surveillance existants.

	résistance bactérienne aux antibiotiques et de l'utilisation d'antibiotiques chez l'homme, et dans l'environnement (vétérinaire...)	<ul style="list-style-type: none"> • Promouvoir le développement de programme de surveillance à l'échelle mondiale, tant phénotypique que génotypique. • Initier un programme de surveillance de l'utilisation des antibiotiques à l'échelle mondiale, tant chez les humains que chez les animaux et dans l'environnement. • Bon usage des antibiotiques.
4	Comprendre les mécanismes de transmission inter-humaine des bactéries résistantes et des mécanismes de résistance entre les populations bactériennes et les différents réservoirs (homme, animaux, environnement...) Traduire ces connaissances par des stratégies « evidence-based » pour réduire la propagation de la résistance.	<ul style="list-style-type: none"> • Déterminer par quels mécanismes et comment les supports génétiques de la résistance peuvent se propager parmi les bactéries et peuvent diffuser au sein des flores microbiennes humaines, animales et environnementales. • Déterminer si l'alimentation est un vecteur important de la propagation de la résistance bactérienne. • Déterminer l'effet des migrations, du tourisme, les différents systèmes de santé, des pratiques vétérinaires en Europe sur la propagation de la résistance bactérienne. • Effectuer une évaluation des facteurs de risque qui contribuent à l'exposition des humains aux antibiotiques et aux bactéries multirésistantes. • Fournir des hypothèses vérifiables pour de futures études d'intervention cliniques et autres qui visent à contrôler l'émergence et la propagation de la résistance bactérienne. • Faire évoluer les prévisions « macroscopiques » relatives aux phénomènes épidémiques des bactéries résistantes tels que cela a été le cas dans d'autres domaines, par exemple les phénomènes climatiques. • Mettre au point des outils susceptibles de produire des prévisions « microscopiques » de la diffusion de la résistance bactérienne, et d'être mis à disposition pour assurer le pilotage des politiques locales de maîtrise de ces phénomènes.
5	Evaluation de la contribution de la « pollution » de l'environnement par des antibiotiques, des résidus d'antibiotiques et des bactéries résistantes et leur rôle dans la propagation de la résistance bactérienne, visant aussi à l'élaboration de stratégies pour minimiser la contamination de l'environnement.	<ul style="list-style-type: none"> • Comprendre les processus biologiques de base qui sous-tendent ces phénomènes pour élaborer des mesures préventives et curatives. • Déterminer le rôle exact des différents réservoirs de l'environnement (par exemple l'eau de surface, sol, air) sur l'émergence et la diffusion de la résistance bactérienne • Réaliser des études pour comprendre quelles voies de transmission de l'environnement à l'homme sont les plus importantes pour ensuite minimiser la propagation de la résistance bactérienne. • Initier des approches méta-analytique des activités nationales et internationales et de leur impact, qui visent à réduire la contamination de l'environnement par les déchets humains et animaux impliquant la présence d'antibiotiques et de bactéries résistantes. • Sur la base de ces analyses, développer des systèmes nouveaux contribuant à réduire les usages.
6	Travaux épidémiologiques (chez l'homme en particulier) pour améliorer l'efficacité de la prévention et du contrôle de la transmission de la résistance bactérienne	<ul style="list-style-type: none"> • Lancer des projets de recherche internationaux interventionnels qui visent à prévenir et contrôler la propagation de la résistance bactérienne et peuvent être testés dans différents environnements (hôpitaux, communauté,...). • Comparer les pratiques de prévention et de contrôle de la résistance bactérienne, dans des essais modulaires tenant compte de leur efficacité et de leur coût économique • Effectuer des recherches pour déterminer et mettre en œuvre les meilleures stratégies d'interventions visant à réduire la résistance bactérienne en santé humaine, et animale et dans l'environnement.
7	Evaluation des conséquences de la résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalité et morbidité attribuables (dont le handicap), ainsi

	bactérienne aux antibiotiques	<p>que les conséquences économiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impact des décisions publiques sur la maîtrise de la résistance bactérienne.
8	Recherches vers et avec les pays à faible revenu	<ul style="list-style-type: none"> • Spécificité des facteurs influençant l'émergence et la diffusion de la résistance bactérienne dans les pays à faible revenu • Expérimentation de transferts des innovations biotechnologiques pour le diagnostic et la surveillance de la résistance bactérienne
9	Recherche en économie et sciences humaines et sociales	<ul style="list-style-type: none"> • Conséquences économiques de la résistance bactérienne. • Nouveaux modèles économiques notamment pour les innovations antibiotiques. • Déterminants sociaux et psychosociaux des pratiques de d'utilisation des antibiotiques et des perceptions des risques liés à la résistance bactérienne.

- Soutenir l'engagement des acteurs français sur l'antibiorésistance dans des programmes/consortiums internationaux, particulièrement dans le cadre des priorités européennes HORIZON 2020.
- Garantir la participation financière de la France aux actions européennes, et en particulier à la JPIAMR
- Placer la résistance bactérienne aux antibiotiques et les traitements antibactériens à l'ordre d'une priorité dans les appels d'offre de recherche financés par les différents ministères, durant les 5 prochaines années.
- Mettre en place une politique proactive de co-financements publics-privés, qui soutiennent le développement de nouveaux produits ou solutions techniques vers des preuves de concept chez l'animal et l'Homme
- Stimuler l'innovation et l'émergence de sociétés de biotechnologies vers des solutions dédiées à la lutte contre l'antibiorésistance et ses conséquences, par la constitution d'un fonds « antibiorésistance » et un accompagnement stratégique de projets à haut risque.

Suivi et evaluation du plan (indicateurs de processus et de résultats)

Mesure 1 : Structurer et coordonner	<ul style="list-style-type: none"> • Disposer à 1 an d'un annuaire des acteurs publics et privés de la recherche sur l'antibiorésistance; • Structurer d'ici 2 ans un réseau opérationnel de recherche clinique et épidémiologique ; • Mettre en place d'ici 3 ans un réseau entre la France et les pays à faible revenu; • Mettre en place une base de données ouverte répertoriant les projets de recherche en antibiorésistance; • Nombre d'essais cliniques de produits innovants en diagnostic, thérapeutique ou action préventive; • Nombre de projets de recherche déposés dans les appels d'offre avec une approche transdisciplinaire; • Nombre de contrats de collaborations.
mesure 2 : renforcer les efforts de recherche	<ul style="list-style-type: none"> • Montant des financements obtenus par les unités de recherche française au plan national au sein de JPIAMR et des autres programmes européens • Nombre annuel d'appels d'offres spécifiques et transversaux financé au national et international • Nombre de projets financés au national et à l'international • Nombre de publications et brevets émanant d'équipes françaises • Nombre de produits innovants en essais cliniques

Document rédigé par Didier Guillemot, Laurent Gutmann, Emmanuelle Maguin, Marie Cécile Ploy, Marie Baumier et Florence Séjourné

Membres du groupe de travail :

ANDREMONT Antoine (Univ. Denis Diderot, CHU Bichat Claude Bernard, APHP), ANTOUN Zeina (GSK), ASLAN Alexandre (Cubist – MSD), BALLEREAU Françoise (MedQual), BALLU Olivier (DGS), BARDANT Marianne (Leem), BARTHELEMY Marie-Anne (SIMV), BAUMIER Marie (Da Volterra), BENSOUSSAN Caroline (MSD), CAMUS BOUEDJORO Marie-Cécile (Astellas), CERETTI Alain-Michel (Le Lien), COMBOROURE Jean-Christophe (DGS), CREMIEUX Anne-Claude (Plan AB Alerte - MSA), DEDET Guillaume (DSS), DELLAMONICA Pierre (CHU de Nice), DESCAMPS Barbara (Zoetis), DHANANI Alban (ANSM), DIAZ ISABELLE (Leem), FAGON Jean-Yves (CEPS), FRAISSE Laurent (Sanofi), FRANCOIS Bruno (CHU de Limoges - Combacte), GABARD Jérôme (Pherecydes) , GHIGO Jean-Marc (Institut Pasteur), GUILLEMOT Didier (Aviesan, Inserm, Institut Pasteur, Univ. Versailles Saint Quentin, APHP), GUTMANN Laurent (INSERM, Univ. René descartes, CHU HEGP, APHP), ISTINELLI Juliette (AstraZeneca), LEMONNIER Marc (Antabio), LOUVET Olivier (DGOS), LUYT Charles-Edouard (SRLF), MADEC Jean-Yves (ANSES), MAGUIN Emmanuelle (INRA, AllEnvi), MARECHAL Christelle (Leem), MAZEL Didier (Institut Pasteur), MIARA Alain (Janssen), MONTRAVERS Philippe (SFAR), MOUREZ Michaël (Sanofi), PERACHE Timothée (Pfizer), PLOY Marie-Cécile (Aviesan, CHU de Limoges, Inserm), PLUQUET Alain (Biomérieux), POYART Claire (Univ. Paris Descartes, AP-HP), PULCINI Céline (CHU de Nancy), REY-COQUAIS Cécile (Pfizer), SEJOURNE Florence (Da Volterra), TIMSIT Jean-François (CHU Bichat), VILLAIN-GUILLOT Philippe (Nosopharm).

Annexe 7 : Antibiorésistance et environnement, état des connaissances

La présente note synthétise divers éléments issus, soit des audioconférences, soit des documents transmis en parallèle. Elle a été établie à partir des notes des présentations validées par leurs auteurs (J Labanowski, Pascal Simonet, Sylvie Nazaret, Fabienne Petit, Christophe Dagot, Marie-Cécile Ploy, Yves Lévi), des notes de Fabienne Petit, d'Hélène Soubelet et de Pierre Le Coz. Les participants ont fait un rapide état des connaissances sur l'antibiorésistance dans l'environnement, et ont commencé à évoquer des pistes de propositions.

- Etat des connaissances / données scientifiques

Le niveau de connaissances sur l'antibiorésistance dans l'environnement n'est pas homogène. **Nos travaux ont abordé l'antibiorésistance bactérienne dans la faune sauvage, les milieux aquatiques (y compris les sédiments) et les sols, ainsi que l'impact des désinfectants.** Deux types de marqueurs liés à l'antibiorésistance ont été proposés: la présence de molécules antibiotiques dans les milieux d'une part et la présence de bactéries résistantes ou de signatures moléculaires de résistance (gènes ou intégrons), d'autre part.

Antibiorésistance dans la faune sauvage

- Présentation de François Renaud

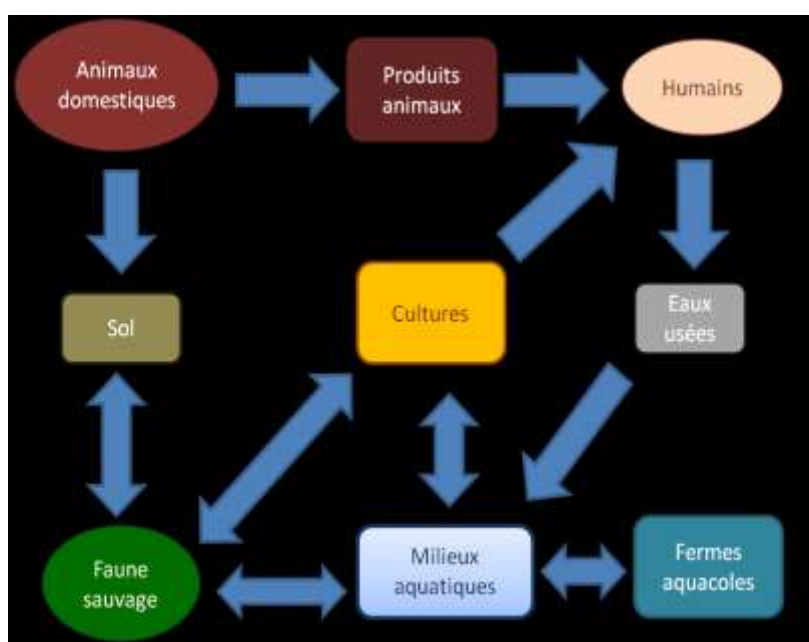
Question posée : Quelles sont les bactéries résistantes chez les souris ? Quel impact des régimes alimentaires ? Chez l'homme ?

Constat : il existe des réservoirs d'antibiorésistances dans l'écosystème

→ Qu'est-ce qui lie les différents réservoirs ?

Inquiétude : existence chez l'animal de résistances inconnues à l'hôpital

→ Passage possible à l'homme ? Prochainement ?



- Commentaires d'Hélène Soubelet et d'Antoine Andremont

La faune sauvage constitue un réservoir de bactéries résistantes. Dès 2009, Bonnedahl et al. ont identifié un portage chez le goéland en Camargue avec près de 10 % des goélants porteurs d'*Escherichia coli* ESBL¹, et 6 % qui hébergeaient le variant d'origine hospitalière, suggérant une contamination d'origine humaine, probablement via l'alimentation.

Ces résultats ont été confirmés par plusieurs autres chercheurs qui ont aussi détecté des gènes de résistance chez les bactéries portées par des rongeurs et chez presque tous les groupes d'oiseaux (Guenther et al, Silva et al., Garmyn et al. Foti et al. ...). Pour Botti et al. 4,3 % des animaux testés sont porteurs de *Salmonella* Typhimurium, dont 98% sont résistante à au moins un antibiotique.

Il est donc à présent établi que les bactéries possédant des marqueurs de résistance acquise sont présentes dans la faune sauvage. S'il n'a pas encore été formellement observé que ces bactéries sont susceptibles d'infecter l'Homme, il est difficile d'écarter cette hypothèse. En effet, il a été démontré que des bactéries naturellement résistantes sont très fréquemment présentes dans l'environnement, et qu'elles peuvent soit infecter directement des humains, soit servir de progénitrices pour des gènes de résistances présents sur des éléments génétiques mobiles, et deviennent épidémiques au sein des populations de bactéries pathogènes pour l'homme. La très grande majorité des souches d'entérobactéries ESBL actuellement isolées sont le résultat d'un tel processus.

Antibiorésistance en milieux aquatiques

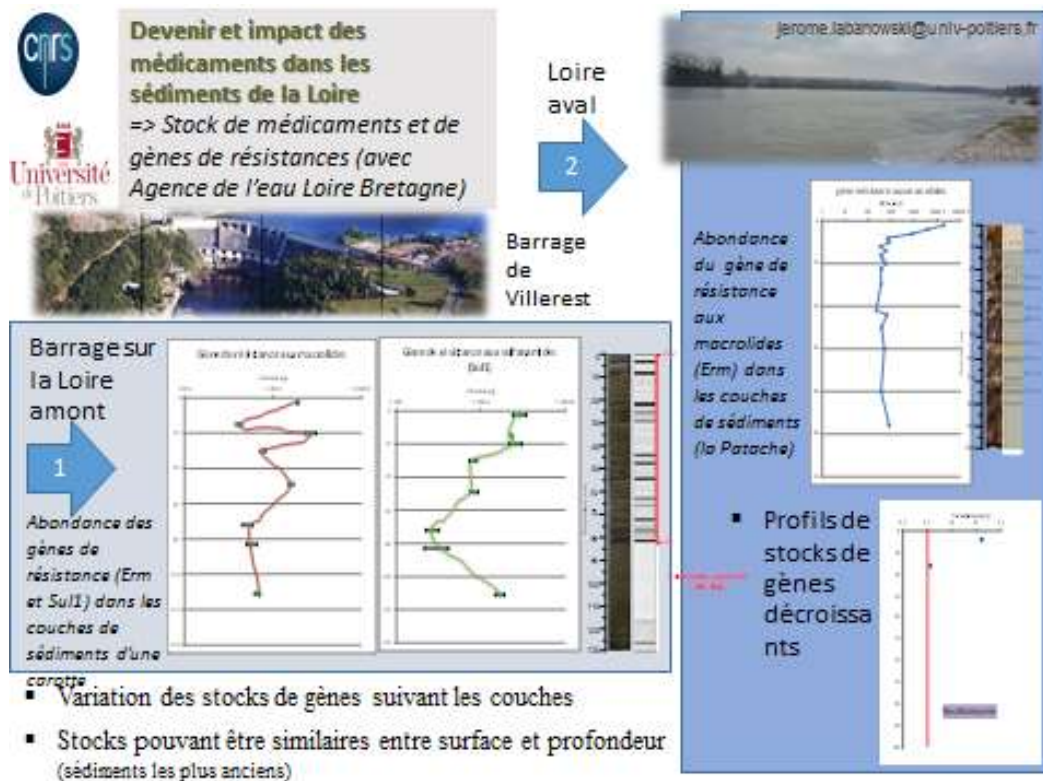
- Présentation de Jérôme Labanowski

Etude de la pression exercée par des antibiotiques sur des biofilms de rivière : L'étude de la contamination des biofilms de rivières dans un bassin versant (Vienne) a permis d'établir une cartographie de médicaments, dont les antibiotiques (1 à qq 10nes de nanogrammes : concentration plus de 1000 fois supérieures à celles dans les eaux) piégés dans ces biofilms. Un phénomène d'atténuation du niveau de contamination est observé de l'amont vers l'aval pour le bassin étudié, qui s'explique par la transition entre socle granitique et le bassin sédimentaire qui engendre des échanges avec les nappes, auquel s'ajoute un phénomène de dilution (Dynamique pollution v/v dilution). Les sources de contaminations sont essentiellement liées aux habitations avec un assainissement autonome et l'urbanisation. Les plus fortes densités sont observées en sortie de STEP (STation d'EPuration des eaux usées).

Résultats :

- Des zones avec de grandes quantités de médicaments, sans présence de ville, en amont
- Plus l'on se rapproche de la confluence, moins la concentration est importante → effet de dilution entre le cours d'eau et l'endroit d'agression
- Explication : absence de traitement des eaux alors qu'il y a des rejets urbain et animal dans le lit de la rivière qui se compose de granit et donc qui absorbe peu les antibiotiques

¹ Extended Spectrum Beta Lactamase



Etude sur le raccordement de l'hôpital Alpes-Léman au service de traitement des eaux : Travail sur un projet de station d'épuration (STEP) en aval d'un hôpital (SIPIBEL). Constat avant et après le raccordement de la présence de bactéries antibiorésistantes dans les eaux, mais pas dans les biofilms à partir d'une certaine distance du rejet => pas d'implantation des souches de bactéries résistantes rejetées.

Travail dans des sédiments d'un barrage en amont de la Loire : constat de stock de gènes de résistances au fond, équivalent à ce qu'on trouve en surface. En aval de la Loire plutôt de fortes décroissances.

Une des explications : la dilution des médicaments, et donc moins de pression, et donc moins de résistance. Mais d'autres cas montrent un maintien des teneurs en médicament sans maintien de résistance, mais avec une modification du contexte hydrologique. En fait, l'enjeu est le lien entre les médicaments et le milieu. La présence de la substance ne suffit pas.

Résultats :

- Risque de rejets peu significatif
- Présence d'antibiorésistances dans les effluents hors urbain
- Peu de présence à la fin du cours d'eau → effet de dilution


Etude sur le devenir et l'impact des médicaments dans les sédiments de la Loire (barrage sur la Loire en amont) :

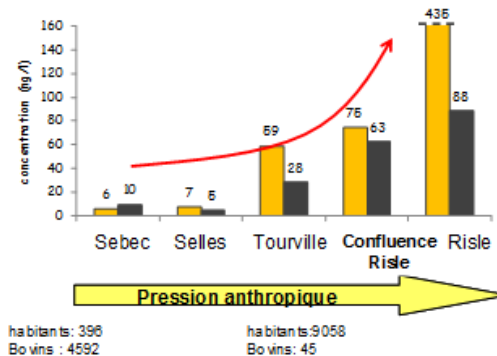
- Mesure du gène de résistance aux macrolides dans le lac
- Découverte de couches sédimentaires fortement chargée dans les eaux du lac : concentration en eau stagnante
- Décroissance de la concentration dans le cours d'eau
- La mesure des composés antibiotiques est beaucoup plus interférée que celle des marqueurs de bactéries résistantes et/ou de gènes de résistance.

- Présentation de Fabienne Petit
 - Etude du dynamisme sédimentaire en estuaire (zone de dépôt mais aussi d'épuration), en fonction de la constitution des sols et de la pluviométrie
 - Méthodologie : calcul du temps de transfert des bactéries antibiorésistantes du bovin à l'homme en fonction de la pluviométrie
 - Résultats acquis dans le cadre des programmes scientifique du GIP Seine – Aval et PIREN Seine:

Constat : Les eaux de l'estuaire de Seine sont contaminées par des résidus médicamenteux dont les antibiotiques, avec une présence permanente de *E. coli* résistante à au moins un antibiotique dont 11% portent des intégrons de classe 1 (Laroche et al., 2009 ; Tamtam et al., 2011). Cependant à l'échelle de l'estuaire, un des plus anthropisés d'Europe, il est difficile de déterminer l'origine de la contamination et donc de proposer des outils d'aide à la décision aux gestionnaires pour limiter les contaminations de cet environnement

Afin de discriminer les sources d'origine agricole (usage vétérinaire) des sources d'origine humaine (médecine de ville, hôpital, une étude plus fine de la contamination des eaux par les antibiotiques et les bactéries fécales antibiorésistantes a été réalisée, le long d'un continuum « centre de soin – STEP- Rivière » et d'un continuum agricole (projet Flash).

 Contamination en antibiotiques le long du continuum agricole



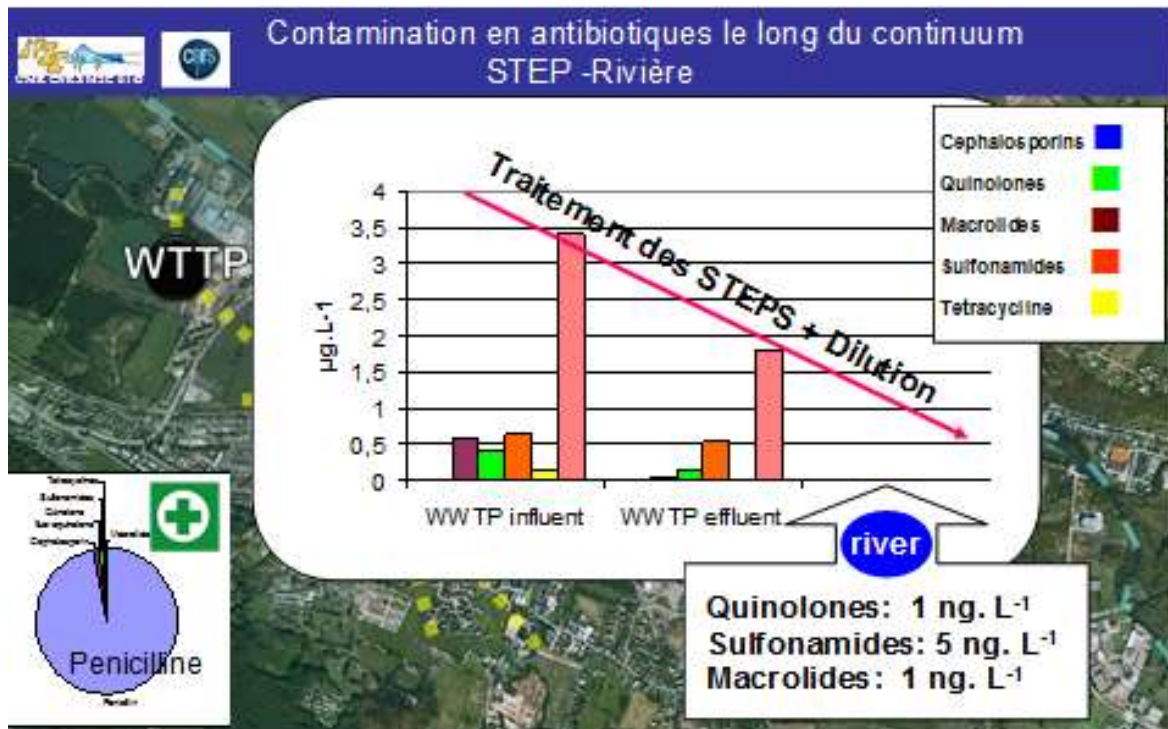
Mise au point d'une méthode analytique par le LPTC-UMR EPOC, qui permet la détection de 34 molécules antibiotiques avec un seuil de détection de 1ng.L⁻¹.

Projet Flash UMR M2C Rouen-Caen _UMR EPOC- Bordeaux_ IN SERM IA ME_ CHU CAEN Marion Justine EPOC

Conclusions :

- Diminution des concentrations d'antibiotiques le long du continuum : à l'aval les concentrations trop faibles (de l'ordre du ng.L⁻¹) pour exercer une pression sélective sur les bactéries → les résistances sont sélectionnées au sein des hommes et des animaux traités aux antibiotiques, toutefois à l'amont du continuum agricole il a été isolé des souches environnementales antibiorésistantes dont les supports génétiques n'étaient pas connus à ce jour.
- Seuls les antibiotiques les plus stables persistent dans les eaux, en relation avec les prescriptions en médecine de ville, hospitalière et vétérinaire (Oberlé et al, 2012).
- L'abondance et la structure des populations des bactéries indicatrices de contamination fécale (*E.coli*, Entérocoques) dépendent de l'hydrologie et des usages du bassin versants.
- Le long du continuum agricole la contamination augmente de l'amont (apport animal) à l'aval (apports essentiellement humains).

- A l'amont du continuum agricole, un évènement pluvieux sera responsable d'une contamination des eaux par des bactéries fécales, dont des bactéries antibiorésistantes, issues du ruissellement des pâturages et des apports des fosses septiques. Puis on observe une résilience du milieu avec une baisse de la contamination due à la dilution et à la disparition des bactéries (mortalité, lyse, action des protozoaires).
- Le long du continuum hospitalier on observe une diminution préférentielle des souches d'E.coli portant des intégrons cliniques et des Enterocoques d'origine cliniques. Des expérimentations en microcosme démontrent qu'une partie des souches multirésistantes persistent moins longtemps dans les rivières (Berthe et al, 2013, Leclercq et al, 2013, Oberlé et al., 2012).



- Diminution des concentrations le long du continuum ($\mu\text{g.L}^{-1}$ à ng.L^{-1})
 - concentrations trop faibles pour exercer une pression sélective sur les bactéries
- Projet Flash UMR M2C Rouen-Caen _UMR EPOC- Bordeaux _INSERM IAME _CHU CAEN

Question centrale :

- Qui y a-t-il de piégeage dans les biofilms ou dans les sédiments des antibiotiques et/ou des bactéries antibiorésistantes ?
- Dans ces environnements les zones de dépôt des sédiments sont-elles des zones d'épuration ou des zones d'accumulations. En quoi la remise en suspension de ces sédiments peut-elle constituer une source secondaire de contamination ?
- Dans un environnement comme celui de l'estuaire de Seine, quel est l'effet d'une multiexposition chronique des communautés microbiennes aux médicaments et aux contaminants chimiques (métaux traces) ?
- Dans un contexte de changement global avec une augmentation attendue de la démographie et donc de la consommation en antibiotiques : Quelle vulnérabilité et/ou résilience des écosystèmes, à la contamination par des bactéries antibiorésistance et les antibiotiques ? Quelles sont les limites des capacités d'épuration naturelle du milieu aquatique ?

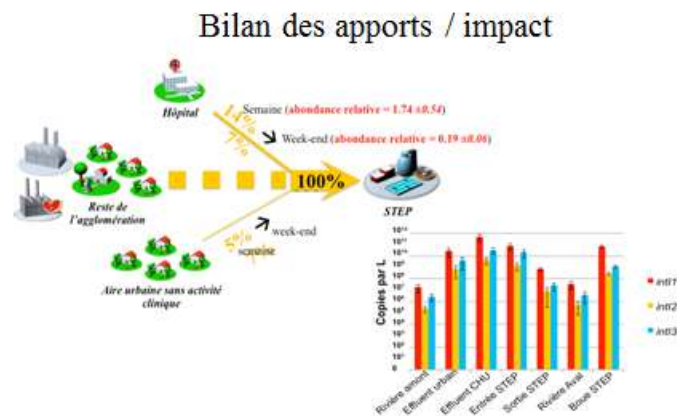
Dans ces travaux, la quantification des intégrons a été utilisée pour évaluer le degré de contamination par des bactéries multirésistantes aux antibiotiques susceptibles de présenter un danger en milieu clinique. Dans le cadre de la réflexion menée au sein du groupe de travail, il a été constaté que nombreuses publications

internationales propose cette approche dans les environnements aquatiques, toutefois, aucune corrélation n'a été établie entre la quantité d'intégrons cliniques dans ces environnements et le risque d'antibiorésistance en milieu clinique. Il est alors proposé de plutôt utiliser un indice relatif.

Le groupe de travail s'accorde sur la nécessité de **se concentrer sur un petit nombre d'indicateurs et de multiplier les mesures** plutôt que de multiplier les indicateurs. **La question se pose donc du choix de ces indicateurs.**

- Présentation de Christophe Dagot et Marie-Cécile Ploy

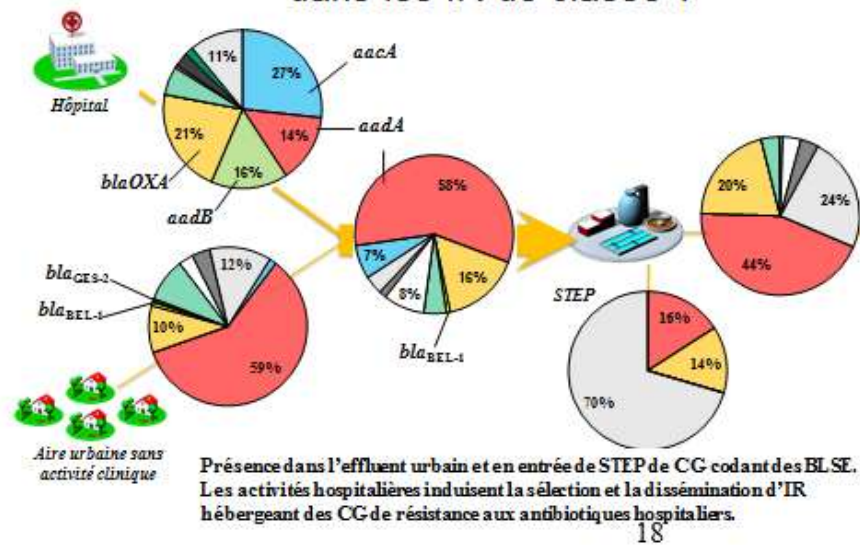
Travail sur des bassins versant pour suivre des médicaments et résistances aux ATB (Limoges, et Syndicat Intercommunal de Belcombe). Détection de bactéries antibiorésistantes depuis des établissements (hôpitaux, abattoirs, effluents urbains, etc.) jusque dans des rivières, sur la base de la détection des intégrons. Travail sur le marquage des effluents anthropiques, par des intégrons de classe I. Constat de faible concentration constatée dans l'environnement, en particulier au-delà des STEP du fait surtout de la dilution dans les milieux. Donc, quelle dissémination dans un bassin versant ? Via des flux d'intégrons. L'hôpital représente une part significative des antibiorésistances et de la multirésistance mais pas majoritaire. Travail sur la typologie des effluents. Le marquage des effluents hospitaliers est très particulier par rapport aux effluents urbains. Les boues de STEP ont un autre marquage.



- **Impact direct des activités cliniques sur :**
 - l'apport des IR d'origine hospitalière au niveau de la Station d'épuration
 - l'abondance relative des IR dans l'effluent hospitalier

Les intégrons ont été choisis comme marqueurs, au regard des expériences en cliniques. Même si certains éléments d'antibiorésistance ne sont pas portés par les intégrons. On s'attache à un suivi d'un signal de risque.

Proportions des types de CG identifiées dans les IR de classe 1



Le choix a été d'utiliser une approche métagénomique plutôt qu'une approche par culture car de nombreuses bactéries sont non cultivables sur les milieux usuels utilisés au laboratoire. Choix du marqueur intégrons en suivant les classes 1, 2 et 3.

L'analyse des cassettes de gènes de résistance contenues dans ces intégrons s'est limitée aux classe 1 considérés comme les intégrons « cliniques ». Ces intégrons ont été séquencés.

Constat : des cassettes ne se retrouvant que dans les effluents hospitaliers.

La réponse SOS peut être induite par divers stress, pas seulement des antibiotiques. Important dans l'environnement où de nombreux stress existent. Rôle par exemple des antiseptiques. Dans l'environnement, il existe des cassettes codant pour des fonctions inconnues, nouvelles résistances ? Autres gènes d'adaptation ? Beaucoup d'intégrons vides : hypothèse de la multiplicité des stress qui activent la machinerie intégrons en permanence et donc nombreux échanges/pertes de cassettes entre bactéries, avec difficultés d'observations instantanées

Enjeux :

- **Normalisation** : nécessité de marqueurs (indicateurs ?) d'ATBR. Lesquels ? Approche culturomique vs métagénomique ? Complémentarité. Estimation de la relation entre antibiothérapie / plan de prévention → indicateur de succès ?
- Résistance au ATB couplée (parfois) résistance antiseptique (gène qac...) – pression sélection (cf. review TS)
- Quelles relations avec la **définition d'un risque** ? Quelles cibles (ESBL, EPC, VRE, Intégrons, plasmides...). Peut-on rester mono-cible ?
- Importance de la quantification des cibles détectées : approche quantitative nécessaire à une évaluation du risque
- Milieux anthropisés : surveillance accrue (Hôpitaux, élevage, pisciculture,...). ? ou en milieu urbain ? Augmentation du transfert de gènes selon milieux et environnement (C. Merlin - Nancy)
- Network Environnement / résistance : mutualisation des infos, benchmark européen
- Efficacité des approches (Procédés) traitement : Effluent / Déchets organiques / nourriture

En conclusion, la **quantification des intégrons est un candidat marqueur de l'antibiorésistance dans l'environnement**. Les techniques doivent probablement être encore simplifiées/automatisées pour qu'on puisse le généraliser. Certainement un chantier intéressant devant nous.

Antibiorésistances dans les sols

- Présentation de Pascal Simonet

- Constat : quel que soit l'environnement, on retrouve des gènes de résistances (spécifiques mais aussi transversaux), avec une forte abondance dans les sols, mais pas uniquement → l'environnement est donc un réservoir de résistances

→ Explication : la majorité des résistances proviennent des pompes à efflux, mais aussi

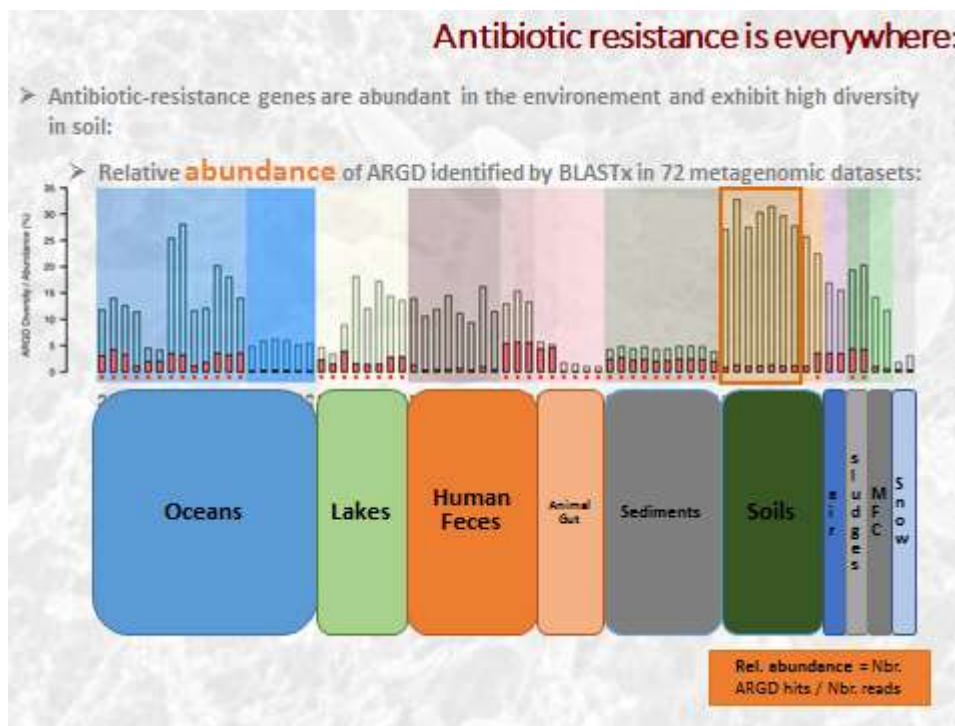
- Etude sur la pression sélective due à l'introduction d'un antibiotique

→ Résultats : malgré la concentration en molécule, pas de modification

→ Explication : ce n'est pas l'antibiotique en lui-même qui fait varier la pression sélection, mais son retraitement par les bactéries des différents milieux dans l'environnement

Suivi de divers métagénomés d'environnements. Quels gènes de résistances ? Abondance, diversité.

Quels que soient les environnements, on retrouve des gènes de résistances : océans, lacs, fèces humaines, etc. dont sols. Avec des proportions significatives.



Mais d'où viennent les résistances dans les pathogènes ? L'utilisation des antibiotiques ? Ou recrutement de ces gènes dans l'environnement ? Il y a oui, une présence dans l'environnement. On retrouve les mêmes gènes dans l'environnement et en milieu médical.

Que se passe-t-il quand on augmente la pression, par exemple via des amendements, en particulier issus de fumiers contaminés ? Expérience pour l'ANSES. En fait, pas de constat ! **La molécule d'antibiotique, rajoutée dans le sol, ne se traduit pas aucun effet sur les résistances**. Ce n'est pas l'antibiotique qui a un impact dans le sol. Mais, au contraire, quand on insère des fumiers, alors on a des effets forts, mais liés aux bactéries déjà soumises hors sol à des antibiotiques. Voir aussi expérience en Amérique du sud. La résistance aux antibiotiques est présente dans les sols, mais ceci est lié à la structure des sols.

- Présentation de Sylvie Nazaret

Travail sur les sols, en particulier impacts d'activités anthropiques (dont intrants organiques : amendements, dont boues de STEP, fumiers, etc.). Donc intérêt pour les stress : métaux, antibiotiques, mais aussi endogènes, dont origine végétale. Accent sur le lien entre résistances aux métaux et résistances aux antibiotiques.

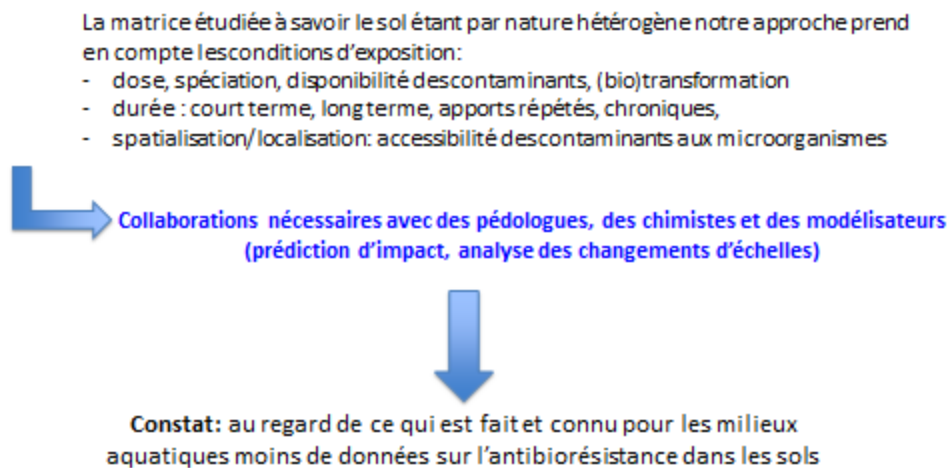
Travail avec l'INRA (sites expérimentaux). Sur des colonnes de sols, ou des mini-écosystèmes reconstitués (en liaison avec ROVALTAIN plateforme écotoxicologique de Valence). Intérêts sur bactéries responsables d'infections nosocomiales et leurs propriétés d'antibiorésistance.

Recherche de liens entre doses, disponibilités des contaminants et dynamique de l'ABR à court et long terme dans un but de prédiction des risques

Suivi du rôle des microorganismes dans la biotransformation

Enjeu de la spatialisation, de la bioaccessibilité.

Travail avec pédologues, chimistes, modélisateurs. On connaît moins de choses sur l'antibiorésistance dans les sols que dans les milieux aquatiques. Mais montée des publications dans ce domaine.



Synthèse de ce qu'on connaît : antibiotiques dans les sols ? Rôles des apports organiques ?

Métaux et antibiotiques sont dans les déjections animales (apports dans l'alimentation des animaux, soins des animaux, etc.). Une grande part des composants sont relargués tels quels dans les déjections. Donc présence dans les amendements, mais avec variation suivant les pays suivant les réglementations locales (peu en Asie, avec fortes concentrations par exemple en Chine).

Peu de sols en France reçoivent des épandages de boues de STEP (très contrôlés en termes de métaux : aucune réglementation en matière de limitation des antibiotiques).

Pas de connaissances sur l'amplitude des apports via les amendements en termes de métaux et antibiotiques. On a plus d'information en Chine (avec donc de très fortes concentrations en métaux et antibiorésistances).

Les données manquantes, en particulier en teneur d'antibiotiques dans les sols. En fait c'est complexe de mesurer les concentrations des sols en antibiotiques (aussi bien totale que biodisponible): problèmes d'extraction et de dosage. Absence ou manque de données ? Problèmes liés aux méthodes d'extraction, car fortes interactions avec les constituants des sols (matière organique, argiles)

Pour les sulfamides, c'est plus aisé (environ 80%) / Quinolones, beaucoup plus dur (moins de 40%)

On repère des teneurs totales en molécules, mais ceci ne suffit pas.

En général, travail plutôt en surface (niveau des labours), mais les antibiotiques peuvent aller plus en profondeur (au moins à 80 cm, cf. études en Chine). Peu d'études sur le transfert dans les nappes sous-jacentes.

Transformation ? La photodégradation est connue, mais pas de données sur sa contribution en condition réelle (que se passe-t-il pour un antibiotique dans un amendement dans un sol ?).

Quelques données pour les sulfamides.

Quel devenir et transformation de ces antibiotiques ? et quel devenir des résidus ? Dosage ? Toxicité ? Apparition de résistance ?

Beaucoup de publications sur présence de gènes, en condition de laboratoire, avec apport spécifique d'antibiotique, sur un suivi en période courte. Plus d'études in situ en Chine.

Tous les gènes d'une famille ne se retrouvent pas sur un intégron. Pas aisé de comparer les résultats des études car tous les gènes potentiellement impliqués dans la résistance à une molécule ne sont pas systématiquement recherchés.

Travaux récents indiquant aucune apparition de résistance au regard des amendements. On a bien une augmentation de résistance, mais sans lien avec l'amendement. Un simple apport de matière organique stimule les bactéries endogènes : effet multiparamètre. C'est l'apport même de matière organique facilement minéralisable qui provoque une augmentation de la biomasse bactérienne et indirectement une multiplication des populations déjà résistantes.

En ce qui concerne les métaux (cf. Mercure, oxyde de zinc, cuivre, etc.) : peu de données. Il est clair que les métaux sont inducteurs de la réponse SOS, donc de résistances par exemple aux Sulfamides, à la méticilline, ... On a des cas de baisse de l'antibiorésistance dans certains cas : cf. vignobles exposés au cuivre (cf Vancomicine). On ne peut pas trancher.

Il faut donc approfondir. Les études sont incomplètes.

- Commentaire d'Hélène Soubelet

Les AB sont présents dans tous les compartiments de l'environnement. Les antibiotiques sont largement utilisés et se retrouvent sous forme molécule mère ou résidus dans l'environnement.

Certains antibiotiques sont très difficiles à détecter dans les milieux. Le sol notamment est un milieu qui adsorbe fortement certaines molécules, dont les antibiotiques. Ils ne sont alors plus bio-disponibles. Cette propriété présente plusieurs conséquences : il est impossible de détecter la présence de l'antibiotique ou de ses résidus (conséquence importante pour la décision publique qui peut conduire à sous-estimer la contamination des milieux), les molécules ne sont plus biologiquement actives (elles sont donc neutralisées par le milieu, ce qui est plutôt positif), mais elles ne peuvent pas non plus être dégradées par les micro-organismes du sol et le risque d'un re-largage persiste.

Le devenir des antibiotiques dans les milieux est mal connu. Si le devenir des antibiotiques dans les organismes cibles est très étudié par les fabricants de médicaments, il n'en est pas de même pour leur devenir dans l'environnement. Ces dernières études sont souvent très légères et leur complexité ne favorisent pas non plus l'avancée de la recherche sur le sujet, d'autant que les analyses dans les différentes matrices sont onéreuses.

La capacité de résilience des milieux est encore peu étudiée. Les antibiotiques diffusent dans les différents compartiments environnementaux et vont subir des modifications physico-chimiques ou biologiques qui

conduiront, à terme à leur dégradation complète. Cependant, il est difficile de prédire ce devenir uniquement par l'étude de la molécule mère, la prise en compte du milieu est importante.

Il existe des techniques pour épurer ou dégrader les antibiotiques. Sur cet aspect, il convient d'étudier l'action sur les molécules antibiotiques de plusieurs procédés :

- la lumière (photo-dégradation)
- l'acidité
- la température
- l'action des micro-organismes.

Ainsi, l'épandage peut suffire, lorsque les antibiotiques sont photosensibles à inactiver ces derniers, sous réserve de pratiques adéquate (faible couche épandue permettant l'action de la lumière).

L'ANSES a conduit des études sur les lisiers de porc et les fumiers de volailles. Il reste à déterminer le compost, ou d'autres techniques de traitement des effluents peuvent constituer des barrières efficaces contre la dissémination des antibiotiques dans l'environnement. Par ailleurs, il est bien connu à présent, que les micro-organismes du sol ont une action importante sur les molécules exogènes au nombre desquelles sont les antibiotiques, y compris de synthèse. Enfin, certaines techniques de génie écologique permettent de dégrader les antibiotiques.

La pression anthropique semble jouer un grand rôle sur la présence d'antibiotiques ou de bactéries porteuses de résistances dans les milieux, or il est difficile de la caractériser, comme il est très difficile encore de prédire le devenir des antibiotiques en fonction des conditions de traitement auxquels ils sont soumis et le milieu dans lequel il se dissémine.

La réduction à la source est donc la principale réponse publique actuellement.

Cf. les plans successifs des ministères de la santé, de l'environnement ou de l'agriculture (médicaments dans l'eau, micro-polluants, ecoantibio).

Impacts des désinfectants

- Présentation de Philippe Hartemann
- Questions en suspens :
- Existence de « résistances croisées » entre Antibiotiques et Désinfectants
- Résistance « haut niveau » transférable
- Résistance « bas niveau » mécanisme d'efflux
- Résultats en labo indiscutables (Métaux, Quats, etc..)
- Preuve que possible dans l'environnement???
- Avis de SCENIHR : la probabilité est non négligeable ; ex Ag et nanoAg.
- Etudes nécessaires in situ sur « hot spots »
- Suffisamment d'arguments scientifiques pour recommander un usage raisonné ?

Fortes difficultés à convaincre, même si la Chine commence à se mobiliser.

- Premiers éléments vers des propositions

Les débats ont déjà permis de faire émerger de premières propositions.

- **Proposition de François Renaud** : Financer une revue de littérature exhaustive sur les relations entre antibiotiques et environnement (en cours aux USA).
- **Proposition de Jérôme Labanowski** : Etudier la relation entre la substance et son expression dans un environnement donné.
- **Propositions de Fabienne Petit** : Travailler sur le calcul de la mesure d'intégrons pour en faire un indicateur international ou encore en étalonnage

Limite : beaucoup de recherche au niveau international sur les intégrons mais pas encore 100% de validité (créer un indice relatif du nombre d'intégrons sur une quantité de bactéries)

Mais, elle a proposé un argumentaire qui reprend les réflexions du groupe de travail :

L'occurrence de gènes de résistance aux antibiotiques dans l'environnement est bien antécédente à l'apparition de l'Homme sur la planète, comme en témoigne la détection de gènes dans des carottes glaciaires de 30 000 ans, dont certaines séquences sont proches de celles qui confèrent aujourd'hui la résistance au betalactamine (D'Costa, Nature 2011).

Le rôle de l'environnement (naturel) dans l'augmentation de l'antibiorésistance bactérienne peut être évoqué selon deux aspects : (i) l'occurrence des gènes présents dans le génome des communautés microbiennes autochtones, sont-ils susceptibles de conférer de nouvelle résistance aux antibiotiques si ils étaient transférés à une souche pathogène de l'Homme ? ; (ii) Quel est le devenir des bactéries antibiorésistantes d'origine humaine ou animale, et des supports génétiques correspondants, une fois rejetés dans l'environnement.

Sur le premier volet deux approches sont complémentaires celle de métagénomique (cf. intervention de Pascal Simonet) et celle qui consiste à rechercher dans le génome de bactéries de l'environnement, pathogènes opportunistes de l'Homme des gènes codant des fonctions facilitant l'adaptation des souches dans leurs niches écologiques d'origine et qui confèrent une résistance aux antibiotiques (exemple des pompe à efflux / cf Sylvie Nazaret).

Aujourd'hui peu de connaissances sont acquises sur la composition de ce résistome, et le rôle de la contamination de l'environnement par des antibiotiques, antiseptiques, métaux traces sur l'enrichissement du résistome microbien de l'environnement en gène de résistance, augmentant ainsi, sur le long terme et localiser sur des hot spots, le « pool » de nouveaux gènes susceptibles d'être transférés à des bactéries pathogènes.

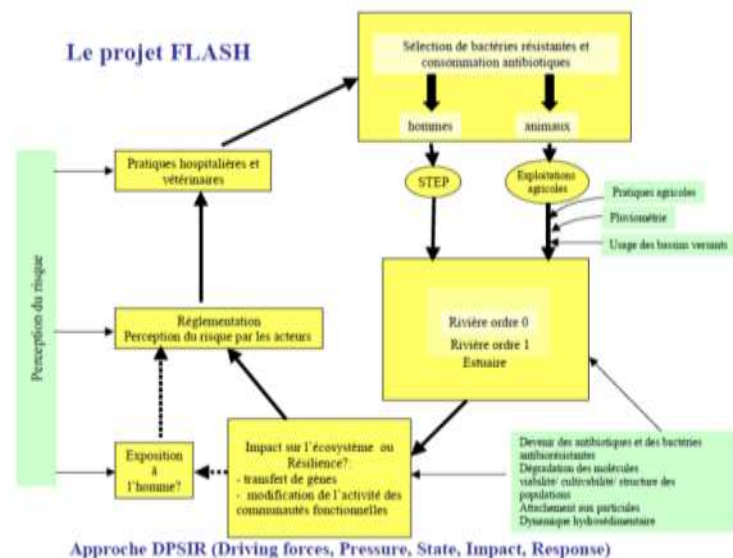
Le second volet fait l'objet d'une bibliographie conséquente notamment depuis les 15 dernières années, qui décrit la présence de bactéries antibiorésistantes et ou des supports génétiques correspondant dans différents environnements (sols, eaux, sédiments), à différentes échelles (proximité des sources de contamination ou à l'échelle de bassin versant) et de temps (de l'actuel à plusieurs décennies) en relation avec les usages (hospitaliers, élevages, aquaculture). A partir de ces études descriptives, l'analyse des usages du bassin versant couplée à la connaissance de l'hydrogéologie du système, doit permettre aujourd'hui de prédire des événements de contamination du milieu par des bactéries antibiorésistantes d'origine humaine ou animale.

Toutefois il n'y a pas eu à ce jour une réelle évaluation du danger voire du risque pour la santé humaine de la dissémination de bactéries antibiorésistantes dans l'environnement, notamment de souches hospitalières portant des gènes d'intérêt en santé publique. La relation directe entre présence dans l'environnement de gènes de résistance et leur retour à l'Homme via une bactérie, est difficile à évaluer car il s'agit d'un événement rare, sur une échelle de temps difficile à déterminer.

Or, en absence de cette analyse de risque, et dans le contexte du changement global (augmentation de la démographie et climat), un des défis scientifiques sera d'évaluer la vulnérabilité/résilience de

l'environnement à la contamination microbiologique, notamment par des bactéries antibiorésistantes notamment :

- de modéliser et/ou quantifier les flux, des bactéries antibiorésistantes en fonction des prescriptions/consommations en antibiotiques sur des bassins versants (identification des sources et des usages), en intégrant les facteurs qui déterminent leur dissémination spatiale (dynamique particulière), en identifiant les sources et zones où ces bactéries peuvent se maintenir ou disparaître (vasières biofilms), en distinguant la dynamique des bactéries cultivables de celle des supports génétiques,
- d'évaluer la résilience des écosystèmes les plus vulnérables (i.e. la capacité à épurer) et déterminer les valeurs limites à partir desquelles cette épuration ne pourra plus avoir lieu et/ou le résistome sera important,
- d'élaborer des scénarii et proposer des outils pour élaboration de politique publique dans l'esprit de la démarche DPSIR (voir figure ci-dessous).



Le modèle « conceptuel » DPSIR a été proposé par l'Agence européenne de l'Environnement comme outil d'aide à l'élaboration des politiques publiques pour des problématiques environnementales
 Les sigles DPSIR D : Driving Forces (Forces Motrices) ; P : Pressures (Pressions) ; S : State (Etat) ; I : Impacts (Impacts) ; R : Response (Réponses)

Figure : Démarche DPSIR appliquée à l'étude de la contamination des eaux de rivières par des antibiotiques et de bactéries antibiorésistantes (Projet FLASH)

- **Proposition de Pascal Simonet** : Manque d'harmonisation entre le médicament animal et humain.
- **Proposition de Fabienne Petit et Andoine Andremont** : On est confronté à une multitude d'études sur impact d'un contaminant, mais sans standardisation (quels dosages, etc.), d'où l'impossibilité de conclure. **Il faut harmoniser au niveau national, avec des normes, avec des cahiers expérimentaux.**

On retrouve ce constat au niveau international. On est au cœur des recommandations que le groupe peut faire. Il faut des normes de mesures.

Actuellement un indicateur simple pourrait être proposé c'est celui de la quantification des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération. Cet indicateur a l'avantage d'être facile à mettre en œuvre pour deux raisons :

1. La quantification des *E. coli* est une technique déjà réalisée en routine dans les environnements, notamment les eaux. Il suffirait donc de rajouter un milieu sélectif à cette mesure sur les mêmes prélèvements, avec les mêmes techniques d'ensemencement.
2. Les milieux sélectifs commerciaux pour cela sont disponibles en santé humaine et pourraient être utilisés facilement.

Ils sont convaincus que la mise en place de cet indicateur apporterait très rapidement beaucoup d'informations fiables et comparatives qui permettraient d'associer les analyses de risque sur des données solides.

- Propositions d'Hélène Soubelet

Bases juridiques fondant la décision :

Dans le domaine environnemental, depuis 2004 la charte de l'environnement a fait du principe de précaution un principe constitutionnel qui autorise, voire, oblige à prendre en compte les dommages potentiellement causés à l'environnement :

Article 5. Lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent, par application du principe de précaution et dans leurs domaines d'attributions, à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques et à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin de parer à la réalisation du dommage.

L'absence de décision publique si un problème grave de santé publique apparaît posera nécessairement la question de la responsabilité des acteurs en position de décision.

Il s'agit donc, de gérer un problème complexe en situation d'incertitude et ceci pose deux sortes de contraintes aux décideurs :

- l'obligation d'évaluer le dommage potentiel
- l'obligation d'agir

Le code de l'environnement, propose une démarche pour gérer ces situations complexes : la démarche éviter / réduire / compenser.

Un préalable indispensable à la mise en œuvre et à l'efficacité de cette démarche est l'évaluation du risque environnemental.

Evaluer le risque :

Des dispositifs existent déjà. L'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires comporte une évaluation environnementale.

La question de sa pertinence dans sa forme actuelle reste posée, notamment en terme d'action sur les espèces non cibles, de prise en compte des effets cocktails et de prise en compte des effets à faibles doses.

A contrario, le dispositif d'évaluation du médicament humain, qui ne bénéficie pas d'une telle approche pourrait être encore plus fragile face au risque politique.

Renforcer l'évaluation du risque environnemental, notamment pour le médicament humain est donc indispensable : action de gestion potentielle ?

Favoriser le développement et la validation de méthodes de détection des antibiotiques dans différentes matrices (eau, sol, végétaux) afin de caractériser le risque correctement revêt également une importance cruciale : action de recherche potentielle ?

Eviter et réduire le risque :

Le ministère de l'agriculture met en œuvre depuis quelques années le plan ECOANTIBIO pour réduire l'utilisation des antibiotiques. Ce plan présente une certaine réussite avec diminution de l'utilisation des antibiotiques dans des filières à l'origine fortement consommatrices comme les volailles, les porcs ou les animaux domestiques.

Néanmoins, ce plan s'intéresse peu au devenir des antibiotiques dans l'environnement.

Sociologiquement, il a été déterminé que les populations d'acteurs réagissent souvent en suivant la règle des trois tiers :

- Le premier tiers est tout à fait d'accord pour prendre en charge de façon volontaire la limitation de ses propres impacts.
- Le second tiers est une fraction hésitante qui a besoin d'incitations (parfois fortes) pour mettre en œuvre les pratiques vertueuses.
- Le dernier tiers est réfractaire au changement de pratiques. Il s'agit d'une fraction sceptique (qui ne croit pas au danger, quel qu'il soit et qui refuse sa responsabilité. Ce dernier tiers n'évoluera que si la population de référence à laquelle il appartient est massivement engagée dans des pratiques vertueuses et qu'elles deviennent les normes (ce qui n'est pas le cas actuellement). Aucune incitation, même financière, ne permet, en première intention de les faire basculer.

Cf les recherches menées dans le cadre du programme Pesticides (projet AversionRisk) et le sondage BVA conduit par le ministère de l'agriculture qui a caractérisé ces trois groupes d'éleveurs.

L'action publique doit donc se concentrer sur le second tiers, par des actions incitatives.

Compenser ?

Compenser le déversement massif d'antibiotiques dans l'environnement ne paraît pas une solution à explorer. Leurs impacts sont encore mal connus et la capacité des milieux à absorber et à prendre en charge cette pollution n'est pas garantie.

Annexe 8 : Colloque « Santé et Biodiversité », Lyon, octobre 2014

Colloque « Santé et Biodiversité », Lyon, 27-28/10/2014 – Atelier B

L'ANTIBIORESISTANCE, UNE REALITE ?

Monique CHOMARAT¹, Benjamin BRITSCH-FAYET², Sabine DE FOUCAUD², Pauline LANG³, Daizy MOUALEU-KAMENI², Axelle POIZAT⁴, Maria Eugenia VARELA⁵, Florent VALOUR⁶

¹ Médecin biologiste, Laboratoire de bactériologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

² Etudiant(e) en Master 2, Management des biobanques, Ecole Supérieure de Biologie Biochimie Biotechnologie (ESTBB), Université Catholique de Lyon, France

³ Etudiante en Master 2 de Philosophie, Spécialité « Ethique et Développement durable »

⁴ Inspecteur Elève de la Santé Publique Vétérinaire, ENSV 1, avenue Bourgelat 69280 Marcy l'Etoile, France

⁵ Etudiante en Master 2, Ethique et développement durable, Université Jean Moulin Lyon 3

⁶ Médecin infectiologue, Service de maladies infectieuses et tropicales, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon – INSERM U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

Président : Pr. Patrice COURVALIN

Interpellateurs : Pr. Jean CARLET, Pr. Jean-Yves MADEC

Rapporteurs : Dr. Monique CHOMARAT, Dr. Florent VALOUR

Orateurs : Pr. Antoine ANDREMONT, Dr. Loïc BOLLACHE, Dr. Philippe CARENCO, Pr. Jean CARLET, Pr. Jean-Yves MADEC, Pr. François RENAUD, Dr. Marion VITTECOQ

Introduction

La découverte des antibiotiques au milieu du XX^{ème} siècle a rapidement mené à considérer les maladies infectieuses bactériennes comme vaincues. C'était oublier l'avertissement d'Alexander Fleming, découvreur de l'antibiothérapie, qui, dès 1945 dans une interview au New York Times, mettait en garde contre la capacité des bactéries à s'adapter aux pressions environnementales et notamment à l'antibiothérapie : « L'utilisation abusive de la pénicilline pourrait conduire à la propagation de formes mutantes de bactéries qui résisteront au nouveau médicament miracle ». Un demi-siècle plus tard, la surconsommation des antibiotiques en santé humaine, animale ou en agriculture, en exerçant de fortes pressions de sélection sur les populations microbiennes, a favorisé l'émergence de bactéries résistantes à parfois tous les antibiotiques (Tremolières, 2010). L'augmentation constante de la liste des bactéries multi-résistantes (BMR) en milieu hospitalier et, plus récemment, en milieu communautaire, constitue actuellement un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Ainsi, le rassemblement des communautés scientifique et médicale autour de la sensibilisation de la population et de l'alerte des dirigeants politiques est urgent, afin de prendre rapidement les mesures qui permettront de lutter contre cette menace de santé publique. C'est dans ce contexte que s'est déroulé notre atelier. A la question-titre « L'antibiorésistance, une réalité ? », la réponse est évidente : oui, l'antibiorésistance est une réalité. Son objectif n'était donc pas de débattre de la réalité de l'antibiorésistance, mais d'en faire un état des lieux en France et dans le monde, et de proposer des solutions pour limiter l'expansion de ce problème de santé publique.

L'antibiorésistance : les enjeux

- Consommation et consommateurs : état des lieux

Selon le rapport de l'ANSES de novembre 2014, suivant annuellement la vente d'antibiotiques à visée vétérinaire, 700 tonnes d'antibiotiques sont utilisés à des fins vétérinaires par an en France. On estime qu'environ 70 tonnes supplémentaires sont utilisées en médecine humaine chaque année en France. D'après une étude publiée dans le Lancet en 2005, la France est ainsi le premier consommateur européen d'antibiotiques (Goossens et al, 2005). Il est important de noter que les antibiotiques peuvent également être utilisés en tant que facteurs de croissance pour les animaux d'élevage. Si cette utilisation a été interdite au 1^{er} janvier 2006 par la Commission Européenne, ce n'est pas une mesure appliquée à l'échelle mondiale, notamment aux Etats-Unis et en Asie. Au final, **des millions de tonnes d'antibiotiques ont été utilisées depuis leur mise sur le marché en 1945**, et principalement chez des sujets non malades.

- Conséquences de la surconsommation d'antibiothérapie

L'antibiorésistance résulte de l'adaptation des agents bactériens à la pression de sélection exercée par un ou plusieurs antibiotiques. Elle est la conséquence i) de mutations chromosomiques naturelles ; ou ii) de supports génétiques mobiles porteurs de gènes de résistance aux antibiotiques tels que les plasmides, transférables horizontalement d'une bactérie à une autre.

Il existe un **lien bien démontré entre la consommation d'antibiotique et l'émergence de l'antibiorésistance**. Que ce soit à l'échelle d'une espèce animale ou d'un pays, il a été prouvé que la proportion d'espèces bactériennes résistantes à un antibiotique donné évoluait de façon parallèle à son utilisation (Albrich et al, 2004 ; Woerther et al, 2013). La surconsommation d'antibiotiques observée depuis quelques décennies a ainsi engendré une augmentation croissante du nombre de BMR à l'échelle mondiale. Dans son dernier rapport sur l'antibiorésistance, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a montré que le taux de résistance des principales bactéries pathogènes (et notamment *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*) à leur antibiothérapie de référence allait jusqu'à 96% dans certains pays (WHO, 2014). Pour prendre un autre exemple, on dénombrait 450 000 nouveaux cas de tuberculose multi-résistante dans le monde en 2012, et des formes ultra-résistantes, responsables d'une mortalité majeure malgré 2 ans d'antibiothérapie de seconde ligne, ont été rapportées dans 92 pays. Au-delà de ces conséquences sur les bactéries pathogènes, l'impact de la surconsommation d'antibiotiques sur les flores commensales, principales constituants du microbiote, est également majeur et largement sous-estimé jusqu'ici (Andremont, 2014).

Parallèlement, **le nombre de nouvelles classes thérapeutiques en développement a drastiquement diminué**, si bien que depuis une dizaine d'années, les médecins se trouvent régulièrement face à des impasses thérapeutiques, fautes de molécules actives. On estime ainsi que l'antibiorésistance est responsable d'environ 25 000 décès par an en Europe ou aux Etats-Unis, et engendre un surcoût d'environ 1.5 billion d'euros par an (ECDC, 2009).

- Echanges entre écosystèmes : un impact plus complexe qu'il n'y paraît

L'émergence de résistances bactériennes aux antibiotiques résulte principalement de l'utilisation inappropriée d'antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire. Toutefois, l'impact de la consommation d'antibiotiques ne se limite pas aux consommateurs. Sinon, comment expliquer que de telles résistances se retrouvent par exemple chez des populations d'iguanes aux Galápagos (Thaller et al, 2010) ? Pour expliquer ce phénomène, il faut prendre en compte un autre facteur de diffusion des BMR : **le transfert de l'antibiorésistance entre organismes**. Au nombre des interactions possibles entre les différents écosystèmes, il faut donc compter les flux de bactéries résistantes. Cette observation ne va pas sans poser quelques difficultés : comment ces échanges de résistances se font-ils ? Quels sont les organismes touchés ? Ces transferts génétiques sont-ils avérés ou seulement supposés ?

Primo, il existe des **transferts de résistances intraspécifiques** : chaque individu ayant acquis une résistance est susceptible de la transmettre aux membres de son espèce. Il existe deux voies de propagation avérées. Outre la transmission des gènes bactériens résistants à sa descendance – on parle alors d'un transfert génétique vertical de la résistance – les bactéries ayant développé des systèmes de défense contre des antibiotiques peuvent également se transmettre directement, par simple contact entre individus.

Secundo, il existe des **transferts de résistances interspécifiques** : des flux de résistances s'observent entre la faune, la flore et les populations humaines. En effet, bien que ce point soit encore sujet à controverse, certaines études attestent d'un échange réciproque de résistances entre l'animal et l'homme (Madec, 2014). Une résistance aux glycopeptides a par exemple été observée chez des bovins bien qu'il s'agisse d'antibiotiques réservés à l'usage hospitalier (Haenni et al, 2009). Deux causes sont mises en lumière pour expliquer le transfert de résistances de l'animal à l'homme : le contact direct et l'exposition alimentaire, comme les toxi-infections collectives liées à des salmonelles porteuses de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) (Weill et al, 2004). Si les recherches menées à ce jour ont mis en évidence la présence de BMR dans tous les types de milieux jusqu'aux plus reculés – souvenons-nous des iguanes des Galápagos – elles restent trop parcimonieuses pour que les voies de propagation de ces bactéries à la faune et à la flore sauvage soient véritablement attestées. Bien que ce sujet d'étude soit resté jusqu'ici peu exploré, les travaux existants soulignent trois voies possible de transmission (Vittecoq M, 2014). Première hypothèse : la faune sauvage entre en contact direct avec les tissus ou excréments des organismes porteurs. Deuxième hypothèse : la faune sauvage est en contact avec des eaux colonisées par des bactéries résistantes en raison du rejet des eaux utilisées dans le cadre de l'aquaculture (dans les mers, lacs ou cours d'eau) et/ou de la persistance des BMR et des antibiotiques dans les eaux à la sortie des stations d'épuration. Troisième hypothèse : la faune sauvage est en contact avec un sol contaminé notamment par le traitement agricole des cultures, les fèces des animaux domestiques, le fumier ou l'eau.

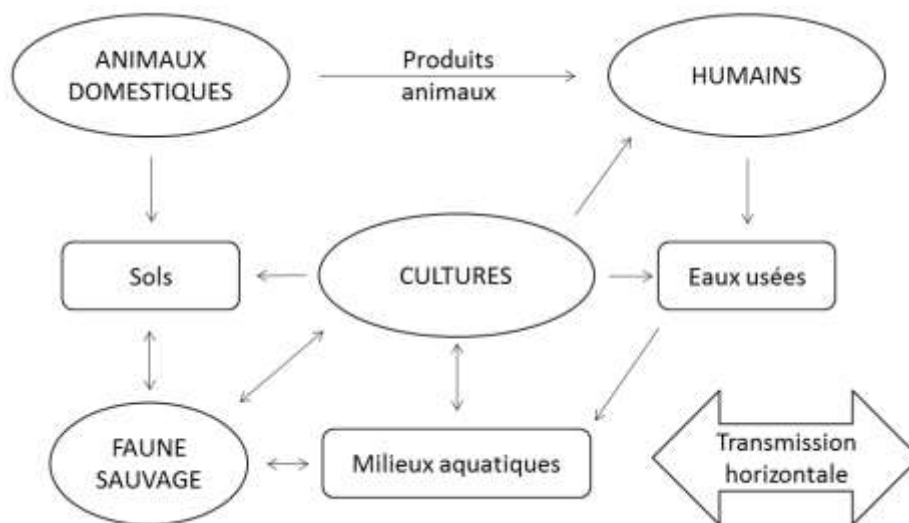


Figure 1. Schématisation des échanges d'antibiorésistance entre les écosystèmes. D'après Vittecoq M, 2014.

Tercio, il existe des **transferts horizontaux des gènes de résistance** qui amplifie l'antibiorésistance des bactéries au sein de chaque écosystème. Un organisme ne reçoit pas seulement du matériel génétique de ses ancêtres : il est également capable d'intégrer des gènes provenant d'organismes avec lesquels il n'a aucune parenté. Ces transferts horizontaux de gènes se produisent principalement entre des bactéries d'une même espèce ou d'espèces différentes, rendant possible la diffusion d'un gène de résistance à de multiples bactéries présentes dans un organisme vivant, en particulier dans ses flores commensales. C'est ainsi que la plupart des

bactéries deviennent multi-résistantes c'est-à-dire ne résistant pas seulement à un antibiotique mais à plusieurs (Doublet et al, 2012).

Ainsi, la multiplicité des transferts de l'antibiorésistance atteste de l'existence d'une corrélation entre la santé de l'humanité, de la faune et de la flore. Toutefois, la complexité des mécanismes de transfert de l'antibiorésistance couplée à l'insuffisance des recherches scientifiques rendent impossible une étude systémique des flux de bactéries résistantes entre les écosystèmes. La dissémination des résistances aux antibiotiques illustre la difficulté des recherches selon l'approche holistique que préconise entre autre le concept « One Health ».

- Un problème relié : les biocides et leurs conséquences

Le terme de « biocide » désigne une vaste famille de substances chimiques qui regroupe les produits phytosanitaires, les anti-parasitaires et les antibiotiques à usage médicaux, vétérinaires, domestiques ou industriels, et les désinfectants. De par leur toxicité, l'Union Européenne a soumis ces substances à réglementation. D'abord défini par la directive n°98/8/CE du 16 février 1998, les biocides sont désormais encadrés par un règlement datant de 2012 où une substance préoccupante est désignée par « toute substance autre que la substance active, intrinsèquement capable de provoquer immédiatement, ou dans un avenir plus lointain, un effet néfaste pour l'homme, en particulier les groupes vulnérables, les animaux ou l'environnement, et qui est contenue ou produite dans un produit biocide à une concentration suffisante pour présenter un risque de provoquer un tel effet ». L'exposé présenté par Philippe Carencio a porté principalement sur les **antiseptiques et détergents** (Carencio, 2014).

Les conditions d'hygiène strictes imposées en milieu hospitalier se traduisent par une augmentation significative de l'utilisation des biocides. Il est désormais avéré que **les biocides contribuent à des phénomènes d'antibiorésistance**. Les mécanismes menant à la résistance sont mal connus, mais proviendrait en partie de modifications cellulaires comme des changements de composition des enveloppes cellulaires qui limitent l'absorption ou l'expression de mécanismes d'efflux (Poole, 2003 ; McDonnell, 1999 ; Schweizer, 2001). La **résistance aux biocides** surviendrait aussi suite à des modifications moléculaires : par mutation ou amplification de gènes chromosomiques endogènes ou par l'acquisition de déterminants de résistance via des éléments extra-chromosomiques mobiles comme les plasmides et transposons (Paulsen, 1996).

Au-delà de ces conséquences sur l'antibiorésistance, **la question de l'efficacité de ces biocides est posée**. En effet, plus de 99% des bactéries sont attachées aux surfaces, sécrétant une matrice extra-cellulaire protectrice en organisant une communauté appelée « biofilm ». Or, on dénote une résistance accrue de ces biofilms aux différents biocides utilisés jusqu'à lors. Pourtant l'efficacité de ces produits est en constante évaluation et il existe différentes normes relatives aux désinfectants et à leurs activités bactéricides (EN13727, EN14561). Il a été constaté que les désinfectants principalement utilisés (à partir d'ammonium quaternaires) étaient efficaces dans le cas de bactéries en suspension mais peu actifs dans le cas de bactéries agglomérées en biofilm (Peng et al, 2002). De plus, la recolonisation des surfaces après désinfection est très rapide, généralement effective en environ 2h (Carencio, 2014).

Des solutions et des pistes pour agir

- Réduire la consommation

La réduction de la consommation des antibiotiques, que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire ou en agriculture, apparaît la première solution pour limiter l'émergence et la diffusion de l'antibiorésistance (Andremont, 2014). Les différents plans d'action nationaux et internationaux mis en place cette dernière décennie ont montré l'efficacité de telles mesures. A titre d'exemple en médecine humaine, le premier plan national français de lutte pour une diminution de l'utilisation des antibiotiques a vu le jour en 2002 (Sabuncu et al, 2009). Les résultats de cette campagne ont permis de diminuer la prescription d'antibiotiques de 26,5% en 5 ans avec notamment la campagne de communication utilisant le célèbre slogan : « Les antibiotiques, c'est pas automatique » (Sabuncu, 2005). En médecine vétérinaire, le contrôle de l'usage des antibiotiques par les éleveurs hollandais, ayant réduit la consommation d'antibiotiques de 63% entre 2007 et 2013, a permis une diminution impressionnante de la prévalence de l'antibiorésistance, la proportion d'entérobactéries porteuses de BLSE étant passé de plus de 20% à 2,7% en 2013 (Maran, 2014 ; Madec, 2014). Ainsi, d'après le rapport ANSES/ANMV 2014, le volume total des ventes d'antibiotiques en France s'élevait à 700 tonnes en 2013. Il s'agit du tonnage le plus faible enregistré depuis le début du suivi (1999). Les résultats de l'année 2013 confirment la diminution des volumes de ventes observée les années précédentes : -46,7 % depuis 1999, -34% sur les 5 dernières années, et -10,6% entre 2012 et 2013. Le plan Ecoantibio2017 a fixé un objectif de réduction de 25% en 5 ans de l'utilisation des antibiotiques. Il faut ainsi poursuivre ces efforts.

PROPOSITION 1

MAITRISER LA VENTE DES ANTIBIOTIQUES

Face au problème de l'antibiorésistance, des mesures s'imposent en vue de **limiter l'automédication** et les pollutions environnementales liées à des médicaments non consommés. La **vente à l'unité de certains antibiotiques** est expérimentée depuis avril 2014 dans des pharmacies volontaires de quatre régions françaises pendant 3 ans. Si des revendications des pharmaciens et vétérinaires sur la base d'une augmentation du besoin de main-d'œuvre, d'une adaptation logistique et d'une perte de revenus peuvent être craintes, ce mode de vente du médicament est en place dans d'autres pays, dont les Etats-Unis, la Suède et le Canada, et ne semble pas poser de problèmes logistiques. Selon les résultats obtenus dans les villes-pilotes, une généralisation de cette mesure à la médecine humaine et vétérinaire pourrait être proposée. Une campagne de communication sur l'importance de l'observance de l'antibiothérapie et le danger de l'automédication pourra accompagner cette mesure.

- Développer des voies complémentaires

Les alternatives à l'utilisation des biocides représentent le principal élément développé au colloque Santé et Biodiversité. Comme développé en première partie, les désinfectants sont des substances dont le rôle est majeur, en particulier dans les établissements de santé, mais leur usage doit être maîtrisé et réfléchi. Outre la question des résistances propres ou croisées, ils ont un impact sur la santé et sont présents en grandes quantités dans les effluents, générant des pollutions environnementales et inhibant les fonctions d'épuration des bactéries présentes dans les égouts. Le comité scientifique SCENIHR, rattaché à la commission européenne, a publié un rapport sur le sujet en 2009. Il y recommande d'approfondir les connaissances suivant certains axes de recherche et de développer une surveillance.

Dans le cadre du PRSE 2 de la région PACA, un projet de réduction de l'impact des biocides sur le réseau public d'assainissement issus des établissements de santé du GIP COMET a vu le jour dans la région d'Hyères. Basé sur une utilisation raisonnée de ces substances et le recours à des alternatives mécaniques et thermiques réfléchies, il a permis une réduction de 50% de leur utilisation entre 2009 et 2014 (Carenco, 2014).

PROPOSITION 2

AMELIORER LES PRATIQUES D'ENTRETIEN ET D'USAGE DES DESINFECTANTS DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE ET APPROFONDIR LES CONNAISSANCES SUR LES LIENS DE CAUSALITE ENTRE UTILISATION DE DESINFECTANTS ET RESISTANCES BACTERIENNES AUX ANTIBIOTIQUES

Sur le modèle du projet pilote mené dans le GIP COMET, des plans d'amélioration des pratiques d'entretien seront mis en place dans les établissements de santé. Un guide des bonnes pratiques d'hygiène sera conçu afin de faciliter l'élaboration de plans efficaces et sûrs. Chaque établissement adaptera son dispositif en fonction de ses pratiques actuelles, de ses contraintes et de ses spécificités. Les cadres de santé et les agents de propreté seront sensibilisés et formés.

Des projets de recherche et de surveillance portant sur les biocides et leur lien avec les résistances aux antibiotiques seront financés.

Toutefois, en dehors de l'utilisation des biocides, de nombreuses autres méthodes alternatives à l'antibiothérapie ont été soulevées.

L'amélioration des **mesures d'hygiène**, notamment dans les pays en voie de développement, permettrait de limiter la diffusion des clones résistants. L'impact de l'utilisation systématique des solutions hydro-alcooliques en milieu hospitalier sur la diffusion des *S. aureus* résistants à la pénicilline constitue un autre exemple.

L'incitation de l'industrie pharmaceutique à développer de **nouveaux antibiotiques** ou d'alternatives thérapeutiques, à base de **substances anti-bactériennes non antibiotiques** comme les phages, doit être favorisée. Les moyens préventifs comme les **vaccins** doivent être développés pour agir en amont, limitant les indications d'antibiothérapie. Enfin, des voies de recherche visant à **modifier les propriétés pharmacologiques des molécules existantes** pourrait être une autre alternative, les rendre plus hydrophiles pour une élimination rénale plutôt qu'intestinale, limitant ainsi le contact avec la flore commensale. Des propriétés de dégradation plus rapide de ces molécules dans l'environnement sont à envisager.

- Etendre les systèmes de surveillance

L'antibiorésistance est en constante évolution. Si elle est présente naturellement dans les milieux naturels, l'utilisation d'antibiotiques influe sur les bactéries de l'environnement. Des recherches sont nécessaires à une meilleure compréhension des phénomènes impliquant les antibiotiques et leurs résistances dans les milieux naturels, réservoirs bactériens majeurs.

Il est fondamental de posséder des données scientifiques fiables et représentatives de la situation et de sa progression au cours du temps. Des programmes de surveillance existent dans les domaines animal (tels Resapath et réseau Salmonella) et humain (sous l'égide de l'InVS), mais on ne trouve rien de semblable au niveau de l'environnement.

Dans le cadre de la stratégie « One Health », afin de considérer le problème dans son ensemble, une mutualisation des données et une coopération entre les différents domaines est souhaitable. Mis en place en 1995, le programme danois de recherche et de surveillance intégrées de l'antibiorésistance (DANMAP), regroupant les secteurs humain, animal et alimentaire, fut précurseur et a servi de modèle à d'autres pays. Il est par ailleurs mentionné dans la mesure 40 du plan Ecoantibio que le développement d'un programme semblable portant sur « les denrées et animaux produits, introduits ou importés en France » est souhaitable. L'ouverture de ce projet à tous les domaines impliqués permettra d'être plus efficace et pertinent pour mieux lutter.

PROPOSITION 3

MISE EN PLACE D'UN PROGRAMME DE RECHERCHE ET DE RECHERCHE SUR LA RESISTANCE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT

Les objectifs de ce programme seront de surveiller et d'étudier l'évolution des résistances aux antibiotiques des bactéries dans l'environnement et les milieux naturels. Le développement d'un programme de recherche permettrait d'approfondir l'étude des résistances naturellement présentes dans l'environnement et mieux comprendre les relations qui existent entre utilisation d'antibiotiques et augmentation des résistances bactériennes dans l'environnement.

Au travers d'un programme élargi, l'objectif global serait de surveiller conjointement l'évolution des résistances aux antibiotiques dans les secteurs humain, animal, alimentaire et environnemental, et d'identifier les facteurs de risques épidémiologiques et bactériens qui contribuent à leur émergence et leur propagation ainsi que les interactions impliquées dans le phénomène.

- Coordonner les actions

Depuis deux ans, le congrès économique de Davos a inscrit l'antibiorésistance au sein de la liste faisant état des 50 plus grands dangers de l'humanité. Ceci est représentatif de l'importance de la coordination des actions visant une réduction de la présence d'antibiorésistance.

Les **institutions internationales** sont des acteurs de première importance et il paraît fondamental que l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) coordonne les actions. En 2011, lors de la journée mondiale de la santé, la directrice générale, le docteur Margaret Chan a martelé que « ne pas agir aujourd'hui, c'est ne pas pouvoir soigner demain. ». L'OMS a prévu de soumettre à l'Assemblée Mondiale de la Santé en janvier 2015 un plan de lutte en cinq actions. Ce plan est également soutenu par la BM (Banque Mondiale) et soulève beaucoup d'attentes. L'OIE (Office International des Epizooties) a quant à elle développé un programme (en accord avec l'OMS et la FAO) dont les cinq lignes directrices ont été adoptées par les pays membres en 2004. La coopération entre les grandes instances internationales permet une synergie des actions et évite la mise en place de normes contradictoires (Dehaumont, 2005). Question de santé publique, le problème de l'antibiorésistance doit être abordé dans une vision globale type « one health », prenant en compte la santé humaine, la santé des animaux domestiques et de production ainsi que la santé des animaux de la faune sauvage.

Au niveau national, les gouvernements doivent jouer un rôle central de coordination des actions. En France, il est à déplorer la séparation des plans nationaux de réduction des antibiotiques en médecine humaine (Plan national d'alerte sur les antibiotiques, Ministère de la santé) et en médecine vétérinaire, ainsi que les mesures de politique agricole (Ecoantibio, Ministère de l'agriculture). L'unification de ces plans permettrait de mutualiser les moyens d'action, de prévention et de communication. Par ailleurs, la problématique environnementale est pour l'heure peu considérée, alors que les données actuelles indiquent que les milieux naturels sont concernés par ce problème alarmant.

Enfin, les **associations** telles que ACdeBMR (Alliance contre le développement des bactéries multi-résistantes) rassemblent en leur sein des professionnels de tous horizons concernés par la question de l'antibiorésistance pour proposer des solutions et faire évoluer les mentalités (Carlet, 2014).

PROPOSITION 4

CREATION D'UN DELEGUE INTERMINISTERIEL A LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIORESISTANCE

Un délégué interministériel à la lutte contre l'antibiorésistance permettrait de coordonner l'action des différents ministères impliqués en matière de lutte contre l'antibiorésistance, en veillant notamment à associer l'ensemble des acteurs concernés. Face à cet enjeu majeur, les actions, jusqu'alors dispersées, gagneraient à être coordonnées et à bénéficier d'une vision globale du phénomène. La cohérence, la visibilité, la force de communication et le portage politique en seraient améliorés. Une telle mesure a fait la preuve de son efficacité dans d'autres secteurs, tels que la sécurité routière ou la lutte contre le racisme et l'antisémitisme.

Conclusions

La limitation de l'émergence et de la diffusion de l'antibiorésistance constitue un enjeu majeur de santé publique dans le monde. La valorisation et la coordination des mesures nationales et internationales déjà en place est essentielle, en s'appuyant sur l'enseignement, les professionnels de terrain, les laboratoires de recherche et les associations. Médecins, vétérinaires et pharmaciens sont garants d'une utilisation appropriée des antibiotiques et la recherche doit se développer en partenariat avec les professionnels et selon les attentes sociétales pour imaginer des alternatives aux antibiotiques.

Références

- Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis* 2004 ; 10 : 514-7.
- Andremont A. Antibiotiques en médecine : les espoirs du soir ! Colloque Santé – Biodiversité, 27 novembre 2014 à VetAgro sup, Campus vétérinaire de Lyon (Marcy l'Etoile), France. Consultable sur http://sante-biodiversite.vetagro-sup.fr/?page_id=509
- Carenco P. Réduire les biocides issus des effluents hospitaliers. Colloque Santé – Biodiversité, 27 novembre 2014 à VetAgro sup, Campus vétérinaire de Lyon (Marcy l'Etoile), France. Consultable sur http://sante-biodiversite.vetagro-sup.fr/?page_id=509
- Carlet J. Dix propositions de ACdeBMR/WAAAR pour lutter contre la résistance bactérienne aux antibiotiques. Colloque Santé – Biodiversité, 27 novembre 2014 à VetAgro sup, Campus vétérinaire de Lyon (Marcy l'Etoile), France. Consultable sur http://sante-biodiversite.vetagro-sup.fr/?page_id=509
- Dehaumont P. Antibiorésistance : lignes directrices de l'OIE et consultation OIE/OMS/FAO. Tribune de l'OIE. 2005. Consultable sur <http://www.oie.int/doc/ged/D3472.PDF>
- Doublet B, Bousquet-Mélou A, Madec JY. Le concept « One Health » en antibiorésistance et les flux de gènes. In: *Innovations Agronomiques* 24 (2012), 79-90.
- European Center for Disease Prevention and Control. The bacterial challenge: time to react, Joint Technical Report from ECDC and EMA, Stockholm, September 2009. Consultable sur http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=444
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005 ; 365 : 579-87.
- Haenni M, Saras E, Châtre P, et al. *VanA* in *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus casseliflavus* detected in French cattle. *Foodborne Pathog Dis* 2009 ; 6 : 1107-11.

- Madec JY. L'antibiorésistance en médecine vétérinaire. Colloque Santé – Biodiversité, 27 novembre 2014 à VetAgro sup, Campus vétérinaire de Lyon (Marcy l'Etoile), France. Consultable sur http://sante-biodiversite.vetagro-sup.fr/?page_id=509
- McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999 ; 12 : 147–79.
- MARAN 2014. Monitoring of Antimicrobial Resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2013. Consultable sur http://www.wageningenur.nl/upload_mm/1/a/1/0704c512-5b42-4cef-8c1b-60e9e3fb2a62_NethMap-MARAN2014.pdf
- Paulsen IT, Brown MH, Skurray RA. Proton-dependent multidrug efflux systems. *Microbiol Rev* 1996 ; 60 : 575–608.
- Tsai WC, Chou CC. Inactivation and removal of *Bacillus cereus* by sanitizer and detergent. *Int J Food Microbiol* 2002 ; 77: 11-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Peng%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12076028
- Poole, K. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. *Symp Ser Soc Appl Microbiol* 2002 ; 31 : 55S-64S.
- SCENIHR, Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides, 2009. Consultable sur http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_021.pdf
- Schweizer HP. Triclosan: a widely used biocide and its link to antibiotics. *FEMS Microbiol Lett* 2001 ; 202 : 1-7.
- Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, et al. Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002–2007. *PLoS Med* 2005 ; 6 : e1000084.
- Thaller MC, Migliore L, Marquez C, et al. Tracking acquired antibiotic resistance in commensal bacteria of Galápagos land iguanas: no man, no resistance. *PLoS One* 2010 ; 5 : e8989.
- Tremolières F. Quand le miracle antibiotique vire au cauchemar. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 925-9.
- Vittecoq M, Renaud F. Quel rôle pour la faune sauvage dans la dynamique des antibiorésistances ? Colloque Santé – Biodiversité, 27 novembre 2014 à VetAgro sup, Campus vétérinaire de Lyon (Marcy l'Etoile), France. Consultable sur http://sante-biodiversite.vetagro-sup.fr/?page_id=509
- Weill FX, Lallier R, Praud K, et al. Emergence of extended-spectrum-beta-lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella enterica* serotype Virchow in poultry and humans in France. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 5767-77.
- Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, et al. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev* 2013 ; 26:744-58.
- World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Consultable sur <http://www.who.int/drugresistance/en/>

Références

Groupe « Recherche, innovation et nouveaux modèles médico-économiques »

- Projan, Steven J. Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? Oct 2003, Vol. 6, 5, pp. 427-430.
- Jones, Dan. The antibacterial lead discovery challenge. Nature Reviews. October 2010, Vol. 9, p. 751.
- Kevin Outterson, John H. Powers, Gregory W. Daniel and Mark B. McClellan, Repairing The Broken Market For Antibiotic Innovation, Health Affairs, 34, no.2 (2015):277-285
- Kevin Outterson, New Business Models for Sustainable Antibiotics, CENTRE ON GLOBAL HEALTH SECURITY WORKING GROUP PAPERS (Chatham House), Feb. 2014
- A comprehensive regulatory framework to address the unmet need for new antibacterial treatments. Rex, John H., et al. 3, Mar 2013, Lancet Infect Dis, Vol. 13, pp. 269-275. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70293-1.
- Towards new business models for R\&D for novel antibiotics. So, A. D., et al. 2, Apr 2011, Drug Resist Updat, Vol. 14, pp. 88-94. DOI: 10.1016/j.drup.2011.01.006.
- Ramanan Laxminarayan, Antibiotic effectiveness: Balancing conservation against innovation, Science 345, 1299 (2014)
- C. Pulcini, Karen Bush, William A. Craig, Niels Frimodt-Møller, M. Lindsay Grayson, Johan W. Mouton, John Turnidge, Stephan Harbarth, Inge C. Gyssens, and the ESCMID Study Group for Antibiotic Policies, Forgotten Antibiotics: An Inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia, CID 2012:54
- Adi V. Gundlapalli, Perspectives and concerns regarding antimicrobial agent shortages among infectious disease specialists, Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 75 (2013) 256–259
- Louis Valiquette, Kevin B Laupland, Antimicrobial shortages: Another hurdle for clinicians, Can J Infect Dis Med Microbiol Vol 26 No 2 March/April 2015

Groupe « Antibiotiques et environnement »

- **Faune :**
 - Hopwood, D. A. How do antibiotic-producing bacteria ensure their self-resistance before antibiotic biosynthesis incapacitates them? Mol. Microbiol. 63, 937–940 (2007).
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2958.2006.05584.x/abstract>
 - Davies, J. & Davies, D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 74, 417–433 (2010). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805405>
 - Thaller, M. C. et al. Tracking acquired antibiotic resistance in commensal bacteria of Galápagos land iguanas: no man, no resistance. PLoS ONE 5, e8989 (2010).
<http://www.plosone.org/article/citationList.action?articleURI=info%3Adoi%2F10.1371/journal.pone.008989>
 - Guenther, S. et al. Comparable high rates of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli in birds of prey from Germany and Mongolia. PLoS ONE 7, e53039 (2012).
<http://www.plosone.org/article/citationList.action?articleURI=info%3Adoi%2F10.1371/journal.pone.053039>

- Taylor, N. G. H., Verner-Jeffreys, D. W. & Baker-Austin, C. Aquatic systems: maintaining, mixing and mobilising antimicrobial resistance? *Trends Ecol. Evol.* 26, 278–284 (2011).
[https://scholar.google.fr/scholar?q=Trends+Ecol.+Evol.+26,+278%E2%80%93284+\(2011\)&hl=en&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart&sa=X&ei=cFxxVbSXJczaU4bFgIAJ&ved=0CB8QgQMwAA](https://scholar.google.fr/scholar?q=Trends+Ecol.+Evol.+26,+278%E2%80%93284+(2011)&hl=en&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart&sa=X&ei=cFxxVbSXJczaU4bFgIAJ&ved=0CB8QgQMwAA)
- **Sols :**
 - Udikovic-Kolic N, Wichmann F, Broderick NA, Handelsman J. Bloom of resident antibiotic-resistant bacteria in soil following manure fertilization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Oct 21;111(42):15202-7.
<http://www.pnas.org/content/111/42/15202.abstract>.
 - Zhu YG(1), Johnson TA, Su JQ, Qiao M, Guo GX, Stedtfeld RD, Hashsham SA, Tiedje JM. Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Feb 26;110(9):3435-40. <http://www.pnas.org/content/110/9/3435.abstract>. Epub 2013 Feb 11.
 - Forsberg KJ, Reyes A, Wang B, Selleck EM, Sommer MO, Dantas G. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science.* 2012 Aug 31;337(6098):1107-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070369/>
- **Eaux et milieux aquatiques :**
 - AFSSA: Analyse des mécanismes qui aboutissent à la présence de bactéries antibiorésistantes dans les eaux - éléments d'évaluation des risques (Juillet 2006)
<https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/EAUX2003sa0311Ra.pdf>
 - Stalder T, Barraud O, Jové T, Casellas M, Gaschet M, Dagot C, Ploy MC. Quantitative and qualitative impact of hospital effluent on dissemination of the integron pool. *ISME J.* (2014) Apr. 8(4) 768-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3960533/>
 - Xu J, Xu Y, Wang H, Guo C, Qiu H, He Y, Zhang Y, Li X, Meng W. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant and its effluent-receiving river. *Chemosphere* 119 (2015) 1379–1385.
https://www.researchgate.net/publication/260839911_Occurrence_of_antibiotics_and_antibiotic_resistance_genes_in_a_sewage_treatment_plant_and_its_effluent-receiving_river
 - Michael I., Rizzo L., McArdell C., Manaia C., Merlin C., Schwartz T., Dagot C., Fatta Kassinos D.C. Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review. *Water Sciences*, 47, Issue 3, Pages 957–995, (2013) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23266388>
 - Rizzo L., Manaia C., Merlin C., Schwartz T., Dagot C., Ploy M.C., Fatta Kassinos D.C. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment A review. *STOTEN*, 447, 345-360 (2013) www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23396083
- **Métaux lourds :**
 - Seiler C, Berendonk TU. Heavy metal driven co-selection of antibiotic resistance in soil and water bodies impacted by agriculture and aquaculture. *Front Microbiol.* 2012 Dec 14;3:399.
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2012.00399/full>
 - Silveira E, Freitas AR, Antunes P, Barros M, Campos J, Coque TM, Peixe L, Novais C. Co-transfer of resistance to high concentrations of copper and first-line antibiotics among *Enterococcus* from different origins (humans, animals, the environment and foods) and clonal lineages. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Apr;69(4):899-906.
<http://jac.oxfordjournals.org/content/early/2013/12/13/jac.dkt479>

- **Indicateurs/intégrons:**

- Berendonk TU, Manaia CM, Merlin C, Fatta-Kassinos D, Cytryn E, Walsh F, Bürgmann H, Sørum H, Norström M, Pons MN, Kreuzinger N, Huovinen P, Stefani S, Schwartz T, Kisand V, Baquero F, Martinez JL. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. Nat Rev Microbiol. 2015 May;13(5):310-7. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817583
- Stalder T., Barraud O., Casellas M., Dagot C., Ploy M.C. Integron involvement in environmental spread of antibiotic resistance, Frontiers in Microbiology Antimicrobials, Resistance and Chemotherapy, 3, 119, 1-14, (2012) www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22509175
- Gaze WH, Zhang L, Abdousslam NA, Hawkey PM, Calvo-Bado L, Royle J, Brown H, Davis S, Kay P, Boxall AB, Wellington EM. Impacts of anthropogenic activity on the ecology of class 1 integrons and integron-associated genes in the environment. ISME J. 2011 Aug;5(8):1253-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21368907>
- Gillings MR, Gaze WH, Pruden A, Smalla K, Tiedje JM, Zhu YG. Using the class 1 integron-integrase gene as a proxy for anthropogenic pollution. ISME J. 2015 Jun;9(6):1269-79 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25500508>

- **Désinfectants/biocides :**

- Commission Européenne, DG santé consommation, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks/ SCENIHR, assessment of the antibiotic resistance effects of biocides, 19-01-2009 http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_021.pdf
- Commission Européenne, DG santé consommation, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks/ SCENIHR, research strategy to address the knowledge gaps on the antimicrobial resistance effects of biocides, 17-03-2010 http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_028.pdf

- **Démarches institutionnelles:**

- Agences européennes ECDC, EFSA et EMA : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000302.jsp
- Plan présidentiel Etats-Unis : « National Action Plan for Combating Antibiotic-resistant Bacteria » The White House, Washington March 2015. https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf
- Synthèse Royaume Uni : « Review on Antimicrobial Resistance, tackling drug-resistance infections globally » chaired by Jill O'Neill, February 2015 : <http://amr-review.org/sites/default/files/Report-52.15.pdf>
- Allemagne / stratégie de lutte contre la résistance aux antibiotiques / communiqué 13 mai 2015: <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/78505.htm>

