

Evaluation et préparation de l'actualisation de la feuille de route interministérielle 2016 pour la maîtrise de l'antibiorésistance

Annexes

Karine GUILLAUME

Yvan AUJOLLET

Aude DE AMORIM

Anne BURSTIN

Bertrand PAJOT

Pierre DEPROST

Dr Julien EMMANUELLI

CGAAER



N°21061

CGEDD



N°013930-01

IGAE



N°2022-0182300

IGAS



N°2022-055R

IGÉSR



N°2022-070

IGF



N°2021-M-038-03

Avril 2022

SOMMAIRE

ANNEXE 1 :	BILAN DES 13 MESURES DE LA FEUILLE DE ROUTE	5
1	PRESENTATION DE L'ANNEXE	5
2	TABLEAU DES MESURES ET ACTIONS DE LA FEUILLE DE ROUTE INTERMINISTERIELLE SUR L'ABR	6
3	NOTICE METHODOLOGIQUE POUR EVALUER LA MISE EN ŒUVRE DE LA FEUILLE DE ROUTE	14
4	LES FICHES MESURE PAR MESURE	18
5	TABLEAU RECAPITULATIF DU BILAN DES ACTIONS	124
ANNEXE 2 :	DONNEES COMPLEMENTAIRES DANS LE SECTEUR DE L'ENVIRONNEMENT	131
1	EXTRAITS DE L'AVIS ANSES DE NOVEMBRE 2020 SUR ABR ET ENVIRONNEMENT	133
2	COMPLEMENTS APPORTES EN MATIERE DE LUTTE CONTRE L'ABR PAR DES TRAVAUX RECENTS.....	140
3	ANALYSE PAR MESURE DU VOLET ENVIRONNEMENTAL DE LA FDR.....	149
4	NOTE DE SYNTHESE DU DR CARENCO SUR LE LIEN BIOCIDES ANTIBIORESISTANCE	151
5	NOTE DU PR HARTEMANN SUR LES DESINFECTANTS DANS UNE PERSPECTIVE ONE HEALTH.....	153
ANNEXE 3 :	MESURES DE SOUTIEN A L'INVESTISSEMENT DES INDUSTRIES DE SANTE EN MATIERE DE LUTTE CONTRE L'ANTIBIORESISTANCE	161
1	DE NOMBREUX FINANCEMENTS SOUTIENNENT LA RECHERCHE ET L'INNOVATION EN SANTE, SANS APPORTER CEPENDANT UNE REPONSE APPROPRIEE AUX BESOINS DE LA LUTTE CONTRE L'ABR	163
2	LES ANTIBIOTIQUES SONT PENALISES PAR UN RETOUR SUR INVESTISSEMENT PEU ATTRACTIF POUR LES INDUSTRIELS ET INVESTISSEURS DU SECTEUR	171
3	LES ANTIBIOTIQUES NECESSITENT UN SOUTIEN ECONOMIQUE ADAPTE DANS LE CADRE D'UN NOUVEAU MODELE ECONOMIQUE A DEFINIR	174
ANNEXE 4 :	DONNEES COMPLEMENTAIRES DANS LE SECTEUR DE LA RECHERCHE.....	187
ANNEXE 5 :	DONNEES COMPLEMENTAIRES DANS LE SECTEUR DE L'AGRICULTURE	191

ANNEXE 1 : Bilan des 13 mesures de la feuille de route

1 Présentation de l'annexe

Cette annexe est composée de trois parties :

- Une **première partie** est figurée par un **tableau de présentation des 13 mesures et des 40 actions inscrites dans la FDR de 2016**, en précisant pour chacune les pilotes stratégiques et les indicateurs associés.
- Une **seconde partie présente** un état d'avancement sur six ans (2016-2022) de ces mesures et des actions qui les constituent sous forme de **13 fiches mesures**. Les mesures et les actions y sont décrites et analysées selon un schéma standard incluant pour chaque mesure une présentation de ses objectifs, suivie d'un bilan synthétique (combinant dimensions historique et problématique de mise en œuvre) et d'une appréciation multicritères (cotations et code couleur) du niveau de réalisation de chacune des actions qui lui sont associées. Chaque fiche mesure ainsi structurée s'achève par un commentaire identifiant les forces et les faiblesses de sa déclinaison opérationnelle et soulignant au besoin les aspects techniques/ou stratégiques à prendre en compte dans le cadre de la prochaine feuille de route.

Ce travail a été réalisé par la mission qui, faute de bilan périodique de la FDR, ne disposait pas d'état des lieux consolidé de sa mise en œuvre, à partir des éléments transmis par le Pr Pulcini, cheffe de projet national à l'Antibiorésistance¹, enrichis des travaux d'investigation de la mission, ce bilan factuel étant nécessaire pour asseoir sa démarche d'évaluation synthétisée dans le rapport.

Ce bilan a également l'ambition de constituer un thésaurus technique commun à l'usage des différentes administrations pour contribuer à leur bonne connaissance interministérielle des avancées de la feuille de route.

- Une **troisième partie** agrège sous la forme d'un **tableau les cotations des 40 actions** ainsi passés au crible pour disposer d'une appréciation d'ensemble du niveau de réalisation de la feuille de route.

Une notice située entre la première et la deuxième partie détaille les choix méthodologiques de la mission pour évaluer la mise en œuvre de la feuille de route et donne une clef de lecture technique au lecteur.

¹ Devenue depuis novembre 2021 mission ministérielle de la prévention des infections et de l'antibiorésistance (MMPIA)

2 Tableau des mesures et actions de la feuille de route interministérielle sur l'ABR

MESURE		ACTION		PILOTAGE STRATEGIQUE	INDICATEURS
1	Lancer le premier programme national intersectoriel de sensibilisation à la prévention de l'antibiorésistance	1	Mettre en œuvre la première grande campagne de communication intersectorielle, dans le cadre d'un programme de communication pluriannuel centré sur l'antibiorésistance, ses déterminants et ses conséquences	SIG DICOM MASS	Mesure du changement comportemental par des enquêtes qualitatives Études quantitatives grand public, études auprès des cibles spécifiques
2	Améliorer l'accès à l'information et l'engagement citoyen en faveur de la maîtrise de l'antibiorésistance	2	Renforcer l'éducation à la santé des populations, en particulier des jeunes et des propriétaires d'animaux, à travers des programmes éducatifs et les medias	MENESR	Nombre de brochures commandées par l'ensemble des écoles et des collèges Nombre de visites du site web e-Bug, de la page antibiorésistance sur Eduscol
		3	Créer un portail unique interministériel - ou un espace internet sur socialsante.gouv.fr - d'information et de sensibilisation du public et des professionnels sur l'antibiorésistance, et permettant à tous de s'engager dans la maîtrise de l'antibiorésistance	SIG DICOM MASS	Mesure de sa fréquentation Référencement dans les moteurs de recherche
3	Apporter une aide à la juste prescription par les professionnels de santé humaine et animale	4	Renforcer la place de l'antibiorésistance dans la formation initiale des professions de santé, en particulier des pharmaciens, sages-femmes, infirmiers, dentistes et des vétérinaires. Créer et prioriser le suivi des programmes de formation continue dédiés au bon usage des antibiotiques en santé humaine. Renforcer la formation continue des vétérinaires et professionnels de l'élevage en santé animale.	MAAF MASS MENESR	Nombre de modules mis en ligne (3 par an) Nombre de personnes ayant suivi la formation

		5	Déployer des structures régionales d'appui en antibiothérapie au service des professionnels de santé en ville, à l'hôpital et en établissement médico-social dans chaque région, en s'appuyant sur les réseaux régionaux de référents en antibiothérapie et les structures de vigilance et d'appui, notamment les CPIas. En santé animale, élargir le réseau de référents régionaux en médecine vétérinaire et garantir son financement.	MAAF MASS	Nombre de régions disposant d'une structure d'appui et de conseil en ATBT opérationnelle Nombre de référents régionaux vétérinaires
		6	Assurer la diffusion, la promotion et la mise à disposition de tous les prescripteurs d'outils de bon usage des antibiotiques.	MAAF MASS	Utilisation des outils par les différents professionnels de santé
		7	Encourager le recours aux tests de diagnostic rapide contribuant à la maîtrise de l'antibiorésistance, en ville et à l'hôpital. En milieu vétérinaire, développer et donner accès à des kits de diagnostic ainsi qu'à des tests rapides pour déterminer la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.	MAAF MASS	Nombre de nouveaux tests de diagnostic rapides disponibles et pertinents (sur les plans médicaux et médico-économiques) en médecine humaine et vétérinaire Taux d'utilisation des tests par les professionnels de santé, à partir de l'ordonnance dédiée proposée en action n°9
4	Inciter les professionnels de la santé humaine à la juste prescription en renforçant son encadrement	8	En médecine humaine, limiter par voie réglementaire la durée de prescription à 7 jours maximum pour les infections courantes.	MASS	Durée moyenne des ATBT, par pathologie et par classe d'antibiotique
		9	En médecine humaine, mettre en place une ordonnance dédiée à la prescription des antibiotiques, en y liant l'utilisation des TROD pour les infections rhinopharyngées, dans les logiciels d'aide à la prescription ou grâce aux télé-services développés par la CNAM	MASS	Nombre d'ordonnances dédiées par an Proportion de TROD réalisés par an Taux de TROD réalisés lors de prescription pour rhinopharyngites
		10	Limiter la liste des ATB testés transmise au prescripteur pour les antibiogrammes effectués dans les infections	MASS	Variation de la consommation d'antibiotiques dits « critiques » dans les infections urinaires

			urinaires afin de restreindre la prescription des ATB critiques en santé humaine.		
		11	Suivre l'évolution de l'objectif fixé dans la convention médicale concernant la limitation du taux de prescription d'antibiotiques dits « critiques » associé à la ROSP et intervenir auprès des prescripteurs « hors normes » afin de réduire les prescriptions injustifiées. En médecine vétérinaire, veiller à la bonne application du décret et de l'arrêté d'avril 2016 qui encadrent la prescription et la délivrance d'antibiotiques « critiques ».	MAAF MASS	Évolution des indicateurs ROSP
5	Encourager un bon usage des antibiotiques	12	En médecine humaine, adapter les conditionnements des présentations per os et injectables aux durées de traitement minimales recommandées, et étendre l'expérimentation de la dispensation à l'unité des antibiotiques. En médecine vétérinaire, privilégier le développement de conditionnements adaptés par les industriels et proposer un cadre réglementaire favorisant la délivrance par fraction des ATB.	MASS MAAF	Négociation en cours du règlement européen relatif aux médicaments vétérinaires Volumes d'antibiotiques délivrés
		13	Insérer un message de mise en garde à destination des patients et des éleveurs sur le conditionnement des antibiotiques.	MASS /MAAF /MEEM	Présence du message sur les conditionnements d'antibiotiques
6	Améliorer l'adoption des mesures de prévention en santé humaine et animale	14	En médecine vétérinaire, promouvoir les mesures de biosécurité en élevage en renforçant et développant les programmes d'amélioration des conditions d'élevage.	MAAF	% de réalisation des visites sanitaires dont la thématique porte sur la biosécurité Évolution du budget annuel du PCAE consacré aux filières animales Nombre de visites de site d'élevage

		15	En médecine humaine, s'assurer à travers le suivi par l'instance de coordination du plan intersectoriel interministériel (cf. action n°36), de l'observance des recommandations et de l'atteinte des objectifs prévus par l'axe 2 du Propias 2015	MASS	Taux de réalisation des objectifs du Propias
		16	Promouvoir la vaccination préventive des infections à travers notamment la campagne de communication (cf. action n°1) et la consultation nationale en cours.	MASS MAAF	Évolution de la couverture vaccinale (des maladies bactériennes)
7	Structurer et coordonner les efforts de recherche, de développement et d'innovation sur l'ABR et ses conséquences	17	Mettre en place un pilotage stratégique pour la recherche sur l'antibiorésistance.	MENESR MAAF MEEM MASS MDef/MEF/Aviesan/AllEnvi/	État des lieux des dispositifs existants Nombre d'actions de promotion Cahier des charges d'un dispositif coordonné
		18	Mettre en place un portail commun intersectoriel et interactif identifiant les acteurs publics et privés, les réseaux et observatoires, et les projets de recherche autour de l'antibiorésistance	MENESR MAAF MEEM MASS MDef MEF Aviesan /AllEnvi/ Athena	Disposer à 1 an d'un annuaire des acteurs publics et privés de la recherche sur l'antibiorésistance Mise en place une base de données ouverte répertoriant les projets de recherche en antibiorésistance Autres indicateurs à déterminer par les Alliances
		19	Renforcer et connecter les réseaux de recherche, de surveillance et les observatoires	MENESR MAAF MEEM MASS MDef MEF Aviesan / AllEnvi/Athena	Nombre d'essais cliniques de produits innovants en diagnostic, thérapeutique ou action préventive Nombre de projets de recherche déposés, dans les appels d'offre nationaux et européens/internationaux, avec approche interdisciplinaire incluant SHS Taux de succès aux appels d'offre des projets déposés par les réseaux et les consortia ; Nombre de projets de recherche déposés dans les appels d'offre avec une approche transdisciplinaire Autres indicateurs à déterminer par les Alliances.

		20	Renforcer les efforts de recherche et d'innovation en mettant en place un plan national stratégique de recherche sur l'ABR, coordonnant la programmation scientifique et les financements, en lien avec les initiatives européennes.	MENESR MAAF MEEM MASS MDef MEF AllEnvi, Aviesan	<p>Nombre d'essais cliniques de produits innovants en diagnostic, thérapeutique ou action préventive</p> <p>Nombre de projets de recherche déposés, dans les appels d'offre nationaux et européens/internationaux, avec une approche interdisciplinaire</p> <p>Montant des financements obtenus par les unités de recherche française au plan national au sein de JPI AMR et des autres programmes européens</p> <p>Nombre annuel d'appels d'offres spécifiques et transversaux financé au national et international</p> <p>Nombre de projets interdisciplinaires financés (national et international)</p> <p>Nombre de publications et brevets émanant d'équipes françaises</p> <p>Nombre de produits innovants en essais cliniques</p> <p>Autres indicateurs à déterminer par les alliances</p>
8	Faire converger le soutien à la recherche et à l'innovation en renforçant le partenariat public-privé	21	Soutenir et accélérer le transfert du monde académique vers le monde industriel dans le domaine de l'antibiorésistance	MASS MENESR MAAF MEEM AllEnvi, Aviesan	<p>Nombre d'essais cliniques de produits innovants en diagnostic, thérapeutique ou action préventive</p> <p>Nombre de contrats de collaborations établis</p> <p>Autres indicateurs à déterminer par les Alliances</p>
		22	Mettre en place conjointement des programmes d'échanges réguliers en organisant des « rencontres académiques/ entreprises », du domaine de la santé humaine et animale à ceux de l'agriculture, l'alimentation et l'environnement.	MASS MENESR MAAF MEEM MEF AllEnvi, Aviesan	A déterminer par les Alliances

9	Valoriser et préserver les produits contribuant à la maîtrise de l'ABR	23	Mettre en place un Comité Technique de l'Antibiorésistance (CTA) chargé d'émettre des avis concernant la pertinence des produits pouvant contribuer à la maîtrise de l'antibiorésistance.	MASS MAAF	Nombre de dossiers sur lesquels le comité émettra un avis chaque année
		24	Préserver l'efficacité de l'arsenal thérapeutique en adoptant des mesures incitatives permettant de conserver sur le marché de vieux antibiotiques	MASS	Nombre de disparition d'anciens ATB jugés comme importants par le CTA
		25	Faire bénéficier les produits et technologies innovants de maîtrise de l'antibiorésistance d'un ensemble de mécanismes incitatifs réglementaires et économiques	MASS	Nombre de produits qualifiés « luttant contre l'antibiorésistance » sur le marché Nombre annuel de dossiers sur lesquels le CTA a émis un avis
		26	Améliorer l'utilisation des outils de diagnostic in vitro (DIV) de maîtrise de l'antibiorésistance, grâce à une meilleure prise en charge de ces technologies	MASS	Cibles de recours spécifiques à chaque test
10	Améliorer la lisibilité de la politique nationale de surveillance de l'ABR et de la consommation d'ATB	27	Communiquer annuellement sur les données de consommation et de résistance auprès du public et des professionnels selon une approche "One Health", en privilégiant les indicateurs communs (données de santé humaine et animales)	MASS	Nombre de reprises dans la presse professionnelle et par le grand public
		28	Rendre plus lisible et opérationnelle la cartographie de la surveillance de la résistance et de la consommation d'antibiotiques en santé humaine et s'appuyer sur les réseaux de vigilance et d'appui pour générer des indicateurs de proximité sur les données de consommation et de résistance pour les professionnels en santé humain.	MASS	Cartographie mise à jour des acteurs de la surveillance Mise à disposition des professionnels de santé d'outils de recueil Mise à disposition des professionnels de santé et autorités sanitaires des indicateurs de résistance et de consommation antibiotique

11	Développer de nouveaux indicateurs et outils de surveillance par une meilleure exploitation des bases de données	29	Normaliser et ouvrir les données de laboratoires sur l'ABR.	MASS	Intégration des besoins de surveillance dans les normes portées par l'ASIP auprès des laboratoires
		30	Développer au niveau européen et national de nouveaux indicateurs (globaux et spécifiques) visant à mesurer l'antibiorésistance et l'exposition aux antibiotiques conjointement chez l'homme, l'animal et dans l'environnement.	MASS /MAAF /MEEM	Nombre et nature de nouveaux indicateurs
		31	Étudier le coût de la résistance bactérienne aux antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire, de manière à élaborer des indicateurs économiques pertinents.	MENESR	Nombre de publications dans des revues scientifiques en économie Mise à disposition d'indicateurs économiques
		32	Organiser un Hackathon dédié à l'exploitation des bases de données de la consommation d'antibiotiques en médecine humaine	MASS	Nombre de participants au Hackathon Nombre de projets retenus pour incubation
12	Renforcer la coordination interministérielle de la maîtrise de l'antibiorésistance	33	Synthétiser les bilans des différents plans afin de définir des thématiques communes aux différents secteurs, réunies dans un plan d'action interministériel global et coordonné de maîtrise de l'antibiorésistance.	MASS MAAF MEEM	Plan global et coordonné de maîtrise de l'antibiorésistance
		34	Décliner le programme coordonné de maîtrise de l'antibiorésistance en un programme d'actions adaptées aux enjeux spécifiques à chaque secteur (santé humaine ou animale, environnement), regroupées sous leur identité sectorielle propre et suivi par chaque département ministériel concerné.	Organe de gouvernance	Nombre d'actions entreprises et ayant performé
		35	Mettre en place une instance interministérielle de haut niveau dédiée à la coordination intersectorielle en matière de maîtrise de l'antibiorésistance et au suivi des actions mises en œuvre par chaque département	Délégué interministériel à l'ABR	Validation de la feuille de route

			ministériel concerné, en veillant à leur cohérence avec les actions européennes et internationales.		
13	Coordonner les actions nationales avec les programmes Européens et internationaux afin de conforter le rôle moteur de la France dans la lutte contre l'antibiorésistance	36	Tenir à jour un agenda partagé des événements européens et internationaux portant sur la maîtrise de l'antibiorésistance afin de renforcer la place de la France dans les initiatives les plus importantes ; synthétiser et porter aux niveaux européen et international les positions interministérielles essentielles sur la maîtrise de l'antibiorésistance.	SGAE	Nombre de mise à jour de l'agenda Participation aux événements internationaux
		37	Porter au niveau européen une proposition pour la création d'un cadre spécial dédié au développement de produits contribuant à maîtriser l'antibiorésistance.	MASS	Mise en place d'une structure européenne d'identification et de labellisation des médicaments et technologies de maîtrise de l'antibiorésistance
		38	Promouvoir au niveau international, avec l'aide de l'Union européenne, l'adoption de mesures de contrôle de bon usage des antibiotiques, en particulier l'interdiction d'utiliser les antibactériens comme promoteurs de croissance en élevage.	SGAE MAEDI	Adoption des mesures dans les règlements internationaux
		39	Promouvoir au niveau européen le développement d'une surveillance coordonnée des principaux pathogènes observés en médecine vétérinaire.	MAEDI/MAAF/ MASS	État des lieux des dispositifs existants Nombre d'actions de promotion Cahier des charges d'un dispositif coordonné
		40	Développer la surveillance de l'émergence et de la diffusion de l'antibiorésistance (homme, animal et environnement) dans les pays à faible revenu, en collaboration avec l'OMS et l'OIE et en s'appuyant sur des réseaux existants.	MEEM /MASS MAAF /MAEDI AllEnvi/Aviesan	Nombre de pays, de réseaux liés à la France où la surveillance est active Autres indicateurs à déterminer par les Alliances

3 Notice méthodologique pour évaluer la mise en œuvre de la feuille de route

La mission a souhaité réaliser une évaluation mesure par mesure de la feuille de route (tableau partie 2 supra) sous forme de fiche littéraire (lots de fiches infra), complétée par un tableau synthétique de l'évaluation des 40 actions de la feuille de route antibiorésistance 2016 à fin 2021, présentant visuellement l'état d'avancement des travaux (tableau partie 5 en fin d'annexe).

D'emblée, elle s'est heurtée à plusieurs difficultés méthodologiques qui mettent en évidence les faiblesses initiales de la feuille de route, à commencer par le choix des objectifs et des indicateurs associés d'une part, l'absence de terme temporel de la FDR d'autre part, l'absence de processus d'évaluation prévue dans la FDR enfin (1). Néanmoins, la mission a tenté d'objectiver autant que possible la mesure de la mise en œuvre de la FDR (2). Toutes les actions ont été évaluées sur la base des documents, données et comptes rendus fournis par la mission ABR et des entretiens réalisés. Des informations concernant la santé animale ont été obtenues auprès du Ministère chargé de l'agriculture, gestionnaire des plans Ecoantibio.

Le tableau synthétique présente les résultats de l'évaluation établie pour chaque mesure et action.

a. Les difficultés méthodologiques rencontrées

La première difficulté provient de la feuille de route elle-même, FDR dont les mesures et actions ont été élaborées sans prise en compte de leur capacité à être évaluées. Si des indicateurs sont associés aux actions, ils ne procèdent pas pour autant d'une vision finalisée permettant de mesurer *in fine* l'impact de la FDR dans sa globalité. L'évaluation des plans de santé publique est généralement intégrée à leur conception et commence dès leur mise en œuvre. C'est d'ailleurs pour pallier cette carence de PROPIAS, que le Pr Pulcini a saisi le Haut conseil de santé publique (HCSP). Dans son avis du 8 octobre 2021 relatif à l'évaluabilité de la future stratégie 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance, le HCSP reprend quelques éléments d'éclairage méthodologique utile à l'évaluation :

« Pour l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) [1], l'évaluabilité se définit comme la mesure selon laquelle une activité ou un programme est évalué de façon fiable et crédible. L'appréciation de l'évaluabilité suppose d'examiner à l'avance l'activité projetée, afin de vérifier si ses objectifs sont définis de façon adéquate et si les résultats sont vérifiables. Dans le cadre de la saisine, il s'agit d'une appréciation préalable à la mise en œuvre de la stratégie (évaluation ex-ante), portant sur la faisabilité et l'utilité de son évaluation. Pour ce faire, le GT s'est appuyé sur le cadre méthodologique d'évaluabilité, retenu par le HCSP en 2012, conformément aux guides internationaux d'évaluation. Ce cadre prévoit : 1) d'analyser le projet d'activité et sa structuration, 2) de reconstituer son cadre logique de façon à analyser sa pertinence, sa cohérence externe et interne, avec les hypothèses de causalité entre actions choisies et effets attendus, 3) de passer en revue les différents critères d'évaluabilité suivants : la clarté et la mesurabilité des objectifs, la qualité des indicateurs, les systèmes d'information mobilisés, l'organisation et les ressources prévues pour le suivi. »

Le choix des objectifs dénote parfois d'une insuffisante démonstration à l'origine de la chaîne de causalité entre une action et son impact en termes de lutte contre l'antibiorésistance. La lutte contre la résistance aux antibiotiques suppose notamment d'agir sur la prescription - pertinence, posologie, durée-, la délivrance et l'observance des patients (BUA) tout en favorisant une meilleure prévention des infections (PCI, incluant l'usage des biocides sans s'y réduire).

On peut ainsi légitimement penser que la dispensation à l'unité des antibiotiques (DAU) est de nature à réduire leur consommation, mais c'est sans compter sur la pertinence de la prescription ni sur le comportement et la qualité d'observance des patients. Dans un autre registre, la relation entre la diminution de la consommation d'antibiotiques et celle de l'antibiorésistance est réelle mais n'explique pas à elle seule l'évolution de la résistance : elle doit être enrichie d'autres déterminants, par exemple, l'importance du rôle des biocides dans l'accroissement des résistances ou les interactions entre secteurs humain, animal et environnemental, rendant toute mesure d'impact complexe.

Pour autant, la feuille de route passe en revue une grande partie des sujets d'importance comme l'acquisition de connaissances par le grand public et les personnels de santé et du secteur médico-social (communication, formation), l'amélioration des pratiques des professionnels de santé humaine ou animale (bon usage des antibiotiques, prescription, prévention des infections) la consolidation, la valorisation et la généralisation de l'utilisation des données de surveillance pour le pilotage des actions et enfin la promotion d'une recherche innovante.

A cet égard, l'absence de processus d'évaluation structuré au sein de la feuille de route a conduit la mission ABR du Pr Pulcini à mettre en place un suivi dynamique synthétique sous forme de tableau par action, régulièrement mis à jour, la dernière version datant de fin 2021 (la première de 2018).

La seconde difficulté provient des indicateurs associés aux actions, qui sont le plus souvent des indicateurs de mise en œuvre des actions², rarement des indicateurs d'efficacité, voire d'efficience. **Cet écueil se double** de l'indisponibilité de nombreuses données, et de la fixation de cibles³. Les données chiffrées font souvent défaut et ne permettent pas de porter un jugement objectif. C'est le cas des données relatives au coût de certaines actions, aux populations ciblées (volume), ... ou aux effets réels des actions. Ce dernier point est à mettre en relation avec l'absence de durée de la feuille de route.

b. Le choix de la mission pour la mesure de la mise en œuvre de la FDR

La mission n'a pas mesuré directement la pertinence de l'action et des objectifs associés, volet qu'elle a réservé à l'analyse littéraire de chaque action au sein des fiches mesures précédant ce tableau synthétique.

Les 13 fiches mesure sont volontairement synthétiques, et sont organisées selon le schéma suivant :

- Rappel des enjeux et objectifs 2016 de la mesure ;
- Analyse qualitative des réalisations concrètes de chaque action composant la mesure suivie d'une notation quantitative, selon la méthodologie ci-après, à la date du 31 décembre 2021 ;
- Commentaires synthétiques de la mission sur la mise en œuvre de la mesure et perspectives en vue de la nouvelle stratégie décennale.

La notation quantitative de la mise en œuvre des actions a pour but de fournir une vision synthétique des réalisations de la feuille, en un seul tableau.

² Dont certains sous forme de ratio et de pourcentage mais sans critérium de référence, et d'autres sous forme de processus qualitatif (fait/pas fait)

³ Hormis un objectif général de diminution de 25 % de la consommation d'ATB dont le rationnel sous-jacent peut interroger (c'est plutôt un objectif politique pour rejoindre un positionnement moyen au sein de l'Europe qu'une finalité scientifiquement argumentée) et qui ne peut à lui-seul rendre compte de la lutte contre l'ABR puisqu'il n'en est qu'un déterminant parmi d'autres.

Pour élaborer sa notation, la mission a souhaité répondre aux questions suivantes :

1. L'action avait-elle à l'origine un impact direct ou indirect sur la consommation d'antibiotiques et/ou la lutte contre l'antibiorésistance (était-elle pertinente) ?
2. L'action prévoyait-elle des conditions de mise en œuvre réelles et suffisantes pour assurer sa réussite (réglementation, budget, effectifs, ...) ?
3. Enfin, l'action a-t-elle été effectivement mise en œuvre ? avec quel succès ?

Elle a donc défini trois critères : le critère 1 visant à valoriser les actions ayant un impact mesurable sur la baisse de l'antibiorésistance. Elle a tenu compte des chances réelles de succès à partir des conditions de mise en œuvre des actions (critère 2). Elle a également constaté la réalité des actions entreprises, dans l'esprit qui présidait au choix initial des actions (critère 3), en surpondérant les critères 2 et 3.

Par ailleurs, la dimension *Une seule santé* étant un facteur clé de succès, la mission a ajouté un 4^{ème} critère en mentionnant d'une part si l'action concernée était conçue initialement comme *Une seule santé*, et dans ce cas si elle avait effectivement été mise en œuvre dans cette logique ou non.

La mission s'est appuyée sur l'ensemble de la documentation abondante fournie par la mission ABR en charge de la feuille de route et sur les entretiens avec les personnes en charge des actions ou qualifiées. Elle a également retenu les analyses réalisées par des tiers pendant la période 2016-2021 lorsqu'elles éclairaient l'évaluation de la mission (exemple des rapports du Sénat, ...). Ces éléments ont été cités dans les fiches mesures.

- Grille :

La mission a élaboré une grille sommaire d'évaluation des 40 actions en retenant les critères d'évaluation suivants :

- **Critère 1 : impact direct et indirect des mesures sur la consommation d'ATB, mais aussi la connaissance et l'évolution des résistances, la préservation de l'arsenal thérapeutique, ou l'évolution des pratiques.** Il n'est pas aisé de démontrer le lien de causalité entre une action et la baisse de l'antibiorésistance. Par simplification, la mission a considéré qu'il y avait un lien entre la baisse de la consommation d'antibiotiques et celle de l'antibiorésistance, même si cela n'est pas la seule cause, pour considérer l'action comme pertinente. Dans ce cas, si l'action a un impact direct ou indirect sur la baisse de la consommation, et si des éléments de cette action ont été mis en place et/ou si des résultats concrets ont été obtenus et mesurés, le score attribué a été de 1 (0 dans le cas inverse) ;
- **Critère 2 : conditions de mise en œuvre.** Lorsque le pilotage de l'action est en place et/ou que les moyens sont disponibles et suffisants (effectifs, budgets, réglementation, ...), le score attribué est de 1 (partiel) ou 2 (total), et de 0 dans le cas inverse ;
- **Critère 3 : effectivité.** Lorsque l'action a commencé à être mise en œuvre et/ou que les indicateurs ont été partiellement ou totalement atteints, le score attribué est de 1 (partiellement) ou 2 (totalement), et à l'inverse de 0 en cas d'absence de début de mise en œuvre ou d'abandon sans remplacement par une action équivalente.

Pour le critère 4 : dimension *Une seule santé*, la mission a répondu « non » lorsque l'action se situe dans un seul champ ministériel et « oui » dans le cas contraire. En cas de réponse positive à cette première question, la mission a répondu « oui » si l'action a été effectivement mise en œuvre dans l'esprit *One Health* et « non » à l'inverse. L'antibiorésistance devant être combattue dans une démarche globale, il importe que chaque action, lorsqu'elle n'est pas expressément ciblée sur un champ ministériel particulier, comporte une dimension interministérielle forte dans son ambition et dans sa mise en œuvre concrète.

Par souci de lisibilité, la mission a associé au score total (critères 1, 2 et 3) de chaque action un code couleur : vert (objectif atteint ou en bonne voie, score 4 ou 5), orange (en cours > 50 % atteint, score 2 ou 3), rouge (non atteint < 50 %, score 0 ou 1).

Bien évidemment, les éléments d'évaluation dépendent des données à disposition de la mission d'évaluation. Le choix du score a été effectué par la mission en fonction de sa conviction à l'issue de l'exercice d'évaluation et de l'importance qu'elle attribuait aux différents critères.

Dans certains cas particuliers, la mission s'est fixé quelques conventions :

- Une action non réalisée ou abandonnée est notée « 0 », même si la mission considère qu'elle était dès l'origine de peu d'intérêt. C'est le cas de l'action 32 relative à Hackaton, anecdotique dans son contenu, révélatrice sur le fond d'un manque d'adaptabilité de la FDR au contexte mais aussi, au cas particulier, d'une insuffisante prise en compte du potentiel offert par les nouveaux outils numériques dans la mise en œuvre de la feuille de route.

La notation est argumentée sommairement dans chaque fiche. Elle a été soumise dans une logique contradictoire à la cheffe de la MMPIA.

Le tableau récapitulatif a une valeur indicative. Il cherche à permettre d'apprécier de manière qualitative, l'étendue du déploiement des actions de la feuille de route, sans pouvoir se prononcer précisément sur leur poids respectif, faute de priorisation initiale.

4 Les fiches mesure par mesure

Mesure 1 : Lancer le premier programme national intersectoriel de sensibilisation à la prévention de l'antibiorésistance

Cette mesure vise à renouveler le succès de la campagne de communication 2002-2005 « **les antibiotiques, c'est pas automatique** » en terme d'impact (diminution consécutive de la consommation humaine d'antibiotiques de 25 %), par une action intersectorielle pérenne relative à l'antibiorésistance (ABR) dans une démarche « *Une seule santé* » (One Health à l'internationale) donnant à voir ses différentes dimensions. Elle vise également à modifier les comportements des citoyens et des professionnels de santé (bon usage des antibiotiques et promotion des mesures préventives – hygiène, vaccination) pour relancer le recul de la consommation.

➤ Objectifs 2016 – 2021 :

- Provoquer une prise de conscience sur l'antibiorésistance et alerter sur les risques individuels et collectifs qu'elle représente ;
- Sensibiliser les professionnels et le grand public sur la responsabilité collective que représente le bon usage des antibiotiques et sur l'importance des mesures de prévention ou de substitution ;
- Faire valoir l'engagement des pouvoirs publics et de tous (professionnels, usagers) dans la maîtrise de l'antibiorésistance.

➤ Une action

Action 1 : Mettre en œuvre la première grande campagne de communication intersectorielle, dans le cadre d'un programme de communication pluriannuel centré sur l'antibiorésistance, ses déterminants et ses conséquences

Bilan synthétique de l'action 1 : le premier axe de travail vise à déployer un dispositif de communication pérenne et en plusieurs phases (pour tenir compte de la diversité des cibles et des problématiques) et capitaliser sur les campagnes et actions ayant déjà prouvé leur efficacité. La responsabilité opérationnelle de la campagne nationale de communication, auparavant dévolue à la CNAM, a été confiée depuis 2019 à Santé publique France (SpF). A cette date, SpF a réalisé une revue de littérature et a pris en charge, après le transfert de la CNAM, l'enquête grand public et public professionnel prévue. Un appel d'offres a été réalisé, et une entreprise choisie en février 2020. Un décalage d'un an des travaux a été décidé à la suite de la crise COVID.

En juin 2019, la question d'une campagne « *Une seule santé* » est posée. L'idée était d'avoir une base commune, un « fil rouge » (avec notamment l'utilisation partagée du **nouveau logo** : « **Les antibiotiques : ils sont précieux, utilisons les mieux** ») et de pouvoir y ajouter des déclinaisons sectorielles. A l'automne 2020, les messages envisagés ont été revus compte tenu des changements comportementaux liés à la COVID. Mais aucune des trois campagnes envisagées n'était comprise de l'échantillon testé, **la connaissance du sujet ABR par la population ayant été surestimée.**

Ce constat a conduit à privilégier des campagnes plus modestes en direction du grand public mais ciblées sur chaque sous-catégorie de public. Dès lors, le projet s'est concentré sur la seule santé humaine. Des campagnes santé animale et environnement ont été volontairement reportées à une seconde phase non définie.

En juin 2020, le calendrier est décalé d'un an. La société Kantar Public a rendu compte le 1^{er} avril 2021 d'un pré-test de campagne. La stratégie de marketing social à destination du grand public et des professionnels de santé a été présentée pour la période 2021-2023 par SpF le 4 mai 2021 pour un budget de 5 M€. La communication ciblant les professionnels de santé est prévue fin 2021 et les actions ciblant le grand public en 2022.

S'agissant des professionnels de santé, SpF vise tous les prescripteurs d'antibiotiques. Pour cela, des axes de travail portent sur le rappel des connaissances au terrain (exemple : optimisation du nombre de jours de prescription), l'amélioration des connaissances et un travail de proximité dans la logique des délégués de l'assurance maladie vers les professionnels. La campagne de communication relative à la semaine internationale de l'antibiorésistance en novembre se situe dans un cadre plus large, piloté depuis 2020 lors de réunions Communication dédiées au sein du CPR-AMR, qui permettent de coordonner ministères et agences.

Le second axe de travail concerne la diffusion et le partage des connaissances relatives à l'antibiorésistance, via de multiples actions dans une démarche « *Une seule santé* » : livrets de communication, brochures, rapports annuels, colloques. Ainsi, par exemple, la journée européenne et la semaine mondiale de sensibilisation aux antibiotiques de novembre 2019 a coïncidé avec la semaine de la sécurité des patients dédiée à la même thématique. En 2021, la Semaine mondiale pour un bon usage des antimicrobiens (*World Antimicrobial Awareness Week*), promue par l'OMS, a eu lieu du 18 au 24 novembre ; la mission a également participé le 22 novembre 2021 au colloque organisé par l'Inserm sur les travaux de recherche en antibiorésistance, auquel toutes les composantes « *Une seule santé* » étaient conviées. Toutes ces actions de communication ont été relayées auprès de l'éducation nationale, des ARS et via les réseaux sociaux (vignettes *Tweeter*, *LinkedIn* et *Facebook* + vidéo du DGS).

Les données statistiques sont diffusées via des rapports, et géolocalisées (GEODES) en vue d'actions régionales.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action : 2/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 1	1	1	0	2	oui	non
Motifs principaux	La communication a démontré par le passé son impact réel	Budget en place, SpF en charge, plan défini, <u>mais pas One Health</u>	Premières études, retard et rien de concret au 31/12/21		Action à poursuivre, avec dimension One Health	

➤ **Commentaires synthétiques de la mission sur la mise en œuvre de la mesure 1 et sur les perspectives en vue de la nouvelle stratégie décennale :**

La mesure 1 n'a pas encore atteint les objectifs attendus, compte tenu des retards liés à la crise CoViD mais aussi à la complexité du message à délivrer, mais les dispositifs sont programmés. C'est ainsi que la campagne nationale a laissé la place à des campagnes plus ciblées pour tenir compte de la méconnaissance du sujet ABR par le grand public, tandis qu'une action de réseautage de proximité vise le public des professionnels. Cette démarche conduite par SpF s'appuie sur des études préalables, et sur l'expérience passée, et tient compte des moyens disponibles.

Il est dommageable de différer une communication donnant également à voir les enjeux liés à la santé animale et environnementale, car la démarche « *Une seule santé* » n'est pas connue du grand public ni intégrée par les professionnels. En revanche, cette dimension est bien présente lors des événements programmés annuellement.

Perspectives : La campagne de communication de 2002-2005 a montré à quel point une action de ce type est utile en termes d'impact et doit s'inscrire dans la durée, ce qui suppose d'y consacrer des moyens humains et budgétaires pérennes suffisants, et d'y intégrer la dimension « *Une seule santé* ». Ce devrait être l'un des axes majeurs de la prochaine feuille de route.

Mesure 2 : Améliorer l'accès à l'information et l'engagement citoyen en faveur de la maîtrise de l'antibiorésistance

➤ Enjeux et objectifs 2016 de la mesure

La feuille de route notait en 2016 que si la communication vers le grand public (dont le jeune public scolaire) était indispensable en vue de responsabiliser les citoyens vis-à-vis de l'antibiorésistance (ATB) et de la prévention et du contrôle des infections (PCI), les sources d'information quoique nombreuses, était souvent imprécises voir incohérentes. En conséquence la FDR voulait poursuivre le développement de projets éducatifs sur l'ATB et de programmes de communication vers le grand public sur une gamme variée de médias (web, émissions, TV, jeux vidéo, ...).

➤ 2 actions

Action 2 : Renforcer l'éducation à la santé des populations, en particulier des jeunes et des propriétaires d'animaux, à travers des programmes éducatifs et les médias.

Bilan synthétique de l'action 2 : les objectifs de la FDR pour cette action visaient plus spécifiquement le développement du programme e-Bug pour le monde scolaire, notamment en élaborant des ressources sur la santé animale. Par ailleurs, la possibilité d'atteindre le grand public par une communication de proximité notamment pour ce qui concerne la PCI était aussi envisagée. (pour le détail cf. page 32 de la FDR 2016).

Partant du constat que les jeunes (15-24 ans) consomment plus d'antibiotiques relativement au reste de la population⁴ et qu'ils sont peu informés sur le risque infectieux et l'antibiorésistance, l'action 2 visait à développer des programmes pédagogiques adaptés, notamment en s'appuyant sur le programme européen e-Bug, et en développant l'éducation à la santé des populations via des supports de communication adaptés⁵.

En ce qui concerne le programme e-Bug, le contenu de la version française de ce programme européen d'origine est géré par le CHU de Nice avec un comité de pilotage se réunissant 2 fois par an, puis une fois par an depuis 2021, dans lequel la cheffe de la MMPIA du MSS cheffe de projets de la FDR est intervenue régulièrement depuis sa nomination et auquel sont invités MENJS, MAA, MTE, Anses, SpF ou SFM. E-Bug a sensiblement évolué depuis 2018 avec notamment le développement de nouvelles ressources vers les élèves de lycée qu'il soit général, professionnel ou technologique. Par ailleurs, les ressources des écoles et des collèges ont été actualisées, avec aussi l'élaboration de ressources plus spécifiquement à destination des parents qui ont été testées fin 2021 avant mise en ligne début 2022.

Pour prendre en compte la dimension « *Une seule santé* », des ressources dédiées à la santé animale sont aussi à disposition des élèves et des enseignants. Par contre, les ressources intégrant des points de vue environnementaux sont pour l'instant peu développées et pourront faire l'objet de travaux

⁴ 12 % de plus pour la classe d'âge 15-24 ans par rapport aux autres classes d'après l'Eurobaromètre spécial N°338 (2009).

⁵ Il faut noter que les notions d'antibiotiques et d'ATB ne sont pas absentes des programmes scolaires français. C'est notamment le cas pour les filières de formations professionnelles ou technologiques qui mènent à des métiers du soin ou de la recherche (aides à la personne, technicien de laboratoire) ; cf. programmes de Sciences et Technologies de laboratoire, option biotechnologie, en voie technologique, et de Prévention Santé Environnement en enseignement général de voie professionnelle. De manière originale par rapport à la plupart des pays européens, les mécanismes expliquant l'ATB sont explicités dans le programme de spécialité de Sciences de la vie et de la Terre (SVT) de la série générale.

qui pourraient aussi être mobilisés en éducation au développement durable en dehors de ce qui peut être fait en éducation à la santé (cf. infra)⁶.

Si la diffusion de plaquette avec les ressources e-Bug n'a pas été reproduite dans chaque école depuis 2013, la consultation du site qui tournait autour de 1500 visites par mois, a explosé pendant la période de CoViD, avec un pic d'un million de visites en mai 2020, après la mise en ligne d'une page d'information sur le CoViD. Cela donne une idée du potentiel du site pour toucher les publics scolaires et leurs familles comme les enseignants.

Depuis 2018, le site propose des ressources pour les étudiants impliqués dans le service sanitaire des étudiants en santé (SSES) (plus de 3000 en ont utilisé les ressources pendant l'année 2019). Il a aussi prévu des ressources pour les chefs de maisonnée du Service nationale Universel (SNU).

E-Bug est régulièrement porté à la connaissance des enseignants, par la communication de la DGESCO et de l'IGESR notamment lors des journées européennes des antibiotiques. S'il est difficile d'avoir une idée fine des usages pédagogiques réels dans les classes (enquête difficile à mettre en œuvre dans le monde éducatif), des enquêtes académiques (Bordeaux et Nice) auprès des utilisateurs avaient montré un fort taux d'adhésion et les MOOC⁷ ont aussi été plébiscités à chaque fois qu'ils ont eu lieu.

En dehors d'e-Bug, le SESS est un support fondamental pour l'éducation à l'ATB. La thématique de la prévention des infections et de l'ATBR est devenue une priorité nationale fin 2020⁸ avec un relais assuré par les ARS vers les étudiants en santé. Un groupe de travail a été rassemblé dès septembre 2019 avec les associations des étudiants (ANEMF, ANEPF, FNESI, FNEK, ANESF et UNECD), SpF, le département de Santé Publique du CHU de Nice (coordonnant les ressources éducatives e-Bug) et les représentants d'enseignants (hygiène, infectiologie, microbiologie). Ce groupe a développé des ressources pédagogiques à destination des étudiants et de leurs encadrants mises en ligne sur un espace dédié⁹ sur le site du RéPias. Certaines ARS ont par ailleurs produits des guides pratique SESS, à l'instar de l'ARS Normandie¹⁰.

Par ailleurs, la mission MATIS (Mission d'appui transversale à la prévention des infections associées aux soins) du réseau RéPias piloté par Santé publique France met à disposition des professionnels de santé des outils d'évaluation, de formation, et de communication à destination des publics cibles et sont relayés par les CPias. Enfin, à destination du grand public, l'espace « Antibio'Malin » (<https://www.sante.fr/antibiomalin>) disponible sur le site santé.fr vise à améliorer les connaissances de la population générale sur la thématique des antibiotiques et de leur bon usage ainsi que sur celle des infections et de leur prévention. Cet outil présente sous la forme de courtes fiches les infections communautaires fréquentes, leurs symptômes et traitements recommandés. Des ressources à destination des propriétaires d'animaux pourraient y être ajoutées pour renforcer une compréhension plus globale de l'ATB, avec par exemple quelques affichettes portant sur les usages vétérinaires des AB. L'actualisation de l'outil est assurée pour l'instant par le CRAtb du Grand Est.

⁶ Le CHU de Nice, qui porte le projet e-Bug en France, a pu recruter en septembre 2021 une enseignante de SVT à mi-temps pour renforcer le potentiel de production de ressources pédagogiques pour le site, avec la possibilité de les tester en amont dans les classes et auprès des parents.

⁷ Massive Open On line Course

⁸ Décret n° 2020-1667 du 22 décembre 2020 modifiant le décret n° 2018-472 du 12 juin 2018 relatif au service sanitaire des étudiants en santé <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042731173>

⁹ <https://www.preventioninfection.fr/service-sanitaire-des-etudiants-en-sante/>

¹⁰ <https://2bc52b8a-b320-4717-8095>

[b066bca9ba88.filesusr.com/ugd/908e72_1e2d294fe6cb447a90fdc239b0552d23.pdf](https://2bc52b8a-b320-4717-8095)

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action : 4/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 2	1	1	2	4	non	oui
Motifs principaux	L'éducation est un point majeur à long terme	Un budget pas toujours garanti pour la mise en place des actions	Développement continu du site		Action à poursuivre en renforçant l'aspect <i>One Health</i> notamment pour ce qui est de la <i>santé environnementale</i>	

Action 3 : Créer un portail unique interministériel - ou un espace internet sur socialsante.gouv.fr - d'information et de sensibilisation du public et des professionnels sur l'antibiorésistance, et permettant à tous de s'engager dans la maîtrise de l'antibiorésistance.

Bilan synthétique de l'action 3 : l'objectif était de rassembler en un espace unique l'ensemble des informations disponibles sur les ATB et l'ABR pour offrir à tout public les informations et les ressources nécessaires, y compris lors de manifestations européennes, nationales ou locales (journées de l'ATB, etc.) (pour le détail cf. page 33 de la FDR 2016)

De nombreux espaces dédiés à l'antibiorésistance existent sur différents sites des ministères et agences impliqués dans la thématique comme sur ceux d'institutions privées¹¹ dont les plateformes créées par les industriels¹², avec de nombreuses ressources dans tous les cas. Cependant, le paysage apparaît comme morcelé, avec certes une masse d'informations, mais de fait peu lisibles et utiles en l'absence d'une coordination minimale entre les différents sites, que ce soit pour le grand public comme pour les professionnels de la thématique, ne facilitant pas la compréhension des enjeux, l'identification des politiques publiques et *in fine* l'adhésion des citoyens.

L'action visait alors à envisager la création d'un portail ou d'un site unique. Dans les conditions de 2018 (politiques des sites institutionnels peu ou pas favorables à des sites uniques interministériels), celui-ci n'a pu être structuré depuis 2018, et l'on peut s'interroger sur la faisabilité future de cette mesure, avec notamment la question du porteur d'un tel site. Cependant, de nombreux acteurs rencontrés par la mission, notamment en région, trouveraient utile qu'un tel site existe.

Un portail global, décliné ensuite en fonction des cibles visées (grand public, professionnels, etc.) peut être envisagée mais il demande une réflexion aboutie sur sa charte éditoriale, et ses conditions de mise en œuvre (financements, opérateur, interfaçage avec les autres sites, etc.).

¹¹ Comme celui de la World Alliance against Antibioresistance (<https://waaar.org/>), Médecins sans frontières (<https://fondation.msf.fr/projets/antibiogo>)

¹² Comme Biomérieux (<https://www.biomerieux.fr>)

Dans l'attente d'une telle structuration, on peut souhaiter que les sites actuels assurent pleinement le rôle informatif en apportant les ressources nécessaires aux différents acteurs, avec une mise à niveau régulière, et un renvoi systématique vers les sites d'information complémentaires des autres acteurs, ce qui se fait pour partie sur l'espace antibiotiques.gouv.fr, ou ce que fait l'Inserm pour recherche/innovation sur l'interface nationale Antibiorésistance.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 0/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 2	0	0	0	0	oui	
Motifs principaux	Pas de mise en œuvre	Pas de mise en œuvre	Pas de mise en œuvre		Pas de mise en œuvre	

➤ **Commentaires synthétiques de la mission sur la mise en œuvre de la mesure 2 et les perspectives en vue de la nouvelle stratégie décennale :**

La mesure 2 visait à améliorer l'accès à l'information et l'engagement citoyen en faveur de la maîtrise de l'antibiorésistance, avec comme cible d'une part le public « jeunes » et d'autre part le grand public (avec des entrées plus spécifiques pour les personnels de santé).

L'objectif vers le public jeunes est globalement atteint, notamment en s'appuyant sur le projet e-Bug mais aussi sur des dispositifs plus spécifiques ayant été structurés depuis 2016 comme le SESS et le SNU. Reste à stabiliser ce dispositif en en assurant un financement opérationnel de long terme, de lui donner de nouveaux objectifs (comme par exemple des ressources prenant en compte les aspects environnementaux et de conforter son pilotage impliquant les principaux ministères concernés.

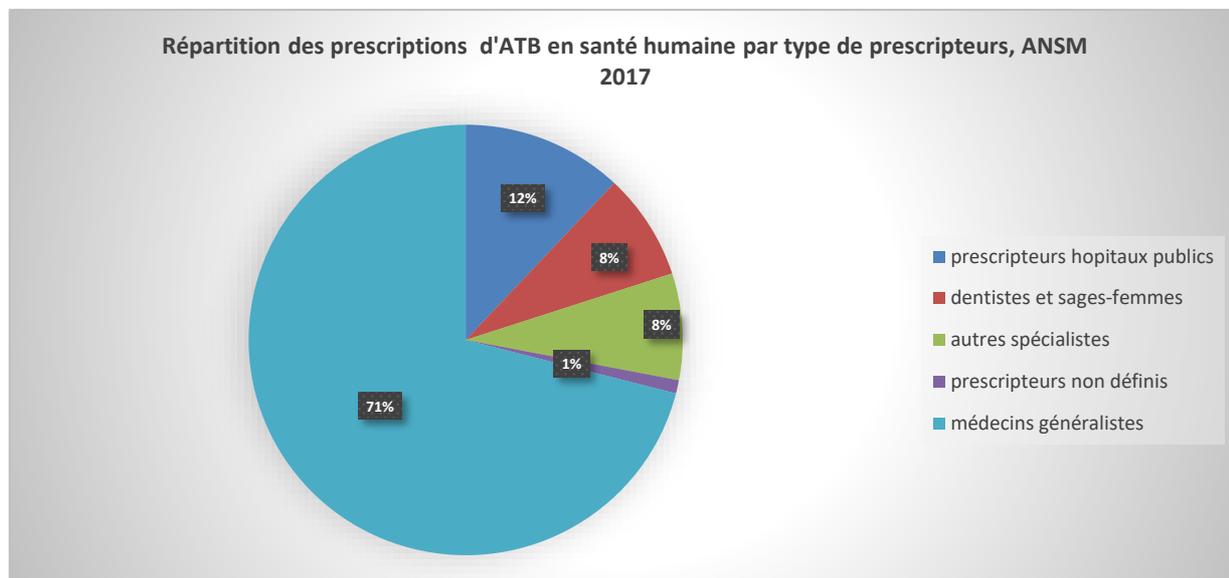
Sur cet aspect éducatif, la FDR devra s'appuyer sur les éléments proposés pour les mêmes publics dans la nouvelle stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance (SH) : son axe 1 souligne l'intérêt de favoriser l'appropriation dès le plus jeune âge des moyens de prévenir les infections tant virales que bactériennes, qui aurait tout intérêt à s'appuyer notamment sur le dispositif « école promotrice de santé (EPS) », dont le développement pourrait être promu dans l'ensemble des écoles et établissements, voire sur le parcours citoyen des élèves. La pandémie CoVid a souligné tout l'intérêt qu'il y aurait à développer l'éducation à la santé des nouvelles générations, et bien évidemment dans une logique « Une seule santé », avec des éléments de formation sur les animaux domestiques et l'environnement ce qui ferait écho à d'autres types d'éducation comme celle au développement durable.

Par contre, l'action à destination du grand public n'a pu être tenue, principalement à cause de l'impossibilité de faire converger les acteurs autour de la notion de portail national unique. Le succès de la plateforme liée au PPR peut amener à repenser cette stratégie dans le cadre de la future FDR, la demande d'une plateforme unique avec des entrées différenciées par champ professionnel étant souvent formulée par les acteurs rencontrés.

Mesure 3 : Apporter une aide à la juste prescription par les PS humaine et animale

➤ Enjeux et objectifs 2016 de la mesure

D'après l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)¹³, 80 % des ATB sont prescrits en ville¹⁴; selon certains travaux¹⁵, plus de la moitié de ces prescriptions seraient possiblement **inutiles** ou **inappropriées**.



Pour réduire la prescription des ATB et en améliorer l'usage, la mesure 3 de la FDR prévoit des actions de renforcement synergique du bon usage des antibiotiques (BUA) dans les domaines de la formation et de la pratique :

- Assurer la formation des professions de santé au BUA et à la maîtrise de l'ABR
- Favoriser le recours aux tests diagnostiques rapides contribuant à la maîtrise de l'ABR
- Développer et promouvoir les dispositifs (outils, structures) d'aide au BUA dans les trois secteurs de prescription (ES, ESMS, ville)

En santé animale, les objectifs de réduction d'ATB des plans Ecoantibio ont été atteints, les acteurs doivent poursuivre leurs efforts grâce à la formation, au conseil, aux outils d'aide au diagnostic.

➤ **Quatre actions** (avec évaluation en couleur du niveau d'atteinte des objectifs) :

Action 4 : Renforcer la place de l'antibiorésistance dans la formation initiale des professions de santé, en particulier des pharmaciens, sages-femmes, infirmiers, dentistes et des vétérinaires. Créer et prioriser le suivi des programmes de formation continue dédiés au BUA en santé humaine. Renforcer la formation continue des vétérinaires et professionnels de l'élevage en santé animale.

¹³ Réduire la prescription d'antibiotiques en médecine ambulatoire, rapport de diagnostic, décembre 2020, <https://www.modernisation.gouv.fr/files/2021-10/Rapport%20de%20diagnostic%20Antibiotiques.pdf>, DITP.

¹⁴ Mais plus de 90 % y sont consommés une partie des prescriptions se faisant dans le cadre du passage de l'hôpital à la ville.

¹⁵ Audit prospectif des prescriptions antibiotiques d'un échantillon de médecins généralistes français, thèse de médecine de Cédric Etienne dirigée par le Pr Pulcini, université de Nice Sophia Antipolis, 2013.

Bilan synthétique de l'action 4 : dans tous les secteurs, la formation continue des professionnels de santé souffre d'un manque de dématérialisation (formation à distance), et certains programmes sont encore inexistant¹⁶. Inscrits dans la feuille de route (FDR), l'élaboration et le déploiement de programmes de formation sur BUA et ABR se mettent en place à un rythme moins soutenu que prévu.

Concernant la formation initiale, un document socle, fruit d'une réflexion pluridisciplinaire incluant les étudiants, destiné aux professionnels en charge de l'élaboration des programmes de formation, a été réalisé ces deux dernières années. Il doit permettre de construire les contenus de formation et les critères d'évaluation adaptés selon les professionnels concernés. Il décrit les compétences opérationnelles minimales attendues pour tout professionnel de santé dans le domaine de la prévention et du contrôle des infections et du bon usage des antibiotiques (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et infirmiers) et sera bientôt complété grâce aux contributions des sociétés savantes et représentants enseignants/étudiants des différentes professions.

La situation est plus nuancée s'agissant de la formation continue. La thématique de l'ABR a été incluse dans de nouvelles orientations prioritaires 2020-2022 de l'agence nationale du développement professionnel continu (ANDPC) avec un budget voté pour trois ans dans le cadre d'un appel d'offre dédié (24 M€ sur trois ans) qui a pris du retard avec les hospitaliers et les internes¹⁷. Il a récemment été convenu que les différents opérateurs¹⁸ proposerait chacun un appel d'offre de développement professionnel continu (DPC) à destination des publics qu'ils financent portant sur les thématiques de prévention des infections et de juste prescription des antibiotiques.

Les formations pour 2020 et 2021 donnent une image partielle de la dynamique des formations continues, très inégalement réparties sur le territoire, et concernant surtout les médecins généralistes (MG) et les pharmaciens d'officine, les chirurgiens-dentistes étant encore peu touchés (une centaine sont formés par an pour environ 30 000 en activité).

Au-delà de l'ANDPC, des questions demeurent en suspens concernant la mise en œuvre de leviers incitatifs et de contraintes, le collège de médecine générale (CMG) plaidant pour sa part pour un plan de formation de grande ampleur sur quelques années à la hauteur des enjeux. Il manque enfin un recensement plus poussé du niveau de connaissance et de formation par métier et niveau d'intervention.

¹⁶ Selon la cour des compte (référé S 2018-3239), l'antibiorésistance et l'antibiothérapie sont insuffisamment enseignées dans les maquettes pédagogiques des étudiants de médecine, citant à l'appui l'étude « Connaissances et perception sur l'antibiorésistance dans les établissements de santé français : enquête Percept'R » JC Lucet, L Vaillant (UHLIN) Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP Université Paris 7 Denis Diderot et appelant les responsables de la formation initiale des professionnels de santé et organismes du développement professionnel continu (DPC) à s'interroger sur l'efficacité réelle de leur pédagogie.

¹⁷ Des difficultés ont été rencontrées avec l'appel d'offre spécifique « libéraux conventionnés » (MG, pharmacies, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, biologistes, chirurgiens), dont un projet de recherche avec l'IRDES prévoyait qu'il donne lieu à un évaluation d'impact. Les organismes formateurs ont contesté cette évaluation invoquant le droit sur la propriété intellectuelle. Les services juridiques du ministère de la santé ont cependant fait valoir que si aucune disposition ne paraissait contraindre les organismes de formation à transmettre leurs supports de formation à l'IRDES, l'action de l'IRDES consistant à évaluer l'impact des DPC, ne semblait pas pouvoir porter atteinte aux droits d'auteur des organismes de formation.

¹⁸ ANDPC pour les MG, ANFH pour les hospitaliers du public et OPCO Santé pour les hospitaliers du privé. L'appel d'offres de l'ANDPC a été publié dans la semaine du 24 janvier 2022 sur le site des marchés publics, l'ANFH et l'OPCO Santé doivent encore établir leur propre cahier des charges répondant aux spécificités de leur secteur, l'Agence (avec les CSI) devant s'assurer en amont du processus de sélection qu'il s'agit bien de DPC.

En santé animale, le référentiel des compétences des étudiants vétérinaires en fin d'études a été révisé en 2017 pour renforcer le volet « usage des antibiotiques et lutte contre l'antibiorésistance » ; la formation initiale des vétérinaires intègre ainsi largement des enseignements sur les antibiotiques, l'antibiorésistance et l'antibiothérapie raisonnée en clinique.

Les inspecteurs en santé publique vétérinaire (ISPV) bénéficient, lors de leur formation initiale, d'une semaine thématique « produire autrement » animal et végétal, avec enseignement en pharmacie sur l'utilisation des ATB chez les animaux de rente : présentation du plan Ecoantibio, apport de données scientifiques sur l'antibiorésistance. Les ISPV qui interviennent dans l'inspection pharmacie vétérinaire suivent en plus une formation obligatoire axée sur l'ABR : réglementation, évolution.

La formation continue des vétérinaires est assurée par la formation obligatoire des vétérinaires sanitaires : session d'une semaine avant l'habilitation sanitaire qui aborde le sujet antibiorésistance et gestion du médicament vétérinaire, puis session une fois tous les 3 ans, avec possibilité de choisir un module. Le module « bien prescrire le médicament vétérinaire » a beaucoup de succès, il a été suivi par 4 232 professionnels depuis sa création (le nombre de vétérinaires inscrits à l'Ordre national des vétérinaires est 19.530 au 31/12/2020.). Il apparaît cependant souhaitable que les notions portant sur la lutte contre l'antibiorésistance soient plus développées dans le contenu de ce module.

La formation continue est également assurée lors de congrès professionnels, où des ateliers ABR sont souvent organisés, par la diffusion de guides de bonnes pratiques (fiches guidelines pour les principales maladies) et d'informations via la presse professionnelle. Il faudrait rendre la formation continue plus attractive pour les praticiens. Afin d'améliorer les dispositifs, des projets de E-learning sont en cours de développement pour la formation à distance des vétérinaires (étudiants et professionnels).

La formation continue des professionnels de l'élevage est réalisée lors de stages organisés par les groupements de défense sanitaire (GDS) les organisations professionnelles, les vétérinaires. Les outils mis en œuvre sont les Guides de bonne pratique portant sur l'ABR, et les échanges entre pairs. Il y a nécessité de faire évoluer les modalités de formation (MOOC, formations en distanciel/présentiel avec échanges de pratiques).

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action : 3/5**

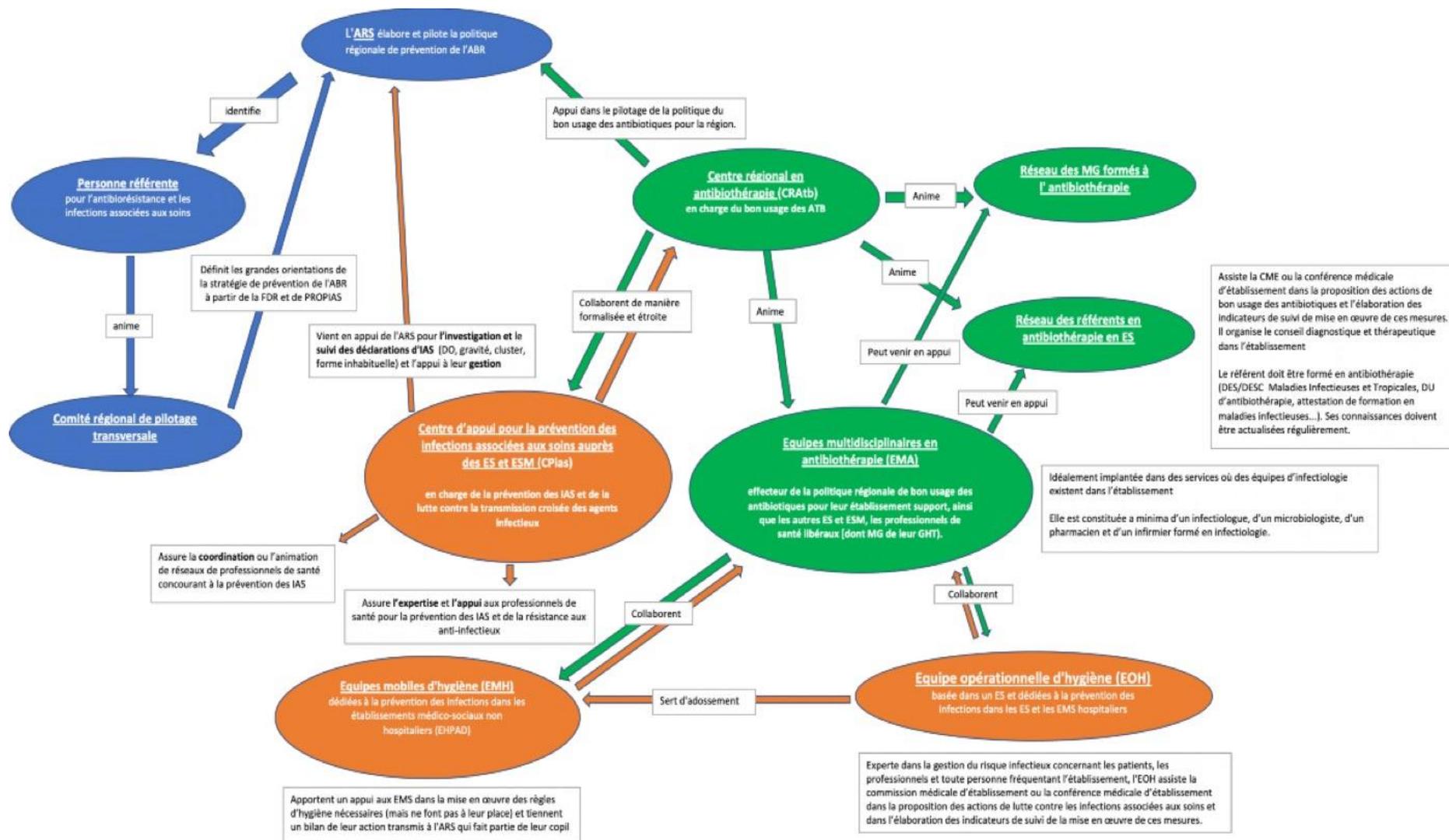
Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 4	1	1	1	3	non	non
Motifs principaux	La formation a démontré par le passé son impact réel	Budget en place, (FI universitaires, DPC, FC vétérinaire)	Socle de formation commun, appel d'offre DPC en cours		Action à poursuivre en renforçant la dimension One Health (formations croisées)	

Action 5 : en santé humaine, déployer des structures régionales d'appui en antibiothérapie au service des PS en ville, à l'hôpital et en EMS, en s'appuyant sur les réseaux régionaux de référents en antibiothérapie et les structures de vigilance et d'appui, notamment les CPias. En santé animale, élargir le réseau des référents régionaux en médecine vétérinaire et garantir son financement.

Bilan synthétique de l'action 5 : l'organisation et le fonctionnement des structures de lutte contre l'ABR s'est mise en place depuis la fin des années 80 en élargissant progressivement leur périmètre et leur fonctions¹⁹. Les dernières évolutions du dispositif se sont traduites par la création de deux types de structures se répartissant les rôles dans la lutte contre l'ABR au niveau régional : les centres d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPias) chargés de la prévention et du contrôle des infections (PCI), sur le volet infections associées aux soins, afin de lutter contre la transmission des résistances, et les centres régionaux en antibiothérapie (CRAtb), en charge du bon usage des ATB (BUA) en vue de lutter contre leur apparition. Pour mener à bien leur mission, chacune de ces structures s'appuie sur des dispositifs opérationnels selon le schéma suivant :

¹⁹ A partir des années 80, les ES se sont dotés de comité de lutte contre les infections nosocomiales (Clin) et des équipes opérationnelles d'hygiène (EOH). Des centres inter-régionaux de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin) ont ensuite vu le jour en 1992 pour mettre en œuvre la politique nationale de lutte contre les infections nosocomiales et coordonner les actions conduites par les établissements publics ou privés de prévention ou de soins. Puis par arrêté du 17 mai 2006, des antennes régionales de lutte contre les infections nosocomiales (Arlin) ont été chargées d'assurer un relais de proximité des CClin auprès des professionnels de santé, en relation étroite avec les ARS.

Schéma 1 : Organisation et fonctionnement des CPIas et des CRATb



Créés en décret en 2017²⁰, les CPIas sont implantées dans 17 régions. Leur renouvellement est prévu courant 2022 par les ARS. A partir de 2022, le financement de ces structures, bénéficiant jusqu'alors d'une mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIG/MIGAC)²¹, dépend du fond d'intervention régionale (FIR)²², moins stable et non pérenne²³. D'après la direction générale de l'offre de soins, le montant de la MIG serait conservé²⁴ mais les acteurs attendent des garanties en termes de fléchage tout en considérant nécessaire de disposer de ratio plus précis en établissement de santé (ES) et en établissement médico-sociaux (EMS) pour éviter l'étiollement des dispositifs.

Également financé par le FIR, le budget d'amorce 2022 des équipes mobiles d'hygiène (EMH), intervenant sur la prévention et le contrôle des infections dans les EHPAD semble par ailleurs insuffisant au regard des besoins²⁵ (même en l'absence de lisibilité sur le montant 2023).

Créés par l'instruction aux ARS de 2020²⁶ (à partir de structures existantes pour certaines régions), les centres régionaux en antibiothérapie (CRAtb)²⁷ ont vocation à porter la stratégie régionale BUA, animant à cette fin le réseau des équipes multidisciplinaires en antibiothérapie (EMA), des référents en antibiothérapie (premier niveau de conseil et de consultation)²⁸ et des MG formés à l'antibiothérapie dans les trois secteurs de l'offre de soins. Ils doivent mener des actions dans les ES et les ESMS et en ville²⁹ en synergie avec les centres d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPIas) qui animent le réseau des équipes opérationnelles d'hygiène (EOH, qui interviennent dans les ES et les EMS hospitaliers) et les équipes mobiles d'hygiène (EMH, interviennent dans les EHPAD non hospitaliers). A chaque niveau régional et local, les structures en charge du BUA et celles en charge de la prévention des infections associées aux soins, travaillent en synergie.

S'agissant des besoins nécessaires à cette activité, un premier état des lieux portant sur l'activité transversale d'infectiologie et son financement dans les ES et proposant un cahier des charges pour la mise en place systématique des CRAtb et des EMA³⁰ a été produit en 2019 sur saisine de la DGS.

²⁰ Créés par le décret n° 2017-129 du 3 février 2017, les CPIas sont issus du regroupement des 5 CCLin et des 26 Arlin. Ils sont implantés au sein d'un ES désigné par le directeur de l'ARS pour une durée de 5 ans

²¹ Les MIGAC sont une dotation permettant de financer les activités des ES MCO qui ne sont pas tarifées à l'activité. L'aide à la contractualisation permet de financer le développement d'activités ou l'investissement des ES.

²² Le FIR finance des actions et des expérimentations validées par les ARS en faveur de la performance, la qualité, la coordination, la permanence, la prévention, la promotion ainsi que la sécurité sanitaire.

²³ Outre de devoir être renouvelé chaque année, le montant du FIR ne correspond pas toujours aux demandes formulées. Les ARS, à l'origine de cette demande pour disposer de plus d'autonomie dans la gestion de la stratégie régionale, devant estimer le besoin d'appui pour les structures de prévention et de vigilance au sein réseau régional des vigilances et d'appui (RREVA) dont les CPIas font partie.

²⁴ L'enveloppe FIR des CPIas résulte de la sommation des MIG des anciens Clin et Arlin existants (11,4 M€) à laquelle s'ajoute le financement des missions de surveillance nationales (2M€) assuré par le 3^{ème} sous-objectif de l'ONDAM (budget de SpF).

²⁵ Financement de 2,8 M€ pour 2022, représentant seulement une petite part EHPAD non adossés à un ES, sachant que dans son rapport de décembre 2021, *Les éléments clés des programmes de prévention et contrôle des infections dans les ESMS*, la SF2H estime qu'une EMH est constitué a minima d'1 ETP IDEH + 0,5 ETP praticien pour un volume de 20 à 25 ESMS.

²⁶ Instruction DGS-DGOS-DGCS du 15 mai 2020 prenant en compte notamment la FdR interministérielle et la mise en place des CPIas, en plus de clarifier l'organisation régionale. Cette instruction fait suite à l'instruction DGS-DGOS-DGCS du 19 juin 2015 relative à la mise en œuvre de la lutte contre l'ABR sous la responsabilité des ARS à partir du PROPIAS.

²⁷ Selon les endroits, les CRAtb ont pu prendre la suite des CRCA mis en place dans le cadre de la circulaire DHOS n° 2002-272 du 2 mai 2002 tels MedQual (Pays de Loire) et Antibiolor (Lorraine), des Centres de Prévention des infections associées aux soins (CCLin, antennes régionales Arlin), ou des Observatoires du Médicaments ou des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (Omedit).

²⁸ Instaurés dans les ES par décret n° 2013-841 du 20 septembre 2013 (à différencier des correspondants, praticiens relais en BUA dans les ES de plus petites tailles, donnant le conseil ou aidant à l'organiser).

²⁹ Formation mais aussi conseil (la téléconsultation a fait l'objet de recommandations de bonnes pratiques dans le cadre des infections aiguës en soins primaires).

³⁰ Bon usage des antibiotiques : cahier des charges des Centres Régionaux en Antibiothérapie (CRA) et EMA, 07/2019.

Montrant que le conseil en ATB n'est pas assez développé en pédiatrie et en extrahospitalier, il pose les bases de l'instruction de mai 2020 et invite les ARS à la mise en place des CRAtb.

Mais l'épidémie de CoViD et les difficultés parfois rencontrées pour recruter des professionnels³¹ ont ralenti la mise en place des CRAtb³². En 2021, sept régions déclarent un CRAtb opérationnel auxquelles trois devraient bientôt s'ajouter. D'après les retours des ARS, la quasi-totalité des régions devraient toutefois avoir mis en place un CRAtb d'ici fin 2022, le financement FIR prévu devant être reconduit au même niveau qu'en 2021³³.

En revanche, la création d'une EMA dans chaque groupement homogène de territoire (GHT)³⁴ étant impossible dans l'immédiat (FIR distinct des CRAtb³⁵), il est prévu de se doter a minima d'une EMA par région en 2022. Outre la contrainte des moyens, l'absence de financement pérenne (FIR) peut aussi fragiliser la dynamique de création des EMA en pesant sur l'attractivité des postes (notamment, les MG qui s'engagent ayant besoin d'un minimum de visibilité dans le temps).

Parallèlement, les sociétés savantes se sont vues confier une évaluation des moyens dédiés à la PCI et à la BUA et la définition d'indicateurs, afin de proposer des normes en termes de profils de poste et, si possible, d'ETP³⁶. Dans l'attente des rapports demandés aux sociétés savantes, la DGS, la DGOS et la DGCS ont mené conjointement leur propre estimation des besoins.

Faisant le constat d'un manque de ressources humaines pour décliner les stratégies de lutte contre l'ABR (PCI et BUA), elles rappellent que le coût de l'inaction dépasse celui de l'action (OCDE³⁷), et que l'investissement initial fait par les ES est compensé rapidement (un à deux ans) par les économies réalisées, en termes de coûts directs (réduction des dépenses médicamenteuses, réduction des durées de séjour) et indirects (amélioration qualité des soins, réduction de la morbi-mortalité liée aux infections, réduction des effets secondaires des ATB, dont l'antibiorésistance).

Pour pallier l'inadéquation entre la montée en puissance des dispositifs nationaux et les effectifs actuels et à venir, il ressort qu'il faut à la fois procéder à des recrutements des professionnels d'hygiène et d'infectiologie et agir en amont sur la dynamique de leur formation, les besoins annuels estimés de 87 postes pour les diplômés d'étude spécialisés en maladies infectieuses et tropicales (DES MIT) et de 62 pour les formations spécialisées transversales en hygiène et en prévention des

³¹ D'après les *Réponses à la saisine DGS N° D.21-007596 pour le CNP infectiologie* de janvier 2022, il faudrait compter au minimum 1 ETP infectiologue, 0,5 ETP MG et 1 ETP fonction support. Rendu en cours de modification, disponible fin juin 2022.

³² Une partie des 8,8 M€ du FIR prévue pour les CRAtb en 2021 n'ont pas été utilisés, les ARS ayant été intensément mobilisés par la gestion de la crise à l'instar de 2020 (2,9 M€ prévu mais 1,2 M€ dépensés). Les effets de gestion ponctuels du CoViDne doivent cependant pas occulter des niveaux de mobilisation structurelle plus ou moins marqués selon les endroits.

³³ Financements FIR sur 2020 : 2,9 M€, sur 2021 : 8,8 M€ et sur 2022 : 8,8 M€.

³⁴ Le GHT régit la coopération entre plusieurs ES publics d'un même territoire (généralement plusieurs par région).

³⁵ Financement d'amorce prévu sur 6 ans avec 5 M€ pour 2022, les EMA étant amenées à s'autofinancer en passant des conventions avec les établissements publics ou privés dans lesquels elles interviennent (incluant activité de télé-expertise).

³⁶ La SF2H a édité un guide fin 2021 portant sur « Les éléments clefs des programmes PCI dans les ES et ESMS, Rôle et missions des équipes opérationnelles d'hygiène et des équipes mobiles d'hygiène » en décembre 2021 et le CNP infectiologie des *Réponses à la saisine DGS N° D.21-007596* en janvier 2022 mais non encore définitif (il faudrait au minimum 1 ETP infectiologue, 0,5 ETP microbiologie, 0,5 ETP pharmacie, 1 ETP infirmière et 0,5 ETP de secrétariat ou data manager).

³⁷ Selon le rapport de diagnostic « Réduire la prescription d'antibiotiques en médecine ambulatoire » de la Direction interministérielle de la transformation publique de décembre 2020 (<https://www.modernisation.gouv.fr/files/2021-10/Rapport%20de%20diagnostic%20Antibiotiques.pdf>) chaque euro dépensé sur des programmes de lutte contre les résistances aux antimicrobiens en France épargnerait 7,2 € de l'argent public. Pour cette estimation, le rapport cite une publication de l'OCDE et de l'ECDC de 2019 (Antimicrobial Resistance Tackling the Burden in the European Union), renvoyant elle-même à un rapport de l'OCDE de 2018 (Stemming the Superbug Tide : Just a Few Dollars More).

infections/ résistances (FST HPIR), étant supérieur aux ouvertures de postes prévus en 2021-2022 (+50 % et +10 %).

Saisi sur ce point par DGS et DGOS, le cabinet santé a donné un accord de principe fin 2021 en vue de former le volant de professionnels nécessaires dans les années à venir pour assurer un maillage territorial suffisant (EOH, EMH, EMA, référents en antibiothérapie). En s'appuyant sur les propositions des sociétés savantes et après affinement par l'Observatoire National de la Démographie des Professionnel de Santé, il sera proposé d'instruire la cible d'étudiants à former par an dans le DES MIT et FST HPIR pour assurer de manière progressive³⁸ l'adéquation avec les besoins en ressources humaines estimés nécessaires dans les années à venir.

Outre de les former, il faut aussi pouvoir ancrer ces professionnels dans les dispositifs régionaux de lutte contre l'ABR et de préparation aux crises. L'insuffisance de ressources disponibles se double d'un problème d'attractivité, le risque étant de ne pas toujours trouver d'infectiologues prêts à renoncer même partiellement à leur activité clinique et de conseil ATB sur l'hôpital pour faire du pilotage stratégique régional³⁹ (sachant que l'absence de visibilité budgétaire à moyen terme des EMA peut par ailleurs dissuader les MG de s'y risquer à mi-temps).

En santé animale, le réseau des référents en antibiothérapie, « réseau par des vétérinaires pour des vétérinaires », a été créé dans l'objectif de sensibiliser les vétérinaires au bon usage des antibiotiques, et de renforcer le lien avec les services régionaux et départementaux.

La phase pilote a eu lieu de 2015 à 2018 dans 4 régions, 4 référents ont été recrutés pour appuyer/former les vétérinaires, avec 4 experts en appui, un site internet Antibio Ref, une FAQ, l'organisation de journées régionales. Le réseau a été étendu en septembre 2019 à l'ensemble du territoire métropolitain, son financement par le MAA est prévu sur les 3 prochaines années (121.000 €/an, sur le budget du plan Ecoantibio 2).

En médecine vétérinaire, la dimension régionale n'est pas adaptée ; le réseau est national car il recouvre plusieurs espèces animales. Il comprend 12 référents, chacun spécialisé dans une filière animale (bovins, petits ruminants, porcs, volailles, carnivores domestiques, nouveaux animaux de compagnie -NAC-, équins, veaux de boucherie). L'Anses est en interaction régulière avec eux. L'animation régionale est assurée par l'organisation vétérinaire à vocation technique et le financement réalisé par l'administration régionale. Les vétérinaires posent des questions relatives à des cas cliniques auxquels ils sont confrontés. Le retour des référents comporte des explications sur les modalités de diagnostic et de traitement. Le site internet a évolué : les vétérinaires inscrits reçoivent une alerte dès qu'un document est déposé.

Les vétérinaires savent que le réseau des référents et le site existent, cependant le réseau n'est pas très sollicité : il faudrait le faire mieux connaître.

³⁸ S'agissant des DES MIT en pluriannuel, l'arbitrage serait donné chaque année lors de l'arrêté des postes à ouvrir aux ECN. S'il était confirmé que le besoin identifié est de 87 postes, cela prendrait au moins 10 ans à un rythme de 8 par an.

³⁹ Cf. turn over important des infectiologues sur PRIMO, une des 5 missions de surveillance nationale confiées à SpF

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action : 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 5	1	1	1	3	non	non
Motifs principaux	Répond pour partie aux objectifs d'information, de conseil en ABR en SH et plus encore en SA	Budget incertain pour les CRAtb (FIR), voire CPias, besoins RH non couverts en SH Budget assuré pour 3 ans en SA	Plus de la moitié des CRAtb, réseau vétérinaire au complet mais pas assez utilisé		Pas concernée	

Action 6 : Assurer la diffusion, la promotion et la mise à disposition de tous les prescripteurs d'outils de bon usage des antibiotiques

Bilan synthétique de l'action 6 : Malgré la qualité des outils disponibles dédiés au bon usage des ATB (BUA) en médecine humaine et vétérinaire, ceux-ci restent sous-utilisés par les **professionnels de santé** en raison de réticences de fond ou de difficultés pratiques. L'enjeu est de disposer d'outils simples, pratiques et faciles à utiliser, plus synthétiques et courts, avec une mise en forme plus pertinente pour l'usage professionnel et disponible sous forme numérique afin de faciliter leur usage.

Contribuant au bon usage des antibiotiques, les outils d'aide à la prescription ont connu un franc développement dans la dernière décennie.

Mis en place en 2011, Antibiocliv⁴⁰ est un outil d'aide à la décision gratuit contribuant à la mise en œuvre d'une antibiothérapie rationnelle en soins primaires, inspirée des recommandations actualisées des sociétés savantes françaises. En ligne et interactif, il donne rapidement accès au traitement recommandé pour toutes les infections courantes en médecine de ville, en fonction de différents terrains (adulte, enfant, grossesse, allaitement, insuffisance rénale, allergie) et propose des ordonnances pré-remplies et des fiches d'information pour les patients en cas de non prescription. Antibiocliv est un outil d'aide très utilisé en médecine générale, notamment par les jeunes médecins, mais moins connus des spécialistes libéraux (pneumologue, pédiatre, gériatre). Pour optimiser son utilisation, l'idéal serait de l'interfacer au logiciel métier pour délivrer du conseil en temps réel.

⁴⁰ <https://antibiocliv.com>. D'autres sites d'aide à la prescription existent, tel MedQual (MedCal.fr) piloté par le CRAtb des pays de Loire qui propose des fiches mémos pour les médecins, ou encore Antibio' dentaire, référentiel lorrain d'antibiologie en odontologie (fiches mémo, tableaux) sans la dimension interactive d'Antibiocliv.

Dès 2014, la HAS a publié une fiche mémo rappelant les principes généraux⁴¹ et les conseils de prescription⁴² des ATB en premier recours en vue d'éviter la prescription inutile ou inappropriée des ATB. L'idée était de proposer des éléments de discernement en insistant sur les effets bénéfiques et néfastes des ATB pour le patient et pour l'écologie bactérienne tout en préservant les familles d'ATB, particulièrement générateurs de résistances bactériennes⁴³. **Depuis 2016, la Haute autorité de santé (HAS) met à disposition des professionnels de santé une série de fiches⁴⁴ préconisant le choix et les durées d'antibiothérapie les plus courtes possibles pour les infections bactériennes courantes de ville telles les infections respiratoires hautes chez l'enfant et l'adulte et les infections urinaires chez la femme et les infections cutanées bactériennes courantes.**

En lien avec la HAS, la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) propose par ailleurs depuis 2017 des mémos dédiés et des tableaux de synthèse récapitulant les éléments de diagnostic ou de dépistage et la stratégie thérapeutique à mettre en place dans le cas de la cystite aiguë simple de la femme et de la femme enceinte⁴⁵ ainsi que pour les infections respiratoires hautes chez l'enfant et chez l'adulte⁴⁶. Une fiche est également dédiée à l'antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle et à la prévention et la prise en charge des maladies infectieuses des jeunes enfants en collectivité. Elle met également à disposition des médecins une fiche téléchargeable et un tutoriel sur les tests rapides, leurs caractéristiques, ainsi que la manière de se les procurer et de les utiliser.

Sur le site de la CNAM, les médecins peuvent également trouver des données actualisées sur l'ABR ainsi que des documents d'information à remettre aux patients en cas de non prescription d'antibiotiques indiquant le type de maladies virales qu'ils ont contractées et la durée habituelle des symptômes de ces maladies (avec ou sans antibiotiques)⁴⁷.

Le ministère de la santé⁴⁸ propose enfin sur son site des fiches thématiques téléchargeables pour éclairer les prescripteurs sur le lien entre l'antibiorésistance et les voyages (risque d'acquisition, de portage asymptomatique et de transmission de bactéries résistantes des voyageurs revenant de certains pays à risque⁴⁹), sur le bon usage des antibiotiques en établissement de santé et en EHPAD (incluant renvoi sur vidéos et kits pédagogiques), le BUA en téléconsultation (25 % des consultations)⁵⁰.

⁴¹ Lavage des mains avec un savon ou l'utilisation d'une solution hydro-alcoolique, rappel sur l'absence de corrélation systématique entre fièvre et infection, rappel de la prédominance des viroses dans les infections courantes, rappel sur le mode d'action et les effets indésirables des ATB sur la flore microbienne

⁴² Rappel sur l'importance de disposer d'un diagnostic le plus précis possible (si possible étiologique ou au moins probabiliste raisonné avec TROD, bandelette urinaire) en tenant compte des caractéristiques du patient et en choisissant le spectre le plus étroit et la durée de prescription la plus courte possible et informant le patient sur l'importance de l'observance.

⁴³ Association amoxicilline-acide clavulanique ; céphalosporines de 3e génération ; fluoroquinolones.

⁴⁴ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278764/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapie-preconisees-dans-les-infections-bacteriennes-courantes. Ces fiches synthétiques ont été élaborées en partenariat avec la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et le [Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique](#) (GPIP) et relues par le Collège de la médecine générale et les sociétés savantes concernées.

⁴⁵ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/memo-cystite-aigue_assurance-maladie.pdf

⁴⁶ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/memoinfectionresp_2017.pdf

⁴⁷ <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/prise-en-charge-et-suivi-du-patient/antibiotherapie>

⁴⁸ Sur leur site, l'ANSM et le Haut Conseil de santé Publique (HCSP) proposent depuis plusieurs années avis et recommandations sur le BUA et la PCI. Le HCSP a publié en 2020 des [recommandations](#) sur BUA chez les patients Covid-19.

⁴⁹ Après un voyage de moins de 3 mois en Amérique latine, Afrique subsaharienne ou Asie, la moitié des voyageurs seraient porteurs d'une entérobactérie multi résistante à leur retour d'après le ministère de la santé.

⁵⁰ <https://lecmg.fr/wp-content/uploads/2021/02/Contribution-CMG-Antibioresistance-2021-02.pdf>

En 2019, la HAS a ajouté une recommandation sur la prise en charge des infections cutanées bactériennes fréquentes et l'antibiothérapie des infections à entérobactérie et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte. Ayant inscrit l'étude de l'ABR et de ses enjeux dans le programme de travail 2020, elle a procédé à la réévaluation des gouttes ophtalmologiques associant ATB et corticoïdes.

Outre la validation du rendu des antibiogrammes ciblés pour les ECBU (action 10, en expérimentation dans les Hauts de France, Bourgogne-Franche-Comté et Grand Est), la HAS a également actualisé des fiches mémo sur les durées courtes d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes fréquentes (action 8) dont une première partie portant sur le choix et les durées d'ATB les plus courtes possibles pour les infections bactériennes courantes de ville est mise à disposition des personnels soignants de premier recours⁵¹ depuis le 30 août 2021.

La HAS travaille actuellement sur des recommandations concernant le BUA en EHPAD où plus de la moitié des résidents font l'objet d'au moins une prescription chaque année, sachant qu'une grande partie des antibiotiques prescrits ne leur sont pas nécessaires et peuvent être sources d'iatrogénie chez ceux qui sont déjà polymédiqués et, à plus grande échelle, d'émergence de résistances.

Sur la base de ce travail, la CNAM souhaite intégrer la prévention de l'antibiorésistance en EHPAD dans son programme d'actions d'accompagnement auprès d'eux afin de favoriser le bon usage des antibiotiques et de limiter leur prescription aux situations le nécessitant. Ces recommandations vont également permettre de développer des indicateurs de suivi pertinents et facilement automatisables de l'évolution des pratiques au sein de ces établissements (action 11).

Parallèlement la HAS travaille depuis 2018 sur la certification des logiciels d'aide à la délivrance (LAD) et à la prescription (LAP) tout en faisant évoluer le système d'aide à la décision indexée par médicament⁵² afin d'intégrer les durées des prescriptions pour les ATB critiques dans ces logiciels.

Représentant 10 % des prescripteurs de ville, les chirurgiens-dentistes ont par ailleurs fait l'objet d'un groupe de travail « antibiorésistance » en vue de proposer des actions innovantes concrètes pour la prévention et le contrôle des infections (PCI) et le bon usage des antibiotiques adaptées à leur profession, parmi lesquelles la mise en place de guides électroniques pour l'usage des antibiotiques en odontologie inspirée d'AntibioDentaire (Grand Est) ainsi qu'une action coordonnée par l'Assurance Maladie ciblant notamment les chirurgiens-dentistes de Grand Est⁵³.

Parmi les autres actions réalisées pour améliorer les outils, le Haut Conseil de santé Publique a publié en mai 2020 des recommandations sur le BUA chez les patients Covid-19. Par ailleurs, la saisie récente du CNP allergologie devrait permettre de disposer des recommandations d'ici juin 2023 en vue de guider les cliniciens dans la prise en compte adaptée des allergies aux antibiotiques (de 5 à 10 % des patients) qui constituent un facteur d'antibiorésistance en orientant les prescripteurs sur des ATB de seconde intention, moins efficace, plus toxique et plus à risque de générer des résistances.

Au total, de nombreuses actions ont été réalisées pour atteindre l'objectif avec production de fiches pratiques et de recommandations permettant de cibler les pratiques/exercices les plus exposés (infections bactériennes courantes de ville pour les PS de premier recours, bon usage des

⁵¹ Médecins généralistes, pédiatres de villes et gériatres impliqués dans la prise en charge des infections bactériennes courantes mais aussi autres médecins spécialistes ainsi que sages-femmes, pharmaciens, internistes et chirurgiens-dentistes.

⁵² Un SAM est un algorithme décisionnel issu d'une recommandation sur les médicaments (fiche de bon usage du médicament, fiche médico-économique) destiné à être intégré par les éditeurs dans les LAP et les LAD.

⁵³ Parmi les autres actions à l'étude, l'extension de Dentibio-Résist (projet Grand Est) au niveau national, l'adaptation de l'ordonnance de non prescription, l'extension de la ROSP ou l'utilisation de leviers incitatifs, la promotion du BUA en cas de recours à la téléconsultation, la campagne de marketing social menée par SpF et la conception de logiciels métier pouvant intégrer codes diagnostiques et indicateurs qualité, lien vers recommandations, ordonnance de non prescription, alertes...).

antibiotiques en EHPAD, prise en compte des allergies, prise en compte des CD...). Ils sont valorisés sur les différents sites du champ de la santé (ministères de la santé, HAS, assurance maladie). Reste peut-être à savoir quel en est le niveau de connaissance, d'appropriabilité et de prise en compte pratique.

En santé animale, des guides de bonnes pratiques fournissant aux vétérinaires les informations nécessaires pour construire un parcours thérapeutique adapté ont été rédigées pour les principales maladies des différentes espèces (hors poissons). Ces guides sont actualisés et de bonne qualité. Ils sont accessibles sur les sites des organismes et sont diffusés lors des formations et colloques. Ils sont reconnus par les praticiens vétérinaires, et leur utilisation est répandue.

Des outils informatisés sont en développement, tel qu'un guide digital (web, smartphone, tablettes) de bonnes pratiques, d'aide à la décision et à l'application des règles de prescription d'ATB chez le cheval (AVEF).

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 6	1	1	1	3	non	non
Motifs principaux	Nombreux outils d'aide à la prescription déployés et très utilisés pour certains en pratique courante	Cout des outils inscrit dans le budget des institutions émettrices	Mieux connaître niveau de connaissance, d'appropriable et d'usage de certains outils		Pas concernée	

Action n°7 : Encourager le recours aux tests de diagnostic rapide contribuant à la maîtrise de l'antibiorésistance, en ville et à l'hôpital. En milieu vétérinaire, développer et donner accès à des kits de diagnostic ainsi qu'à des tests rapides pour déterminer la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

Bilan synthétique de l'action 7 : nécessaires au bon usage des ATB, les tests diagnostic rapides en santé humaine, incluant les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et de diagnostic in vitro (DM/DIV rapides) sont insuffisamment promus et utilisés par les professionnels de santé⁵⁴. D'autres tests rapides pourraient également être proposés en fonction des recommandations nationales ou des résultats d'expérimentations. En médecine vétérinaire, des tests rapides pour déterminer la sensibilité des bactéries aux antibiotiques seraient nécessaires. Par ailleurs, les tests de diagnostic rapide pour distinguer les infections virales des bactériennes mériteraient d'être davantage développés et leur impact sur les pratiques de prescription d'antibiotiques, évalués.

⁵⁴ Les TROD angine ne seraient utilisés que par 40 % des médecins généralistes (Cour des comptes, référé S2018-3239).

En différenciant l'origine virale ou bactérienne des angines, les TROD angine permettent de réduire les antibiothérapies inutiles, étant observé que plus de 80 % des angines sont d'origine virale et ne nécessitent pas d'antibiotiques⁵⁵. Pratiqués lors d'une consultation par le médecin, ils peuvent être également aussi réalisés en officine par le pharmacien⁵⁶ depuis juillet 2021 quand les symptômes présentés par le patient le justifient, à la demande du médecin qui remet une ordonnance conditionnelle au patient se présentant à la pharmacie pour faire le TROD⁵⁷, ou en l'absence de consultation médicale préalable, chez les enfants âgés de 10 ans et plus, et chez les adultes, le patient étant orienté vers son médecin en cas de résultat positif.

L'expérimentation TROD angine en pharmacie n'ayant pas permis de déterminer si l'acte permettait de réduire le nombre de visites chez le médecin généraliste ou le nombre de prescriptions d'antibiotiques, une évaluation est en cours par la direction de la recherche, des enquêtes et des études statistiques (Drees) en lien avec l'assurance maladie pour mesurer son déploiement et son impact sachant qu'on n'a pas réussi à mobiliser le levier incitatif de l'assurance maladie (rémunération sur objectif de santé publique, ROSP) faute de remontées sur l'utilisation réelle des tests livrés aux professionnels et du recul suffisant pour se prononcer.

Pour l'heure, la mesure connaît une faible adhésion (1 200 officines sur les 23 000 en activité, soit 5 %) dans un contexte où seuls deux circuits ont été jusqu'à présent effectifs (fait par le médecin au cabinet ou fait par le pharmacien avant consultation), les textes sur l'ordonnance conditionnelle permettant au médecin de faire pratiquer le TROD par le pharmacien et de délivrer les ATB en cas de positivité (3eme circuit) n'étant sortis que le 13 décembre 2021.

Pour promouvoir le TROD, un dépliant patient « mal de gorge » détaillant les différentes stratégies ainsi que des affiches à placarder dans les cabinets médicaux ont été édités en janvier 2020 dans le cadre d'un programme de communication par organisations professionnelles en lien avec les autorités publiques. Toutefois, son acceptabilité semble se heurter à des difficultés d'ordre opérationnel au cabinet (prend du temps, nécessite une organisation différente) et parfois à des réticences de fond concernant son usage en officine, des représentants de médecins généralistes craignant des erreurs voire des prescriptions hors protocoles de la part de certains pharmaciens.

Cette réserve des médecins est encore plus marquée avec le projet de TROD urinaire (bandelette), évalué en 2017 par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) mais suspendu par l'Assurance maladie. Devant l'intérêt manifesté par les pharmaciens, les médecins font valoir que derrière le terme d'infection urinaire, il y a une diversité de situations cliniques (simple, à risque de complication, itérative) dont la prise en charge nécessite de se baser sur l'anamnèse et la clinique du patient pour être pertinente. A cet égard, la question du recours à la bandelette urinaire en officine⁵⁸

⁵⁵ Sur 9 millions d'angines annuelles, moins de 2 millions seraient bactériennes, et l'utilisation des TROD a montré une baisse des prescriptions d'ATB et une baisse de la résistance du streptocoque du groupe A aux macrolides-lincosamides-streptogramines (de 35 % en 2004 à 5 % en 2010), « Les tests rapides, outils essentiels de la lutte contre l'antibiorésistance. 10 propositions en faveur du déploiement et du développement des tests rapides en France. 2016 », Cantais A et al.

⁵⁶ Les tests pouvaient être réalisés par les pharmaciens depuis 2016 ; mais la rémunération pharmacien et prise en charge du test par l'Assurance Maladie devraient en faciliter l'accès. Fourni sans frais au MG, le test est pris en charge à 70 % par l'Assurance maladie en officine où sa réalisation est rétribuée à hauteur de 6 € (si positif) ou 7 (si négatif) au pharmacien.

⁵⁷ L'arrêté du 13/12/21 précise que le prescripteur peut recourir à une ordonnance de dispensation conditionnelle pour la prescription de médicaments de la classe des ATB dans la suspicion d'angine bactérienne à streptocoque du groupe A.

⁵⁸ La CNAM travaille sur un projet de BU par les pharmaciens (saisine HAS) dans le cadre des négociations conventionnelles, pour orienter le parcours patient mais sans délégation de prescription.

et dans d'autres contextes de soins que le cabinet de ville va être ré-abordée dans le cadre de la nouvelle stratégie nationale 2022-2025⁵⁹.

S'agissant des tests faits en laboratoire (point-of-care-test -POCT-)⁶⁰, la direction générale de la santé a saisi l'ANSM en février 2019 pour disposer d'un état des marchés et de recommandations et d'indications professionnelles basées sur l'utilisation de tests rapides pour les biomarqueurs d'infection CRP (C-reactive proteine) et PCT (procalcitonine). Ces tests peuvent s'avérer utiles dans les EPHAD⁶¹, aux services d'urgence, dans les déserts médicaux, pour les médecins généralistes qui se déplacent, dans les maisons médicalisées, les groupements de médecins ou les équipes mobiles d'hygiène. Mais l'ouverture de leur utilisation aux professionnels de santé de manière large suppose une évolution des textes. Des recommandations devraient bientôt être disponibles (action 25).

En santé animale, de plus en plus de tests rapides d'orientation diagnostique sont disponibles sur le marché. Ils ne font pas l'objet de procédure de validation, en l'absence d'encadrement réglementaire. Ils apportent pourtant des éléments d'information intéressants aux praticiens. Les organisations professionnelles appellent l'attention des vétérinaires sur la nécessité d'être attentifs aux informations portées sur la notice, et apportent certains conseils pour aider à juger de la qualité du test. Une réglementation européenne apparaît nécessaire pour imposer l'évaluation des tests rapides (sensibilité et spécificité) et leur validation avant la mise sur le marché.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 7	1	1	1	3	non	non
Motifs principaux	Impact théorique connu mais non encore mesuré dans la pratique	Développer d'autres tests en SH et imposer l'évaluation des test rapides avant mise sur marché en SA	Déploiement insuffisant au regard des besoin (SH)		Pas concernée	

⁵⁹ Une action prévoir de « Renforcer la formation pour les différents acteurs du parcours de santé aux indications et non-indications des prélèvements à visée microbiologique, ainsi qu'à leur interprétation : bandelette urinaire et ECBU, prélèvements de plaies, examens cyto bactériologiques des crachats »

⁶⁰ Tests qui nécessite un environnement technique (laboratoire) et des compétences spécialisées.

⁶¹ Selon une enquête de 2016 (PREV'EHPAD), les prescriptions d'antibiotiques en cas d'infection urinaire en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) n'étaient justifiées que pour les deux tiers d'entre elles et le niveau de l'indication prophylactique (13 % des prescriptions antibiotiques) s'est avéré anormalement élevé.

➤ **Commentaires synthétiques sur la mise en œuvre de la mesure 3 et les perspectives en vue de la nouvelle stratégie décennale : objectifs partiellement atteints (3/5)**

Les objectifs visant la formation sont pour la plupart atteints (ABR au programme de l'internat, socle de compétences pour formation initiale à décliner par profession de santé, développement Moocs pour FMC) ou en cours de développement (ANDPC), de manière plus marquée pour les étudiants en médecine que pour les autres (notamment chirurgiens-dentistes). La formation initiale des vétérinaires a été pour sa part actualisée en 2017 dans la nouvelle version du référentiel des études vétérinaires, prenant en compte l'antibiorésistance et le plan de lutte.

En santé humaine, Il faudrait rendre la formation continue plus attractive pour les praticiens en jouant par exemple sur les modalités de prise en charge en proposant des formations DPC dédiés, avec un souci particulier pour les professionnels de santé libéraux moins touchés (pneumologues, pédiatres, ORL, chirurgiens-dentistes). D'autres solutions sont à l'étude via la certification périodique pour s'assurer que les professions les plus prescriptrices maîtrisent le BUA. En santé animale, les outils nécessaires existent et certains sont largement diffusés (guides de bonnes pratiques pour les principales maladies des différentes espèces).

Il faudrait toutefois un recensement plus poussé du niveau de connaissance et de formation par métier et niveau d'intervention pour développer le cas échéant des formations plus adaptées, voire plus spécialisées que celles existant à ce jour. Il manque enfin des formations communes médecins/vétérinaires, qui puissent intégrer plus explicitement la dimension environnementale en impliquant des Écoles vétérinaires, des médecins, des facultés d'écologie, sur le modèle de ce que proposent l'Université de Strasbourg (Agrosup) ou certaines associations faisant le lien entre santé environnement⁶².

Partiellement réalisé, le déploiement des CRATb et des EMA se heurte à plusieurs difficultés. Au-delà du retard lié au CoViD et du niveau d'implication variable des ARS, l'absence de financement pérenne et possiblement insuffisant pour la montée en puissance du dispositif et le manque de ressources humaines constituent des limites qui sont un point de vigilance. Sur le plan fonctionnel, l'activité porte pour l'essentiel sur le secteur hospitalier au détriment des ESMS et surtout de la ville où se concentrent pourtant une partie importante des besoins. Les soins primaires font l'objet d'actions parcellaires ou d'initiatives focalisées souvent sur les seuls médecins généralistes, alors que les pédiatres, les ORL, les pneumologues et les chirurgiens-dentistes ont aussi des besoins. Par ailleurs, les CPIas devraient pouvoir bénéficier d'une assise pérenne.

L'action portant sur le réseau des référents régionaux en médecine vétérinaire est réalisée : le réseau a été étendu à l'ensemble du territoire avec 12 référents spécialisés par espèce, un site internet « antibioref », et un financement garanti pour 3 ans. Le réseau fonctionne mais mériterait d'être promu pour augmenter le nombre d'échanges et de cas cliniques référencés.

Au total, de nombreuses actions ont été réalisées pour atteindre l'objectif avec production de fiches pratiques et de recommandations permettant de cibler les pratiques/exercices les plus exposés en santé humaine même les besoins ne sont pas couverts pour toutes les professions. Reste à savoir quel en est le niveau de connaissance, d'appropriabilité et de prise en compte pratique. En santé animale, des guides de bonnes pratiques fournissent aux vétérinaires les informations nécessaires pour construire un parcours thérapeutique adapté pour les principales maladies des différentes espèces.

L'usage des tests permettant de guider la prescription d'ATB est encore insuffisant au regard des objectifs poursuivis.

⁶² Programme éco-prescription, programmes association santé environnement France

Les TROD angine sont bien disponibles en pharmacie et chez le médecin avec désormais trois circuits d'utilisation possibles, même si l'usage qui en est fait et l'impact sur les prescriptions d'ATB restent à évaluer plus précisément. A cette heure, leur sous-utilisation tient encore à des obstacles combinant faisabilité (temps, organisation) et manque actuel d'adhésion des pharmaciens dans un contexte de pandémie et de réticence possible des médecins à déléguer leur réalisation. A cet égard, il pourrait être utile de s'appuyer sur les sociétés savantes ayant participé au groupe de travail sur les TROD pour favoriser le déploiement de l'action, en plus de former les professionnels de santé.

Une fois l'usage du TROD angine passé dans les mœurs, d'autres tests rapides ayant fait leurs preuves en matière de BUA et de lutte contre l'ABR pourraient être promus dans le domaine des infections respiratoires qui représentent la majorité des prescriptions d'ATB en ville.

L'usage des tests utilisés en cas de suspicion d'infection urinaire (pathologie également fréquente en ville et pourvoyeuse d'une part important des prescriptions d'ATB) pourrait être également amélioré. Abandonnée par la CNAM en 2017, la réflexion sur la réalisation de bandelettes urinaires en officine doit reprendre en 2022 dans le cadre des négociations conventionnelles des pharmaciens⁶³ Outre de veiller à une meilleure appropriation des recommandations de la HAS sur les infections urinaires de la part des praticiens de terrain, le bon usage de l'ECBU par les médecins doit être renforcé (une majorité n'en suivrait pas les orientations, notamment pour des questions de délai de réalisation), de surcroît dans un contexte où l'antibiogramme ciblé est susceptible de se déployer. Quand des antibiogrammes plus rapides arriveront sur le marché d'ici quelques années, cela devrait aider mais il faudra en accompagner l'usage pour qu'ils servent à la prise de décision.⁶⁴

De nouveaux tests diagnostiques rapides devraient être mis au point en santé humaine et leur valorisation revue (modèle économique envisagé via l'action n°25). Une fois disponibles et autorisés, l'utilisation de ces tests diagnostiques, incluant l'adaptation de l'organisation du cabinet à leur usage, devra être promue auprès des médecins.

Enfin, et bien que balbutiante, la stratégie d'utilisation et de diffusion des tests rapides au lit (test diagnostic, test compagnon) est source de gain notable en termes de pertinence et d'efficacité thérapeutique et elle mériterait d'être plus investie.

En santé animale, il faut développer des tests rapides qui soient évalués, en termes de sensibilité et de spécificité, et validés avant mise sur le marché, selon des normes à définir réglementairement au niveau européen.

⁶³ Une action de la nouvelle stratégie nationale 2022-2025 prévoit de « Renforcer la formation pour les différents acteurs du parcours de santé aux indications et non-indications des prélèvements à visée microbiologique, ainsi qu'à leur interprétation : bandelette urinaire et ECBU, prélèvements de plaies, examens cytot bactériologiques des crachats »

⁶⁴ D'après l'Ansm, dans la moitié des cas, les médecins ne prennent pas en compte les résultats de l'antibiogramme et ne réajustent pas leur prescription initiale si les symptômes se sont amendés.

Mesure 4 : Inciter les PS de SH à la juste prescription en renforçant son encadrement

➤ Enjeux et objectifs de la mesure

Accroître la pertinence et la qualité de la prescription (posologie, durée, choix de l'ATB) en médecine humaine et en santé animale en leur fournissant les outils appropriés :

- Limiter ou orienter les prescriptions d'ATB via une ordonnance dédiée invitant notamment à s'appuyer sur un TROD en cas d'angine en médecine humaine
- Restreindre la prescription des antibiotiques critiques en s'appuyant sur un antibiogramme ciblé en cas d'infection urinaire en médecine humaine
- Suivre les taux de prescription d'ATB en intervenant auprès des prescripteurs hors norme pour réduire les prescriptions injustifiées en médecine humaine
- Veiller à la bonne application du décret et de l'arrêté d'avril 2016 qui encadrent la prescription et la délivrance d'antibiotiques « critiques » en médecine animale

➤ Quatre actions

Action 8 : En médecine humaine, limiter par voie réglementaire la durée de prescription à 7 jours maximum pour les infections courantes.

Bilan synthétique de l'action 8 : alors que les durées de traitement ont tendance à diminuer dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM), nombre d'infections courantes sont encore traitées avec des antibiothérapies prolongées⁶⁵, susceptibles pour certaines d'être réduites de moitié.

Après avis de la Haute autorité de santé (HAS) et de l'Agence nationale de sécurité des médicaments (Ansm) et recommandations actualisées de durées de prescription (fiches-memo HAS), un décret⁶⁶ devait être publié début 2018 afin de limiter la durée de primo-prescription d'antibiotiques à 7 jours maximum pour les infections courantes. En cas de nécessité d'un traitement plus long, il était prévu que le médecin revoie son patient afin de réévaluer la pertinence du traitement.

Cette mesure a finalement été abandonnée, sa mise en œuvre ayant été jugée trop complexe (oppositions des professionnels et faisabilité compliquée, notamment en termes de logiciels métiers) et sa pertinence finalement incertaine : nombre d'exceptions non prises en compte, la formule décret-logiciel d'aide à la prescription (LAP) ne permettant pas d'intégrer des variations de durées).

Ce contrôle assisté portant sur la durée de prescription pouvant se faire par d'autres moyens, la HAS a ainsi publié des « Fiche mémo HAS sur les durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes » à la fin de l'été 2021⁶⁷. La même année, la HAS a intégré et recueilli pour la première fois lors de la campagne indicateurs de qualité et de sécurité des soins (IQSS 2021) un indicateur spécifique « Taux de patients ayant une prescription d'antibiothérapie de 7 jours ou moins

⁶⁵ Selon l'Ansm, en 2015, les prescriptions d'antibiotiques dont la durée était comprise entre huit et dix jours représentaient 22 % de celles-ci, alors même qu'une durée supérieure à sept jours est dans la plupart des cas non pertinente (étude citée dans le référé S2018-3239 de la Cour des comptes de novembre 2018 portant sur la pertinence des ATB).

⁶⁶ L'article 146 de la loi pour la modernisation de notre système de santé de 2016 dispose que « pour prévenir l'apparition de résistances aux médicaments appartenant à la classe des antibiotiques, des mesures adaptées à la lutte contre les résistances auxdits médicaments sont prises par voie réglementaire. »

⁶⁷ https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/202108/rapport_elaboration_durees_antibiotherapies_coi_20_21_07_15_v2.pdf

pour infection respiratoire basse » (ATBIR)⁶⁸. Pour près de 7 patients sur 10 est retrouvée une durée prescrite d'antibiothérapie curative inférieure ou égale à 7 jours (données 2019 sur 497 ES).

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 8	1	1	1	3	non	Non
Motifs principaux	Action abandonnée pour des raisons de pertinence et de faisabilité	Objectif partiellement porté par d'autres actions à ce jour déployées	Pas de visibilité formelle mais les fiches HAS semblent avoir bien diffusé		Pas concernée	

Action 9 : En médecine humaine, mettre en place une ordonnance dédiée à la prescription des antibiotiques, en y liant l'utilisation des TROD pour les infections rhinopharyngées, dans les logiciels d'aide à la prescription ou grâce aux télé-services développés par la CNAM

Bilan synthétique de l'action 9 : n'étant perçus comme un médicament particulier ni par les prescripteurs ni par leurs patients, les ATB font parfois l'objet de prescriptions inappropriées. Au regard du risque d'antibiorésistance (ABR), un encadrement plus rigoureux de leur prescription est apparu nécessaire via un système d'ordonnance dédiée à intégrer dans les logiciels métier.

Dans son principe, ce dispositif devait permettre l'édition des prescriptions d'antibiotiques sur un document spécifique comportant des messages s'adressant au patient sur leur bon usage. Il devait également renseigner la pathologie traitée - codée de manière à préserver le secret médical - ainsi que, si requis, l'utilisation et le résultat d'outils d'aide au diagnostic (score clinique, TROD).

Pour certains antibiotiques critiques ainsi que pour certains produits innovants ciblés par les actions 25 et 37, il était envisagé que le dispositif puisse conditionner la prescription à un accord préalable ou à un échange ponctuel avec le service médical de l'Assurance maladie au moment de la prescription ou de la délivrance (selon des modalités opératoires à définir) en vue d'aider les professionnels à adapter leur pratique en fonction du risque d'ABR, auquel ils seraient ainsi sensibilisés.

A cet effet, la liste des ATB critiques devait être actualisée en vue de disposer d'un référentiel pour guider les actions de bon usage des antibiotiques sur le territoire⁶⁹. Confiée à la société de pathologie

⁶⁸ Le recueil de l'indicateur s'est déroulé du 1^{er} avril au 30 septembre 2021 (données 2019). Il concerne tous les ES ayant une activité MCO totalisant au moins un séjour de plus de 24h de patients adultes et enfants présentant une infection respiratoire basse. Il a pour cible un pourcentage de traitement curatif non justifié de plus de 7 jours < 10 %.

⁶⁹ Pour cette action, et la n°11 ainsi que celles portant sur la mise en place d'indicateurs dans le cadre des activités de surveillance (SPARS, PRIMO) et de maîtrise de la consommation des ATB (inscription de nouveaux ATB sur liste en sus de la T2A pour mieux encadrer les prescriptions à l'hôpital, indicateurs ROSP ciblant les ATB critiques et actions des DAM en ville).

infectieuse de langue française (SPILF), cette actualisation⁷⁰ achevée à la fin du moins de janvier 2022 doit à présent être diffusée de manière large.

Conçu pour lutter contre l'ABR, ce dispositif d'ordonnance dédiée devait également entraîner des économies en rationalisant l'usage des ATB via les TROD et les contrôles de conformité en temps réel de certaines prescriptions. Mais la complexité technique du sujet, son acceptabilité incertaine, ainsi que l'épidémie de CoViD ont retardé la mise en place d'actions concrètes. La direction de la sécurité sociale (DSS) a prévu de construire une expérimentation article 51⁷¹ en médecine générale. Incluant la mise en place d'un interfaçage de l'assurance maladie avec le logiciel métier, cette action devrait se déployer en 2022-2023, sans cristalliser d'opposition de la part des professionnels de santé à ce stade (expérimentation limitée sur base volontaire).

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 9	1	1	1	3	non	non
Motifs principaux	Action non encore déployée	Conditions techniques et scientifiques quasiment réunies,	Expérimentation prévue début 2022		Pas concernée	

Action 10 : Limiter la liste des ATB testés transmise au prescripteur pour les antibiogrammes effectués dans les infections urinaires afin de restreindre la prescription des ATB « critiques » en santé humaine.

Bilan synthétique de l'action 10 : les infections urinaires étant une des principales causes de prescriptions d'antibiotiques critiques⁷², la mise en place d'un antibiogramme restreignant la liste des ATB rendus par le microbiologiste constitue une voie d'action intéressante pour lutter contre l'émergence de résistances bactériennes⁷³ en évitant la prescription de ce type d'ATB pour les infections qui ne le nécessitent pas.

⁷⁰ Elle se base notamment sur la liste de l'ANSM, la littérature scientifique, la catégorisation AWaRe de l'OMS et les expériences internationales d'adaptation de la catégorisation AWaRe, ainsi que des missions nationales des CPIas (SPARES et PRIMO) pour avoir connaissance des dernières données disponibles en matière de consommation antibiotique et d'antibiorésistance.

⁷¹ La loi de financement de la sécurité sociale de 2018 a introduit, en son article 51, un dispositif permettant d'expérimenter de nouvelles organisations en santé reposant sur des modes de financement inédits.

⁷² Sur les 10 millions de prescriptions remboursées par l'assurance maladie en 2014 et en 2015, 15 % étaient liées à des infections urinaires dont une part importante étaient des ATB critiques (à large spectre et générateurs d'antibiorésistance).

⁷³ L'absence de ciblage de ce rendu de résultat sur les ATB les plus adaptés conduit souvent à la prescription ATB « critiques »

Pour mettre en place un antibiogramme ciblé⁷⁴, une enquête menée en 2018 auprès de 84 laboratoires essentiellement libéraux a pointé certaines spécificités à prendre en compte tout en montrant que les obstacles à la mise en place de cette action étaient liés aux lecteurs d'antibiogramme et à la diversité des logiciels métiers utilisés par les laboratoires de biologie médicale (fournisseurs d'automate)⁷⁵. Il s'est notamment avéré utile de faire évoluer les logiciels d'aide à la prescription (LAP) pour permettre aux médecins prescripteurs de documenter les éléments de contexte pertinents et aux laboratoires de produire un antibiogramme restreint « personnalisé ».

Dans cette perspective, le comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM) a été chargé de définir les éléments cliniques pertinents et les valeurs associées, et de travailler sur les arbres décisionnels en vue de faire évoluer, en lien avec l'agence du numérique en santé (ASIP) et la SPILF, le modèle informatique du CR structuré de l'ECBU.

Par le biais des recommandations annuelles de son comité de l'antibiogramme, la société française de microbiologie a diffusé des 2018 un cahier des charges aux laboratoires de biologie médicale visant à réaliser des antibiogrammes ciblés dans les infections urinaires à *Escherichia coli* sans que cela ne constitue une mesure obligatoire.

Sur ces bases, une première série de recommandations professionnelles a été finalisée en août 2019⁷⁶. En parallèle, des réunions ont eu lieu avec les éditeurs de logiciel pour identifier les leviers permettant de faciliter le rendu automatisé des antibiogrammes ciblés (définition de règles de prescription en fonction du profil du patient et des résultats de l'ECBU à intégrer dans les LAP à destination des éditeurs de logiciels de prescription). A la suite de ces échanges, la HAS a été saisie pour labelliser l'arbre décisionnel retenu par les sociétés savantes pour le rendu des antibiogrammes ciblés en vue de sa généralisation aux biologistes et aux éditeurs⁷⁷. Des projets régionaux sont en cours (Hauts-de-France, Grand Est, Bourgogne-Franche Comté, Antibioclic +) qui devraient également alimenter les réflexions⁷⁸. Les recommandations de la HAS sont attendues pour mi 2022.

Au total, cette action prioritaire avance donc malgré le retard pris avec la crise CoViD et les difficultés techniques liées à son implémentation. La base scientifique étant constituée, le problème reste l'interfaçage informatique et les leviers d'incitation pour entraîner biologistes et éditeurs de logiciel dans la dynamique. Le ministère de la santé réfléchit aux leviers⁷⁹ permettant d'accompagner le déploiement de la mesure. Rien ne transparait pour le moment⁸⁰ du coût de la mesure ni de la dépense qu'elle est susceptible de générer à terme, ni des bénéfices attendus.

⁷⁴ Il s'agit de rendre un résultat partiel de l'antibiogramme, en ciblant les ATB les plus pertinents dans le contexte (liste d'ATB suffisante en phase avec les recommandations HAS, mémos CNAM et intégrant l'avis des sociétés savantes) et en épargnant autant que possible les ATB critiques. L'ensemble des résultats resterait cependant disponible à la demande du praticien.

⁷⁵ 69 % n'avaient pas mis en place l'antibiogramme restreint, 25 % l'ont mis en place partiellement. Pour ceux qui ne l'avaient pas mis en place, 44 % ne prévoyait pas de le faire à cause des difficultés liées aux SIL et à l'informatique).

⁷⁶ Recommandations sur « les antibiogrammes ciblés en cas d'ECBU positif » approuvées par la SFM, la SPILF et le GPIP.

⁷⁷ Note de cadrage « Antibiogrammes ciblés pour les infections urinaires à Entérobactéries », en vue d'une labellisation d'une recommandation de bonne pratique élaborée par la SFM, le GPIP et la SPILF, validée par le collègue HAS le 10 mars 2021.

⁷⁸ Dans les Hauts-de-France où le rendu de l'antibiogramme ciblé se fait avec une fiche conseil à visée pédagogique très appréciée des médecins prescripteurs, il apparaît d'ores et déjà que les données cliniques limitées à l'âge, au sexe et aux dres du patient ne sont pas suffisantes et qu'il faut pouvoir disposer d'éléments de contexte (signe fonctionnel urinaire) et d'hypothèses diagnostiques. Le problème de l'interopérabilité des systèmes d'information est toujours un obstacle ainsi que celui de la confidentialité (l'ANS est très attendu avec le DMP annoncé dans un horizon de trois ans). Le CR adressé au médecin est aussi utilisable par ce dernier pour justifier sa non-prescription de quinolones aux patientes qui lui demandent.

⁷⁹ Par exemple ROSP, accréditation COFRAC, ...

⁸⁰ Attente des résultats d'expérimentations pour estimer l'impact attendu (le coût ne devrait pas incomber aux autorités).

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 10	1	1	1	3	non	non
Motifs principaux	Intérêt de l'action en cours de démonstration à travers des expérimentations	Faisabilité démontrée malgré moyens de déploiement non encore identifiés	Expérimentation en phase de généralisation		Pas concernée	

Action n°11 : Suivre l'évolution de l'objectif fixé dans la convention médicale concernant la limitation du taux de prescription d'ATB « critiques » associé à la ROSP et intervenir auprès des prescripteurs « hors normes » afin de réduire les prescriptions injustifiées. En médecine vétérinaire, veiller à la bonne application du décret et de l'arrêté d'avril 2016 encadrant prescription et délivrance d'ATB « critiques ».

Bilan synthétique de l'action 11 : en santé humaine, la rémunération sur objectif de santé publique (ROSP) est un complément du paiement à l'acte qui favorise la qualité de la pratique en valorisant financièrement l'atteinte d'objectifs déterminés par les partenaires conventionnels et évalués au moyen d'indicateurs. Dans le cadre de la convention 2016, un indicateur dédié aux ATB critiques⁸¹ a été introduit, en plus de ceux mesurant le taux de prescription des antibiotiques⁸², afin de sensibiliser les médecins à leur bon usage.

Un des objectifs de l'action 11 était de suivre l'évolution du nouvel indicateur fixé pour les antibiotiques dits « critiques » en médecine humaine, et éventuellement d'adapter les objectifs fixés pour réduire les prescriptions injustifiées. L'autre objectif était de donner à la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) les moyens d'identifier les prescripteurs hors normes et de conduire auprès d'eux des actions de sensibilisation⁸³, et, en cas de maintien des mauvais comportements de prescription, d'engager une série d'actions visant à améliorer leurs pratiques (formations obligatoires, évaluation des pratiques et jusqu'à une action en contentieux en cas d'absence de modifications).

⁸¹ Le nouvel indicateur de suivi de la mesure est le % de prescriptions ATB « critiques » rapporté à la prescription totale (part des patients MT traités par ATB particulièrement générateurs d'ABR (amoxicilline-acide clavulanique, fluoroquinolones et céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération) parmi ceux traités par ATB, parts des patients de moins de 4 ans et de 4 ans et plus traités par céphalosporine de 3^{ème} et 4^{ème} génération parmi ceux traités par ATB.

⁸² Depuis 2012, la ROSP intégrait déjà deux indicateurs sur l'ATB pour les médecins généralistes (pourcentage de prescriptions faites dans le répertoire générique, taux de prescriptions d'antibiotiques chez les 16-65 ans hors ALD) et un indicateur sur la vaccination contre les maladies infantiles et la grippe.

⁸³ Introduit dans la COG État/CNAM 2014-2017, ce nouvel objectif dédié à la maîtrise de la consommation des ATB devait être décliné régionalement en priorisant la maîtrise de l'antibiorésistance dans les Programmes Pluriannuels Régionaux de Gestion du Risque, de manière à renforcer les coopérations entre les CPAM et les ARS sur cette thématique, ainsi que les actions locales auprès de l'ensemble des prescripteurs d'ATB.

En 2019, la CNAM a mené une campagne d'information sur les bonnes pratiques de prescriptions antibiotiques auprès des praticiens via des rencontres trimestrielles avec des délégués de l'assurance maladie (DAM), associant un profil prescripteur sur le thème de l'antibiothérapie. Elle a également ciblé des prescripteurs «hors normes» d'antibiotiques dans le cadre d'un plan personnalisé d'accompagnement⁸⁴ visant 5 % des médecins généralistes - MG- (un département par région) sur le thème de l'ABR en lien avec DAM et médecin conseil régional. Cette campagne s'étant avérée peu concluante (lourdeur du dispositif, peu de retour sur investissement), la CNAM déploie un nouveau programme pluriannuel et transversal (rénovation de la politique de gestion du risque de la caisse nationale), visant notamment à modifier sa logique d'accompagnement des professionnels de santé autour du concept de parcours de soins multiprofessionnels (MG, pharmacien, patient)⁸⁵.

La même année, la mission ministérielle de prévention des infection et de lutte contre l'antibiorésistance (MMPIA) du ministère chargé de la santé a travaillé, en lien avec la délégation interministérielle à la transformation publique (DITP) et en y associant le collège de médecine générale (CMG), SpF et la CNAM, sur un projet d'intervention basée sur les sciences comportementales visant à promouvoir une consommation raisonnée des antibiotiques, l'idée étant d'identifier des freins comportementaux, de mettre en place des leviers incitatifs, et d'évaluer l'impact des actions en vue de réduire les prescriptions inutiles d'ATB chez les médecins généralistes.

Une première enquête menée auprès des MG pour connaître leur perception du sujet et des actions CNAM montre qu'une majorité (88 %) est d'accord sur le fait qu'il faut prescrire moins d'antibiotiques mais que les choses sont plus délicates en pratique dans la mesure où tous les MG ne joueraient pas le jeu et que les patients exerceraient une forte pression (pour 70 % des MG interrogés, mais ce chiffre est moindre – 38 %- dans une autre enquête menée par l'URPS médecins dans les Hauts-de-France).

Entre 30 % et 40 % pensent que les indicateurs ROSP et les visites des DAM ne sont pas très utiles, qu'ils génèrent de la méfiance et ne prennent pas en compte le contexte de la prescription.

En 2021, une autre enquête menée dans le cadre du même projet, dans sa phase d'expérimentation régionale (Grand Est) auprès de 241 médecins (rendu de profils de prescription personnalisés avec plan d'action) montre que la plupart des médecins n'accèdent que rarement à leurs retours de performance ROSP, que ces retours n'exploitent pas assez la motivation des médecins et que les médecins n'en retiennent pas toujours les messages clés. L'enquête confirme également que les retours sont découplés du contexte de la prescription et qu'ils manquent de crédibilité (DAM non médecins, objectifs comptables) et d'opérationnalité.

Pour être mobilisé, le médecin doit pouvoir évaluer l'impact de ses changements de pratique, ce qui suppose de lui faire des retours réguliers et pédagogiques (clairs, simples, lisibles avec visuels et messages clefs) sur ses comportements et ses taux de prescriptions, incluant des éléments de tendances collectives et de comparaison avec l'évolution moyenne.

Plusieurs pistes de solutions sont à l'étude⁸⁶, dont le développement d'un nouveau profil prescripteur incorporant les leviers identifiés dans l'étude, une restructuration des visites faites par les DAM

⁸⁴ Les objectifs du PPA étaient de faire évoluer les échanges avec les prescripteurs en personnalisant davantage l'accompagnement (profil de prescription), en adoptant une posture partenariale et en permettant des rencontres plus régulières et répétées (échanges confraternels et visites DAM) sur un même thème.

⁸⁵ Sur la base du constat que le réseau chargé d'effectuer les actions de « maîtrise médicalisée » (équipes déléguées par la CNAM et praticiens conseils) est « insuffisante » pour s'adresser dans la durée à l'ensemble des professionnels de santé.

⁸⁶ Des initiatives locales existent également, comme le projet anthropolab porté par l'URPS Hauts-de-France un pool d'attachés d'information (équivalent des DMA de l'AM) qui se rendent chez 70 à 80 % des MG pour discuter avec eux des messages coconstruits avec l'ARS et les infectiologues.

reposant sur un guide pour aider la définition d'un plan d'action, ainsi que la mise à jour de la plateforme Ameli-pro permettant aux médecins de consulter et d'agir sur leurs données (projet de datavisualisation développé par la CNAM⁸⁷).

En termes d'impact de la ROSP, les indicateurs disponibles pour apprécier l'appropriation des bonnes pratiques par les professionnels en matière de prescription d'ATB et de lutte contre l'ABR objectivent des évolutions encourageantes dans les 5 dernières années, combinant réduction importante du nombre de traitements ATB chez les patients de 16 à 65 ans sans ALD (-13 %), forte baisse de la part des patients traités par les ATB générateurs d'antibiorésistance chez les adultes (- 10 %) et les enfants (-10 %), fréquence accrue de la vaccination contre les maladies infantiles et la grippe (+3 %).

En santé animale, les résultats des plans EcoAntibio 1 et 2, établis fin 2020, montrent que, depuis 2011, l'exposition globale des animaux aux antibiotiques a diminué de 45,4 %. Depuis 2013, l'exposition aux antibiotiques critiques a diminué de 87,3 % pour les fluoroquinolones, et de 94,3 % pour les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération (C3G et C4G). Depuis 2017 la fréquence des traitements aux antibiotiques critiques est devenue très faible⁸⁸.

La direction générale de l'alimentation (DGAL) établit chaque année un Plan National d'Inspection comprenant des contrôles en pharmacie vétérinaire réalisés par les DDPP chez les prescripteurs (vétérinaires) et les utilisateurs (éleveurs) d'antibiotiques d'importance critique. Les grilles d'inspection ont été mises à jour en 2017 suite au décret 2016-317 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique, et actualisées en 2019, afin de permettre un bilan portant sur les antibiotiques critiques.

La DGAL a une force d'inspection limitée. Les actions sont menées en collaboration avec l'Ordre national des vétérinaires. En cas de nécessité (pratiques répétées délictueuses, gros fraudeurs, vente abusive de médicaments en zone frontalière), les inspecteurs sont aidés par la Brigade nationale d'enquêtes vétérinaires et phytosanitaires de la DGAL.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action : 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 11	1	1	1	3	non	non
Motifs principaux	En SH Indicateurs ROSP avec évolutions positives dans les 5 dernières années (-10 %) et	En SH, actions CNAM de sensibilisation d'accompagnement des MG existant mais manquant de	Nouvelle formule d'accompagnement des MG dans leurs pratiques de prescription en		Pas concernée	

⁸⁷ Outils permettant un retour sur les prescriptions, en cours de test (phase de faisabilité), présenté dans un premier temps aux MG qui pourront y accéder seuls via site internet sécurisé après que l'outil ait été stabilisé et promu auprès d'eux lors d'une campagne de sensibilisation programmée en septembre 2022.

⁸⁸ Rapport annuel Anses-Anmv. Suivi des ventes d'antibiotiques en France en 2020.

	en SA baisse de consommation des ATB critiques très significative (-90 %)	performance. En SA, force d'inspection limitée	cours d'expérimentation		
--	---	--	-------------------------	--	--

➤ **Commentaires synthétiques de la mission sur la mise en œuvre de la mesure 4 et les perspectives en vue de la nouvelle stratégie décennale : objectif partiellement atteint 3/5**

Les indicateurs hospitaliers français se situant autour de la moyenne européenne⁸⁹, l'effort pour moins prescrire les ATB doit notamment porter sur la ville où se concentrent les consommations en étendant l'action à d'autres prescripteurs (pédiatres, ORL, pneumologue, chirurgien dentistes).

Jugé trop rigide et de mise en œuvre complexe, l'objectif qui prévoyait la limitation de la prescription à 7 jours pour les infections courantes via un logiciel d'aide à la prescription spécifique des ATB peut être en partie atteint avec la diffusion et le respect de bonnes pratiques récemment actualisées sur le sujet. En cas de doute sur sa pertinence et en l'absence de caractère urgent, la prescription d'ATB peut aussi être réévaluée, le prescripteur revoyant le patient quelques jours plus tard pour adapter la prise en charge en fonction de l'amélioration de son état de santé. Sachant que d'autres professionnels préfèrent prescrire une antibiothérapie à ne prendre qu'en cas de persistance des symptômes⁹⁰, il serait intéressant que ces pratiques, dont on ignore la fréquence, fassent l'objet d'évaluation et de comparaison en termes de BUA.

Parmi les autres actions, l'ordonnance dédiée, qui devait permettre de contrôler la pertinence de la prescription et de sensibiliser le patient aux enjeux de l'ABR, s'avère de mise en œuvre complexe. Si le principe d'une expérimentation en médecine générale est acté depuis plus d'un an, l'action n'a pas avancé du fait du CoViD et des recommandations HAS non encore produites à ce jour. En revanche, la liste des ATB critiques associée à la mesure a été actualisée fin janvier 2022.

Le projet d'antibiogramme ciblant les stratégies les plus adaptées au contexte de l'infection et à la sensibilité aux antibiotiques des germes impliqués avance malgré les difficultés techniques liées à sa conception et son implémentation. Des expérimentations menées en région ont démontré sa pertinence et sa faisabilité. La base scientifique étant constituée en lien avec la HAS et sociétés savantes, le problème tient désormais à l'interfaçage informatique laboratoires-cabinets de ville⁹¹ et aux leviers d'incitation pour entraîner biologistes et éditeurs de logiciel dans la dynamique.

Enfin, l'objectif de sensibiliser les MG au BUA a été en partie réalisé. L'accompagnement des MG dans leurs pratiques de prescription a fait l'objet d'une expérimentation en région sur laquelle la CNAM s'appuie pour refondre le dispositif en améliorant son attractivité, sa praticité et son efficacité (datavisualisation). En revanche, les mesures d'accompagnement plus contraignantes (ciblage et suivi des prescripteurs « hors normes » avec possibilité de sanctions⁹²) n'ont pas connu de déploiement satisfaisant dans le cadre des Programmes Pluriannuels de Gestion du Risque.

Au total, malgré le niveau de réalisation variable de ces actions, les indicateurs ROSP pour apprécier l'appropriation des bonnes pratiques par les médecins en matière de prescription d'ATB et de lutte contre l'ABR objectivent des évolutions encourageantes dans les 5 dernières années.

⁸⁹ Ansm – L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 – janvier 2017

⁹⁰ Au Royaume-Uni, l'utilisation de prescriptions d'antibiotiques de secours/retardées (delayed prescribing) est recommandée l'équivalent de la HAS (NICE) dans certaines situations. Mais cela est plus discuté en France.

⁹¹ Les parties prenantes de l'expérimentation ont intégré des réflexions en cours à l'Agence du numérique en santé

⁹² En cas de sur-prescription flagrante malgré mise en garde des DAM, la CNAM doit disposer des ressources humaines et juridiques nécessaire pour pouvoir engager une série d'actions visant à améliorer les pratiques des professionnels de santé « hors norme ». Ceci pourrait consister à des formations obligatoires, une évaluation régulière des pratiques et jusqu'à une action en contentieux en cas d'absence de modifications des profils de prescription avérée et injustifiée.

En médecine vétérinaire, les contrôles DDPP en pharmacie vétérinaire, qui intègrent le domaine de la prescription et de la délivrance d'ATB « critiques » montrent également une baisse de consommation des ATB critiques très significative (de l'ordre de -90 % par rapport à 2013).

Mesure 5 : Encourager un bon usage des antibiotiques (BUA)

➤ Enjeux de la mesure :

- Maîtriser la délivrance des antibiotiques afin de ne consommer que la quantité nécessaire en les dispensant à l'unité (santé humaine) ou par fraction (santé animale)
- Sensibiliser prescripteurs et utilisateurs (patients, éleveurs) au statut particulier de l'ATB

➤ Deux actions

Action n°12 : en SH, adapter les conditionnements des présentations per os et injectables aux durées de traitement minimales recommandées, et étendre l'expérimentation de la dispensation à l'unité des antibiotiques. En santé animale, privilégier le développement de conditionnements adaptés par les industriels et proposer un cadre réglementaire favorisant la délivrance par fraction des antibiotiques.

Bilan synthétique de l'action 12 : en France, les conditionnements des présentations d'antibiotiques en médecine humaine sont les plus petits d'Europe du fait d'une réduction de la durée des traitements dans les recommandations officielles. Toutefois, quand les durées de prescription ne correspondent pas au conditionnement, le risque est de délivrer plus de boîtes que nécessaire, laissant un surplus inutilisé, source potentielle de mésusage ultérieur.

Recommandée dans le plan d'action européen 2017 sur l'antibiorésistance et pratiquée dans d'autres pays européens, la délivrance à l'unité permettrait d'ajuster les volumes délivrés aux quantités prescrites sous réserve d'une bonne observance. Mise en place en 2014⁹³, évaluée en 2015 et publiée en 2016, une expérimentation de dispensation de certains antibiotiques à l'unité menée par l'Inserm sur une centaine d'officines volontaires a montré la bonne acceptabilité de la DAU par les patients (80 %), la diminution de 10 % des volumes de médicaments dispensés par rapport à une vente traditionnelle (sachant qu'il a fallu déconditionner manuellement les ATB pour 60 % des patients), un meilleur usage des ATB (13 % de reliquat d'ATB en moins) et, possiblement, une meilleure observance du traitement.

Élaboré à partir de l'étude Inserm, un rapport est transmis quelques mois plus tard au parlement envisageant la mise en œuvre DAU pour des ATB faisant l'objet d'une inadéquation des quantités dans les conditionnements aux prescriptions et disponible en blister unitaire prédécoupé en gros conditionnement en milieu hospitalier⁹⁴.

Le rapport appelle toutefois à mieux caractériser les contraintes pour les pharmaciens (logistique, temporelle). Il précise également que l'impact environnemental de cette mesure est attendu dans le cadre du « plan micropolluants 2015-2021 » et qu'un chiffrage précis⁹⁵ des économies qu'elle permet reste à réaliser. A cet égard, si la DUA est une composante importante de la baisse de consommation des ATB, d'autres paramètres jouent comme l'organisation des soins, les normes sociales et culturelles (qui déterminent le cadre de la demande et de la prescription) ou l'observance. La

⁹³ L'article 46 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2014 a prévu, à titre expérimental, la délivrance à l'unité des antibiotiques dans des officines de pharmacie, pour une période de trois ans à compter du 1er avril 2014. L'expérimentation n'a été menée qu'une seule année (2014) auprès d'une centaine de pharmacies volontaires dont les trois quarts participaient à la DAU et un quart faisaient office de groupe contrôle.

⁹⁴ 6 ATB critiques (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, amoxicilline/acide de clavulanique, cefixime, cefpodoxime) générateurs de résistance ou de dernier recours et 1 ATB non critique (pristinamycine) mais générant de fortes dépenses et existant sous forme de gros conditionnement.

⁹⁵ La DAU avait été identifiée par le candidat Emmanuel Macron, dans ses propositions de campagne pour l'élection présidentielle de 2017, comme une mesure permettant de faire des économies « massives ».

littérature montre qu'il faut adapter le dispositif aux spécificités nationales (les CRA**t**b doivent jouer un rôle à cet effet).

Outre d'adapter le conditionnement à l'unité ou en vrac, ce dispositif suppose d'intégrer un grand nombre de contraintes : effort des industriels pour adapter les ATB disponibles en blister unitaire prédécoupé en gros conditionnements hospitaliers à la ville et les ATB non disponibles en gros conditionnements hospitaliers à la DAU, inscription sur la liste des spécialités remboursables par la caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) des nouveaux conditionnements après avis du comité de la transparence, négociation des prix de ces nouveaux conditionnement au comité économique des produits de santé (CEPS), publication d'un décret fixant les modalités de délivrance, aval de la CNAM pour la méthode de tarification des unités délivrées, étude des adaptations nécessaires, conditions à respecter pour assurer la compatibilité avec la sérialisation et la traçabilité au lot.

De fait, nombre d'acteurs ont exprimé leur opposition à ce mode de dispensation (LEEM, Cyclamed, Conseil national de l'ordre des pharmaciens, principaux syndicats pharmaciens) mettant en avant la baisse du chiffre d'affaires pour les industriels et des contraintes avec impact financier en officine : nouvelle organisation des locaux, augmentation de la charge de travail (gestion des boîtes entamées, information patient, facturation à l'unité, étiquetage des sachets...), dans un contexte exposant à un risque de service dégradé au niveau de la sérialisation, la traçabilité, la stabilité des formes galéniques, les modalités de facturation, la pratique de délivrance des médicaments sous forme d'unités engageant de surcroît la responsabilité du pharmacien⁹⁶.

Un rapport Ansm de 2018 sur l'étiquetage des médicaments par voie orale solide concluant à l'impossibilité d'adapter finement les conditionnements du fait des nombreuses indications, des schémas posologiques/durées existant pour chaque indication et de leur évolutivité, il est proposé de limiter la DAU à 4 ATB⁹⁷ du fait de leur disponibilité en gros facilitant le conditionnement blister.

Dès 2019, un article de loi⁹⁸ prévoit que le conditionnement primaire (blister ou sachet) comportera les mêmes informations que celles prévues à l'article R-5121-141 du CSP⁹⁹, et que les unités de prise doivent être remises dans un contenant suffisamment solide et robuste pour exclure toute déperdition de son contenu (conditionnement secondaire sur lequel le pharmacien d'officines ajoutera une étiquette avec mention manuscrite de certaines informations¹⁰⁰).

Intégré à la loi relative à la lutte contre le gaspillage du 10 février 2020 en accord avec les associations de patients, le projet de DAU prévoit finalement une dispensation à l'unité de 8 ATB¹⁰¹ avec l'incitation temporaire des industriels et le soutien des pharmaciens d'officine à partir de 2022 (mesure facultative non obligatoire) avec élargissement à tous les ATB à l'horizon 2024-2025.

⁹⁶ D'après l'Académie nationale de pharmacie, les retours d'expérience de pays étrangers où la mise en place de la DAU est effective ont mis en évidence des risques d'erreurs de comptage des unités, un temps important dévolu à la préparation des doses et un transfert de fait vers des solutions automatisées ou de sous-traitance à des pharmacies centralisées.

⁹⁷ Ofloxacin, ciprofloxacin, lévofloxacin, pristinamycine

⁹⁸ [LOI n° 2019-1446 du 24 décembre 2019](#) de financement de la sécurité sociale pour 2020 (1) : Article 65 permettant la pénalité financière à l'encontre des laboratoires exploitant certains médicaments au conditionnement inadapté.

⁹⁹ 1° nom du médicament ou du produit, dosage, forme pharmaceutique, mention du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes), ainsi que, lorsque le médicament contient au maximum trois substances actives, dénominations communes; 2° nom du titulaire de l'AMM du médicament ou produit ; 3° numéro du lot de fabrication ; 4° La date de péremption.

¹⁰⁰ Nom/prénom patient, posologie/durée traitement, date de délivrance, nombre unité délivrées, numéro d'enregistrement.

¹⁰¹ Ofloxacin,ciprofloxacin,lévofloxacin,pristinamycine,amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, cefpodoxime, cefixime

Les entreprises du médicament ayant fait valoir que seuls 4 des 8 spécialités étaient disponibles sous forme de conditionnement unitaire, il est d'abord décidé d'élargir le dispositif à tous les ATB ayant déjà un conditionnement unitaire pour lever les contraintes des industriels et alléger celles des pharmaciens dans le respect de la sérialisation et des exigences de sécurité sanitaire -hygiène et conservation- et de traçabilité¹⁰².

En octobre 2021, il est finalement acté que la DUA concernerait tous les ATB disponibles per os en ville, quel que soit leur conditionnement, de manière facultative avec accompagnement en termes d'information et de sensibilisation¹⁰³.

Pour le moment, tout repose sur les pharmaciens pour lesquels une mesure incitative d'ordre financière est discutée dans le cadre des négociations conventionnelles en cours¹⁰⁴. La stratégie nationale prévoit de suivre et d'évaluer la mise en place du dispositif. Les pictogrammes (conduite, femme enceinte) devant figurer sur le sachet remis au patient (contrainte nationale) le seront dans un second temps, tout comme l'information en braille (nom du médicament) pour les malvoyants (droit communautaire), non concernés par la DUA dans l'intervalle.

La systématisation à terme de la mesure supposerait de mobiliser les industriels (via UE notamment) et de s'appuyer sur des mesures plus contraignantes (supprimer les autres conditionnements, imposer la mise en place d'un tiers payant contre DAU pour le patient...).

En santé animale, un projet de décret en Conseil d'État relatif à la délivrance de fractions pour les médicaments vétérinaires, préparé en 2015, non validé par le ministère charge de la santé (MSS), a été mis en veille en attente du nouveau règlement médicament vétérinaire.

Ce nouveau règlement 2019/6 est entré en application le 28 janvier 2022. Il offre l'opportunité d'encadrer la vente à l'unité. L'article 105 précise « la quantité prescrite du médicament est limitée à la quantité requise pour le traitement ou la thérapie en question. » Ce dispositif concerne l'ensemble des médicaments soumis à prescription vétérinaire. L'ANMV est chargée de transposer cet article dans une ordonnance en cours de rédaction.

Dans la pratique, les laboratoires pharmaceutiques vétérinaires ont déjà mis en place des modalités de vente à l'unité (plusieurs notices et blisters par boîte) pour certains médicaments : seringues intra-mammaires pour vaches laitières, comprimés pour animaux de compagnie (ceci permet au vétérinaire de délivrer la bonne dose tout en évitant l'automédication).

La principale difficulté réside dans les injectables en gros flaconnages : même lorsque l'AMM prévoit des conditionnements variés adaptés aux types d'élevages, les laboratoires ne fabriquent souvent pas tous ces conditionnements pour des raisons économiques. Le vétérinaire ne peut pas adapter la quantité d'injectables nécessaire au traitement, il est contraint de laisser à l'éleveur des flacons entamés, d'où risques de mauvaise conservation, d'automédication.

¹⁰² Un décret en CE doit être pris pour fixer les modalités de conditionnement, d'étiquetage, d'information de l'intéressé ainsi que de traçabilité pour ces médicaments et un arrêté est en cours de finalisation fixant la liste des médicaments.

¹⁰³ Le référencement des conditionnements secondaires pour présentation au remboursement devrait se faire sur le modèle de ce qui se fait déjà pour les stupéfiants.

¹⁰⁴ C'est sur l'acceptabilité de la mesure que la CNAM se mobilise dans le cadre des négociations conventionnelles (débutées début décembre) avec les pharmaciens en vue de prendre en compte les contraintes et valoriser l'aspect économique et environnementale de la mesure. En discussion possible, la question de l'équipement (forfait à l'équipement), la ROSP qualité de service pour soutenir l'investissement.

Des lignes directrices sont définies lors des procédures d'AMM pour prendre en compte l'adaptation du conditionnement au type d'élevage. Cependant, cette prise en compte est très variable selon les pays.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 12	1	1	1	3	oui	non
Motifs principaux	Pertinence démontrée a priori dans les pays qui l'ont mis en place Impact national à mesurer aussi sur le plan économique et environnemental	Textes pris Accompagnement pharmacien et suivi de l'action à faire, reste à mobiliser les industriels et voir comment rendre le dispositif plus contraignant.	En SH DAU rendue possible en 2022 à titre facultatif. En SA DAU possible depuis longtemps mais pas toujours faisable dans la pratique		Peu concernée	

Action n°13 : Insérer un message de mise en garde à destination des patients ou des éleveurs sur le conditionnement des antibiotiques.

Bilan synthétique de l'action 13 : présentés sous leur nom de marque ou de molécule, les ATB ne sont pas toujours identifiables par les usagers du système de santé qui peuvent donc avoir du mal à mettre en œuvre les messages de précaution sur leur BUA lorsqu'ils les connaissent.

A cet égard, une mise en garde sur les conditionnements d'ATB, permettant de signaler leur présence parmi les médicaments délivrés, de limiter l'automédication facteur de résistance (patients et propriétaires d'animaux) et d'insister sur l'importance de rapporter les doses inutilisées chez pharmacien ou vétérinaire afin de ne pas contaminer l'environnement, semble pertinente.

L'inscription d'un tel message étant assujettie à des textes européens, les autorités françaises ont mené un travail de plaidoyer auprès des institutions européennes sans pouvoir obtenir à ce jour l'autorisation de la communauté européenne et de l'agence européenne du médicament (EMA).

Bien que cette sensibilisation des patients et des professionnels de santé au BUA lors de la prescription et de la dispensation se fasse par ailleurs via certaines actions de la FDR comme l'ordonnance dédiée (action 9)¹⁰⁵ et la dispensation à l'unité (action 12)¹⁰⁶, la France continue à

¹⁰⁵ Dont l'expérimentation en région est prévue, pour évaluer la mise en place d'une ordonnance dédiée à la prescription d'antibiotiques associée à des aides informatisées promouvant le bon usage des antibiotiques en lien avec la e-prescription

¹⁰⁶ Autre action : Information incitant à ramener les médicaments non utilisés à la pharmacie intégrée dans Antibio'Malin (action 2). <https://www.sante.fr/antibiomalin>

œuvrer au niveau européen au sein de la *EU Pharmaceutical strategy* en proposant l'adoption par les membres de l'UE d'un pictogramme 'antibiotique' et des messages communs dans la notice pour alerter la population sur le risque d'antibiorésistance et le caractère précieux et unique des antibiotiques.

De façon transitoire, les pharmaciens ont été invités à inscrire sur les boîtes d'antibiotiques, en plus de la posologie et de la durée de traitement, la mention « ANTIBIOTIQUES » dans le cadre de leurs missions d'accompagnement du patient, et de participation aux actions de santé publique.

En santé animale, le nouveau règlement médicaments vétérinaires 2019/6 applicable le 28 janvier 2022 prévoit l'obligation de faire figurer la mention « médicament vétérinaire antimicrobien » sur la notice (Articles 14 §1, m) et 34 §1, c) du règlement).

Le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament vétérinaire contenant des antibiotiques comporte une mention spécifique indiquant la classe de l'antibiotique et les mesures restrictives d'usage le cas échéant. Il précise « les conditions d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antibiotiques en vue de réduire le risque de développement d'antibiorésistance. »

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 13	1	1	1	3	oui	non
Motifs principaux	Action non encore déployée en SH mais déjà opérationnelle en SA	En SH, frein CE et EMA	En SH, se fera via ordonnance dédiée et DAU, d'autres propositions d'actions portées par la France au sein de l'EU étant en cours d'examen. En SA, nouveau règlement médicaments vétérinaires impose depuis 2022 mention «médicament vétérinaire antimicrobien» et le RCP comporte une mention spécifique.		Peu concernée	

➤ **Commentaires synthétiques de la mission sur la mise en œuvre de la mesure 5 et les perspectives en vue de la nouvelle stratégie décennale (objectifs partiellement atteints 3/5)**

En 2022, la vente à l'unité des ATB en santé humaine (DAU) peut se déployer dans les officines malgré des questions d'acceptabilité par l'industrie et les pharmaciens et l'existence de contraintes de faisabilité logistique et de sécurité sanitaire. Elle est possible pour tous les ATB disponibles per os en ville, quel que soit leur conditionnement de manière facultative avec accompagnement en termes d'information et de sensibilisation. Le pharmacien étant pour le moment seul acteur au cœur du dispositif, son implication devrait être soutenue par une mesure incitative.

La systématisation à terme de la DAU des ATB supposerait de mobiliser les industriels (via UE notamment) et de s'appuyer sur des mesures plus contraignantes (imposer la mise en place d'un tiers payant contre DAU pour le patient, supprimer les autres conditionnements, ...)

En santé animale, le nouveau règlement médicament vétérinaire 2019/6 offre une opportunité pour la vente à l'unité. Ceci est mis en avant dans l'ordonnance que l'ANMV est en train de transposer. En réalité, depuis déjà longtemps, les laboratoires pharmaceutiques vétérinaires ont mis en place des modalités de vente à l'unité pour certains médicaments : comprimés, seringues intra-mammaires (antiparasitaires, antibiotiques.) Cependant il semble que la direction générale de la santé (DGS) veuille restreindre le dispositif uniquement aux antibiotiques, et pas aux autres médicaments. Pour les injectables en gros flaconnements destinés aux animaux de rente, les laboratoires pharmaceutiques ne fabriquent pas toute la gamme des conditionnements prévus dans l'AMM pour des raisons économiques. Ceci ne permet pas au vétérinaire d'adapter la quantité des injectables nécessaire au traitement. Le nouveau règlement 2019/6 essaie d'imposer des contraintes mais la prise en compte est très variable suivant les pays.

S'agissant de l'apposition d'un message de mise en garde à destination des patients sur le conditionnement des antibiotiques, la France n'a pas pu à ce jour obtenir gain de cause de la CE et de EMA mais l'ordonnance dédiée et la DAU devraient partiellement pallier cette impossibilité en soulignant le caractère unique et différent des ATB, de sensibiliser et mettre en garde les patients et les professionnels de santé lors de la prescription et la dispensation des antibiotiques. D'autres propositions d'actions portées par la France au sein de la EU (pictogramme 'antibiotique' et des messages communs dans la notice) sont en cours d'examen pour alerter sur le risque d'antibiorésistance.

En santé animale, le nouveau règlement médicaments vétérinaires 2019/6 prévoit l'obligation de faire figurer la mention « médicament vétérinaire antimicrobien » sur la notice. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) comporte une mention spécifique indiquant la classe de l'antibiotique et les mesures restrictives d'usage le cas échéant.

Mesure 6 : Améliorer l'adoption des mesures de prévention en santé humaine et animale

➤ Enjeux de la mesure :

- Renforcer la prévention et améliorer les conditions d'élevage et les mesures de biosécurité afin de réduire le nombre d'infections bactériennes et le recours aux antibiotiques en santé animale
- Promouvoir la vaccination et renforcer la prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance dans tous les secteurs de soins afin de réduire le nombre d'infections bactériennes et le recours aux antibiotiques en santé humaine

➤ Trois actions

Action 14 : En médecine vétérinaire promouvoir les mesures de biosécurité en élevage en renforçant et développant les programmes d'amélioration des conditions d'élevage

Bilan synthétique de l'action 14 : en santé animale, beaucoup de travail a été réalisé pour promouvoir la biosécurité et la conduite d'élevage dans le cadre des plans Ecoantibio 1 et 2 : production et diffusion de guides de bonnes pratiques, formation initiale et continue des éleveurs, campagnes de communication sur la prévention, visites sanitaires obligatoires chaque année par les vétérinaires dans tous les élevages, aides financières pour l'amélioration des bâtiments (plan de compétitivité et d'adaptation des exploitations agricoles, plan de relance post CoViD).

Les mesures sont désormais bien intégrées dans les filières porcines, avicoles, ainsi qu'en production laitière. Elles sont en cours de développement dans les élevages allaitants et les petits ruminants. Les freins au développement des mesures de prévention et de biosécurité sont liés à leur caractère chronophage et coûteux (amélioration des installations et bâtiments).

Les modes de production intensifs peuvent générer des conditions défavorables si la densité des animaux est trop élevée.

Les actions nécessitent d'être poursuivies :

- Poursuivre et renforcer les formations, faire évoluer les modalités de formation (MOOC, petites vidéos sur des témoignages d'éleveurs).
- Intégrer le sujet des capteurs connectés
- Promouvoir des études socio-économiques : démontrer les avantages en matière économique et de qualité de vie
- Sensibiliser les éleveurs à la biosécurité lors des visites sanitaires, des inspections.

➤ Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action : 4/5

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 14	1	1	2	4	non	non

Action n°15 : En médecine humaine, s'assurer à travers le suivi par l'instance de coordination du plan intersectoriel interministériel (cf. action n°36), de l'observance des recommandations et de l'atteinte des objectifs de l'axe 2 du Propias 2015

Bilan synthétique de l'action 15 : du fait de la concentration de patients très à risque de portage et de l'administration fréquente d'ATB, la prévalence de l'antibiorésistance est particulièrement importante en milieux de soins qui constituent des lieux de sélection, d'accumulation et de dissémination des bactéries résistantes entre ES, dans les ESMS et en milieu de ville.

Les mesures de bon usage des antibiotiques sont donc essentielles pour éviter la sélection de ces bactéries en complément du repérage des patients « à risque » et de la prévention de la transmission par les mesures d'hygiène pour éviter leur dissémination.

De nombreuses recommandations concernant la prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance en milieu de soins comme en ville figurent dans l'axe 2 du Programme de Prévention des Infections Associées aux Soins (PROPIAS)¹⁰⁷ où sont fixés des objectifs de BUA, notamment pour qui concerne la durée des traitements ou la prophylaxie chirurgicale, ainsi que pour la prévention vaccinale.

Le suivi du Propias est assuré depuis sa mise en place (2015) par un comité spécifique transectoriel (hôpitaux, établissements médico-sociaux et ville), le comité de suivi des parties prenantes (Cosu), et un COPIL réunissant les 3 directions d'administration centrales et les agences nationales qui doit évaluer l'atteinte de ses objectifs et les moyens mobilisés par les établissements en matière de prévention et de maîtrise de l'antibiorésistance sont en cohérence avec les objectifs fixés.

En 2017, le volet humain de la feuille de route interministérielle antibiorésistance est intégré au sein de l'axe 1 et 2 du PROPIAS. En 2018, un bilan interne montre que la plupart des recommandations de l'axe 2 du Propias (Renforcer la prévention et la maîtrise de l'AMR dans l'ensemble des secteurs de l'offre de soins) ont été suivies et qu'une partie des objectifs ont été atteints.

Parmi les enseignements notables, un retour d'expérience organisé par la DGCS en novembre 2016 avec les ARS et les CCLIN/ARLIN (futurs CPias) montre l'importance de ces dispositifs d'appui. Il apparaît par ailleurs que le secteur médico-social a besoin de la mobilisation du secteur de la ville en termes de BUA sachant que la très grande majorité des prescripteurs sont des médecins libéraux. Enfin, le taux de couverture vaccinale antigrippale des résidents en EHPAD est satisfaisant, en revanche celui des PS est très faible (du même ordre que celui des professionnels de santé à l'hôpital).

Fin 2019, la Mission Antibiorésistance (devenue depuis Mission ministérielle "Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance -MMPIA-) a repris la coordination et le suivi des actions du PROPIAS. Cette nouvelle organisation tient compte des éléments de bilans et de l'interaction étroite des actions PCI et IAS avec la lutte contre l'antibiorésistance. Parmi les autres évolutions, l'Ansm et la DSS intègrent notamment le COPIL et la gouvernance/fonctionnement du dispositif sont renforcés avec, en remplacement des réunions annuelles, la tenue de COPIL trois fois par an et des réunions de coordination organisées tous les 1-2 mois entre plusieurs directions d'administration centrale ou agences nationales et, la cheffe de mission.

A partir de 2020, la Mission Antibiorésistance planifie l'évolution du Propias vers une stratégie nationale plus globale. Les deux piliers de cette stratégie nationale 2022-2025 de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance en santé humaine sont les actions de prévention et contrôle de

¹⁰⁷ <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/propiasjuin2015.pdf>

l'infection et celles promouvant le BUA, cette future stratégie se substituant au PROPIAS et figurant la déclinaison opérationnelle en SH de la FDR pour la maîtrise de l'AMR.

Afin d'élaborer cette stratégie, deux groupes de travail, un sur la PCI (piloté par la SF2H) et l'autre sur le BUA (piloté par le CNP d'infectiologie), sont mis en place. Des membres du Cosu du Propias ont participé aux travaux de ces 2 groupes de travail. Les différentes versions du document ont été soumises à la relecture des membres du COSU et du COPIL Santé humaine de la feuille de route maîtrise de l'Antibiorésistance. Par ailleurs, le HCSP a évalué cette stratégie pour s'assurer de son évaluabilité. Dans un deuxième temps, il est prévu que le HCSP mène une évaluation *In Itinere* de la stratégie sur la période 2022 à 2025.

Cette stratégie est en cohérence avec la stratégie nationale de santé 2018-2022, le plan national de santé publique (PNSP) 2018-2022, « Priorité Prévention », le *European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance* de l'Union Européenne (2017) et le *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance* de l'OMS (2015).

Se voulant opérationnelle dans sa conception, la stratégie se décline en 42 actions et neuf axes, avec des opérateurs et des partenaires identifiés, des agendas annoncés et une quarantaine d'objectifs chiffrés à atteindre¹⁰⁸ selon un code couleur permettant de prioriser les actions. Il s'agit d'un document qui récapitule en les affinant les grands axes de lutte contre l'antibiorésistance avec des actions en miroir de celles de la FDR :

- Sensibilisation grand public et PS aux grandes notions de prévention de l'antibiorésistance et de bon usage des antibiotiques (axe 1),
- Développement du partenariat avec les patients et renforcement de la formation des professionnels/administratifs de santé et du médico-social en matière de prévention des infection et d'antibiorésistance (axe 2),
- Renforcement de la prévention des infections (mesures barrières, vaccination...) et de l'antibiorésistance (BUA) auprès des professionnels de santé (dont chirurgiens-dentistes, sages-femmes et infirmiers) tout au long du parcours de santé du patient incluant l'utilisation et la promotion des outils développés par les missions nationales (axe 3),
- Renforcement du maillage territorial de la prévention et du contrôle de l'infection et du bon usage des antibiotiques (utilisation des tests d'orientation diagnostique dont TROD angine et bandelettes urinaires, promotion des RBP portant notamment sur la durée courte, actualisation de la liste des ATB critiques, développement de l'activité des CRA_{tb} et des liens avec les CPias dans les 3 secteurs de l'offre de soins, prenant en compte l'ensemble du parcours du patient (axe 4),
- Utilisation partagée des données de santé et de surveillance au service de l'action (axe 5),
- Développement d'une recherche innovante et attractive (axe 6),
- Développement d'une dimension « préservation de l'environnement » visant notamment à limiter la pollution environnementale lors de la production et de l'utilisation des ATB (Axe 7),

¹⁰⁸ Nombre moyen d'actes barrière réalisés par patient et par jour, x % de niveau d'atteinte de tels type d'actes, réduction de 25 % des ATB et de 20 % des ATB critiques, baisse d'incidence de certaines infections (grippe), maintien des ABR en deçà d'un certain seuil national annuel.

- Valorisation et préservation des produits contribuant à la prévention des infections et à la maîtrise de l'antibiorésistance (Axe 8),
- Participation au rayonnement de la France à l'international (Axe 9).

Deux mesures nouvelles par rapport au Propias et à la FDR concernent le renforcement de l'enseignement de prévention des infections et de l'antibiorésistance auprès du public scolaire et de la place des organisations nationales et représentants des usagers dans les dispositifs nationaux et régionaux.

On note également l'apparition de mesures ciblant l'éducation du patient (lutte contre l'automédication, culture de l'ATB) ainsi que des mesures ciblant les effets de la production et de l'utilisation des ATB sur l'environnement (incluant le sujet des effluents hospitalier et le recyclage individuel mais ne traitant pas le sujet des biocides). Il n'y a en revanche pas d'actions portant sur le sujet d'acculturation réciproque SH/SA/SE en matière d'ABR (en particulier entre SH et SH formations mixtes ou cadre d'échange OH, résistances croisées avec le monde animal).

De même, un accent est mis sur la production d'indicateurs et leur diffusion, dans un souci de partage et de collaboration au système de surveillance pour en améliorer l'efficacité et la précision. Le niveau de granularité demeure régional ou départemental et les objectifs chiffrés de baisse de consommation des ATB et des ABR nationaux (sans ajustement aux contextes territoriaux pour le moment).

Le suivi et l'évaluation de la DAU font l'objet d'une action sans que soit évoquée la possibilité à terme d'une systématisation de cette mesure optionnelle (et de ses conditions) pour le moment. Enfin, les collaborations interprofessionnelles sont abordées sous forme d'actions¹⁰⁹ à travailler de manière concertée, afin de faciliter une forme de rétroaction sur la prescription soit faisable (comme en discuter directement avec le médecin).

Il est également prévu de poursuivre, de renforcer et d'évaluer la mise en œuvre des actions des centres d'appui CPias et CRATb, et de mettre en place des actions renforçant le BUA (développement et évaluation des TRDO angine, développement de nouveaux outils numériques promouvant le BUA auprès des professionnels de santé -logiciels-métiers- et des usagers – espace santé de l'AM-, la mise en place de l'expérimentation ordonnance dédiée et la poursuite de l'expérimentation sur l'ECBU dédié en s'appuyant sur la stratégie numérique en santé et le développement de e-prescription).

Enfin, l'international est renvoyé sur la FDR et la recherche sommairement abordée.

Au total, cette stratégie reprend pour l'essentiel des objectifs équivalents à ceux de la FDR 5 ans après et liant plus clairement la PCI et la BUA dans un continuum élargi (implication plus forte des parties prenantes, parcours patients et pluri-professionnalité) avec quelques nouveautés (notamment sur l'environnement). Mais malgré le renforcement des objectifs de la FDR sur le sujet, le sentiment demeure que, par rapport à l'hôpital qui dispose de plateaux techniques et d'équipes spécialisées, concentre un public captif et fait l'objet de beaucoup de littérature, la ville, où 90 % des ATB sont consommés (prescrit pour l'essentiel par ses 84 000 MG et ses 42 000 CD, et délivrés par ses 55 000 pharmaciens), peine encore à susciter des actions d'ampleur adaptées à l'importance des besoins.

¹⁰⁹ 22.4 En fonction des résultats d'une expérimentation en région auprès de médecins généralistes, envisager de promouvoir la mise en place d'une ordonnance dédiée à la prescription d'ATB associée à des aides informatisées promouvant le BUA, en lien avec la e-prescription // 24.2 Développer des pistes d'actions concrètes à mener sur les volets PCI et BUA en ESMS et en ville (interprofessionnalité ouvrant la discussion entre prescripteurs et pharmaciens) //32.5. Mener des réflexions sur le développement d'indicateurs de délivrance des antibiotiques.

La version finale de ce document¹¹⁰ a été transmise pour validation au cabinet du MSS mi-novembre 2021. Le lancement de la stratégie national en février 2022 doit s’accompagner d’une campagne communication média sensibilisation grand public faisant suite à celle de novembre et mettant le focus sur le risque de l’AMR et la nécessité du BUA, ainsi que sur le fait que chacun est responsable (rappel des gestes pratico-pratique). Elle prendra en compte les recommandations de présente la mission inter inspection de la feuille de route interministérielle 2016 sur la maitrise de l’antibiorésistance, qui s’est déroulée de 2021 à 2022.

➤ **Notation sur l’atteinte des objectifs de l’action : 4/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l’ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L’action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l’est-elle réellement ? (oui/non)
Action 15	1	1	2	4	non	non
Motifs principaux	Impact non mesuré mais signes d’amélioration de l’hygiène hospitalière (ou de sa non dégradation en période de récession)	Action déclinée dans sa globalité	Propias mené à bien, atteinte jugée satisfaisante des objectifs ; son contenu s’intègre pour l’avenir dans une stratégie plus large qui lie PCI et BUA autour des CRAtb et des CPias		Aurait pu être plus concernée par la dimension One Health	

Action n°16 : Promouvoir la vaccination préventive des infections, notamment à travers la campagne de communication (cf. action n°1) et la consultation nationale en cours.

Bilan synthétique de l’action 16 : bien que la vaccination constitue une alternative préventive très intéressante aux antibiotiques, sa promotion se heurte cependant à des croyances négatives et une image dégradée en santé humaine et à des questions de coûts en santé animale. L’objectif de cette action est de conduire des études socio-économiques plus approfondies en SH et SA sur le non-recours à la vaccination afin d’envisager des mesures de promotion adaptées tout en déclinant des actions de communication sur ce sujet.

En santé humaine, une perte de confiance en la vaccination ainsi qu’une baisse sensible des couvertures vaccinales ont été observées dans les 15 dernières années La stratégie vaccinale mise en œuvre depuis 2017 s’est donnée pour objectif de restaurer la confiance du public et d’améliorer les couvertures vaccinales pour l’ensemble des vaccinations du calendrier des vaccinations.

¹¹⁰ Certaines recommandations du rapport Pittet sur le retour d’expérience de gestion crise CoViD pour l’année 2020 (12,13, 17,19, et 28) ont été prises en compte lors de l’élaboration de cette stratégie.

A cet effet, la loi de janvier 2018 a permis de passer de 3 à 11 le nombre des vaccinations obligatoire du nourrisson. Afin de faciliter la mise en œuvre de cette mesure, un dispositif d'accompagnement à destination du grand public, des professionnels de santé et à destination des professionnels de la petite enfance, en charge du contrôle des vaccinations a été mis en œuvre et partagé avec les ARS.

Pour assurer une bonne couverture vaccinale, trois nouveaux examens ont par ailleurs été mis en place après l'âge de 6 ans, dont un examen entre 11 et 13 ans, âge des rappels DTP. En terme d'impact outre une couverture en forte progression pour le DTP, Coqueluche, Haemophilus Influenzae de type b et Hépatite B chez les jeunes enfants, on observe une adhésion à la vaccination en forte augmentation et une perception favorable de l'extension des obligations vaccinales chez les adultes.

Depuis quelques années une série d'actions ont été entreprises pour accroître spécifiquement le recours à la vaccination contre la grippe :

- Des courriels personnalisés aux assurés sont envoyés régulièrement par l'Assurance maladie lors des campagnes de vaccination contre la grippe saisonnière et lors des rappels de vaccination.
- Depuis 2019, après des études de faisabilité en région, les pharmaciens d'officine volontaires et formés à la vaccination peuvent vacciner contre la grippe saisonnière, y compris les femmes enceintes et les primo-vaccinés.
- Ils peuvent également éditer les bons de vaccination contre la grippe saisonnière pour les personnes faisant l'objet de recommandations vaccinales contre la grippe mais ne pouvant être ciblées préalablement par l'Assurance maladie (femmes enceintes, personnes obèses, etc.) ou bien pour les personnes ciblées mais ayant perdu leur bon d'invitation. Ceci permet au patient de retirer le vaccin en pharmacie, sans avoir besoin de se rendre au préalable chez un médecin.
- Enfin, plusieurs projets de recherche interventionnelle sont en cours afin d'identifier des leviers visant à améliorer l'adhésion à certaines vaccinations dont deux démarrées en 2019 visent à améliorer la vaccination des professionnels de santé contre la grippe en établissements.

Par ailleurs, la connaissance du statut vaccinal étant un levier important pour être à jour dans ses vaccinations. Chaque citoyen peut depuis juin 2020 renseigner ses vaccinations et les consulter dans un carnet de vaccination électronique développé au sein du dossier médical partagé.

Outre le dispositif de communication dédié à l'extension des obligations vaccinales et la promotion annuelle de la vaccination par la Semaine Européenne de la Vaccination en lien avec les territoires, SPF a mis en service un site vaccination-info-service (grand public et professionnels) accompagné par une grande campagne médiatique sur les bénéfices de la vaccination en 2019 ; SpF a également produit de nombreux documents pédagogiques à destination du grand public et à destination des professionnels, sur les différentes vaccinations ont été produits par diffusés et/ou mis en ligne.

Occupant tout l'espace des actions et des études sur le sujet, la pandémie de SRAS-Cov2 et de stratégie vaccinale de masse dédiée a occulté les actions de communication sur les autres vaccinations. Il faudra attendre la fin de cette crise pour réinvestir ce sujet possiblement impacté par la stratégie vaccinale antiCoViD (risque de saturation ou de meilleure perception du sujet).

En santé animale, le SIMV (Syndicat de l'industrie du médicament et réactif vétérinaires) a réalisé en 2015 une étude socio-économique et produit un document "freins et motivations à la vaccination en élevage bovin : résultats d'études et perspectives".

Une campagne de communication « éleveur vaccin'acteur » a été menée auprès des éleveurs en 2016¹¹¹. La publicité des vaccins auprès des éleveurs via la presse professionnelle agricole avait été interdite en alignement avec le droit européen. Depuis 2020 cette publicité est à nouveau possible à destination des éleveurs professionnels dans les publications qui leur sont destinées. Ceci fait suite à l'adoption de l'article L 5141-16-9° du CSP

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action : 4/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 16	1	1	2	4	oui	non
Motifs principaux	Pertinence démontrée a priori. Dans ROSP SH hausse vaccination antigrippe associée à une diminution de la prescription ATB/ATB critique	Action mise en œuvre en SH et SA mais possiblement entravée en SH par la vaccination CoViD de masse dans les 2 dernières années	En SH, stratégie volontariste d'amélioration de la couverture vaccinale et de promotion de la vaccination. En SA, promotion vaccinale sur la base d'une étude de 2015			

➤ **Commentaires synthétiques de la mission sur la mise en œuvre de la mesure 6 et les perspectives en vue de la nouvelle stratégie décennale : objectifs presque atteints (4/5)**

L'objectif visant à promouvoir la biosécurité dans les élevages est atteint, beaucoup de travail ayant réalisé via les projets Ecoantibio 1 et 2 portés par ACTA et GDS France. Formation initiale et continue prises en charge par DGER, GDS France et SNGTV. Les actions nécessitent d'être poursuivies.

L'action visant à s'assurer de l'atteinte de l'objectif de l'axe 2 de Propias est pleinement réalisée. Propias a été mené à bien et son contenu s'intègre pour l'avenir dans une stratégie nationale plus large qui lie PCI et BUA autour des CRAtb et des CPias. Mise en œuvre de manière coordonnée par la Mission ministérielle "Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance" (MMPIA), en relation étroite avec les DAC et les parties prenantes, cette stratégie récapitule en les affinant les axes de lutte contre l'ATB avec des actions en miroir de celles de la FDR, en y faisant notamment une place pour les actions de sensibilisation de la petite enfance et pour les organisations d'usagers dans les dispositifs de lutte contre l'antibiorésistance en plus de s'ouvrir aux questions environnementale

¹¹¹ <https://agriculture.gouv.fr/campagne-vaccinacteurs-2016-vacciner-les-animaux-pour-reduire-lutilisation-des-antibiotiques>

Bien que liant clairement la PCI et la BUA dans un continuum élargi (implication plus forte des parties prenantes, parcours patients et pluri-professionnalité) avec quelques nouveautés (notamment sur l'environnement), le sentiment demeure que, par rapport à l'hôpital qui dispose de plateaux techniques et d'équipes spécialisées, concentre un public captif et fait l'objet de beaucoup de littérature, la ville, où 90 % des ATB sont consommés, ne suscite pas toujours des actions d'ampleur adaptées à l'importance des besoins.

L'action portant sur la promotion de la vaccination a globalement été mise en place en SH et en SA, en implémentant une série d'action volontaristes pour restaurer la confiance du public et élargir les différentes couvertures vaccinales. S'agissant de la grippe, des efforts notables ont été accomplis, tant sur en termes de communication que sur le plan opérationnel pour augmenter le recours à la vaccination. Toutefois, le contexte de pandémie de SRAS-Cov2 et de stratégie vaccinale de masse a relégué au second plan les actions de promotion des autres vaccinations. Il faudra attendre la fin de la pandémie pour réinvestir ce sujet possiblement impacté par la stratégie vaccinale anti-CoViD (risque de saturation ou de meilleure perception du sujet).

Mesure 7 : Structurer et coordonner les efforts de recherche, de développement et d'innovation sur l'antibiorésistance et ses conséquences

➤ Enjeux et objectifs en 2016

Le rapport Carlet (2015) et les analyses du contexte présidant à l'élaboration de la feuille de route avaient souligné que si la France était un des acteurs majeurs de la recherche sur l'ABR, les efforts de recherche étaient souvent conduits de manière trop indépendante au gré des demandes institutionnelles et qu'il était donc nécessaire de les renforcer et coordonner, notamment en favorisant des travaux en communauté de recherches des différents acteurs des champs concernés (santé humaine, vétérinaire et environnementale). La FDR se fixait des objectifs de pilotage de la recherche dans une logique « *Une seule santé* », de mobilisation et d'optimisation des moyens financiers dédiés en évitant les redondances entre projets.

➤ Quatre actions

Action 17 : Mettre en place un pilotage stratégique pour la recherche sur l'antibiorésistance.

Bilan synthétique de l'action 17 : la FDR cherchait dans cette action à structurer d'une part un pilotage stratégique de la recherche en s'appuyant sur les ministères concernés, et d'autre part, un pilotage scientifique à même d'identifier les priorités de recherche pour la période 2016-2021 et d'établir un calendrier pour cet effort national de recherche. (pour le détail cf. page 54 de la FDR 2016).

L'action 17 était un préalable aux autres actions de la mesure avec la nécessité de structurer un comité de pilotage stratégique, à même de planifier et de coordonner les actions et les financements des travaux de recherche. Ce comité de pilotage est établi de manière pérenne à partir de juin 2019 et regroupe des chercheurs issus de la recherche fondamentale universitaire et hospitalière, de la santé publique, de l'agronomie, des sciences humaines et de l'environnement, s'inscrivant dans une démarche « Une Seule Santé ».

Coordonné par une directrice de recherche de l'Inserm, il a tenu des réunions régulières tous les 3 à 4 mois. Renforcé par d'autres scientifiques et représentants des ministères (santé, environnement, agriculture ...) et agences (dont SpF, Anses, etc.), il a constitué un groupe de plus de 55 scientifiques qui ont contribué à la structuration du PPR Antibiorésistance, annoncé le 14 novembre 2018 et stabilisé en dernier trimestre 2019 (cf. infra). Cette dynamique a aussi profité aux travaux menés au niveau européen (avec par exemple le groupe « miroir » national du JPI-AMR¹¹²) qui travaille aussi dans une logique « Une seule santé ».

¹¹² JPI-AMR : Joint programming initiative on antimicrobial resistance. La France y a deux représentants (un de l'ANR et un de l'Inserm), un au sein du conseil d'administration et un au sein du conseil scientifique. Le groupe « miroir » national prépare en amont des propositions françaises au JPI-AMR, la France y soutenant une approche « Une Seule Santé » en s'assurant aussi de retombées en termes de santé humaine et animale.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 4/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 17	1	2	1	4	oui	oui
Motifs principaux	Le pilotage de la recherche est indispensable pour l'ABR	Pilotage en place mais implication de toutes les Alliances à renforcer	Comité mis en place mais son action doit continuer		L'aspect One Health est cependant à renforcer	

Action 18 : Mettre en place un portail commun intersectoriel et interactif identifiant les acteurs publics et privés, les réseaux et observatoires, et les projets de recherche autour de l'antibiorésistance

Bilan synthétique de l'action 18 : la FDR soulignait la difficulté à identifier les différents acteurs de la lutte contre l'ABR en France, notamment en dehors du champ de la santé humaine ou en SHS par exemple. La nécessité était ressentie d'une base de données ouverte à tous, et identifiant les acteurs publics et privés, comme les données de R&D, qui permettrait à tous les acteurs de mieux connaître l'état des lieux de la recherche et donc d'identifier aussi les nouveaux axes de recherche à privilégier à l'avenir, comme de construire de nouvelles coopérations (pour le détail cf. page 55 de la FDR 2016).

L'interface nationale antibiorésistance (<https://ppr-antibioresistance.Inserm.fr/fr/>) a pour objet principal de donner une visibilité partagée à tous les acteurs français du champ de l'antibiorésistance, afin de faciliter la continuité et le partage d'information émanant notamment des ministères concernés mais aussi des projets internationaux dont la France est partie prenante. Elle vise à mettre en réseau l'ensemble des compétences et expertises présentes sur le territoire, pour faciliter la coordination d'activités autour d'actions de recherche et développement dans une approche "une seule santé" entre acteurs du secteur public et privé et/ou les associations de patients et l'Assurance maladie.

Cette interface, composante du PPR (cf. infra), est accessible depuis décembre 2019, avec un taux de consultation encourageant. Elle offre notamment en accès direct dans ses pages :

- un recensement de l'ensemble des acteurs, des centres et des réseaux impliqués dans la surveillance de l'antibiorésistance, en santé humaine, animale et environnementale ;
- un recensement des forces de recherche françaises (publiques et privées), pour faciliter le renforcement et la création de collaborations entre différents secteurs ;
- une veille scientifique sur les avancées majeures dans le domaine de l'antibiorésistance ;
- différents outils facilitant l'accès à des informations susceptibles de renforcer la dynamique du réseau d'intérêt autour de l'ABR (annonces des formations, séminaires, conférences, études menées, appels à projets, sauvegarde mutualisée et sécurisée des données).
- des outils de représentation relationnelle des grands champs d'expertise de recherche publique et privée du territoire, ainsi que l'ensemble des collaborations entre équipes européennes et internationales. Créé à partir d'une base de données bibliométrique cet outil fera l'objet de mises à jour successives permettant de voir les évolutions des activités de recherche y compris induites par le PPR.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 18	1	1	1	3	oui	oui
Motifs principaux	Le portail est indispensable pour créer une dynamique de recherche	Le portail est en place mais interrogation sur la pérennisation de son budget à moyen terme	Identification et utilisation par les acteurs du domaine à amplifier		L'aspect One Health est cependant à renforcer	

Action 19 : Renforcer et connecter les réseaux de recherche et de surveillance et les observatoires.

Bilan synthétique de l'action 19 : les objectifs de cette action visaient d'abord à identifier l'ensemble des réseaux français travaillant sur l'ABR, certains étant efficaces et structurés depuis de nombreuses années, mais la plupart étant non interopérables avec les autres, ce qui ne facilite pas l'utilisation des données dans une approche globale et notamment « Une Seule Santé ». Connaître les réseaux, c'est aussi pouvoir identifier les nouveaux de recherche à investiguer en priorité, que ce soit en recherche clinique, en santé publique comme en sciences environnementales, ou sur les aspects Sciences Humaines et Sociales (SHS) de l'ABR (cf. aussi page 56 de la FDR 2016).

Face au constat qu'il existe sur la thématique antibiorésistance des réseaux de nature différente (réseaux de recherche le plus souvent disciplinaires, observatoires dans les différents domaines santé humaine, santé vétérinaire et environnement), l'action visait à renforcer tous ces réseaux et à les faire échanger, notamment en créant une cartographie de l'existant et en prévoyant aussi d'impulser la naissance d'un réseau en SHS (suivi des discours et pratiques liées à l'antibiorésistance).

En effet, les réseaux existants, dont certains très innovants à l'échelle européenne comme Resapath en santé animale, ont été créés avec leurs objectifs propres et une dynamique autonome ce qui ne permet pas une mise en commun aisée de leurs données, de leur méthodologie ou de leurs indicateurs. D'où le fait d'avoir dans le cadre du PPR¹¹⁶, un appel à projets structurants.

C'est le réseau PROMISE qui a été choisi comme méta réseau dans une logique « *une seule santé* ». Lancé en novembre 2021, et doté de 1,4 M€, PROMISE est un méta réseau communautaire professionnel sur l'antibiorésistance fédérant 21 réseaux existant (dont OZCAR, Resapath, RéPias, etc.) et 42 partenaires académiques (de tous horizons - santé humaine, santé animale,

¹¹⁶ Action également souhaitée par le PNSE4

environnement, biostatistiques, ...) assurant ainsi une couverture nationale des thèmes relatifs à l'ABR. La coordination est assurée par l'Inserm et l'université de Limoges.

PROMISE est structuré en 3 lots de travaux devant assurer d'ici 2022 :

- La structuration d'un méta-réseau professionnel de lutte contre l'ABR, devant renforcer les synergies
 - pour améliorer la surveillance dans une logique « une seule santé » (consommation/résistance),
 - assurer le partage de données et de pratiques pour améliorer les connaissances et compétences,
 - optimiser la recherche clinique et assurer un rayonnement à l'international.
- La structuration d'une plateforme numérique pour animer le méta-réseau et promouvoir les échanges.
- Un programme pour renforcer les connaissances et compétences au sein du méta-réseau.

Le méta-réseau doit aussi permettre l'incubation de réseaux émergents, dont un réseau spécifique dédié à l'environnement (AMR-Env). PROMISE devra avancer dans l'ensemble de ces domaines en 3 ans, afin d'envisager sa pérennité à plus long terme.

PROMISE aura son site internet et des déclinaisons sur les réseaux sociaux pour un partage rapide d'informations et d'outils ; mais, lancé en novembre 2021, ce projet structurant n'a pas encore de résultats à présenter bien qu'il porte les espoirs de la communauté des réseaux en termes de croisement de données et de réflexion sur les indicateurs afin de mieux en définir les intérêts et les limites dans les différents champs concernés par l'ABR.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 19	1	1	1	3	oui	oui
Motifs principaux	Importance des réseaux pour la connaissance et la surveillance de l'ABR	La convergence des réseaux dans leurs différentes dimensions n'en est qu'à ses débuts malgré la volonté des acteurs	Le méta-réseau Promise débute juste son action en 2021 ; il n'inclut pas de réseau en santé publique			

Action 20 : Renforcer les efforts de recherche et d'innovation en mettant en place un plan national de recherche stratégique sur l'antibiorésistance, coordonnant la programmation scientifique et les financements, en lien avec les initiatives européennes.

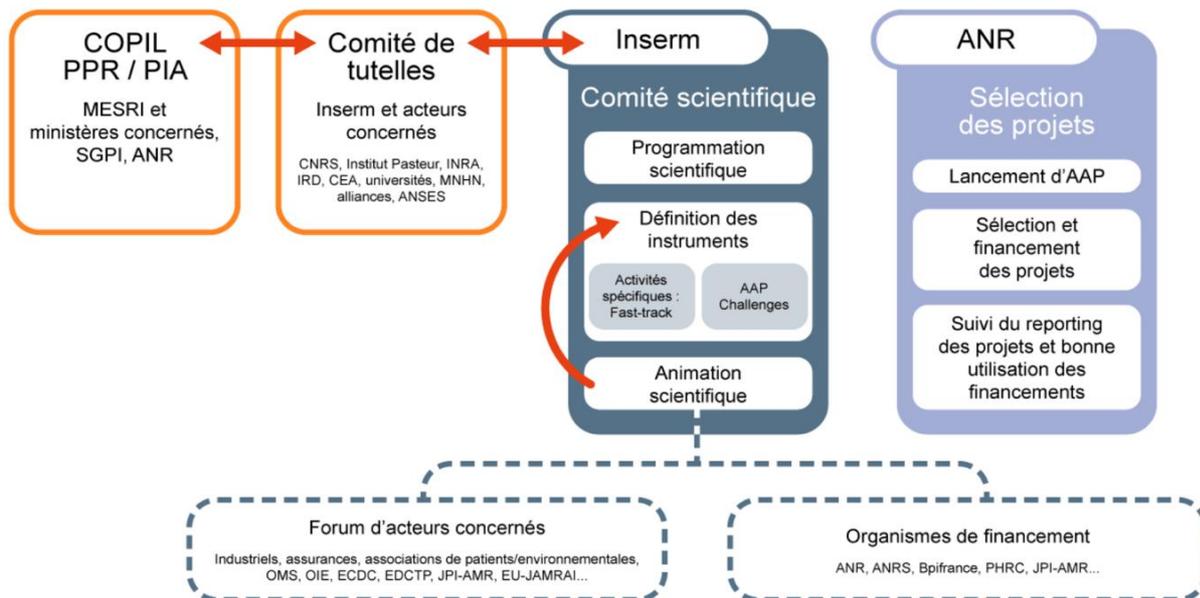
Bilan synthétique de l'action 20 : l'objectif majeur pour cette action était la structuration d'un programme de recherche sur cinq ans portant notamment sur la résistance bactérienne aux antibiotiques et sur les traitements antibactériens. Une dimension européenne était souhaitée, notamment avec les programmes déjà existant dont la France était partie prenante, comme une orientation vers les pays à faibles revenus qui constituent un autre espace particulièrement important pour la lutte contre l'ABR au niveau mondial (pour le détail cf. page 57 de la FDR 2016).

Pour cette action, le contexte préexistant à la FDR était celui de financements publics hétérogènes et gérés par différents ministères. L'objectif principal était donc, sous l'égide du conseil stratégique et avec la mise en place d'un comité scientifique, d'élaborer un plan stratégique de recherche avec des priorités de recherche découlant aussi du JPI-AMR et intégrant des composantes en Sciences Humaines et Sociales (SHS) et une orientation vers les pays à faibles revenus.

Le Programme prioritaire de recherche (PPR) : annoncé en novembre 2018, préparé et organisé¹¹⁷ en 2019 par le groupe de pilotage scientifique, soumis à tous les ministères impliqués, il est coordonné par l'Inserm. Doté de 40 M€, dans le cadre du PIA 3, sur la période 2019-2028, il est structuré en 4 axes principaux décrits en termes de contexte, d'enjeux, de priorités de recherche et d'objectifs et plan d'action. Ces 4 axes portent sur :

- Axe 1 : Émergence, transmission et dissémination de la résistance
- Axe 2 : Approches des SHS, épidémiologiques et interventionnelles de l'antibiorésistance chez l'Homme, les animaux et dans l'environnement
- Axe 3 : Innovations technologiques appliquées à l'antibiorésistance dans les domaines du numérique, du diagnostic et de la thérapie
- Axe 4 : Stratégies thérapeutiques et préventives innovantes

La gouvernance du PPR est résumée dans l'organigramme suivant (*source : PPR*), l'ANR étant chargée d'assurer les conditions de lancement, d'éligibilité et de sélection des projets¹¹⁸ dans le cadre des appels à projets nationaux (AAP).



¹¹⁷ Cf. texte du PPR au lien suivant : <https://www.Inserm.fr/wp-content/uploads/2020-01/Inserm-prantibioreistance.pdf>

¹¹⁸ Avec un comité scientifique de 29 membres issus de 12 pays différents, dont 7 personnes des champs santé vétérinaire et/ou environnement et 3 dans le champ de sciences humaines et sociales.

En dehors du développement de l'interface nationale antibiorésistance (cf. action 18 supra), deux actions de recherche successives ont été lancées depuis 2018 :

L'action 1, l'AAP « Antibiorésistance : comprendre, innover, agir » lancé le 5 août 2020, a sélectionné 11 projets de recherche¹¹⁹, avec un budget global de 25M€. Les projets sélectionnés se répartissent dans les 4 challenges scientifiques déterminés par l'AAP¹²⁰

Dynamique et contrôle de l'émergence, de la transmission et de la dissémination de l'antibiorésistance	Optimisation de l'usage des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire	Déterminants individuels, éthologiques, économiques, politiques et culturels de l'ARB	Innovation thérapeutique
DYASPEO MicroFlu4AMR ¹²¹	ANORUTI DREAM Mustart OrA-NEAT Seq2Diag	DYASPEO OrA-NEAT PHAG-ONE	MicroFlu4AMR NAILR NASPEC PHAG-ONE TheraEPI

Ces projets de grande qualité et innovants (notamment par leur mobilisation d'outils numériques d'analyse et de banque de données et l'exploration de nouveaux modes thérapeutiques) ne portent les trois composantes de la logique « *Une seule santé* » que de façon limitée (projet souligné en vert)¹²², alors que le PPR affiche dans son texte et ses ambitions cette logique intégrative. En l'absence d'autres AAP, le PPR ne pourra pas combler cette lacune avant son échéance.

L'action 2 lancée le 1^{er} octobre 2020, et complémentaire de la précédente, a sélectionné 3 projets structurants dotés de 4 M€ portant essentiellement sur des plateformes numériques. En dehors du projet PROMISE (cf. action 19 supra), les autres projets sont :

- **ABRomics-PF** : plateforme numérique sur l'ABR pour stocker, analyser et partager des données multiomiques (génomiques, protéomiques, métabolomiques, etc..) dotée de 2 M€. Coordonnée par l'Institut français de bio-informatique et l'Institut Pasteur, le projet rassemble 43 unités de recherche sur le territoire appartenant à des organismes très variés (INRAE, IRD, CNRS, etc.). ABRomics-PF part du constat que beaucoup d'équipes de recherche ou d'hôpitaux ont des données génomiques ou protéomiques sur l'antibiorésistance, mais souvent peu ou pas partagées. D'où l'idée de mettre ces données dans une archive consultable par tous, avec des outils d'analyse, permettant par exemple des suivis d'infections urinaires par E. Coli qui seront suivis pour voir s'il y a une évolution du génome bactérien chez un ensemble de malades. C'est donc aussi un outil de consolidation des travaux collaboratifs qui renforcera la confiance entre les équipes de recherche. Enfin, ABRomics permet d'assurer la pérennité des archives sur le long terme.
- **DOSA** : observatoire numérique des dimensions sociales de l'ABR. La coordination est assurée par le CNRS, l'université Paris Dauphine et l'INRAE avec cinq équipes partenaires dont Pfizer France. Doté de 0,6 M€ (dont 0,3 M€ pour 2019-2022), DOSA a pour objectif d'apporter des connaissances sur les pratiques, les discours et les normes sociales liés à la résistance aux antimicrobiens, domaine où la recherche française accuse un certain retard par rapport au monde anglo-saxon qui s'y est investi plus depuis une dizaine d'année. Il s'agit de voir en quoi les

¹¹⁹ Sur 72 projets soumis et 20 sélectionnés pour l'oral

¹²⁰ Pour le descriptif détaillé des projets cf. [https://ppr-antibioresistance.Inserm.fr/fr/projets-actions-soutenus/action-1-resultats-de-laap-antibioresistance-comprendre-innover-agir-11-projets-retenus/](https://ppr-antibioresistance Inserm.fr/fr/projets-actions-soutenus/action-1-resultats-de-laap-antibioresistance-comprendre-innover-agir-11-projets-retenus/)

¹²¹ Dont Deinove (www.deinove.com), seule PME impliquée dans ses projets de recherche.

¹²² Sont soulignés en bleu les projets en santé humaine et animale, et en jaune les projets portant sur l'environnement.

SHS peuvent mieux identifier et évaluer les dimensions sociales, économiques et culturelles de l'usage des antibiotiques et ses conséquences sur la santé humaine et animale et sur l'environnement. Le projet analysera des données sociologiques et numériques afin de structurer un réseau d'expertise en SHS appuyant des collaborations interdisciplinaires. DOSA produira une analyse de différentes bases de données (presse digitale généraliste, scientométrie de publication scientifique) ou des réseaux sociaux, permettant d'appréhender la manière dont on y parle de l'antibiorésistance, de la manière dont est prise en compte l'aspect « *Une seule santé* » dans ces différents « discours » sur l'ATB.

L'action 3, lancée en 2020, est dotée d'un budget de 1,5 M€, et vise à la structuration et la coordination d'un réseau sur l'antibiorésistance avec les pays à ressources limitées. En s'appuyant sur le travail collaboratif du réseau AMR-Sud, l'action a mené à la structuration de deux projets de recherche dont le descriptif succinct est donné dans le tableau ci-dessous :

Nom du projet	Pays partenaires	Budget	Établissements français impliqués
Circulation des entérobactéries multirésistantes (EMR) chez les humains, les animaux et dans l'environnement dans les zones rurales, périurbaines et urbaines des pays en développement : une approche « One Health » (CirCus)	Burkina Faso, Cambodge, Côte d'Ivoire, France et Madagascar	0,7 M€	CIRAD, Fondation Mérieux ; Inserm ; CEA Institut Pasteur
Résistance aux AntiMicrobiens : facteurs Socio-Économiques et régulations influençant l'émergence et la dissémination dans les pays du Sud (RAMSES)	Burkina Faso, Cambodge, Côte d'Ivoire, France et Madagascar	0,3 M€	INRAE ; IRD ;

Ces deux projets, avec une dimension « *Une seule santé* » plus marquée, soulignent la volonté du PPR d'agir vers et avec les pays aux ressources limitées, d'autant que ceux-ci peuvent avoir des perceptions socio-économiques différentes de l'ABR et qu'il est cependant crucial d'y travailler sur leurs problématiques et de développer des approches de prévention et de contrôle de l'ABR qui soient acceptables pour les populations locales à moyen terme.

Enfin, en septembre 2021 a été lancé un **appel à candidatures pour 7 chaires juniors¹²³ et quatre chaires seniors¹²⁴** dont la sélection définitive¹²⁵ des lauréats sera annoncée avant le troisième trimestre 2022, permettant de démarrer les contrats dès fin 2022

Cet appel vise à développer une recherche d'excellence dans le domaine de l'antibiorésistance afin d'enrichir l'environnement et les infrastructures de recherche en cours de construction en France. Les candidatures doivent s'inscrire dans les 4 thèmes de recherche suivants :

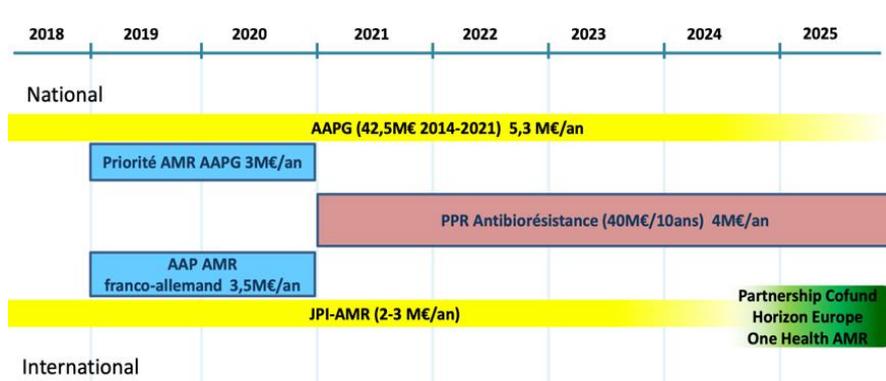
- Dynamique et contrôle de l'émergence, de la transmission et de la propagation de la résistance.
- Optimisation de l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire.
- Déterminants individuels, ethnologiques et sociologiques, économiques, politiques et culturels de la résistance aux antibiotiques.
- L'innovation thérapeutique.

¹²³ Pour de jeunes scientifiques, afin de mettre en place et de diriger une équipe dans un laboratoire établi en France. Le financement de chaque chaire sera de 500 k€/chaire sur une période de 48 à 60 mois.

¹²⁴ Chaires hébergées dans un laboratoire du territoire français et avec financement de 1 M€/chaire sur 18 à 36 mois

¹²⁵ Organisée par l'ANR avec des jurys comportant 2 membres de chaque tutelle pour couvrir au mieux tous les aspects de l'ABR.

L'effort de recherche français dans les dernières années ne se limite pas qu'au PPR, comme le montre le graphique et le tableau ci-dessous pour ce qui concerne les financements assurés par l'ANR dans ce domaine (source ANR).



Année	2017	2018	2019	2020
Nombre de projets	17	25	39	41
Type	AAPG (14) ; ASTRID (1)	AAPG (15) JPIAMR (9) ASTRID (1)	AAPG (24) Bilatéral franco-allemand (8) JPIAMR ¹²⁶ (6) Euronanomed (1)	AAPG (25) Bilatéral franco-allemand (9) JPIAMR(7)
Précisions :		6 projets JPIAMR avec des partenaires français (projets de développement de nouveaux outils thérapeutiques et de nouvelles thérapies)	AAPG avec une priorité sur l'ABR ; 6 projets JPIAMR avec des partenaires français (projets dans le domaine du diagnostic et de la surveillance)	AAPG avec une priorité sur l'ABR ; 6 projets JPIAMR avec des partenaires français sur le thème de la contamination des environnements aquatiques par des nouveaux contaminants, dont ATB.

Dans une synthèse globale des projets de recherche sur la période 2017-2020, et hors de son rôle délégué au titre du PPR, l'agence identifiait 120 projets (appel à projets générique ANR (AAPG¹²⁷), projets bilatéraux - dont franco-allemand- ou en lien avec le JPI-AMR) dans le champ de l'ITMO I3M (Institut thématique Multi-Organismes Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie) résumés dans le tableau ci-dessus, le tout pour un budget global de 50 M€ sur la période 2017-2020.

On notera la priorité AMR donnée dans les AAPG en 2019-2020, qui a donné lieu à une augmentation du dépôt de projets par les équipes de recherche en 2019 (+ 21) qui ne s'est pas poursuivie en 2020 et en 2021, le nombre de projets AMR ayant diminué (-34) ce qui est interprété comme une conséquence de l'annonce du PPR et de l'effet de la crise CoViD mobilisant les équipes sur d'autres problématiques. Il faut cependant noter que l'aspect « *Une seule santé* » des projets déposés au titre de l'AAPG était peu marqué avec 4 projets de ce type dans les 5 dernières années¹²⁸.

Cette dynamique de recherche en ATB s'est aussi déclinée dans le cadre de **la coopération franco-allemande, en 2019-2020 également**. En effet, disposant de l'expertise et des ressources nécessaires pour cibler la résistance aux antimicrobiens à travers des collaborations de recherche bilatérales, les deux pays ont fait une déclaration d'intérêt commune sur le sujet en 2018 : « La France

¹²⁶ Joint Program Initiative on antimicrobial résistance

¹²⁷ AAPG : appel à projet générique (principal mode d'appel à projets de l'ANR)

¹²⁸ PRE-EMPT et RSIST dans le champ « Maladies infectieuses et environnement », BiocidAtHomme dans le champ « Contaminants, écosystèmes et santé et Anthropophage » dans le champ « Santé publique ».

et l'Allemagne soutiennent conjointement les initiatives internationales, comme celles menées dans le cadre de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du G7/G20, pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens (RAM) à l'échelle planétaire dans une approche « *Une seule santé* ». Les deux pays ont mis chacun autour de 7 millions d'euros à disposition pour des projets de recherche bilatéraux sur la base de deux appels à propositions conjoints, lancés respectivement en 2019 et 2020. L'appel à projets 2019 (cogéré par l'ANR et son équivalent allemand le BMBF¹²⁹) portait sur les thèmes suivants : la résistance aux antibiotiques (les bactéries résistantes critiques de la liste des agents pathogènes prioritaires publiée par l'OMS) et la résistance aux antifongiques ; et l'appel à projet 2020 portait sur les thèmes suivants : résistance aux antimicrobiens dans les réservoirs environnementaux (donc une approche « *Une seule santé* » plus marquée) et bactéries résistantes aux antibiotiques colonisant les humains, les animaux de ferme, les animaux domestiques et les produits alimentaires.

Les principaux éléments des deux appels à projet peuvent se résumer dans le tableau suivant :

Appel	2019	2020
Nombre de projets déposés	33	34
Nombre de partenaires français participants à l'appel d'offre	74	63
Nombre de projets financés	8	9
Budget ANR alloué	3,4 M€	3,3 M€
Budget BMBF	3,9 M€	4 M€
Taux de succès ANR	24,2 %	24,4 %

Sur cette même période, il est intéressant de noter que les projets de recherche sur l'antibiorésistance financés dans le cadre du programme national de recherche environnement - santé-travail (PNR-EST) se sont vu consacrer un budget global de 1,2 M€.

Encart : La recherche sur la antibiorésistance microbienne à l'INRAE

Si cette problématique moins identifiée comme prioritaire que dans le plan décennal précédent de l'INRAE (2010-2020) en lien avec les plans Ecoantibio, elle est incluse de facto dans les priorités INRAE, notamment autour des MIE. Ceci, dans le cadre de la transition agro-écologique avec de nouvelles approches de la santé animale, ou affiner la compréhension des liens entre microbiote et maladie infectieuse pour rendre les animaux plus résistants aux infections. Les projets de recherche actuels impliquant les sciences de la donnée et du numérique autour de la santé animale, y compris en termes de médecine vétérinaire de précisions pour traiter les animaux le plus tôt possible et éviter ainsi de traiter tout le troupeau. Il s'agit aussi de diminuer l'expérimentation animale et développer des systèmes de culture de type organoïdes, pour tester de nouvelles molécules. Car si l'INRAE ne cherche pas spécifiquement de nouveaux ATB¹³⁰, elle teste de nouvelles molécules permettant de prévenir les infections et qui seraient plus biodégradables (« antibio verts »). Il existe aussi des équipes travaillant sur l'environnement (persistance des ATB dans les sols, les boues) et d'autres sur la prévention des maladies infectieuses avec des tests de diagnostics précoces (détection des génomes de microbes en quasi « temps réel au pied de l'animal », grâce aux développements technologiques très importants grâce à la crise CoViD.)

Enfin, l'INRAE recherche aussi des alternatives aux antibiotiques : phages, travaux en phytothérapies avec l'utilisation des micro algues avec leurs propriétés immunostimulantes¹³¹. Il faut noter que l'INRAE n'a pas eu de projets sélectionnés dans le cadre du PPR antibiorésistance¹³². Et plus globalement, la recherche en santé

¹²⁹ Bundesministerium für Bildung und Forschung

¹³⁰ Les recherches portent plutôt sur la manière de les rendre les plus efficaces possibles, et sur les moyens de limiter les transferts de gènes de résistance

¹³¹ Avec la société Olmix ; cf. <https://www.olmix.com/fr/actualites/searup-base-dextraits-de-macroalgues-msp-immunity-active-les-cellules-immunitaires-des-poulets-chair>

¹³² Ce qui a été mal vécu par les chercheurs de l'INRAE, pour qui par ailleurs le PPR n'a pas répondu à l'aspect One Health, le réseau Promise ayant vraiment un aspect « *Une seule santé* », projet qui implique l'INRAE.

animale à l'INRAE considère qu'être associée à des recherches avec la recherche en santé humaine, « cela veut dire disparaître aux yeux des décideurs et des financeurs ». La mise en œuvre de projets vraiment « Une Seule Santé » demandera du travail pour construire une vraie interdisciplinarité et des relations de confiance entre différents champs dans un même projet.

Ce bilan global souligne la multiplicité des projets de recherche en ABR impliquant des équipes françaises, mais montre aussi « en creux » la dispersion de cet effort dans des projets différents et construits souvent « en silos ». Le PPR offre en ce sens une meilleure visibilité des projets français à toute la communauté impliquée dans l'ABR et peut promouvoir la prise en compte effective de toutes les dimensions de l'approche « une seule santé ».

D'ailleurs, pour les interlocuteurs de la mission, le bilan global du PPR est jugé positif mais n'a qu'incomplètement réussi à porter l'approche santé publique et SHS et la logique « Une Seule Santé » dans les projets sélectionnés (hors actions structurantes), notamment en ce qui concerne le domaine environnemental, les enjeux du monde agricole ou le repositionnement des ATB, alors que ces éléments faisaient bien parties de la réflexion a priori sur le PPR. L'interface nationale sur l'ATB est aussi bien accueillie mais les acteurs privés regrettent qu'elle ait mis du temps à se structurer. Par ailleurs, dans sa note sur l'évaluation de la FDR de décembre 2021, le LEEM regrette que si le PPR antibiorésistance assure une coordination de la communauté scientifique et une mise en réseaux des parties prenantes, le rôle des industriels ne soit limité qu'à une « consultation en fonction des actions » alors qu'ils ont été bien prévus comme partie prenante de la gouvernance.

Par ailleurs, lors de la réunion du comité permanent restreint de suivi de la feuille de route interministérielle de juin 2021, le MTE, le MSS et le MAA ont demandé au MESRI d'organiser dès que possible un échange stratégique concernant la recherche pour aborder notamment : (i) l'équilibre entre les différents secteurs et axes au sein du PPR ; (ii) l'avenir du PPR et l'articulation avec les Programmes et équipements prioritaires de recherche (PEPR) ; (iii) l'articulation avec la thématique et les initiatives portées par l'Agence nationale de recherche - Maladies Infectieuses Émergentes.

L'équipe du PPR est consciente des enjeux internes au programme actuel et sur les évolutions post PPR. Elle s'interroge sur l'utilisation des 2 M€ qui restent au budget du PPR en janvier 2022 et qui pourraient être consacrés à des projets de recherche « *Une seule santé* ». Et elle travaille sur l'élaboration d'un PEPR¹³³ financé au titre du PIA 4 qui s'inscrirait dans une logique d'accélération par rapport à ce que le PPR a porté en termes de recherche, notamment en renforçant les aspects « SHS ». Cependant, l'articulation de ce PEPR doit être pensé avec l'agence ANRS-MIE¹³⁴, de façon à maximaliser les convergences et exploiter au mieux par exemple les grands équipements de recherche.

¹³³ Programme et équipement prioritaire de recherche

¹³⁴ Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales- Maladies infectieuses émergentes

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 20	1	1	1	3	oui	oui
Motifs principaux	Le PPR marque un effort en recherche fondamentale	Un budget qui semble réduit par rapport aux ambitions portées	Le PPR n'était pas encore complètement structuré fin 2021		L'aspect One Health est à renforcer à l'avenir dans les programmes de recherche qui pourrait suivre le PPR	

➤ **Commentaires synthétiques de la mission sur la mise en œuvre de la mesure 7 et les perspectives en vue de la nouvelle stratégie décennale :**

La mesure 7 visait à rassembler toutes les dynamiques existantes en recherche sur l'ABR en France à travers 4 actions (pilotage, identification, structuration et programmation). Un comité de pilotage stratégique a été mis en place et a impulsé notamment le PPR antibiorésistance dont les actions financées l'ont été principalement en santé humaine, alors même que le texte du PPR avait une dimension « *Une seule santé* » affirmée. Des projets non financés au titre du PPR l'ont été par les ministères de l'agriculture et de l'environnement, mais aussi via des appels à projets DGOS pour le MSS, conservant une gestion en silo des autres thèmes « *Une Seule Santé* ». Le PPR apporte cependant des actions structurantes transversales notamment en termes de réseaux, de SHS et de prise en compte des besoins des pays à faibles moyens financiers. L'interface nationale aide aussi à identifier l'ensemble des équipes ou structures publiques ou privées qui travaillent dans le domaine de l'ABR et l'AMR, et elle pourra prendre en compte les questions émergentes (effets des biocides sur l'ABR, ABR et changement climatique, persistance de l'ABR et des gènes de résistance dans les écosystèmes). Mais on peut regretter que le financement du PPR soit faible, surtout si on rapporte son budget aux sommes déjà investies dans la recherche française hors PPR et par rapport aux surcroûts de dépenses de santé attribuables à l'ABR dans les seuls hôpitaux français.

Perspectives : Pour la future FDR, et au vu des enjeux nationaux, européens et mondiaux soulignés aussi par la crise CoVid, l'effort de R&D sur l'ABR doit être poursuivi dans une logique « *Une Seule Santé* » et nourrir le portail antibiorésistance dans les 3 années à venir, en privilégiant notamment les travaux inter domaines et interdisciplinaires pour la prévention et les contrôle des infections (hygiène, « *antibiotic stewardship* » notamment en ville ou dans les EPHAD, bonnes pratiques d'utilisation de produits biocides, outils de diagnostics, optimisation des méta-analyses avec les données « terrain », etc..) comme le développement de nouveaux traitements pouvant compléter ou renforcer l'action des ATB (travaux sur les microbiotes, etc.). Il faudra veiller à renforcer la prise en compte équilibrée de toutes les composantes « *Une Seule Santé* », en particulier dans les projets de recherche soutenus dans la suite de l'action 1. Une attention particulière devra également être apportée à la continuité de financement des actions structurantes dont seul l'amorçage est aujourd'hui financé.

Le pilotage interministériel devra être renforcé et favoriser une synergie efficace entre les différents instituts et structures de recherche en lien avec l'effort de recherche international et en mobilisant de nouveaux financements publics et privés.

Mesure 8 : Faire converger le soutien à la recherche et à l'innovation en renforçant le partenariat public-privé

Le constat 2016 faisait état de difficultés récurrentes à assurer la transition de l'innovation académique vers la production industrielle, y compris dans le champ de la santé. L'objectif induit vise à soutenir et accélérer ces transferts en accompagnant les partenariats publics-privés.

➤ 2 actions

Action 21 : Soutenir et accélérer le transfert du monde académique vers le monde industriel dans le domaine de l'antibiorésistance

Bilan synthétique de l'action 21 : les objectifs de cette action visaient à mobiliser tous les leviers existant en 2016 pour soutenir le développement de nouveaux produits ou solutions techniques dans le domaine de l'antibiorésistance (ABR). Les pistes possibles concernaient notamment la phase d'amorçage des projets, par exemple pour les entreprises de biotechnologie (le plus souvent de petites et moyenne entreprises), qui ont des difficultés à passer de la phase de recherche au développement pré-clinique et a fortiori aux premiers essais cliniques, et ce dans tous les domaines concernés (SH, SA). Ces actions devaient par exemple mobiliser les consortiums de valorisation thématique (CVT)¹³⁵ d'Aviesan et d'AllEnvi en collaboration avec celui d'Athena. (pour le détail cf. pages 61-62 de la FDR 2016).

En 2016, le constat établi soulignait qu'il fallait favoriser l'émergence de nouvelles innovations dans le domaine des antibiotiques et de la maîtrise de l'ABR, notamment en renforçant les coopérations entre les domaines académique et industriel, en appuyant les transferts d'innovation du premier vers le second et en valorisant les instruments existants (type SATT, Bioaster, etc.)

Le PPR antibiorésistance dans son axe 4 (stratégies thérapeutiques et préventives innovantes) soulignait le défi d'assurer «le développement d'un tissu scientifico-économique dans le domaine de l'antibiorésistance » en constatant d'abord que le tissu industriel était essentiellement composé de PME et de start-up, tant en France qu'au niveau européen, et que donc le risque était grand qu'elles aient des difficultés de développement et que, parallèlement, au niveau international, ce soient les entreprises de Biotech américaine qui attirent l'essentiel des fonds¹³⁶. Le PPR réaffirme donc l'objectif d'aider les PME françaises et européennes à se maintenir dans la compétition internationale sur l'innovation et le développement de nouveaux produits contre l'antibiorésistance. Des actions financées dans le cadre du PPR intègrent des entreprises comme dans le projet Microflu4AMR (action 1 du PPR ; cf. mesure 7) qui intègre Deinove¹³⁷ (cf. aussi infra), c'est le cas également dans l'action structurante DOSA qui travaille avec Pfizer France. Mais globalement, la majorité des programmes soutenus au titre du PPR reste strictement académiques, et le PPR n'a pas que peu d'interactions avec

¹³⁵ Les Consortiums de valorisation thématiques (CVT) sont des structures de coordination des actions de valorisation des membres d'une alliance thématique ou des établissements de recherche publique dont ils dépendent. Les CVT devaient proposer des services de valorisation à forte valeur ajoutée sur une thématique donnée, aux structures de valorisation de sites comme les SATT par exemple...

¹³⁶ Notamment avec le soutien de structure comme Carb-X (<https://carb-x.org/>), lancée en 2016 pour l'accélération de la recherche pour de nouveaux ATB dirigés vers les bactéries classées les plus dangereuses par l'OMS. Carb-X soutient des projets dans 12 pays dont la France avec la société Eligo Biosciences, soutenue par ailleurs par BPiFrance et l'Institut Pasteur.

¹³⁷ <https://www.deinove.com/fr>

une interface fonctionnelle avec une structure comme Inserm Transfert¹³⁸ qui semble le partenaire « naturel » pour la valorisation industrielle des projets de recherche du PPR.

Cependant, depuis 2016, Inserm Transfert a soutenu dans le domaine de l'ABR une vingtaine de projets d'innovation, plutôt orientés thérapeutique que diagnostic. Ces projets concernaient la compréhension de mécanismes biologiques ou de molécules signatures pouvant se révéler des cibles pharmaceutiques d'intérêt ou permettant le développement d'outils de diagnostic, de monitoring, intégrant des éléments numériques. Cela concerne, par exemple, des travaux sur des oligonucléotides antisens pour contrer des *E. coli* BLSE, des molécules pour limiter des infections respiratoires à *Pseudomonas*, des méthodes pour inhiber des biofilms bactériens et un travail sur la brucellose en partenariat avec l'équivalent d'Inserm Transfert à l'INRAE¹³⁹. Il faut noter que dans ces projets concernant l'antibiorésistance et qui doivent comporter des essais cliniques, Inserm Transfert arrive vite aux limites de ses compétences et de ses capacités de financement.

Par ailleurs, l'ANR apporte des financements en soutien au transfert d'innovation vers les entreprises dans le domaine de l'ABR, par l'intermédiaire de divers dispositifs décrits dans le tableau suivant pour la période 2014-2021 :

Type de dispositifs	PRCE	LabCom	Chaire industrielle
Descriptifs	Dispositif soutenant des projets de recherche collaborative entre un ou des laboratoire(s) de recherche académique(s) ou public(s) et une ou des entreprise(s) impliquée(s) en R&D	Programme soutenant la création de laboratoires communs entre un organisme de recherche public et une petite ou moyenne entreprise (PME) ou une entreprise de taille intermédiaire (ETI) Financement forfaitaire à hauteur de 350 k € pour le laboratoire de recherche public	Instrument soutenant la création de chaires dans les laboratoires publics, en co-construction avec les entreprises, sur des programmes de recherche ambitieux, innovants, et de portée industrielle Cofinancement à part égale de l'ANR et de la ou des entreprise(s) pour un total de 1,2 M€ à 2,4 M€
Nombre de projets soutenus en ABR sur la période 2014-2021	4 pour 2 M€	1 pour 0,35 M€	1 pour 1,6 M€

BPi France soutient depuis de nombreuses années un certain nombre de projets liés à l'antibiorésistance. Dans sa note de novembre 2018, BPI précise avoir aidé 25 PME impliquées dans la lutte contre l'antibiorésistance¹⁴⁰ entre 2010 et 2017 (26 % en subventions et 74 % en avance récupérable). On peut citer comme exemple d'entreprises soutenues, Pheredycs Pharma¹⁴¹ travaillant sur le développement de la filière phages et Deinove (dans le cadre d'un projet structurant pour la compétitivité) portant sur la découverte de nouveaux antimicrobien et antifongique par

¹³⁸ Inserm Transfert (IT) est une filiale de l'Inserm qui existe depuis 2006 et qui interagit avec les unités de l'Inserm où l'institut est mandataire unique. IT couvre tous les sujets en santé humaine et son action va du « sourcing » des innovations, à leur protection par brevet, et cherche ensuite à optimiser le transfert d'innovation vers l'entrepreneuriat et la création d'entreprise. IT recherche des financements collaboratifs pour aider à ses actions.

¹³⁹ Pour le transfert d'innovation, les équipes de recherche de l'INRAE, s'appuient par exemple sur l'Institut Carnot France Futur Élevage (avec des financements ANR) qui un consortium piloté par INRAE et qui associe les différents organismes de recherche (ENV Toulouse, ONIRIS, CIRAD, AgroCampus Ouest, Université de Tours, etc.), et des Instituts techniques : Idele (<https://idele.fr/>), ITAVI (<https://www.itavi.asso.fr/>), IFIP (<https://ifip.asso.fr/>).

¹⁴⁰ En santé humaine comme dans le domaine agro-alimentaire

¹⁴¹ <https://www.pheredycs-pharma.com>

analyse de banque d'organismes microbiens (programme AGIR de Deinove en relation avec l'institut Pasteur et l'université de Lille). Par ailleurs, BPI France soutient le dispositif I-Lab organisé par le MESRI qui permet aux start-ups de pouvoir rapidement avancer leurs travaux de R&D et donc d'accélérer leurs recrutements et la mise sur le marché de technologies innovantes grâce à un financement et un accompagnement adapté. La startup DaVolterra en a été lauréate, pour son produit thérapeutique protégeant le microbiote de la perturbation engendrée par la prise d'antibiotiques, ce qui participe à la lutte contre la résistance aux antibiotiques¹⁴².

Les PME de Biotech européennes (regroupées dans l'alliance BEAM)¹⁴³ et dont DaVolterra fait partie, analysent dans une note de 2019¹⁴⁴ les mécanismes qui pourraient être proposés dans le cadre du programme Horizon Europe¹⁴⁵, afin d'avoir un impact efficace en termes de recherche et innovation comme en termes de retours économiques pour l'UE (emplois qualifiés, industrialisations dans des domaines de pointe). Ceci afin d'éviter de voir s'arrêter un certain nombre de projets innovants (concernant des molécules qualifiées innovantes par l'OMS) et dont le développement n'attirent pas les investisseurs privés.

Par ailleurs, la synthèse préparatoire¹⁴⁶ en amont du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) 2021, faisait aussi le constat que la faiblesse de la recherche en antibiorésistance était un souci majeur pour la France et que cela imposait en réaction, un effort particulier d'innovation. Vu la structure des entreprises innovantes en France sur le sujet, il faudrait permettre aux jeunes sociétés innovantes en santé installées en France et ayant bénéficié d'aides financières publiques (sous forme de subventions, avances remboursables, crédits d'impôt...) de pouvoir continuer à grandir sur le territoire français sans être délocalisées à l'international et/ou rachetées trop tôt. Des aides pouvaient aussi leur permettre de devenir autonomes financièrement, et potentiellement de pouvoir ensuite rayonner à l'international (cf. annexe 3).

Lors de sa présentation pour le CSIS du 29 juin 2021, le Président de la République a identifié les axes majeurs qui permettraient de faire de la France « la première nation européenne innovante et souveraine en santé ». Si dans le document présentant cette ambition, les antibiotiques et l'antibiorésistance ne sont pas cités explicitement, certaines des mesures annoncées (et leur financement) pourraient concerner à terme des recherches sur l'antibiorésistance.

Il s'agit notamment :

- du renforcement de la recherche biomédicale (1 Md d'€),
- des investissements en biothérapie et bioproduction (0,8 Md d'€), en recherche sur les maladies infectieuses émergentes (0,5 Md d'€), en médecine 5 P (préventive, personnalisée, prédictive, participative et adossée à des preuves), utilisant fortement l'outil numérique en termes d'aide à l'analyse et au diagnostic,
- du développement des essais cliniques,
- de l'offre d'un cadre d'accès au marché accéléré et simplifié aux innovations,

¹⁴² Domaine de recherche également soutenu par l'IRT Bioaster. Créé par l'Institut Pasteur et le pôle de compétitivité santé Lyonbiopôle, l'Institut de Recherche Technologique, BIOASTER accompagne la valorisation des innovations en apportant aux laboratoires et aux entreprises partenaires, expertise et outils technologies ou numériques facilitant le transfert d'innovation. BioAster a un programme spécifique sur la RAM (<https://www.bioaster.org/fr/innovations-technologiques-en-microbiologie-et-en-infectiologie/>)

¹⁴³ Biotech companies in Europe combating AntiMicrobial resistance. Beams regroupe 52 SME de biotechnologies européennes dont 16 françaises.

¹⁴⁴ Supporting financial investments on R1D to de-risk antimicrobial development.

¹⁴⁵ Voir le site français qui y est consacré <https://www.horizon-europe.gouv.fr/>

¹⁴⁶ Synthèse des enjeux les principaux messages et les propositions (18 juin 2021)

- de soutien à l'industrialisation des produits de santé sur le territoire français et de l'accompagnement de la croissance des entreprises du secteur (2,5 Md d'€), notamment grâce aux investissements de BPi France et de la mobilisation du fond French Tech Souveraineté en santé i.

Ces éléments seront soutenus par la création d'une structure d'impulsion et de pilotage stratégique de l'innovation en santé : **l'agence d'innovation en santé (AIS)**, dont l'action pourrait utilement soutenir les PME du secteur de l'antibiorésistance.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 2/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 21	1	0	1	2	oui	oui
Motifs principaux	Des projets de transferts sont soutenus par différents acteurs	Manque de pilotage global et d'un suivi des acteurs impliqués. Pas de relais par les CVT concernés par exemple	Efficacité restant limitée en termes d'innovation		L'aspect « Une Seule Santé » est à renforcer	

Action 22 : Mettre en place conjointement (académiques/industriels) des programmes d'échanges réguliers en organisant des « rencontres académiques/ entreprises », étendues du domaine de la santé humaine et animale à ceux de l'agriculture, de l'alimentation et de l'environnement

Bilan synthétique de l'action 22 : La feuille de route avait pour objectif de renforcer la dynamique de rencontres publiques-privées en mobilisant le monde académique (avec les alliances) comme les industriels (LEEM, SMV, etc.) et les organismes de financement (dont BPi France). Cela devait prendre la forme d'une conférence annuelle sur l'ABR permettant d'échanger sur les nouveaux projets de R&D et de favoriser la mise en place de nouveaux consortia et de partager les résultats obtenus dans l'ensemble des projets publics privés. (Pour le détail cf. pages 63-64 de la FDR 2016).

Faisant le constat que des lieux de rencontre monde académique/entreprise existaient déjà pour les industries de santé (et pas uniquement en lien avec l'antibiorésistance), l'action visait à intégrer l'ensemble des acteurs (secteurs agricoles et agroalimentaires, environnement voire les industries culturelles pour le domaine SHS) dans une logique « Une seule santé ». Pour ceci, elle prévoyait des programmes d'échanges réguliers entre tous ces acteurs, avec des partenariats entre les Alliances (AllEnvi et AvieSan), le LEEM, le syndicat des médicaments vétérinaires, etc.

Un forum a été organisé en octobre 2018 par la MSS avec pour thème « Comment favoriser l'innovation diagnostique et thérapeutique en médecine humaine, en faciliter l'accès au marché et préserver l'arsenal thérapeutique ? ». Des institutions publiques (BPi France, GS, Inserm, ANSM, MAEA, etc.) et privées (Sanofi, LEEM, Biopharma, Bioaster, Inserm Transfert, etc.) y participaient.

Lors de cette matinée de rencontre, se sont succédées des conférences portant sur :

- La feuille de route pour la maîtrise de l'antibiorésistance et ses perspectives,
- Les préconisations des groupes d'experts sur les nouveaux modèles économiques applicables à l'innovation antibiotique,
- Les incitations économiques et plateformes de coordination

et des ateliers consacrés à :

- l'accompagnement de l'innovation : organisation, moyens opérationnels
- Les mesures incitatives envisageables au plan national, et l'approche internationale ?

La synthèse des échanges montre qu'il serait, pour ces mondes académique et industriel :

- utile que ce travail d'interface entre les priorités de recherche basées sur les évidences scientifiques et ces institutions publiques soit réalisé par un comité d'experts dont le rôle serait d'intégrer les orientations de recherche nationale et internationale pour aider et accompagner les projets les plus pertinents sur le plan scientifique comme sur le plan réglementaire,
- utile de créer des synergies entre une programmation de priorités de recherche et le travail des agences compétentes pour l'évaluation des technologies et produits de santé, à l'échelle nationale et internationale,
- possible de s'appuyer sur un plan national de recherche et innovation sur l'AMR, dont l'objectif définirait périodiquement les grandes orientations (mais également structurerait durablement le réseau des acteurs nationaux académiques, hospitaliers privés, associatifs, biotech, pharma, etc..) pour accueillir ces projets au sein d'un écosystème favorable, ce que l'on peut considérer comme lancé en 2020 avec le PPR.

Par ailleurs, une autre journée a été organisée par la MSS le 14 novembre 2018 sur les « Enjeux et besoins en recherche et innovation ».

Les organisateurs souhaitaient, non pas « un colloque DE recherche mais un colloque SUR la recherche », en envisageant de définir les besoins en recherche sur le thème de l'antibiorésistance tout comme les pistes potentielles dans ce domaine. Etait pointée la nécessité de ne pas choisir des sujets en « silo » (santé humaine / santé animale / santé environnementale), mais d'être dans une logique « *Une seule santé* ».

La journée comprenait notamment une table ronde sur les « Besoins spécifiques et transversaux en santé humaine, animale et en environnement » avec des acteurs de la recherche publique (CHU Limoges et Lyon, Université Bordeaux 2, Institut Pasteur). Une deuxième table ronde était consacrée au « Renforcement des partenariats publics-privés et convergence du soutien à la recherche » dans laquelle ont été présentés les différents mécanismes facilitant les différents transferts public-privés, les attentes des Start-up (avec la Beam Alliance) et le point de vue de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires.

Bioaster y a présenté aussi des exemples de partenariat. Enfin une troisième table ronde avait une tonalité « Une seule santé » plus marquée, avec des échanges portant sur les recherches en SHS sur l'utilisation des ATB, sur les recherches en économie des ATB, sur la formation et la communication sur ces domaines et enfin sur le contrôle de la dissémination de l'ABR dans l'environnement.

Si la crise CoVid a pesé sur le rythme souhaité de ces réunions, on peut espérer que la journée annuelle sur l'antibiorésistance organisé par l'Inserm le 22 novembre 2021, avec le CSF, ait contribué à relancer une dynamique débouchant à court terme sur des prises de décisions et d'actions concrètes dans ce domaine. Tous les acteurs publics ou privés rencontrés par la mission, soulignaient la nécessité de ces rencontres. Ils précisaient que leur régularité et un contenu bien ciblé permettraient à la fois une information réciproque des acteurs de recherche et industriels mais permettrait surtout de créer une confiance indispensable entre de futurs partenaires potentiels.

On remarque que les journées présentées *supra* ont une forte architecture académique et sont portées par des ministères ou des organismes publics. Parallèlement, les industriels organisent des rencontres partenariales appelées Hybrid¹⁴⁷, dans le but aussi de renforcer les partenariats des entreprises du médicament avec la sphère académique et les entreprises de biotechnologies. Ces journées n'ont pas eu pour thème l'ABR pour l'instant mais une rencontre Hybrid sur ce thème pourrait s'inscrire en alternance avec des journées organisées par des acteurs publics.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 22	1	1	1	3	oui	oui
Motifs principaux	Importance de contacts directs soulignés par les acteurs	Un fort impact de la crise CoVid sur une dynamique impulsée au début de le FDR	Une dynamique à renforcer en impliquant le privé dans toutes ses composantes		L'aspect One Health est à renforcer	

¹⁴⁷ <https://hybridays.com>

➤ **Commentaires synthétiques de la mission sur la mise en œuvre de la mesure 8 et les perspectives en vue de la nouvelle stratégie décennale :**

La mesure 8 visait à créer une dynamique pour permettre des échanges public/privé sur la thématique ABR et *in fine* favoriser un développement plus rapide de nouveaux produits thérapeutiques voire de nouvelles filières de production grâce à un meilleur interfaçage entre le monde académique et le monde industriel.

Malgré la crise CoVid qui a limité la dynamique, la FDR a aidé à une mise en réseau des acteurs académiques et industriels, avec un partage des objectifs de recherche et des orientations globales sur le sujet de l'antibiorésistance. Cependant, pour ce qui concerne la transition du monde académique vers le monde industriel, il apparaît que c'est bien la spécificité de l'économie des antibiotiques (faible attractivité, acteurs industriels de type PME majoritaires, faiblesse des investissements, craintes sur les débouchés commerciaux, etc..) qui est le frein principal au transfert des innovations du monde économique vers le monde industriel, en aval des institutions de transfert qui n'ont pas pour rôle de financer très avant le développement.

Les actions 21 et 22 doivent rester inscrites dans la future FDR qui aura de fait à conforter les actions en faveur de l'innovation des antimicrobiens dans un contexte interministériel plus large « Une Seule Santé », peut être en lien avec la future agence de l'innovation en santé qui peut aider à un pilotage global si elle intègre bien la thématique ABR.

Quant aux interactions entre mondes industriel et académique, la future FDR pourra instituer un rythme annuel de réunions, dont la nécessité est soulignée par tous les acteurs et dont l'organisation serait assumée en alternance par le secteur public et le secteur privé, en soulignant, par exemple, les projets publics/privés les plus innovants en termes de structuration, d'aides, d'impacts sur le territoire national ou européen.

Mesure 9 : Valoriser et préserver les produits contribuant à la maîtrise de l'antibiorésistance

➤ Enjeux et objectifs de la mesure en 2016

- Garantir un arsenal thérapeutique varié et efficace permettant de prendre en charge la diversité des pathologies humaines ou animales : préserver les solutions préventives ou thérapeutiques existantes et faciliter le développement de nouvelles solutions préventives, diagnostiques ou thérapeutiques favorables à la maîtrise de l'antibiorésistance (ABR) en créant un cadre réglementaire et économique adapté (Référence était faite par la FDR aux avancées réglementaires dans le champ de la médecine vétérinaire).
- Favoriser le bon usage des thérapies en favorisant le développement et l'utilisation d'outils de diagnostic.
- Renforcer le pilotage stratégique de l'arsenal thérapeutique de maîtrise de l'antibiorésistance en palliant l'absence au niveau national comme européen d'instance dédiée à sa gestion.

➤ 4 actions

Action 23 : Mettre en place un Comité Technique de l'Antibiorésistance (CTA) chargé d'émettre des avis concernant la pertinence des produits pouvant contribuer à la maîtrise de l'antibiorésistance.

Bilan synthétique de l'action 23 : La feuille de route prévoyait de mettre en place une instance ayant une vision globale des besoins de la lutte contre l'ABR ; s'appuyant sur une technicité spécifique, elle devait veiller au maintien et au développement d'un arsenal complet préventif, diagnostique et thérapeutique en interagissant, par avis obligatoire, avec les différentes instances impliquées dans l'autorisation et la prise en charge des produits, après sollicitation, le cas échéant, des sociétés savantes ou des industriels. Ce Comité Technique de l'Antibiorésistance devait avoir une vocation stratégique, de veille et d'avis techniques et développer une approche conjointe santé humaine et santé animale ; des vétérinaires figuraient côté des différents profils d'experts en santé humaine mobilisés. Un appui sur une équipe technique rattachée à l'ANSM était initialement envisagé pour favoriser un soutien précoce à l'innovation.

Cette proposition fut à plusieurs reprises débattue en 2017 dans le cadre du groupe de travail Antibiorésistance (GT 11) du contrat stratégique de filière (CSF), avec une volonté de mise en place en fin d'année. Le projet de comité a été abandonné en 2018, faute d'avoir pu trancher des questions de rattachement institutionnel et d'articulation avec les différentes étapes et autorités d'autorisation et de décision sur les prix et prises en charge, et par crainte d'éventuelles redondances.

La pertinence d'un tel comité ne parait plus faire l'objet d'un consensus actuellement. Pour autant, le monde de l'industrie de santé regrette l'absence de pilotage stratégique global et de coordination des acteurs réglementaires et économiques, indispensables pour garantir l'approche renouvelée et systématique des processus d'accès au marché que méritent les produits contribuant à la maîtrise de l'ABR.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 1/5**

Évaluation	Scores par critères			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 23	1	0	0	1	Oui	Non mis en œuvre
Motifs principaux	Objectif de pilotage scientifique de l'arsenal					

Action 24 Préserver l'efficacité de l'arsenal thérapeutique en adoptant des mesures incitatives permettant de conserver sur le marché de vieux antibiotiques

(NB : lien avec les actions 16 et 19 d'Ecoantibio 2 et articulation avec la mesure 11 du CSF)

Bilan synthétique de l'action 24 : la feuille de route soulignait l'importance clé de conserver une large gamme de produits antibactériens répondant, dans le cadre d'un usage ciblé, à la diversité des besoins cliniques et d'épargner, en santé humaine, et plus encore en santé animale¹⁴⁸, les ATB les plus critiques ou générateurs de résistance. L'usage d'anciens ATB à spectre étroit – par ex. pénicillines- permet de minimiser, et donc de préserver, l'usage d'ATB de seconde ou troisième lignes plus récents et à spectre plus large en évitant que ceux-ci ne créent des résistances trop rapidement. A défaut, des antibiotiques de deuxième intention (parfois moins efficaces, plus toxiques, ou à risque d'antibiorésistance) sont utilisés.

Elle relevait cependant que le maintien sur le marché de certaines molécules anciennes est rendu plus difficile par :

- Les difficultés d'approvisionnement en matières premières de qualité et, dans certains cas, la vétusté des chaînes de production, qui demandent des investissements importants face à l'évolution des normes.
- L'ancienneté des études cliniques et des dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM), avec parfois des posologies inadaptées non révisées, qui limitent la reprise de la production par un autre industriel compte tenu du coût de la mise à niveau réglementaire¹⁴⁹, à mettre en perspective avec la rentabilité faible des antibiotiques (prix bas par rapport à d'autres médicaments, durées d'utilisation limitées) ;

¹⁴⁸ La diversité actuelle des antibiotiques ne permet pas d'avoir de molécules réservées uniquement à la santé humaine ou à la santé animale : à l'exception de quelques sous-familles utilisées exclusivement en médecine humaine et d'une sous-famille propre à la médecine vétérinaire (pleuromutilines), les antibiotiques utilisés sont communs. L'enjeu de préservation de l'arsenal est donc partagé.

¹⁴⁹ A un niveau national encore le plus souvent ou a fortiori, européen, compte tenu des exigences d'un dossier européen

- L'usage limité de certains antibiotiques à quelques marchés restreints, selon des spécificités épidémiologiques ou professionnelles nationales.

Afin d'optimiser l'utilisation de l'arsenal ancien d'antibiotiques, la feuille de route comme les plans Ecoantibio ou les démarches européennes cherchaient à mobiliser deux types de leviers principaux : la recherche, pour contribuer à un éventuel repositionnement clinique de ces anciennes molécules (combinaison, nouvelles indications ou posologies notamment) (voir mesure 7) ; et en aval, **une gamme diversifiée de mesures réglementaires ou économiques visant à faciliter le maintien sur le marché et les éventuelles modifications d'AMM.**

L'action 24 visait ainsi un appui institutionnel aux industriels commercialisant ces anciens antibiotiques, avec un accord-cadre LEEM-CEPS permettant un ajustement des mesures de prix en faveur du maintien sur le marché de médicaments indispensables, et un suivi par l'ANSM et l'ANMV des molécules importantes dans une logique de soutien aux entreprises confrontées à des difficultés d'approvisionnement ou de production. Différents leviers incitatifs réglementaires (par ex. Certificat complémentaire de protection) ont été instaurés afin de retarder la générique et de maintenir l'intérêt financier du détenteur de l'AMM. Cette action présente **des réalisations nationales significatives**, aiguillonnées par la feuille de route et par le groupe dédié du Contrat stratégique de filière, en lien également avec une Feuille de route 2019-2022 sur les pénuries de médicaments.

En **santé humaine** : l'accord cadre LEEM-CEPS de 2016-2020, et celui pour 2021-2024, ont intégré des mesures de prix visant à préserver la commercialisation d'ATB anciens : notamment, à l'article 16 anciennement, 28 aujourd'hui, une négociation sur le prix susceptible de permettre le maintien sur le marché d'un ATB répondant à un besoin thérapeutique qui ne serait plus couvert en cas de disparition. Le nouvel accord introduit à l'article 28 des dispositions spécifiques aux antibiotiques rendant les critères de négociation plus ouverts¹⁵⁰. Faute de système d'information performant qui exploiterait en routine les décisions du CEPS, la mission n'a toutefois pu obtenir de données de mise en œuvre que sur 2 ans (2020-2021)¹⁵¹ : il apparaît que le nouvel accord a favorisé les négociations de prix pour des antibiotiques, avec 4 dossiers examinés en 2021, contre aucun en 2020 sous le régime du précédent accord-cadre.

Les dispositions plus générales de l'accord visant à accorder une stabilité de prix pour les produits faisant l'objet d'investissements récemment réalisés ou à venir en Europe et notamment en France sont également susceptibles de contribuer à un recul des pénuries d'antibiotiques dans un secteur où l'essentiel des matières premières sont produites en Asie. En 2020-2021, cette clause n'a toutefois pas été sollicitée en faveur des antibiotiques. Dans le cadre du plan de relance consécutif à la crise CoViD, la réflexion est engagée sur la relocalisation de segments supplémentaires des processus de fabrication en France ou en Europe pour la sécurisation de l'approvisionnement, tout en veillant aux conditions environnementales de production et au respect potentiellement coûteux des normes européennes. A ce stade, l'exemple américain d'une production publique¹⁵² pour pallier l'insuffisance du secteur privé n'a pas été retenu en France.¹⁵³ L'échelle européenne serait, quoiqu'il en soit, plus pertinente pour un projet de cette nature.

¹⁵⁰ Examen du besoin au regard des dénominations communes internationales et plus seulement des indications, hausse de prix négociée possible pour l'ensemble de la classe thérapeutique suite à la demande d'un seul industriel.

¹⁵¹ Source DSS

¹⁵² Projet CIVICA

¹⁵³ Dans son rapport de septembre 2018, la mission d'information du Sénat sur les pénuries de médicaments et de vaccins a toutefois préconisé, dans sa proposition n° 8, l'institution d'un programme public de production et distribution de quelques médicaments essentiels concernés par des arrêts de commercialisation. Le plus récent rapport CGEJET-IGAS *Les vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé*, envisage également une telle hypothèse.

La loi de modernisation du système de santé a instauré en 2016 une liste de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)¹⁵⁴ justifiant d'un approvisionnement sécurisé et de plans de gestion du risque de rupture de stock par les industriels ; elle a également conforté les possibilités d'action de l'Ansm pour éviter les arrêts de commercialisation. Un récent décret dit « Stocks »¹⁵⁵ a durci les exigences à l'égard des industriels en cas de MITM : un stock de deux mois de médicaments doit être mis en place, cette durée pouvant être pour des médicaments particulièrement à risque portée à 4 mois, ce qui devrait être le cas pour 22 ATB, représentant un peu plus de 5 % des MITM faisant l'objet de dérogation à la hausse¹⁵⁶.

Par ailleurs, compte tenu de la part des pénuries affectant les ATB d'usage hospitalier et de l'impact des procédures d'achat hospitalières défavorables à la diversité du marché, des actions de lutte contre leur massification ont été engagées¹⁵⁷ pour en préserver l'attractivité pour les industriels, mais aussi l'accessibilité pour les petites entreprises très présentes sur cette classe de médicaments. Il importe également de garantir une stabilité des commandes dans le temps, pour éviter que d'autres acheteurs aux commandes plus lisibles soient privilégiés¹⁵⁸.

En **santé animale**, l'ANMV réalise, comme l'Ansm pour la santé humaine, un travail de veille sur les ATB menacés en commercialisation : elle reçoit les déclarations obligatoires des titulaires d'AMM lors des arrêts de commercialisation ou - plus rarement- des risques de rupture de stock, les signalements des vétérinaires et des distributeurs. Elle échange avec les titulaires d'AMM pour connaître la part du marché du produit concerné et identifier les solutions qui peuvent être proposées pour pallier à l'indisponibilité du médicament. L'ANMV peut évoquer avec eux les problèmes d'approvisionnement en substances actives, de contrôle ou de fabrication, et définir avec les industriels des plans d'actions pour modifier ou réviser les dossiers d'AMM tout en maintenant une disponibilité des produits.

L'Anses s'est par ailleurs autosaisie en 2014 pour déterminer une méthodologie de révision des posologies des antibiotiques anciens. Le rapport, publié en 2017, a été présenté au comité des médicaments vétérinaires (CVMP) de l'EMA. Son groupe de travail Antibiorésistance, auquel participent plusieurs experts de l'ANMV, a défini à son tour des modalités et un programme de révision.

L'ANMV est par ailleurs impliquée dans la relecture des fiches de recommandations d'usage des antibiotiques élaborées, pour chaque espèce animale et pour chaque maladie, en application de l'arrêté du 22 juillet 2015 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments contenant une ou plusieurs substances antibiotiques en médecine vétérinaire. Ces fiches sont disponibles pour les vétérinaires et permettent de disposer de traitements priorisant les antibiotiques de première génération.

¹⁵⁴ Médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie. Art L 5111-4 CSP.

¹⁵⁵ Décret n°2021-349 du 30 mars 2021 instaurant l'obligation pour les entreprises pharmaceutiques de constituer un stock de sécurité pour tous les médicaments destinés au marché national.

¹⁵⁶ Source ANSM à fin décembre 2021. On estime qu'il y a environ 6000 MITM.

¹⁵⁷ Cf. CSIS 2021 et Stratégie Innovation santé 2030.

¹⁵⁸ Les appels d'offre des établissements allemands garantiraient ainsi une visibilité plus importante aux industriels. De la même façon, des initiatives de groupements d'achat hospitaliers aux États-Unis visent à contractualiser avec les industriels fabricants d'ATB afin de leur donner une garantie de volume et de durée propice à leur maintien dans ce secteur. Le rapport PARS montre qu'en France, les produits en pénurie ont souvent des contrats d'achat avec des durées inférieures aux autres produits.

L'action en faveur de la préservation d'un arsenal thérapeutique large est aussi européenne (un axe de EU JAMRAI) **et internationale**, avec des actions dédiées de l'OMS et une attention soutenue du G7. On peut noter un soutien aux initiatives françaises grâce au programme d'appui à la réforme structurelle (PARS¹⁵⁹) de l'UE co-financé par OMS. Ce projet intersectoriel *One Health* d'une durée de 3 ans¹⁶⁰ vise à proposer des solutions concrètes pour lutter contre l'indisponibilité de certains antibiotiques en France, en médecine humaine et vétérinaire, et à éviter les pollutions environnementales lors d'éventuelles relocalisations. Ses premières propositions s'adressent aussi bien au niveau national qu'à l'échelon européen, avec notamment la préconisation d'un rôle renforcé de l'EMA et d'un réseau entre Etats membres. A partir de 2022 s'ouvrent de nouvelles opportunités dans le cadre de la révision du règlement sur le médicament humain, qui pourrait comporter des dispositions favorables à la maîtrise de l'antibiorésistance.

Le nouveau règlement vétérinaire¹⁶¹ européen vient déjà conforter les mesures nationales favorisant les molécules anciennes afin de préserver les nouveaux antibiotiques critiques. Le secteur des médicaments vétérinaires est confronté à la variété d'espèces animales et de pathologies, qui conduit à une fragmentation du marché. Pour améliorer la rentabilité des médicaments autorisés, la durée de validité d'une AMM passe de 5 ans renouvelables sans limitation de durée, à directement une durée illimitée¹⁶².

D'autre part, les modifications d'AMM d'un médicament l'étendant à d'autres espèces animales bénéficient de conditions préférentielles : extension du délai de base de la protection de la documentation technique qui protège le titulaire de l'AMM du médicament de référence par rapport au demandeur génériqueur¹⁶³.

Enfin, les modifications d'AMM d'un médicament liées à des évolutions de forme pharmaceutique, dosage ou voie d'administration aboutissant à la réduction de l'ABR bénéficient d'un délai de protection des informations techniques¹⁶⁴. Les parties prenantes soulignent à cet égard l'importance d'une nouvelle formulation/utilisation des vieux antibiotiques, étant donné les difficultés de développement de nouvelles molécules et leur utilisation probablement limitée à la santé humaine. La révision des posologies tenant compte des connaissances pharmacodynamiques récentes en cours au niveau européen prend en considération l'intensité et la pression de sélection. On bute cependant sur des enjeux de protection des données et sur la question du financement (public ?) du travail de révision des posologies de molécules tombées dans le domaine public.

Cet axe majeur de la feuille de route requiert de fait une poursuite de la mobilisation, volontariste et articulée des acteurs nationaux et internationaux pour enrayer la tendance à l'accélération des pénuries d'antibiotiques depuis 2018¹⁶⁵. Les résultats ne pourront découler que d'une action, à tous les niveaux, inscrite dans la durée, et intégrant une réflexion sur le partage des coûts du maintien/repositionnement des anciens ATB. Des travaux prospectifs se poursuivent autour de l'idée de chiffre d'affaires garanti, ou d'une réplique des mesures favorables du règlement pour les médicaments orphelins (AMM centralisées, accompagnement pour constituer le dossier AMM ...) qui peuvent concerner tant le repositionnement d'anciens ATB que le développement de nouveaux. À l'aune du règlement vétérinaire, la révision du règlement pharmaceutique constitue un

¹⁵⁹ Aujourd'hui TSE

¹⁶⁰ A compter de fin 2020.

¹⁶¹ Règlement (UE) 2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE

¹⁶² Article 5 du Règlement

¹⁶³ Articles 39 et 40 du Règlement(UE) 2019/6

¹⁶⁴ Article 40 du Règlement(UE) 2019/6

¹⁶⁵ Données ANSM citées dans le rapport 1^{ère} phase du projet PARS. 46 pénuries d'ATB en 2015-117 en 2019-153 en 2020. Environ 10 % des pénuries globales.

cadre européen approprié pour de telles mesures. Les propositions de la 1^{ère} phase du projet PARS remises début 2022 ouvrent différentes pistes pour approfondir significativement l'action engagée (sur les achats hospitaliers, sur la coordination des actions nationales, sur la coopération européenne...).

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 4/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 24	1	2	1	4	Oui	Oui
Motifs principaux	Préservation de l'arsenal thérapeutique	Un cadre (accords LEEM-CEPS, CSF, feuille de route de lutte contre les pénuries avec une action dédiée ATB qui s'appuie sur le programme PARS, décret Stocks, règlement sur le médicament vétérinaire) existe en santé humaine et animale. L'ANSM a établi une liste d'ATB critiques en 2015 qui a été récemment actualisée par la SPILF. Soutien européen et OMS.	Mobilisation ANSM et ANMV pour éviter les arrêts de commercialisation. Action CEPS plus ponctuelle. Leviers potentiellement plus actifs à mobiliser pour enrayer accélération des pénuries, manque d'aiguillon faute de CTA et demeure le problème de la fragilité du modèle économique. Modèle étranger de production publique de médicaments à examiner ?		Santé humaine et santé animale	

Action 25 : Faire bénéficier les produits et technologies innovants de maîtrise de l'antibiorésistance d'un ensemble de mécanismes incitatifs réglementaires et économiques

(NB l'articulation avec la mesure 11 du CSF)

Bilan synthétique de l'action 25 : l'action 25 porte sur le deuxième volet de la préservation d'un arsenal thérapeutique suffisant, **l'accompagnement de l'innovation en matière de produits et technologies de maîtrise de l'antibiorésistance, en aval du soutien à la recherche** de nouveaux antibiotiques, d'alternatives thérapeutiques ou dispositifs médicaux susceptibles d'améliorer le diagnostic ou l'usage des antibiotiques. L'innovation thérapeutique et diagnostique est une ambition forte du programme prioritaire de recherche comme des actions de la mesure 8 visant à favoriser le transfert entre monde académique et industrie. Il s'agit en particulier de couvrir des besoins non satisfaits, de traiter les infections avec des alternatives aux antibiotiques, et de prévenir l'émergence de la résistance. C'est à ce niveau que se situent les principaux leviers dits « *Push* » en matière de recherche et développement. (cf. Bilan des mesures 7 et 8).

Par-delà les défis scientifiques, la difficulté essentielle réside dans la nécessité de stimuler l'intérêt à agir des industries de santé confrontées à un marché restreint et à des prix jugés insuffisamment rémunérateurs et de garantir la viabilité des *start up* qui constituent le segment dynamique de la recherche et développement en matière de lutte contre l'antibiorésistance. Par des incitatifs qualifiés de « *Pull* » et à des processus réglementaires fluides, il s'agit de faire passer les projets de recherche prometteurs vers le développement et la production grâce à des perspectives de rémunération suffisantes.

La feuille de route cherchait donc à faciliter la mise sur le marché ou la prise en charge de ces produits et technologies innovants de maîtrise de l'antibiorésistance en déployant des incitatifs réglementaires et en accélérant ou adaptant les processus d'évaluation. Elle visait également à garantir des conditions de marché attractives pour les industriels, grâce à des dispositifs favorables de fixation de prix ou de niveau de prise en charge, mais aussi plus globalement et prioritairement grâce à la recherche d'un modèle économique attractif, seul à même de changer significativement la donne économique, et impliquant vraisemblablement la puissance publique.

L'action 25 était essentiellement centrée sur les enjeux humains. Concernant le développement de nouveaux antibiotiques, le sujet vaut, de fait, particulièrement en santé humaine, dans la mesure où il paraît acquis que l'innovation lui bénéficiera en priorité.

Pour la santé animale sont particulièrement attendus des développements en matière d'alternatives thérapeutiques ou d'instruments d'aide au diagnostic. Afin d'encourager l'innovation dans le domaine de la phytothérapie et de l'aromathérapie en médecine vétérinaire, les dossiers d'AMM sont allégés et la redevance est minorée¹⁶⁶. En 2020 l'Anses a constitué un groupe de travail pour déterminer « l'état des connaissances sur les huiles essentielles et les plantes d'intérêt pour la phytothérapie et l'aromathérapie des animaux producteurs de denrées alimentaires en vue d'établir les premiers profils de risque pour la santé humaine ». Ce travail sera une première étape avant une évaluation complète des risques des huiles essentielles et des plantes identifiées, et participera à soutenir l'innovation dans ce domaine. A la demande de la France, l'Union européenne est encouragée à soutenir l'innovation pour lutter contre l'ABR : la Commission doit présenter, au plus tard le 29 janvier 2027, un rapport sur les médicaments traditionnels à base de plantes utilisés dans le traitement d'animaux. S'il y a lieu, elle doit élaborer une proposition législative visant à simplifier l'accès de ces produits au marché de l'Union (système simplifié d'enregistrement)¹⁶⁷.

¹⁶⁶ Décret 2013-472, article R.5141-20 CSP, décret 2015-1172

¹⁶⁷ Article 57 du Règlement(UE) 2019/6

En santé humaine, l'action 25 a suscité diverses interventions, tant dans le secteur public que privé, au niveau national comme européen. **Les obstacles structurels à l'innovation ne sont cependant pas levés, compte tenu à la fois de la dimension internationale des défis, mais aussi faute de pilotage stratégique et opérationnel articulant suffisamment acteurs réglementaires sanitaires et acteurs économiques.**

Au niveau national

Les actions mises en œuvre ont à la fois cherché à faciliter la mise sur le marché et la prise en charge et à repenser plus structurellement le cadre économique. En lien avec la feuille de route, des travaux soutenus se sont tenus dans le cadre du CSF visant au renouveau du modèle économique, à la mise en place d'un « projet industriel structurant » de soutien à l'innovation, à une adaptation des process réglementaires ...

L'accompagnement des industriels en santé humaine ou animale dont le produit serait jugé comme particulièrement important pour maîtriser l'antibiorésistance (médicament ou DM/DIV) subordonnait initialement la mobilisation d'un ensemble de mécanismes d'aides¹⁶⁸ à l'intervention du CTA priorisant les produits bénéficiaires. En l'absence de création de ce comité, plusieurs incitatifs économiques ou procédures simplifiées ou accélérées se sont néanmoins mis en place, mais de façon moins systématique ou coordonnée.

La garantie de prix européen (art 9 de l'accord LEEM-CEPS 2016-2020, art 11 du nouvel accord), mécanisme reconnu comme généralement incitatif, a été étendu de façon dérogatoire¹⁶⁹ aux antibiotiques ayant reçu un ASMR IV, à condition qu'ils soient à base d'une nouvelle substance active. Selon un bilan de mars 2021¹⁷⁰, les antibiotiques ont par ailleurs réellement bénéficié des procédures accélérées envisagées, avec tout à la fois moins de séances et moins de temps de négociation pour la fixation de leur prix. Ces médicaments ont également pu avoir accès parfois à la liste en sus T2A¹⁷¹ lorsqu'ils représentaient une réelle innovation¹⁷². Un décret de décembre 2021 ouvre son bénéfice aux produits un peu moins innovants bénéficiant d'une ASMR IV.

L'accès des antibiotiques à des niveaux satisfaisants d'ASMR supposait cependant que soient levées les difficultés d'évaluation de la pertinence médico-économique des nouveaux produits ; l'appréciation de celle-ci ne peut être réduite à une logique habituelle de non-infériorité clinique à des comparateurs présents sur le marché, compte tenu de l'importance clé du renouvellement de l'arsenal face aux résistances. Fortement sollicitée par les industriels, la commission de la transparence de la HAS devait faire évoluer début 2022 sa doctrine d'évaluation médico-économique des ATB, en élargissant les critères du SMR et de l'ASMR pour mieux tenir compte des enjeux organisationnels et de santé publique de l'antibiorésistance. Elle a, dès 2021, mis en œuvre des critères moins restrictifs qui ont permis d'accorder à des antibiotiques de meilleures évaluations d'ASMR.

¹⁶⁸ Accompagnement des procédures d'AMM, procédure d'évaluation accélérée auprès de la commission de transparence (CT) ou de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS). Accès prioritaire à l'Autorisation Temporaire d'Utilisation...

¹⁶⁹ Elle est normalement réservée aux ASMR 1 à 3.

¹⁷⁰ Présentation de la DSS à la séance de mars 2021 du GT 11 du CSF.

¹⁷¹ La liste en sus permet la prise en charge par l'assurance maladie de spécialités pharmaceutiques, en sus des tarifs d'hospitalisation, pour leurs indications thérapeutiques innovantes. Ce dispositif vise à favoriser l'accès aux traitements innovants et coûteux. Il induit cependant une contrainte sur le prix, ce qui peut conduire des industriels à préférer la voie classique de l'achat hospitalier, non encadrée par le CEPS.

¹⁷² Ex. Vaborem, Zavicefta et Difliclir, en 2020.

Mais la réponse véritable au défi de l'antibiorésistance appelle des leviers plus globaux que la seule action sur les prix dans un domaine où sont également fortement régulés les volumes des consommations. C'est particulièrement crucial pour les *start-up* dont la survie est liée au renouvellement des perspectives économiques¹⁷³. C'est pourquoi les attentes essentielles résident dans la proposition d'un nouveau modèle économique et dans la mobilisation conjointe des acteurs publics et privés pour instaurer rapidement un cadre français, ou plus vraisemblablement européen, inspiré des initiatives étrangères.

En dépit de travaux dédiés confiés à la Toulouse *School of Economy* qui poursuit ses investigations nourries par les expérimentations intéressantes du Royaume-Uni, de la Suède ou des États-Unis..., l'ensemble des acteurs peine cependant à dégager un modèle économique propre à stimuler la recherche-développement et la production dans le domaine des antibiotiques (cf. annexe 3). La difficulté vaut également pour le secteur du diagnostic. Les acteurs industriels déplorent de surcroît une prise en compte insuffisante de la problématique spécifique de l'antibiorésistance dans les différents outils de soutien économique de la part des acteurs institutionnels de la sphère économique au niveau national comme européen. L'absence d'intégration à ce stade de l'enjeu de l'antibiorésistance dans la stratégie d'accélération MIE-MN constitue à cet égard un signal perçu négativement.

Au niveau européen et international

En établissant un état international approfondi des développements pré-cliniques et cliniques en cours, qui soulignait l'insuffisance des efforts internationaux au regard des enjeux, et en publiant une liste de 13 pathogènes devant faire l'objet d'une recherche et développement particulièrement soutenus, l'OMS a apporté un cadre international de mobilisation des acteurs qui a, selon elle, effectivement guidé l'action des acteurs publics et privés. Elle a, avec d'autres acteurs internationaux, lancé plusieurs initiatives¹⁷⁴ en faveur de la recherche dans le champ.

Le programme européen EU JAMRAI a fait de la recherche d'un modèle incitatif au développement de nouveaux antibiotiques ou de thérapeutiques alternatives un axe important de travail. A l'issue d'une enquête dans 10 pays européens, qui privilégiaient pour la plupart une réponse commune, le programme EU JAMRAI a formulé la proposition d'un modèle ajusté du mécanisme suédois de revenu garanti¹⁷⁵.

En lien avec ces travaux, et en perspective de la prochaine révision du règlement européen sur le médicament humain, la France cherche à préciser sa vision des mécanismes économiques et juridiques d'incitation à l'innovation. La mission ministérielle de prévention de l'infection et de l'ABR est particulièrement attentive à permettre aux pouvoirs publics de prioriser la recherche comme le soutien à l'innovation en fonction de priorités de santé publique. La position française pour la nouvelle stratégie pharmaceutique envisage à cet égard la désignation d'un « pipeline coordinator » européen et la création d'une commission européenne dédiée à l'ABR (CTA européen) pour soutenir l'innovation avec des Target Product Profiles (mise en place d'incitatifs spécifiques pour encourager le développement d'ATB sur des cibles priorisées par les Etats membres).

Elle formule également une proposition de mise en place d'un fond géré par la Banque européenne d'investissement (BEI) alimenté par une taxe sur les demandes d'AMM pour des médicaments autres que des antibiotiques (à l'exception des maladies orphelines et des demandes

¹⁷³ Cf. la faillite de Achaogen qui a fortement marquée les esprits : malgré un produit prometteur arrivé sur le marché, l'entreprise n'a pas bénéficié de revenus lui permettant de se maintenir.

¹⁷⁴ GARDP, Secure...

¹⁷⁵ Source : présentation de mars 2021 de EU JAMRAI par Y Lacotte et MC Ploy au GT 11 du CSF.

soumises par des petites entreprises). Ce fond permettrait de créer un pull incentive de 20 M€ par molécule. Possibilité serait ouverte pour les Etats Membres de l'Union Européenne d'abonder ce fond ce qui leur garantirait alors accès aux médicaments à un tarif préférentiel. Les industriels sont cependant réservés sur un mode de financement industriel obligatoire.

La relance d'une seconde action conjointe européenne comme la présidence française de l'Union constituent des occasions importantes pour faire progresser cet axe clé de la feuille de route aujourd'hui en suspens.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 25	1	1	1	3	Non	Non
Motifs principaux	Élargissement de l'arsenal thérapeutique	Leviers dans le cadre de l'accord LEEM-CEPS, évolution progressive de la doctrine HAS, actions d'accompagnement de l'innovation mais encore insuffisant. Pas de modèle économique français ou européen rénové à ce stade. CTA non créé.	Mobilisation de certains leviers (accord-cadre, liste en sus) Action dispersée des acteurs, enjeux d'articulation acteurs du champ de la santé et de l'industrie. Déficit de pilotage.		Des actions sont cependant conduites pour encourager les alternatives thérapeutiques en santé animale.	

Action 26 : Améliorer l'utilisation des outils de diagnostic in vitro (DIV) de maîtrise de l'antibiorésistance, grâce à une meilleure prise en charge de ces technologies

(NB l'articulation avec la mesure 11 du CSF)

Bilan synthétique de l'action 26 : cette action visait à l'accélération et à l'éventuelle adaptation de l'évaluation et de la prise en charge des DM-DIV pouvant être associés à des actes par les différentes autorités impliquées (HAS-Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, DGOS, CNAM) en mobilisant des outils de prise en charge adaptés (ex. référentiels des actes innovants hors nomenclature CNAM ou forfait innovation...) mais en facilitant également l'accès aux prises en charge ordinaires. L'action 26 cherchait également à promouvoir l'utilisation de TROD en prévoyant pour les médecins un nouvel indicateur de la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) grâce à l'ordonnance dédiée (action 9).

Cette action a été moins investie quoiqu'également travaillée dans la cadre du CSF. Les travaux ont été décalés dans le temps et le chantier DIV n'a véritablement démarré qu'en 2021, en partie du fait de la charge liée à la crise CoViD de l'équipe dédiée de la HAS, mais aussi, vraisemblablement, d'un délai à mesurer l'importance de la problématique ABR. En 2021, industriels et HAS ont cherché à affiner les processus de prise en charge et à permettre aux industriels de mieux nourrir leurs argumentaires cliniques en comprenant mieux les attentes de la Haute autorité. Comme pour les médicaments, il s'agissait aussi d'intégrer dans l'évaluation de l'amélioration du service attendu (ASA) d'autres éléments d'appréciation de la valeur ajoutée de certains DIV aidant au bon usage des antibiotiques ; la réflexion transversale en cours au sein de la HAS sur la valeur ajoutée organisationnelle des produits soumis à son examen devrait faciliter le dialogue. Avait également été soulevée la question des modalités d'autorisation/évaluation conjointes de médicaments et de leur test compagnon. La procédure instaurée en 2018 pour un dépôt conjoint des dossiers du médicament et du test associé, mal connue, n'avait jamais été mise en œuvre. Mieux mise en avant, elle est en cours de mise en œuvre pour la 1^{ère} fois en 2022.

L'action 26 achoppe par ailleurs, en aval de l'évaluation de l'ASA par la HAS, sur les modalités d'inscription au remboursement. Pour les actes innovants, une intégration transitoire au RIHN devait précéder l'inscription à la NABM en attente de l'ensemble des éléments de preuve souhaités par la HAS. Mais l'engorgement du RIHN, l'insuffisance des budgets dédiés au financement de ces actes hors nomenclature qui en découle et la lenteur des processus d'actualisation de la NABM ont pesé sur une fluidification des process de prise en charge des DIV innovants susceptibles d'aider à la maîtrise de l'ABR. L'ouverture du chantier de rénovation du RIHN en 2022 ouvre à cet égard des perspectives, mais à moyen terme seulement.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 2/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 26	1	1	0	2	Non	Non
Motifs principaux	Élargissement de l'arsenal et aide au BUA	Travaux en cours (doctrine d'évaluation de la HAS, remise à plat du RIHN et de la nomenclature)	Action peu priorisée et insuffisante adaptation des processus d'évaluation et de prise en charge.			

➤ **Commentaires synthétiques de la mission sur la mise en œuvre de la mesure 9 et les perspectives en vue de la nouvelle stratégie décennale**

En dépit de l'abandon de la création du comité technique de l'antibiorésistance qui avait vocation à orienter et aiguillonner les travaux des différentes instances intervenant dans l'autorisation ou la prise en charge des produits de maîtrise de l'antibiorésistance, de nombreuses actions ont été entreprises au niveau national, en santé humaine comme en santé animale, et avec l'appui des acteurs européens et internationaux, pour tout à la fois maintenir un arsenal thérapeutique existant et inciter au développement de nouveaux antibiotiques, thérapeutiques innovantes ou de technologies contribuant à la maîtrise de l'antibiorésistance. **Mais l'objectif de renforcement du pilotage stratégique et coordonné de l'arsenal de maîtrise de l'antibiorésistance n'est pas atteint, ce qui pèse sur la cohérence et l'efficacité de la dynamique souhaitée et conduit à une avancée factuelle assez ténue, en particulier en matière d'innovation.**

Concernant la préservation et le repositionnement des vieux antibiotiques, il importe de ne pas relâcher la vigilance et de mesurer l'impact des actions entreprises. La politique de préservation de la souveraineté sanitaire nationale et européenne induite par la crise CoViD doit englober le sujet des antibiotiques. Le pré-rapport du projet PARS apporte des pistes intéressantes à cette fin. Les enseignements des expériences étrangères (production publique du projet américain CIVICA, procédures d'achats hospitalières plus favorables au maintien sur le marché) méritent d'être mieux intégrés. Il importe également d'avoir une attention particulière aux enjeux spécifiques du médicament vétérinaire dans un contexte où les innovations iront plus vraisemblablement au secteur humain.

En matière d'**innovation**, si des efforts d'accélération des procédures ou des mesures tarifaires dérogatoires ont été prises, une démarche plus ambitieuse et plus systématique et coordonnée paraît nécessaire pour être à la hauteur du défi économique de restauration de l'attractivité économique d'un secteur délaissé ; l'ensemble des acteurs nationaux et internationaux peinent encore à imaginer le modèle économique susceptible d'inciter fortement les industriels ou les investisseurs à investir ce champ de l'innovation en matière de lutte contre l'antibiorésistance. Des expériences étrangères intéressantes guident cependant les réflexions.

Ce doit être un axe majeur des réflexions à venir dans le cadre d'une stratégie décennale, dans un cadre nécessairement international, en lien avec la révision du règlement pharmaceutique européen. La dynamique interministérielle Santé-industrie portée par Innovation Santé 2030 et les stratégies d'accélération doit englober cette préoccupation majeure de santé publique qui ne peut trouver de réponse autre que de haut niveau, compte tenu de la complexité des enjeux économiques et internationaux.

Une attention soutenue doit aussi être portée aux innovations dans la prévention ou le diagnostic qui mobiliseront peut-être plus aisément les industriels et sont conformes à la logique globale de la feuille de route, d'équilibre entre la prévention, le contrôle de l'infection et le bon usage des antibiotiques d'une part, la recherche et l'innovation thérapeutique d'autre part. A cet égard, l'action 26 relative à la prise en charge des technologies innovantes paraît moins avancée ; ces enjeux devront susciter une mobilisation accrue à l'avenir et une réflexion approfondie sur les processus d'autorisation comme de prise en charge articulant DIV et médicaments.

Mesure 10 : Améliorer la lisibilité de la politique nationale de surveillance de l'antibiorésistance et de la consommation d'antibiotiques

➤ Enjeux et objectifs 2016 :

- Assurer l'accessibilité, la lisibilité et la valeur pédagogique des données de surveillance (résistances et consommation d'antibiotiques) pour la population - professionnels et grand public- en allant au-delà des données techniques et segmentaires aujourd'hui disponibles.
- Mettre en lumière la dimension « Une seule santé » de l'antibiorésistance en produisant des documents de synthèse proposant une surveillance du phénomène croisée en santé humaine et animale, et bientôt environnementale, et en s'appuyant si possible sur des indicateurs communs.
- Générer en santé humaine et animale des indicateurs de proximité et une représentation territorialisée pour guider l'action régionale et sensibiliser la population et les professionnels à l'échelle locale.
- Renforcer l'organisation de la surveillance en santé humaine pour une plus grande synergie des nombreux acteurs et pour une meilleure lisibilité et efficience.

➤ Deux actions

Action 27 : Communiquer annuellement sur les données de consommation et de résistance auprès du public et des professionnels selon une approche *One Health* (« Une seule santé ») , en privilégiant les indicateurs communs (données de santé humaine et animale)

Bilan synthétique de l'action 27 : conformément aux objectifs de l'action 27, une synthèse annuelle des données de consommation des antibiotiques et de surveillance des résistances est produite chaque année sous coordination de Santé Publique France lors de la semaine de lutte contre l'antibiorésistance. Depuis plusieurs années, la richesse de cette communication s'est accentuée grâce à la mobilisation d'acteurs toujours plus nombreux¹⁷⁶, dont la CNAM, dont l'implication était souhaitée pour un enrichissement et un affinement par molécules prescrites des données de consommation. Cela permet une dimension « *Une seule santé* » accrue, avec, d'une part, des informations sur les trois secteurs (introduction de l'environnement en 2018) et, d'autre part, un effort de production d'indicateurs communs¹⁷⁷ permettant une vision agrégée et une plus grande pédagogie, confortée par des infographies.

L'amplification d'une communication « *Une seule santé* » suppose cependant :

- Le développement d'une surveillance propre au secteur environnemental (*cf.* mesure 11). La dernière publication collective de novembre 2021¹⁷⁸ s'appuie, de fait, essentiellement sur le rapport d'expertise de 2020 de l'Anses et non sur la production de données en routine.

¹⁷⁶ En 2021, SpF, Ansm, Anses (ANMV), CNAM, HAS.

¹⁷⁷ La feuille de route priorisait la production de données sur les entérobactéries (notamment *Escherichia Coli* car ces bactéries multi-résistantes sont d'intérêt tant pour le secteur humain qu'animal que pour l'environnement), et des SARM dans une moindre mesure et pour les mêmes raisons. Cette capacité d'*Escherichia Coli* à produire des indicateurs signifiants et intersectoriels est l'un des enjeux du projet Tricycle porté par l'OMS.

¹⁷⁸ Antibiotiques et résistance bactérienne : Pistes d'action pour ancrer les progrès de 2020.

- Un enrichissement des indicateurs communs ou transversaux, plus aisément lisibles par le grand public, et dans un cadre, de préférence, européen ou international, pour permettre les comparaisons et les consolidations internationales (cf. mesure 11 également).
- Il importe, en outre, qu'au-delà d'une communication annuelle, il soit possible d'accéder en routine à des informations décloisonnées « *Une seule santé* », ce qui est aujourd'hui difficile compte tenu de l'éclatement des sites émetteurs en l'absence de portail commun (cf. mesure 2). Le dossier thématique de 2021 du site internet de SpF met bien en lumière la dimension « *Une seule santé* » du sujet, mais les données produites sont essentiellement humaines, sans renvoi ni lien vers des données animales (Anses) ou environnementales.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 4/5**

Évaluation	Scores par critères			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 27	1	1	2	4	Oui	Oui
Motifs principaux	Impact sur la connaissance de l'antibiorésistance et potentiellement sur les pratiques.	Rassemblement d'un nombre croissant d'acteurs mais absence de production de données de surveillance environnementales en routine.	Publication 2021 offrant une vision <i>One Health</i> avec des éléments de surveillance croisée entre les 3 secteurs			

Action 28 : Rendre plus lisible et opérationnelle la cartographie de la surveillance de la résistance et de la consommation d'antibiotiques en santé humaine et s'appuyer sur les réseaux de vigilance et d'appui pour générer des indicateurs de proximité sur les données de consommation et de résistance pour les professionnels en santé humaine.

Bilan synthétique de l'action 28 : la multiplicité des acteurs, de leurs missions et champs de compétence et de leur rayonnement territorial, pesait sur la lisibilité de l'organisation et la coordination de la surveillance en **santé humaine**. L'objectif de l'action 28 était d'améliorer l'exhaustivité, la réactivité et la qualité du recueil de données dans les 3 secteurs de la santé humaine (ville, médico-social, hôpital), en confiant aux différents acteurs des fonctions parfaitement définies évitant les doublons et permettant d'optimiser les financements. Il s'agissait enfin de restituer les données générées (données de résistances couplées aux données de consommation) aux différents acteurs, sous forme d'indicateurs utiles à leurs pratiques: professionnels de santé au niveau local, autorités sanitaires régionales et nationales.

La feuille de route a bien permis une structuration renforcée, avec le pilotage par Santé publique France de la surveillance épidémiologique et de la prévention de la résistance aux antibiotiques en France¹⁷⁹, en s'appuyant sur le réseau RéPias, créé en 2018, fédérant 5 Missions nationales de surveillance et de prévention des infections associées aux soins (MNIAS) et de la résistance aux antibiotiques. La collaboration avec l'ANSM et la CNAM au sein d'un comité de pilotage national a en outre facilité une articulation renforcée entre données de consommation d'antibiotiques et de résistance.

Concernant l'ABR, les missions nationales appuient les CPias régionaux dans le champ des établissements de santé (SPARES), de la ville et des EHPAD (PRIMO) mais également en matière de communication et pédagogie (MATIS)¹⁸⁰. Le nouveau réseau des CRAtb doit enrichir la connaissance de données sur la pertinence des antibiothérapies. Les missions nationales SPARES et PRIMO devraient intégrer ces nouvelles dimensions dans le cadre d'un nouveau cahier des charges défini en 2022.

Grâce aux données collectées dans ces réseaux, aux enquêtes annuelles de prévalence dans un cadre européen et aux informations apportées par le SNDS, qui nourrit une connaissance de plus en plus fine et approfondie des consommations, **un effort important a également été consenti pour produire et mettre à disposition des informations territorialisées**¹⁸¹ ; elles doivent permettre une meilleure appropriation et un pilotage plus fin sur les territoires, via notamment l'outil GEODES de SpF (mais aussi les outils mis à disposition par les missions nationales...). L'instruction du 15 mai 2020 structurant la lutte régionale contre l'antibiorésistance a mis l'accent sur l'utilisation de ces données par les acteurs en région.

Quelques points de vigilance ou progrès demeurent nécessaires pour tirer le meilleur parti d'une surveillance mieux structurée : garantir comme l'annonçait la feuille de route un financement adéquat et stable aux nouvelles structures est une condition socle. Il importe à cet égard de donner aux MNIAS les moyens propres à outiller leur surveillance, et de **veiller au caractère pérenne des financements** des CPias et CRAtb qui les alimentent, au moment où les crédits qui les soutiennent sont globalement intégrés au fonds d'intervention régional (FIR) qui présente moins de garantie de stabilité que les financements hospitaliers antérieurs des CPias.

Pour contribuer à l'utilisation des données au plus près des territoires, il convient par ailleurs de poursuivre l'effort de production de données moins techniques et plus pédagogiques pour accroître la capacité d'acculturation et de mobilisation des acteurs, professionnels de santé et patients (*cf.* mesure 11).

Il semble également nécessaire de **veiller plus systématiquement à la restitution des données recueillies vers les professionnels** eux-mêmes, à l'hôpital et a fortiori en ville ou en EHPAD. Une amélioration de la couverture territoriale de la surveillance adossée aux laboratoires de biologie comme une automatisation des remontées de leurs données permettraient également d'affiner la

¹⁷⁹ Un programme Infections associées aux soins et Résistance aux antibiotiques interne à SpF définit les objectifs stratégiques et opérationnels de l'action conjointe de SpF et des missions nationales. Le signalement des IAS, les grandes enquêtes nationales et la surveillance de la consommation d'antibiotiques en ville sont mis en œuvre directement par Santé publique France.

¹⁸⁰ Deux autres missions plus pointues sont confiées à des CPias : la surveillance et prévention des infections en chirurgie et médecine interventionnelle, la surveillance et prévention des infections sur dispositifs invasifs.

¹⁸¹ Mise à disposition en novembre 2021 de données de consommation d'antibiotiques en ville et de résistance dans le portail Geodes + résultats régionaux des surveillances portées par les missions nationales

connaissance territoriale des résistances, en sus des données déjà riches sur les consommations d'antibiotiques¹⁸².

Dans le champ de la **santé animale** qui ne relevait pas a priori de l'action 28, on peut noter pour information que la surveillance bénéficiait déjà d'une organisation structurée couplant données de consommation et de résistance sous le pilotage de l'Anses, en lien avec l'agence nationale du médicament vétérinaire et le Résapath. Une réflexion doit cependant être poursuivie concernant une plus grande territorialisation des données, aujourd'hui principalement structurées dans une logique de suivi des différentes espèces.

Améliorer la lisibilité de la surveillance dans une logique « Une seule santé » doit désormais être un nouvel objectif, compte tenu à la fois du foisonnement des acteurs et de leur méconnaissance réciproque. Les travaux lancés dans le cadre de la feuille de route (Surv1health visant une cartographie des collaborations intersectorielles et PROMISE, visant à constituer un réseau One Health des acteurs de la surveillance de l'antibiorésistance) constitueront des bases essentielles pour avancer dans cette perspective.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 4/5**

Évaluation	Scores par critères			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 28	1	2	1	4	Non	Non
Motifs principaux	Action majeure pour la connaissance et la mobilisation des acteurs	Structuration des MNIAS et du RéPias, développement d'outils de restitution territorialisée Géodes	Progrès nécessaires : exhaustivité territoriale, restitutions des données à systématiser, automatisation des outils pour faciliter le recueil par les professionnels.		Objectif déjà atteint antérieurement en santé animale. Efforts pour structurer un réseau Environnement en cours (hors action 28) et démarches en cours pour une surveillance One Health articulée .	

➤ **Commentaires synthétiques de la mission sur la mise en œuvre de la mesure 10 et les perspectives en vue de la nouvelle stratégie décennale**

Un effort réel de structuration des acteurs de la surveillance de l'antibiorésistance a été engagé dans le champ de la santé humaine comme précédemment de la santé animale. Des travaux visant à recenser l'ensemble des acteurs, leurs coopérations intersectorielles et à intensifier leur articulation comme leur collaboration ont été lancés, qui devraient contribuer à moyen terme à progresser dans une surveillance et une communication *One health*. La publication annuelle est toutefois d'ores et déjà intersectorielle et régulièrement enrichie en ce sens.

¹⁸² Le projet actuel d'entrepôt de données de biologie issu de l'outil SIDEP développé durant la crise sanitaire constitue une opportunité à cet égard.

Des axes de progrès demeurent concernant :

- l'insuffisance des données environnementales, faute de surveillance systématique, avec à ce stade surtout des travaux de recherche amont. Une possible surveillance en routine de certains ATB dans l'eau pourrait néanmoins découler de l'actualisation de la liste de surveillance de la directive européenne sur l'eau. Il pourrait également être envisagé de développer la surveillance des résidus de STEU dans le prolongement de travaux actuels de recherche¹⁸³ (Cf. développements en mesure 11)

- L'accessibilité de l'information sur l'antibiorésistance : La communication annuelle sur l'antibiorésistance a gagné en dimension « Une seule santé » depuis quelques années. Il reste cependant difficile d'accéder en routine à une vision *consolidée* « Une seule santé » en temps réel, compte tenu de l'éclatement des sites d'information sectoriels et de l'absence de mise en œuvre du projet de portail commun (mesure 2). Les données produites demeurent par ailleurs le plus souvent très techniques, peu parlantes pour le grand public ; des progrès restent nécessaires pour faciliter une communication large et renforcer la pédagogie.

- La consolidation financière et informatique de la surveillance en santé humaine demeure un point de vigilance. Bien que la surveillance soit un objectif second des ambitions du Ségur du numérique au regard des enjeux de coordination clinique, il convient de veiller à ce que ce volet de l'action publique ne soit pas omis dans les nombreux développements en cours dans le cadre de la feuille de route du Numérique en santé.

¹⁸³ Cf projet SIPIBEL avec pour objectifs de réaliser l'étude de la caractérisation, de la traitabilité et des impacts des effluents hospitaliers en station d'épuration urbaine en aval du nouveau Centre Hospitalier Alpes Léman (CHAL). Il a produit une masse considérable de données bancarisées, exploitées et partagées entre 10 équipes de recherche de disciplines différentes.

Mesure 11 : Développer de nouveaux indicateurs et outils de surveillance par une meilleure exploitation des bases de données

➤ Enjeux et objectifs 2016 de la mesure :

- Améliorer l'évaluation de l'impact de l'antibiorésistance sur le système de santé et l'ensemble de la société pour étayer les estimations des conséquences en morbi-mortalité ou médico-économiques aujourd'hui basées sur des modèles perfectibles¹⁸⁴.
- Renforcer la surveillance de l'antibiorésistance et de la consommation d'antibiotiques en développant de nouveaux outils de surveillance et de suivi à partir de l'exploitation des bases de données, actuellement sous-exploitées.
- Pouvoir mieux mesurer l'impact direct et croisé des actions de lutte contre l'ABR dans les trois champs santé humaine, santé animale et environnement.
- Harmoniser et normaliser les indicateurs et permettre les comparaisons européennes et internationales.

Opérationnellement, il s'agit de mieux exploiter les bases de données existantes en surmontant les difficultés méthodologiques et technologiques mais également d'accroître la pertinence des indicateurs pour cerner des réalités plus qualitatives (notamment pertinence de la prescription d'ATB et pas seulement consommation en volume) et de développer des indicateurs intersectoriels et internationaux afin d'évaluer dans une vision « Une seule santé » l'impact global et économique de l'antibiorésistance.

➤ Quatre actions

Action 29 : Normaliser et ouvrir les données de laboratoires (LABM) sur l'antibiorésistance

Bilan synthétique de l'action 29 : lors de la rédaction de la feuille de route, le constat était le suivant : des données issues des LABM encore peu accessibles et insuffisamment normalisées, tant pour les microbiologistes qui souhaitent les exploiter au niveau local que pour les acteurs en charge de la surveillance de l'antibiorésistance au niveau régional ou national. La plupart de ces données faisaient encore l'objet d'une saisie manuelle à des fins de surveillance.

Cette exploitation encore artisanale avait vocation à évoluer grâce à la mise en œuvre de normes d'interopérabilité définies par l'ASIP- aujourd'hui ANS- concernant les systèmes d'information des laboratoires (SIL). Le décret du 26 janvier 2016 relatif à la biologie médicale a rendu obligatoire la production des résultats sous ce format interopérable pour les laboratoires de biologie médicale aux fins notamment d'alimentation des dossiers médicaux personnels (DMP). Il s'agissait de veiller à intégrer l'objectif de surveillance dans le déploiement de ces normes et dispositifs d'interopérabilité en facilitant également l'alimentation des logiciels utilisés par certains microbiologistes (SIR, Infectio, ...) pour la surveillance épidémiologique de la résistance aux antibiotiques.

Cette action qui n'a pas été priorisée est à l'articulation de divers projets du numérique en santé : renforcement de l'interopérabilité des systèmes numériques de santé par l'ANS, constitution d'un entrepôt de données biologiques, amélioration de la coopération clinique entre professionnels de santé qui doit être permise par le dossier médical personnel DMP. Elle doit avant tout contribuer à la

¹⁸⁴ Cf. les fluctuations dans les chiffres énoncés concernant les données de mortalité. Les données de l'étude Cassini (2019) qui faisait référence jusqu'à la toute récente étude de l'OMS présentent des risques de biais notés par les auteurs eux-mêmes.

concertation performante des professionnels autour de la situation d'un patient (ex. ciblage des antibiogrammes) mais aussi faciliter la surveillance nationale, qui bute aujourd'hui sur les modalités peu satisfaisantes de remontées des données.

La normalisation des compte-rendu de biologie et la standardisation des échanges informatiques est un élément socle majeur tant pour la coopération clinique que pour la surveillance : par exemple, la structuration et la normalisation des antibiogrammes bénéficieront clairement aux deux dimensions. Bien que retardé, du fait de l'ampleur des changements attendus de la part des éditeurs de logiciels comme des laboratoires, le chantier a bénéficié de l'élan et des financements du Ségur du numérique et devrait aboutir d'ici fin 2022. La surveillance n'est cependant pas l'un des objectifs directs de ces travaux ; la normalisation des données sera toutefois une facilitation significative pour la collecte organisée par PRIMO en appui sur Medqual, en évitant un transcodage fastidieux.

Demeure cependant la question non tranchée de l'automatisation des remontées qui n'est pas prévue à ce stade. Sans avoir porté sur les données liées à l'antibiorésistance, la crise CoViD a montré l'intérêt majeur de la remontée rapide, automatisée et standardisée de données des laboratoires. Le SIDEp mis en place dans des délais resserrés pour les résultats de tests PCR ou antigéniques peut être source d'enseignements sur les difficultés et atouts de tels SI. Il s'agissait toutefois d'un outil ad hoc bâti dans l'urgence. Les outils de surveillance de l'antibiorésistance doivent s'appuyer sur des dispositifs d'automatisation en routine intégrés aux logiciels professionnels habituels des laboratoires pour faciliter la transmission de données avec un effort minimisé. C'est un axe de coopération à renforcer entre SpF et l'agence du numérique en santé. Le projet d'entrepôt des données de biologie en cours, qui s'appuierait sur les enseignements de SIDEp, pourrait utilement intégrer le suivi de l'antibiorésistance.

Evaluation	Scores par critères			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ?	Si oui, l'est-elle réellement ?
Action 29	1	1	0	2	Non	Non
Motifs principaux	Un levier majeur de connaissance plus exhaustive des résistances	normalisation des données et standardisation des échanges engagées ; projet d'entrepôt de données	La surveillance n'est pas un objectif de court terme			

Action 30 : Développer au niveau national et européen de nouveaux indicateurs (globaux et spécifiques) visant à mesurer l'antibiorésistance et l'exposition aux antibiotiques conjointement chez l'homme, l'animal et dans l'environnement

Bilan synthétique de l'action 30 : la feuille de route visait **une meilleure connaissance** des risques de l'ABR et des effets des politiques de maîtrise **grâce au développement de nouveaux indicateurs**. Il s'agissait tout d'abord de recenser les indicateurs existants pour le suivi de l'antibiorésistance et de l'exposition aux antibiotiques chez l'homme, l'animal et dans l'environnement puis de les compléter de nouveaux indicateurs permettant un suivi conjoint pertinent dans les trois secteurs. Il apparaissait particulièrement important de développer, en lien avec les instances européennes, des indicateurs intersectoriels afin de pouvoir apprécier

globalement l'ABR ou la comparer dans les différents secteurs (homme/animal/environnement) ou entre pays ; mais également de pallier les manques pointés dans la surveillance des filières alimentaires industrielles et dans l'environnement (suivi de l'antibiorésistance et/ou de l'exposition aux antibiotiques au moyen du réseau des sites ateliers).

De nombreux chantiers ont été engagés dans ce cadre, qui pourront s'appuyer sur le socle apporté par le Programme prioritaire de recherche Antibiorésistance. Les 3 projets structurants du PPR (ABRomics, Promise et DOSA dans une moindre mesure) (cf. mesure 7) visent à constituer et faciliter l'exploitation de méta-bases de données par les équipes de recherche ou de surveillance. Ces démarches ambitieuses, qui sont tout juste initiées, pourraient à terme constituer des gisements majeurs pour des croisements de données faisant progresser la connaissance dans une logique intersectorielle.

Un recensement des indicateurs et des coopérations intersectorielles en matière de surveillance est par ailleurs en cours dans le cadre du projet Surv1Health 2021-2022 soutenu dans le cadre d'Ecoantibio et piloté par l'Anses (en lien avec SpF). Conformément aux attendus de la feuille de route, il vise la description/cartographie des réseaux et indicateurs de surveillance existant dans les 3 secteurs et une évaluation « *One health* » du système français. L'objectif est bien d'amplifier à terme la synergie entre ces dispositifs de surveillance et de décloisonner la connaissance et l'usage des données.

Dans le champ de la **santé humaine**, les acteurs européens et nationaux tentent également de disposer d'indicateurs synthétiques donnant une appréciation globale de l'ABR. Comme le souligne le site de Santé Publique France, « *Faire prendre conscience de l'impact en santé publique de la résistance aux antibiotiques est complexe : les systèmes de surveillance ciblent des couples bactéries/antibiotiques spécifiques, et sont même parfois restreints à des types de prélèvements. Difficile de faire comprendre à un public non professionnel ce que représente, par exemple, l'incidence des prélèvements diagnostics positifs à SARM (Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline), l'un des couples bactéries/antibiotiques le plus fréquemment rencontré en milieu hospitalier. Il est donc nécessaire de disposer d'indicateurs complémentaires, permettant d'aborder le sujet d'une manière globale et plus facilement appréhendables par tout le monde* ». C'est pourquoi SpF s'est impliquée dans une étude européenne, coordonnée par le *European Center for disease prevention and control* (ECDC), qui avait pour objectif d'estimer un nombre de cas, un nombre de décès et un nombre de DALY (*Disability adjusted life years*) attribués aux infections à bactéries multirésistantes en Europe.

L'indicateur DALY prend en compte le nombre total d'années perdues à cause d'un décès ou d'une incapacité, ici à la suite d'une infection à bactérie multirésistante. L'Organisation mondiale de la santé l'utilise dans d'autres études sur l'impact global des maladies ce qui permet de comparer le poids des maladies entre elles. C'est un élément important pour prioriser les actions de prévention et à avoir une communication plus intelligible pour le grand public. La publication récente de travaux de l'OMS actualisant et consolidant pour 2019 l'évaluation du coût sanitaire de l'antibiorésistance constitue à cet égard un atout important.

Pour alimenter la nouvelle Stratégie nationale santé humaine 2022-2025 de Prévention des infections et de l'antibiorésistance enfin, un travail méthodologique de revue des indicateurs existant dans les différents secteurs de santé humaine a été lancé par un groupe d'experts sous pilotage de Santé Publique France. Il s'agissait d'avoir des indicateurs plus simples en compréhension que la dose définie journalière (DDJ)¹⁸⁵ pour 1 000 habitants et par jour ; d'être en mesure de qualifier les

¹⁸⁵ DDJ : Défini par l'OMS, l'indicateur doses définies journalières pour 1000 habitants et par Jour (DDJ), ou posologie standard pour un adulte de 70 kg, permet de calculer, à partir du nombre d'unités vendues, et en fonction du nombre d'habitants, la consommation de chaque molécule

écarts par rapport aux prescriptions attendues au regard du BUA ; d'identifier les zones précises de progrès (durées, choix des molécules choisies/ indications...). Mais aussi de définir des cibles, ce qui est apparu plus complexe.

Pour la première fois en 2019, Santé Publique France a publié, en complément de l'indicateur en nombre de DDJ, un nouvel indicateur exprimé en nombre de prescriptions. D'autres travaux visent à développer des indicateurs de pertinence des pratiques pour aller au-delà d'une évaluation quantitative des consommations d'antibiotiques à l'hôpital et en ville : pour l'hôpital, des indicateurs relatifs au ratio de prescriptions d'antibiotiques critiques ou un indicateur qualité IFAQ rapportant la consommation à la journée d'hospitalisation ; des proxy de pertinence médicale des prescriptions de ville sont en cours d'élaboration avec l'appui de la DREES.

Un besoin similaire existe en matière de **santé animale** mais l'absence de système équivalent au SNDS complique l'approche de la pertinence.

Les travaux nationaux d'enrichissement des indicateurs s'articulent avec **des démarches internationales** au niveau de l'OMS (par exemple le projet Tricycle, qui cherche à développer des indicateurs intersectoriels robustes et simples¹⁸⁶) ou de l'Union européenne, notamment JIACRA (*Joint Inter-Agency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis*). Le rapport conjoint (ECDC, EFSA et EMA) de 2017 définissait des indicateurs de suivi de la consommation d'antibiotiques et de résistance pour la santé humaine et la santé animale que les Etats-membres étaient invités à suivre, et à revoir tous les 5 ans.

Un 3^{ème} rapport du JIACRA analyse entre 2016 et 2018 les consommations d'ATB et les résistances à la fois chez l'homme, l'animal et dans les aliments. L'objectif est de rechercher les liens entre l'utilisation d'antibiotiques et l'apparition de résistances chez les bactéries, et de parvenir à une harmonisation de la surveillance chez l'homme et chez l'animal pour pouvoir comparer les données.

Dans le champ animal, la volonté d'un indicateur intégré se traduit par des travaux européens en cours pour harmoniser la surveillance de l'ABR chez les animaux malades. Le projet de réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en médecine vétérinaire (EARS-Vet) a pour objectif de décrire la situation de l'ABR, ses tendances, et de détecter son émergence dans les bactéries pathogènes des animaux. Dans les années à venir, de plus en plus de pays devraient mettre en place des systèmes nationaux de surveillance de l'ABR chez les animaux malades. La France est leader pour ce concept d'une surveillance harmonisée. Le RESAPATH¹⁸⁷ ayant démontré sa robustesse, l'idée est de développer ce système dans les autres Etats membres, en ayant tout d'abord présenté la preuve de concept.

Développer **la surveillance et les indicateurs environnementaux** semble un enjeu majeur des années 2020, après les progrès en santé humaine dans les années 80-90 et les résultats très favorables obtenus en santé animale ces 20 dernières années. Mais il faut préalablement étayer de manière plus opérationnelle le lien entre antibiorésistance et environnement et pouvoir normaliser

¹⁸⁶ En l'occurrence, focalisation des travaux sur ESBL- *Escherichia coli*, bactérie résistante présente dans les trois secteurs, d'où l'appellation de Tricycle.

¹⁸⁷ Le RESAPATH, réseau français d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes en élevage, fonctionne en partenariat entre l'Anses et des laboratoires d'analyse vétérinaire publics ou privés volontaires. Son objectif est de suivre l'ABR des bactéries pathogènes animales, de détecter certaines émergences, et de contribuer au bon usage des ATB dans le monde animal, en collectant des résultats d'antibiogrammes réalisés par 71 (en 2020) laboratoires de diagnostic vétérinaires adhérents au réseau. Ces laboratoires, couvrant 99 départements, transmettent des antibiogrammes réalisés à la demande des vétérinaires prescripteurs, concernant toutes les filières animales : bovins, porcs, volailles, ovins, caprins, équidés, carnivores domestiques, poissons. En 2020 51.736 antibiogrammes ont ainsi été collectés. Le réseau suit les tendances d'évolution de l'ABR chez les bactéries d'importance en santé animale (dont *Escherichia coli*). L'ensemble des données obtenues font l'objet d'une synthèse annuelle publiée sur le site de l'Anses.

les mesures et harmoniser les méthodes (*cf.* les nombreuses préconisations en ce sens du rapport Anses¹⁸⁸). L'analyse des impacts croisés entre biocides et antibiotiques est par ailleurs un sujet qui mérite d'être approfondi.

Différentes initiatives relevant encore le plus souvent de la recherche doivent permettre de conforter progressivement ce pan plus fragile de la surveillance. De nombreux travaux de recherche, fédérés au sein du groupe AMR ENV du projet PROMISE¹⁸⁹, visent à conforter de façon significative la compréhension des transmissions environnementales d'antibiorésistance, de façon à fonder des objectifs de surveillance pertinents. Pour produire des données congruentes avec la santé humaine ou animale, les travaux actuels se focalisent sur des indicateurs communs que sont les mesures d'*Escherichia coli* BLSE et d'intégrons.

Suite au Grenelle de l'Environnement (2007) et au plan national santé environnement 2 (2009-2013), un plan national sur les micropolluants (2010-2013) et un plan spécifique sur les résidus de médicaments (PNRM, 2010-2015) ont été initiés par les ministères chargés de la santé et de l'environnement. Le plan PNRM soutient le développement et la structuration de sites-ateliers sur des bassins expérimentaux favorisant la pluridisciplinarité scientifique et technique. La feuille de route Antibiorésistance misait sur ce réseau de sites ateliers pour la surveillance dans l'environnement de la résistance (bactéries résistantes, gènes de résistance) et de l'imprégnation par les antibiotiques.

Un recueil systématique de présence d'antibiotiques dans l'eau pourrait découler de l'inscription en août 2020¹⁹⁰ de deux ATB dans la liste dite de vigilance¹⁹¹ préparant les évolutions de la liste des substances à analyser dans le cadre de la directive cadre sur l'eau ; ciprofloxacine et sulfaméthoxazole seront ainsi surveillés en 2022. Cette liste n'intègre pas toutes les recommandations de L'Anses antérieures à cette révision. D'autres impacts environnementaux potentiels mériteraient par ailleurs une surveillance plus amont (pisciculture, boues d'épandage, rejets de stations d'épuration¹⁹²...). Pour la 1ère fois en 2021, la publication annuelle sur l'antibiorésistance intègre des données sur la présence d'antibiotiques ou de bactéries résistantes dans les sédiments fluviaux à partir de travaux conduits sur la Seine. Il s'agit cependant de données tirées de recherches citées par le rapport Anses et non de données produites en routine.

¹⁸⁸ Antibiorésistance et environnement. Etat et causes possibles de la contamination des milieux en France. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Nov 2020.

¹⁸⁹ Métaréseau qui a l'ambition d'identifier et de mettre en relation les différents réseaux existants dans le champ environnemental de l'ABR pour favoriser les échanges scientifiques et optimiser les démarches de recherche et de surveillance.

¹⁹⁰ Liste révisée en août 2020.

¹⁹¹ Avant inscription définitive dans la liste des substances à surveiller par tous les Etats.

¹⁹² *Cf.* les travaux SIPIBEL sur les stations en Haute-Savoie.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action: 3/5**

Évaluation	Scores par critères			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 30	1	1	1	3	Oui	Non
Motifs principaux	Un levier important de connaissance et de décroisement dans la compréhension des enjeux One health	Un important travail national sur les indicateurs santé humaine. Travaux JIACRA intersectoriels SH-SA.	Manque d'indicateurs transectoriels et d'indicateurs Environnement.		Besoin de développer indicateurs Environnement	

Action 31 : Étudier le coût de la résistance bactérienne aux antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire, de manière à élaborer des indicateurs économiques pertinents.

Bilan synthétique de l'action 31 : cette action visait à développer le versant médico-économique des études d'impact de l'antibiorésistance. Si cet axe de recherche apparaît complexe, en particulier dans le champ de la santé animale pour lequel l'appel à projets dédié Ecoantibio s'est avéré infructueux, des travaux ont été conduits depuis 2016 qui visent à avoir une meilleure appréciation du coût humain ou du coût économique de l'antibiorésistance.¹⁹³ En 2015, *l'étude Burden-BMR*, menée par l'Institut de Veille Sanitaire (SPF), portait exclusivement sur le coût humain de l'ABR. Il était important de prolonger ce travail mais également de lui ajouter un pendant sur le versant de la santé animale piloté par l'Anses. En lien avec l'action n°19 de renforcement des réseaux de recherche ou d'observation, il est apparu nécessaire de développer des équipes de recherche en économie de la santé (humaine et animale).

En France, l'étude PHIBRA¹⁹⁴ remise en 2021 vise l'évaluation de l'impact national en termes de santé publique des résistances bactériennes aux antibiotiques observées chez l'homme en s'appuyant sur les données du Système national des données de santé (SNDS), de façon à éviter les limites inhérentes à l'extrapolation des données des dispositifs de surveillance. Il s'agit d'analyser et de mesurer les conséquences médico-économiques de la résistance bactérienne, quel qu'en soit le mode d'acquisition, hospitalier ou communautaire, sous l'angle de la morbi-mortalité évitable mais également du coût financier évalué à partir des données médico-administratives de l'Assurance maladie. Grâce à une approche méthodologique originale pour lier pathologies et bactéries résistantes et dépasser les insuffisances de la base de données, cette étude apporte des résultats inédits concernant :

¹⁹³ Etude de l'impact économique des mesures visant à réduire l'usage des antibiotiques en France de 2012 à 2016 en filière porcine. ENVV 2021.

¹⁹⁴ Evaluation de l'impact national en termes de santé publique des résistances bactériennes aux antibiotiques observées chez l'homme, Inserm-Institut Pasteur, responsable scientifique L. Watier. 2021.

- le poids hospitalier de l'ABR¹⁹⁵, avec un coût estimé en 2015 à 288 M€ pour l'assurance maladie,
- l'identification de facteurs de risques
- l'estimation des conséquences de l'ABR pour le parcours de soins complet, après hospitalisation pour infection à BRA, avec un coût humain élevé en termes de suites sanitaires et un total de plus de 650 M€ pour l'assurance maladie¹⁹⁶.

Cette recherche offre également un outil favorable à de nouveaux développements en proposant sur la base de son approche méthodologique un algorithme -ReBa - que Santé publique France et l'assurance maladie espèrent exploiter plus avant à l'avenir.

Au niveau international, l'OCDE a été missionnée par la commission européenne pour évaluer le coût de l'antibiorésistance humaine ainsi que d'apprécier l'efficacité et l'efficience des actions conduites pour la réduire. Elle a produit un premier rapport en 2018¹⁹⁷ : elle y estimait que « l'antibiorésistance aurait un impact considérable sur la santé¹⁹⁸ et sur les budgets des systèmes de santé¹⁹⁹ » si des mesures n'étaient pas prises.

Elle soulignait que des dépenses modérées visant notamment à la prévention et au contrôle des infections ainsi qu'au bon usage des antibiotiques étaient en capacité de réduire significativement cet impact, et que le retour sur investissement de ces actions serait acquis en un an, dégagant ensuite des gains significatifs en vies humaines et en dépenses. L'OCDE poursuit ses travaux.

Il importe de fait d'approfondir et de renforcer l'analyse des coûts et de l'efficience des mesures de lutte et de l'élargir de façon effective aux conséquences de l'antibiorésistance en santé animale.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action : 2/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 31	1	1		2	Oui	Non
Motifs principaux	Importance de mettre en lumière impact ABR	Des travaux en santé humaine	Pas de dispositif prospectif médico-économique en routine ; pas de travaux en SA		Peu de travaux en santé animale	

¹⁹⁵ En étudiant le surcoût des infections à germe résistant par rapport à des infections similaires à germe sensible, avec un coût additionnel par séjour estimé à 1103€. Les infections les plus fréquentes n'étaient pas celles avec un surcoût le plus élevé.

¹⁹⁶ Ces coûts calculés à partir des données de tarification d'actes de soins répertoriés ne prennent pas en compte les coûts de gestion du risque en cas de germes résistant (investigations des clusters, mesures d'isolement, impact organisationnel sur l'activité des services,...).

¹⁹⁷ OECD (2018), Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More, OECD Publishing, Paris.

¹⁹⁸ 2,4 millions de décès estimés pour Europe, Amérique du Nord et Australie selon le modèle de l'OCDE entre 2015 et 2050 en l'absence de modification des tendances actuelles.

¹⁹⁹ Coûts estimés à 10 % des dépenses liées aux maladies transmissibles pour la même période.

Action 32 : Organiser un hackathon dédié à l’exploitation des bases de données de consommation ATB

Cette action a été abandonnée.

➤ **Notation sur l’atteinte des objectifs de l’action : 0/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies	Critère 3 : effectivité de la réalisation		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 32	0	0	0	0	non	-

➤ **Commentaires synthétiques de la mission sur la mise en œuvre de la mesure 10 et les perspectives en vue de la nouvelle stratégie décennale**

Une mesure à la mise en œuvre partielle : un travail actif est bien conduit au niveau national, européen et international pour standardiser des indicateurs de suivi et leur donner une dimension globale ou *One health* comme pour développer des indicateurs de plus en plus qualitatifs (pertinence) et non plus uniquement quantitatifs. Mais l’on peine encore au niveau national comme international à donner une vision globale champ par champ et intersectorielle robuste des enjeux de l’antibiorésistance, comme à permettre des comparaisons pertinentes reposant sur des indicateurs partagés. Les indicateurs environnementaux constituent par ailleurs un point où des progrès majeurs restent nécessaires d’autant que de nombreux préalables font encore défaut.

La mobilisation politique et sociétale comme le succès de la lutte contre l’antibiorésistance dépendent pourtant en grande partie de la capacité à en objectiver l’impact transversal ; c’est indispensable pour communiquer de façon pédagogique sur ses enjeux et modifier les comportements. L’insuffisance de données consolidées sur la réalité du coût sanitaire global de l’antibiorésistance est un frein à la mobilisation qu’il est essentiel de lever. La production récente d’une évaluation mondiale plus systématique de ce coût est un atout. Il convient de poursuivre un effort similaire à l’échelle nationale.

Les travaux sur l’impact économique de l’antibiorésistance avancent lentement. Dans le champ de la santé animale notamment, l’approche retenue vise plus à mesurer le coût des mesures de lutte que le coût global de l’antibiorésistance pour le monde animal. L’analyse de l’efficacité relative des différents leviers d’action en santé humaine engagée par l’OCDE ouvre cependant une perspective intéressante pour définir un juste équilibre entre mesures de prévention ou de bon usage des antibiotiques et investissements en matière d’innovation.

En santé humaine, les travaux de normalisation et d’interopérabilité des résultats des laboratoires restent un impératif pour une optimisation de la surveillance nationale et la pertinence de l’entrepôt national de données biologiques.

Il importe toutefois d’**envisager plus globalement la question des apports potentiels du numérique à la lutte contre l’antibiorésistance** : la valorisation des grands chantiers numériques en santé comme l’articulation des différentes initiatives engagées par l’ANS, la direction du numérique en santé ou le Health data Hub paraissent un axe de progrès pour la nouvelle stratégie interministérielle de lutte contre l’ABR. Des actions renforcées ont d’ailleurs été inscrites à ce titre dans la stratégie nationale santé humaine 2022-2025 de Prévention des infections et de l’antibiorésistance (Action 31 *Améliorer la couverture nationale du recueil de données sur l’antibiorésistance*).

Focalisée sur la surveillance, cette mesure n'englobe cependant pas toutes les potentialités offertes par le numérique qui pourrait mériter un axe dédié et interministériel de la nouvelle stratégie décennale, en intégrant d'autres grands projets dans le champ de l'environnement (*Green data hub*) ou de la recherche (différents projets structurants du PPR autour des bases de données).

Mesure 12 : Renforcer la coordination interministérielle de la maîtrise de l'antibiorésistance

L'enjeu de la mesure est d'une part d'assurer la dimension « *Une Seule Santé* » au sein de la gouvernance de la feuille de route ABR et d'autre part d'améliorer l'efficacité de la coordination interministérielle.

➤ Objectifs 2016-2021 :

- Identifier et décliner des mesures transversales de manière à renforcer les liens, rassembler les actions sous des thèmes communs et mieux les coordonner entre les différents secteurs.
- Faire évoluer la gouvernance de la politique nationale de maîtrise de l'antibiorésistance, dans une optique « *Une Seule Santé* ».

➤ Trois actions

Action 33 : Synthétiser les bilans des différents plans afin de définir des thématiques communes aux différents secteurs, réunies dans un plan d'action interministériel global et coordonné de maîtrise de l'antibiorésistance.

Bilan synthétique de l'action 33 : après l'adoption en mai 2015 du plan d'action global de l'OMS par les États membres, ceux-ci se sont engagés à adopter un plan national *One Health* (« *Une Seule Santé* ») à l'horizon 2017 ; la feuille de route interministérielle pour la maîtrise de l'antibiorésistance, adoptée en novembre 2016, répond à cet objectif. Formellement, le plan a été élaboré à l'issue du rapport Carlet–Le Coz de juin 2015²⁰⁰ ; l'action 33 supposait qu'un plan global soit réalisé, regroupant les actions par thématiques transversales dans l'esprit « *Une Seule Santé* ». Ce plan aurait alors forcément été redondant avec la feuille de route interministérielle et sa déclinaison en plans sectoriels. Le choix a été donc de limiter les documents, listant les actions en :

- une feuille de route interministérielle globale ;
- un plan d'actions sectoriel, décliné à partir de la feuille de route interministérielle, pour chaque secteur (santé humaine, santé animale, santé environnementale) ;
- une déclinaison opérationnelle thématique « *Une Seule Santé* » Recherche, dans le cadre du Programme Prioritaire de Recherche (PPR).

La production de la feuille de route de 2016 correspondait au livrable attendu. Ainsi, à l'image des 5 objectifs stratégiques du plan OMS, des actions concertées transversales ont été élaborées en matière de communication, de formation et d'outils de bon usage des antibiotiques, de recherche, d'innovation et de surveillance. Elle présente néanmoins quelques limites :

- Elle n'a pas de durée. Pour la cheffe de projet, une feuille de route décennale²⁰¹ permettrait de tenir compte du délai d'impact de la baisse de la consommation d'antibiotiques sur l'antibiorésistance, compris entre trois et cinq ans, et apporterait une souplesse bienvenue ;
- Elle ne dispose pas d'objectifs précis quantifiés. Certes, les indicateurs en matière de lutte contre l'antibiorésistance reflètent plus souvent des effets de synergie complexes que l'impact d'actions isolées. Pour autant, c'est le ministre de la Santé qui a fixé un objectif quantifié de réduction de la

²⁰⁰ *Tous ensemble, sauvons les antibiotiques*, groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques, Rapporteurs Dr J Carlet et P Le Coz, 2015.

²⁰¹ A l'instar des plans de lutte contre l'ABR en Australie, aux US et au Royaume-Uni.

consommation d'antibiotiques en santé humaine de 25 % à l'horizon 2024 (base 2018), qui ne figurait pas dans la feuille de route initiale mais dans la Stratégie nationale de Santé 2018-2022 avec le même objectif mais à horizon 2020²⁰² 203. L'absence d'indicateurs environnementaux et de centralisation des données SH et SA, ne permettent pas par ailleurs d'avoir une vision « *Une Seule Santé* » pour la gouvernance de la prochaine FDR ;

- Les 40 actions ne sont pas hiérarchisées (alors que l'impact de certaines d'entre elles est plus élevé que d'autres) car les déterminants de la baisse de la consommation ne sont pas pris en compte. Exemple : la campagne de communication de 2002-2005 a permis de réduire de 24 % en trois ans la consommation d'antibiotiques en santé humaine, mais sans aucune mesure des effets bénéfiques-risques sur la santé humaine et animalière ni d'étude d'impact économique. Par ailleurs, l'absence de mesure de l'impact de ces déterminants rend l'atteinte des objectifs aléatoire ;
- L'évaluation de la feuille de route n'était pas prévue. La cheffe de projet plaide pour une évaluation *in itinere*, ce type d'évaluation effectuée tout au long du déroulement d'une politique aux effets non encore aboutis, portant davantage sur la cohérence et la pertinence que sur l'efficacité stricto sensu des actions ;
- Formellement, la dimension « *Une Seule Santé* » ne concerne que **21 actions sur 40 selon la mission, et parmi celles-ci 13 ont été partiellement ou totalement mises en œuvre dans l'esprit « Une Seule Santé », tandis que 8 pas du tout**. En réalité, la réalisation des actions est encore trop cloisonnée par ministère (travail en silo). A titre d'exemple, les formations ABR sont organisées par ministère pour chaque cursus, sans acculturation des praticiens de la santé humaine et de la santé animale. En matière de recherche, peu de projets en santé humaine ont une dimension environnementale
- Certaines actions obsolètes n'ont pas été formellement abandonnées, ce qui rend la feuille de route très rigide. Une mise à jour triennale par le comité stratégique n'est pas prévue.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action : 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 33	1	1	1	3	oui	partiellement
Motifs principaux	L'existence de la FDR est une condition de réussite.	Toutes les études n'ont pas été menées, mais le rapport Carlet existe.	La FDR existe, mais est partiellement <i>One Health</i> .			

²⁰² L'objectif de la Stratégie nationale de santé 2018-2022²⁰² visant à diminuer la consommation d'antibiotiques de 25 % d'ici 2020 a été intégré à la lettre de mission de la cheffe de projet mais à l'horizon 2024.

²⁰³ Cet objectif est indépendant de celui fixé en santé animale, d'ores et déjà atteint. Aucun objectif de ce type n'existe en matière environnementale, où les causalités sont encore mal connues.

Action 34 : Décliner le programme coordonné de maîtrise de l'antibiorésistance en un programme d'actions adaptées aux enjeux spécifiques à chaque secteur (santé humaine ou animale, environnement), regroupées sous leur identité sectorielle propre et suivi par chaque département ministériel concerné.

Bilan synthétique de l'action 34 : la déclinaison de la feuille de route interministérielle est désormais formalisée dans chaque secteur principal par un plan ministériel :

- **En santé humaine**, le programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (PROPIAS), lancé en juin 2015, est en cours de révision. La Mission Antibiorésistance a commencé à planifier l'évolution du PROPIAS vers une stratégie nationale 2022-2025 de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance en santé humaine, dont les deux piliers sont les actions de prévention et contrôle de l'infection et celles promouvant le bon usage des antibiotiques. **Il y est inclus des actions concernant plus spécifiquement les pratiques de prescription des antibiotiques en ville et en EHPAD. Sur le fond, il n'y a aucun aspect « Une Seule Santé » dans ce plan.** La coordination avec la feuille de route ABR est facilitée depuis la fin 2019 par le transfert de la gouvernance du PROPIAS à la cheffe de projet national Antibiorésistance.
- **En santé animale**, les plans Ecoantibio 1 (2012-2016), antérieur à la feuille de route, et 2 (2017-2021) ont dépassé les objectifs, dont plusieurs sont bien partagés avec la feuille de route : une baisse de l'exposition des animaux aux antibiotiques de 37 % sur la période 2012-2016 pour un objectif initial de -25 %. La baisse est encore plus marquée pour les antibiotiques critiques, qui font l'objet depuis 2016 de restrictions réglementaires pour leur prescription, avec -75 % pour les fluoroquinolones et -81 % pour les céphalosporines de dernières générations. Ces résultats ont été possibles grâce à la mobilisation des vétérinaires et des éleveurs, soutenue par une évolution de la réglementation. Pour autant, comme en santé humaine, c'est avant tout un travail ministériel « en silo » qui a été mené : les déplacements de la mission en Nouvelle Aquitaine et dans les Hauts de France ont montré la faiblesse des travaux communs aux ARS et aux DRAAF.
- **En santé environnementale**, la lutte contre l'antibiorésistance n'est pas ou peu déclinée dans le plan national santé – environnement 4 (PNSE4) (2021-2025) qui propose des actions concrètes pour mieux comprendre et réduire les risques liés aux substances chimiques, aux agents physiques (comme le bruit ou les ondes) et aux agents infectieux en lien avec les zoonoses, c'est-à-dire les pathologies qui peuvent se transmettre de l'animal à l'homme. Cette situation découle des faibles connaissances scientifiques disponibles en matière de causalité (impact de l'environnement sur les résistances humaine et animale) pour la lutte contre l'ABR. Enfin, les antibiotiques sont des micropolluants²⁰⁴, pour lesquels la surveillance, notamment dans les milieux aquatiques, est, compte tenu de leur faible concentration, difficilement détectable. Toutefois, le PNSE4 met davantage l'accent sur la présence de biocides, qui participent de la résistance aux antibiotiques, comme l'a souligné le rapport Anses de 2020²⁰⁵.
- **En matière de recherche**, la création en 2020 du programme prioritaire de recherche (PPR) Antibiorésistance sur dix ans sous la responsabilité de l'Inserm a permis d'affecter des budgets à l'antibiorésistance (40 M€ provenant du plan d'investissement d'avenir PIA 3), mais son prisme est resté, dans la réalité des projets retenus, essentiellement centré sur la santé humaine.

²⁰⁴ Les antibiotiques sont qualifiés de « micropolluants », car ce sont des substances indésirables détectables à très faible concentration mais pouvant avoir des effets à des niveaux plus importants (leur quantité et leurs effets sont infimes). Ils peuvent avoir des actions toxiques ou écotoxiques pour tout ou partie des organismes ou des écosystèmes.

²⁰⁵ Antibiorésistance et environnement : État et causes possibles de la contamination des milieux en France. Avis de l'Anses – Novembre 2020.

Chaque plan ministériel répond à un besoin identifié pertinent, mais la dimension « *Une Seule Santé* » est peu présente. Le succès des plans Ecoantibio est davantage lié à des déterminants différents, comme la réglementation UE et l'action des vétérinaires et des éleveurs. De fait la coordination est davantage une agrégation de résultats de plans en silo conduits par les administrations ministérielles concernées, y compris au niveau territorial. Par ailleurs la déclinaison environnementale n'est pas à la hauteur des enjeux, mais à décharge, la méconnaissance des causalités nuit à l'élaboration d'un plan. Enfin, le PPR à dimension « *Une Seule Santé* » n'a *in fine* promu que des projets en santé humaine, et rarement en santé environnementale ou animale. Pourtant le rapport de l'Anses de 2020 ouvre des pistes intéressantes en la matière.

La cohésion et la coordination des différents plans, qui sont censés décliner en leur sein les actions de lutte contre l'ABR figurant dans la feuille de route, sont complexes du fait de calendriers différents et de moyens limités et très divers (intégrée pour la santé humaine où la cheffe de projet Feuille de route est également cheffe de projet Propias).

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action : 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 34	1	1	1	3	oui	partiellement
Motifs principaux	L'existence de plans sectoriels est une condition de réussite	La FDR et les plans sectoriels disposent de budgets.	La réalisation de la FDR et des plans sectoriels n'est pas achevée.		La dimension One Health n'apparaît que partiellement dans la FDR et peu dans les plans sectoriels (Plan Santé, PNSE4).	

Action 35 : Mettre en place une instance interministérielle de haut niveau dédiée à la coordination intersectorielle en matière de maîtrise de l'antibiorésistance et au suivi des actions mises en œuvre par chaque département ministériel concerné, en veillant à leur cohérence avec les actions européennes et internationales.

Bilan synthétique de l'action 35 : la gouvernance nationale de la feuille de route interministérielle est assurée par :

- **Un comité interministériel pour la Santé (CIS)** en charge du volet stratégique. A la demande du Premier ministre, le premier Comité Interministériel pour la Santé (CIS) a été consacré en 2016 à la préparation et à l'adoption d'une feuille de route interministérielle visant à maîtriser l'antibiorésistance, constituée de 40 actions ;
- **Un comité permanent restreint (CPR)** interministériel, issu du CIS, qui permet de suivre la mise en place des actions de la feuille de route et constitue un espace d'échanges intersectoriel entre les différentes entités pour discuter des actions transversales, et garantit la dimension «

Une Seule Santé » du projet. Le comité interministériel se réunit tous les six mois depuis mi-2017 afin de suivre l'avancement de la Feuille de Route Interministérielle lancée en novembre 2016²⁰⁶. Il existe également depuis 2021 des réunions informelles additionnelles, tous les 2 mois. Un fichier Excel de suivi existe. De plus, des représentants des ministères MAA/MTE/MESRI sont invités au COPIL Antibiorésistance santé humaine comme observateurs (+ MEAE et MESRI comme pilotes d'action) et la Mission Antibiorésistance du MSS est de son côté conviée aux réunions EcoAntibio2 comme observateur. Cela permet un suivi transversal fluide des actions en cours, sans être trop consommateur de temps, selon la cheffe de projet. Le domaine opérationnel relève des comités de suivi de chacun des plans (Plan stratégique Recherche, Plan EcoAntibio2, PNSE 4, PROPIAS). En Juin 2021, il a été décidé par les membres du CPR-AMR la mise en place d'un COPIL international, avec des échanges prévus de manière biannuelle par le ministère de l'Europe et des Affaires étrangères (MEAE) afin de réunir les différents interlocuteurs du monde diplomatique, de les sensibiliser à la thématique et de partager les positions et initiatives françaises. La première réunion s'est tenue en septembre 2021.

- **Un chef de projet**, sous la forme d'un délégué ministériel, rattaché au ministre de la Santé et des solidarités en 2017 et 2018, puis d'une cheffe de projet national à l'Antibiorésistance en janvier 2019, destinataire d'une lettre de mission²⁰⁷, devenue depuis novembre 2021, cheffe de la mission ministérielle « prévention des infections et de l'antibiorésistance ».

Le choix de la mise en place d'un délégué interministériel, comme le proposait le rapport Carlet-Le Coz précité, n'a jamais été retenu. Le mandat de la cheffe de projet national à l'antibiorésistance, placée auprès du directeur général de la santé, dépend exclusivement du ministre de la santé : outre les travaux propres au ministère de la santé sur le sujet de l'ABR (volet santé humaine), la cheffe de projet assure l'animation et la coordination logistique du comité interministériel, sans disposer de la légitimité nécessaire dans les autres champs ministériels. Elle consacre une partie importante de son temps à l'international, et ne dispose que de peu de ressources humaines auxquelles déléguer.

Le positionnement ministériel de la cheffe de projet ne lui permet pas de piloter tous les aspects liés à l'antibiorésistance, notamment dans leur dimension stratégique. Elle n'est pas en mesure ni légitime pour contribuer à la réflexion interministérielle qui a pu conduire à l'élaboration de projets tels que, par exemple, la création de l'Agence de l'innovation en santé (AIS) ou le volet MIE du Plan Innovation Santé 2030 annoncé le 29 juin 2021 par le Président de la République lors du Conseil Stratégique de l'Innovation en Santé (CSIS), bien que ceux-ci puissent avoir un impact déterminant sur le développement de nouveaux antibiotiques.

Pour le volet santé humaine, la cheffe de projet a mis en place un comité de pilotage opérationnel, se réunissant tous les trois mois et regroupant tous les acteurs en charge de mener ces 15 actions (ministère des Solidarités et de la Santé, Ansm, Assurance Maladie, Santé Publique France, HAS). **Le dispositif de pilotage qui existe en santé humaine (chef de projet et comité de pilotage opérationnel dédié) gagnerait à se mettre en place en santé animale et en matière d'environnement. Depuis peu, un chef de projet Ecoantibio a été nommé au sein de la DGAL au MAA. En revanche, le MTE consacre moins d'un ETP au suivi de la feuille de route et n'a pas été associé à la rédaction de la FDR 2016.**

²⁰⁶ L'ensemble des RD des CPR-AMR ainsi que l'Excel de suivi des actions ont été fournis à la mission d'inspection.

²⁰⁷ Lettres de mission des 21 décembre 2018 et 24 novembre 2020

La gouvernance interministérielle est insuffisante en raison du rattachement de l'équipe projet au ministère de la santé et les sujets « *Une Seule Santé* » ont été gérés en silo par les différents ministères concernés (santé animale en avance sur la FDR, santé environnementale en retard).

Une comitologie importante s'est mise en place. La cheffe de projet dispose de référents identifiés dans tous les ministères et agences concernés, mais le temps dédié à la feuille de route varie selon les structures, les personnes et les priorités des uns et/ou des autres. Ces **difficultés organisationnelles** (manque de légitimité, turnover et disponibilités variables des interlocuteurs, défaut de synchronisation) sont aggravées par le **sous-dimensionnement** de la mission nationale en termes d'effectif (environ 4 ETP).

La mise en œuvre de la feuille de route dépend également des relais territoriaux mis en place. Il existe un comité régional animé par l'ARS, qui devrait inclure, selon une circulaire de mai 2020, des représentants des vétérinaires. La mission a constaté lors de ses déplacements que les réseaux santé humaine et santé animale ne communiquaient pas ou peu entre eux.

Par ailleurs, la mise en œuvre de la feuille de route au niveau territorial s'appuie sur des réseaux techniques de configuration différente selon les ministères :

- En santé humaine, 17 centres d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPias)²⁰⁸ sont chargés de missions régionales dans le cadre du programme de prévention des infections associées aux soins (Propias), tandis que des centres régionaux d'antibiothérapie traitent du bon usage des antibiotiques²⁰⁹. Cinq ans après, les relais territoriaux ne sont pas encore tous en place et/ou pleinement fonctionnels en santé humaine (voir l'action 5 de la FDR) ;
- En santé animale, un réseau de référents experts vétérinaires est opérationnel et dispose depuis mars 2017 d'un site internet propre ;
- En santé environnementale, les relais sont inexistant, seules les agences de l'eau sont éventuellement concernées par la feuille de route.

Enfin, la cheffe de projet ne dispose ni de budget attribué à l'antibiorésistance, ni d'une vision consolidée des budgets déployés par les ministères en la matière.

²⁰⁸ Instruction du 03/03/17 relative à l'organisation régionale des vigilances et de l'appui sanitaires

²⁰⁹ Instruction aux ARS du 15 mai 2020.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action : 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 35	1	1	1	3	oui	partiellement
Motifs principaux	La gouvernance interministérielle est une condition de réussite	L'absence d'une délégation interministérielle, la faiblesse des moyens et des effectifs est pénalisante.	Le CPR existe.			

➤ **Commentaires synthétiques de la mission sur la mise en œuvre de la mesure 12 et sur les perspectives en vue de la nouvelle stratégie décennale :**

La mesure 12 relative à la gouvernance et à la politique de maîtrise de l'ABR s'appuie sur une feuille de route adoptée en novembre 2016 (action 33), déclinée en actions sectorielles (action 34) qu'il convient de mettre en œuvre et de coordonner, les instances ayant été créées et les réunions se tenant avec régularité (action 35). Si les objectifs semblent atteints formellement, plusieurs limites qualitatives ont été relevées :

La feuille de route (qui n'est juridiquement pas un plan) présente des mesures et actions interministérielles relatives à la maîtrise de l'antibiorésistance, construit sur les propositions du rapport Carlet de 2015. Si elle n'a pas de fin programmée ni d'objectifs chiffrés, le ministre de la Santé a fixé un objectif quantifié de réduction de la consommation d'antibiotiques en santé humaine de 25 % à l'horizon 2024 (base 2018), qui ne figurait pas dans la feuille de route initiale mais dans la Stratégie nationale de Santé 2018-2022. Cet objectif est indépendant de celui fixé en santé animale, d'ores et déjà atteint. Aucun objectif de ce type n'existe en matière environnementale, où les causalités sont mal connues. Enfin, aucun dispositif d'évaluation ne figure dans la feuille de route.

De manière générale, la dimension « Une Seule Santé » ne concerne que 21 actions sur 40 selon la mission, et parmi celles-ci 13 ont été partiellement ou totalement mises en œuvre dans l'esprit « Une Seule Santé », tandis que 8 pas du tout.

Enfin, les actions ne sont pas hiérarchisées alors que leur impact sur la consommation d'antibiotiques est très divers. Ainsi, par exemple, l'impact dépend pour beaucoup du comportement de la population (campagnes de communication) et des praticiens de ville en santé humaine. L'effort en santé animale semble avoir atteint ses limites. L'implication du MTE dépend avant tout de la connaissance scientifique des mécanismes à l'œuvre, alors que le PPR néglige cette dimension.

La déclinaison sectorielle en actions s'est accompagnée ou a été précédée de plans sectoriels en santé humaine (Propias), santé animale (Ecoantibio 1 et 2), santé environnementale (PNSE4) et recherche (PPR) qui intègrent de manière inégale les actions de la feuille de route, voire pas (PNSE4). La cohésion et la coordination des différents plans, qui sont censés décliner en leur sein les actions de lutte contre l'ABR figurant dans la feuille de route, sont complexes du fait de calendriers différents et de moyens limités et très divers (intégrée pour la santé humaine où la cheffe de projet Feuille de route est également cheffe de projet Propias).

La gouvernance de la feuille de route n'est pas assurée par un délégué interministériel, mais par une cheffe de projet ministérielle rattachée au DGS au sein du ministère de la santé, ce qui limite la dimension « *Une Seule Santé* » du projet. Il n'existe pas d'équivalent au sein des ministères de l'agriculture et de l'environnement, ce qui met en difficulté la coordination interministérielle. A cela s'ajoute la faiblesse des effectifs dédiés et l'absence de budget ABR propre ou à tout le moins, sanctuarisé. Dès lors, la cheffe de projet s'appuie autant que possible sur un comité permanent restreint (CPR) et dispose d'une comitologie importante pour l'animation du projet. Elle a été contrainte dans ce contexte de hiérarchiser les actions de la feuille de route, pour n'en traiter prioritairement qu'une quinzaine par an, avec un fort tropisme santé humaine.

Au total, le renforcement de la coordination interministérielle progresse mais, à défaut d'un positionnement réellement interministériel, d'effectifs suffisants et de moyens budgétaires dédiés ou sanctuarisés, reste limité et très en deçà des ambitions du rapport Carlet, qui préconisait de faire de la lutte contre l'antibiorésistance une cause nationale. Ceci n'est pas sans conséquence sur les résultats de la feuille de route depuis 2016, la baisse de la consommation d'antibiotiques, même si elle est perceptible en santé humaine, étant le principal fait du secteur agricole.

Perspectives : La feuille de route est un outil pertinent de mobilisation des acteurs pour peu qu'elle dispose d'une durée définie, d'objectifs quantifiés s'appuyant sur les déterminants de la consommation d'antibiotiques et/ou de la baisse de l'antibiorésistance, hiérarchisés selon leur impact potentiel, et d'une déclinaison coordonnée au sein de plans sectoriels ministériels, disposant de moyens budgétaires et humains adaptés.

A cet égard, la gouvernance nationale gagnerait à ce que le chef de projet soit clairement positionné au niveau interministériel (délégation) et dispose dans son équipe d'une composante propre à chaque ministère concerné à titre principal (Santé, Agriculture, Environnement, Industrie et Recherche), relais opérationnel des décisions prises en comité permanent restreint (CPR). La faiblesse des moyens humains à la disposition du chef de projet constitue également un frein au pilotage du projet.

Mesure 13 : coordonner les actions nationales avec les programmes européens et internationaux afin de conforter le rôle moteur de la France dans la maîtrise de l'antibiorésistance.

➤ Enjeux de la mesure :

- S'assurer de la coordination et de la cohérence de la politique française avec les politiques menées par les partenaires européens et internationaux.
- Défendre les positions et la vision françaises dans les enceintes internationales (en premier lieu, UE et OMS).
- Favoriser et promouvoir l'approche « Une seule santé ».
- Contribuer à la surveillance et à la maîtrise de la résistance au niveau mondial par le développement de plan d'actions notamment dans les pays francophones à revenu faible.

➤ Cinq actions

Action 36 : Tenir à jour un agenda partagé des événements européens et internationaux. Synthétiser et porter aux niveaux européen et international les positions interministérielles essentielles sur la maîtrise de l'antibiorésistance.

Bilan synthétique de l'action 36 : La mise en place de l'agenda partagé des événements européens et internationaux a été effectuée dès 2017 par le MEAE (direction du développement durable - DDD/HUMA) avec le soutien des autres membres du comité permanent restreint (CPR). L'agenda, présenté sous la forme d'un tableau Excel, fait l'objet d'une mise à jour régulière, sur une base mensuelle, puis trimestrielle à compter de 2019. Ce rythme paraît adapté. Les ministères concernés semblent avoir une bonne connaissance des principales échéances. Les positions communes de la France sur l'antibiorésistance semblent être désormais bien partagées.

Pour améliorer le suivi de l'action 36, le MEAE a proposé la mise en place d'un Copil antibiorésistance biennuel sur les questions internationales, afin de faciliter la diffusion de l'information sur l'actualité en matière d'ABR ainsi que la consolidation d'une position française à porter lors des événements internationaux. Le principe de la création de ce Copil a été validé lors du CPR du 8 juin 2021. La 1^{ère} réunion du Copil s'est tenue le 7 septembre 2021 en présence des 7 ministères concernés (y compris MTE et SGAE) ainsi que des agences et opérateurs conviés.

Le Copil a tiré 2 constats : i) l'actuel déficit d'attention sur l'ABR au sein des enceintes internationales (OMS, FAO, CODEX) ; ii) la nécessité de renforcer la stratégie française (approche préventive basée sur la réduction des usages et l'arrêt des mauvaises pratiques, qui se heurte aux pays qui continuent à utiliser les ATB comme facteur de croissance ou qui n'ont pas les RH nécessaires pour se mobiliser).

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action : 4/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 36	1	2	1	4	oui	oui
Motifs principaux	Pertinence pour une meilleure connaissance interministérielle	Agenda tenu. Création d'un Copil pour approfondir les actions	Nécessité de renforcer l'approche française.		Tous les événements portés par les différents ministères sont concernés. La France s'est attachée à rapprocher le PNUE de la tripartite OMS/FAO/OIE.	

Action 37 : Porter au niveau européen une proposition pour la création d'un cadre spécial dédié au développement de produits contribuant à maîtriser l'antibiorésistance.

Bilan synthétique de l'action 37 : désormais bien identifiée aux niveaux européen et international, cette thématique a fait l'objet de travaux denses qui ont conduit notamment aux conclusions du Conseil de l'UE 2019 relatives aux prochaines étapes pour faire de l'UE une région de pratiques d'excellence dans la lutte contre la résistance aux antimicrobiens, aux travaux coordonnés par la France dans le cadre de l'action conjointe 2017-2021 de l'UE sur l'antibiorésistance et les infections associées aux soins (EU-JAMRAI), ou encore le programme d'appui à la réforme structurelle (projet PARS, 2020-2023) sollicité par la France qui a pour objectif d'identifier et mettre en œuvre sur notre territoire des mesures pilotes pour s'attaquer aux causes profondes du problème de pénurie et de manque de disponibilité pour les antibiotiques dont le brevet est tombé dans le domaine public. Portées au niveau européen, ces initiatives viennent nourrir la réflexion dans le cadre des travaux du G7 ainsi qu'avec les organisations membres de la Tripartite + (OMS, OIE, FAO + PNUD) avec lesquelles l'UE entretient un dialogue structuré.

Si la crise sanitaire a pu placer la maîtrise de l'antibiorésistance au deuxième plan, les nouvelles initiatives politiques et les financements accrus dans le cadre du programme EU4Health (5,3 milliards d'euros) offrent des opportunités pour renforcer les actions AMR (nouvelle stratégie pharmaceutique...). La nouvelle Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire (**HERA - European Health Emergency Response Authority**), devra notamment assurer le développement, l'approvisionnement, le stockage et la distribution des traitements médicaux, et pourra contribuer ce faisant à la prévention de l'antibiorésistance (développement de mesures pour lutter contre les défaillances de marché propres aux nouveaux antibiotiques, le développement et l'accès au marché des contre-mesures médicales (*medical countermeasures*), renforcement des circuits d'approvisionnement, stock stratégique, augmentation des capacités de production). Le nouveau programme de recherche Horizon Europe comprend des actions sur les maladies infectieuses, en vue de préparer une stratégie AMR dans une approche « Une seule santé ». Les conclusions du Conseil européen du 20 décembre 2021 invite les Etats membres et la Commission à améliorer l'accès aux médicaments, notamment les antimicrobiens, à mettre en place un mécanisme incitatif ainsi qu'à évaluer la possibilité de participation de pays hors de l'UE.

A l'occasion de sa présidence du Conseil de l'Union européenne (PFUE) au 1^{er} semestre 2022, la France porte une réflexion et plusieurs initiatives auprès des États membres et de la Commission, permettant de nouvelles avancées en matière de lutte contre l'antibiorésistance. Une conférence ministérielle (santé et agriculture) dédiée à l'antibiorésistance avec une perspective « Une seule santé » a été organisée le 7 mars 2022 dans le cadre de la PFUE. Ses recommandations alimenteront les réflexions sur l'actualisation du plan d'action AMR 2017 d'ici la fin de l'année 2022, et la révision du plan pharmaceutique, et renforceront la coordination entre les États membres et le réseau AMR « Une seule santé » (*One Health Network on AMR*) créé en 2016.

Les recommandations contenues dans la déclaration du trio de présidences (France, République Tchèque et Suède) renforceront le mandat d'HERA en matière de RAM, y compris en matière d'appui à la recherche dans le cadre de partenariats public-privés, et d'innovation, et le lancement d'un important projet européen d'intérêt commun – *Important Project of Common European Interest - IPCEI*). La déclaration soutient la stratégie « de la ferme à la table », appelle la commission à renforcer le développement des indicateurs communs sur la RAM et la consommation d'antimicrobiens ainsi que les programmes de surveillance, et incite les États membres à accroître leur soutien aux pays à bas et moyen revenu.

Indicateur : mise en place d'une structure européenne et de labellisation des médicaments et technologies de maîtrise de l'antibiorésistance : non réalisé mais lancement d'HERA dont le mandat devrait couvrir la RAM.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action : 2/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 37	1	1	0	2	oui	oui
Motifs principaux	Pertinence pour poursuivre une action au niveau européen	Création d'HERA et nouvelle initiative dans le cadre de la PFUE	Pas de mécanisme incitatif mis en place		santé humaine, animale et environnement.	

Action 38 : Promouvoir au niveau international, avec l'aide de l'Union européenne, l'adoption de mesures de contrôle de bon usage des antibiotiques, en particulier l'interdiction d'utiliser les antibactériens comme promoteurs de la croissance en élevage.

Bilan synthétique de l'action 38 : la position est harmonisée au sein de l'UE : interdiction d'utiliser les antibactériens comme promoteurs de la croissance en élevage depuis 2006. Les positions françaises sont défendues au niveau européen et international (G7 et G20, OIE, FAO, Codex alimentarius).

A l'échelle européenne, la France a soutenu une disposition « réciprocité importations de denrées dans l'UE » dans le règlement médicaments vétérinaires 2019/6 (art 118) : interdiction de l'importation de denrées issues d'animaux ayant reçu des antibiotiques comme facteurs de croissance, ou ayant reçu des antibiotiques interdits en médecine vétérinaire dans l'UE. La Commission est chargée de rédiger un acte secondaire pour l'application de l'article 118 mais actuellement cela n'aboutit pas.

Au niveau international : des discussions se poursuivent pour défendre les positions nationales dans le cadre des négociations de la TF AMR **Codex alimentarius**. Ces positions ne sont actuellement pas acceptées sur le plan international (opposition de pays porteurs d'une vision plus productiviste).

L'**OIE** a émis en 2018 une recommandation relative à l'élimination progressive des promoteurs de croissance mais ce n'est pas une priorité de l'Organisation. Actuellement les priorités de l'OIE concernent l'arrêt d'utilisation d'antibiotiques critiques dans les pays tiers, la baisse d'utilisation de certaines molécules, la promotion du conseil vétérinaire et la mise à disposition d'alternatives, notamment vaccins.

Un **centre de référence FAO** a été créé en France, dirigé par Jean-Yves Madec, directeur de l'unité antibiorésistance et virulence bactériennes au sein du laboratoire de Lyon et directeur scientifique de l'axe transversal antibiorésistance de l'Anses. Le sujet de l'antibiorésistance est porté par plusieurs entités de l'agence, qui vont appuyer l'action de la FAO pour réduire l'usage des antibiotiques en agriculture et limiter la sélection de bactéries résistantes à l'échelle mondiale.

Indicateur : adoption des mesures dans les règlements internationaux : déclarations du G20 à Berlin et du G7. Adoption d'une disposition « réciprocité importation UE » dans le futur médicament UE relatif aux médicaments vétérinaires.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action : 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 38	1	1	1	3	non	non
Motifs principaux	Pertinence	Textes pris au niveau européen mais obstacles à l'international			Ciblé santé animale et agriculture	

Action 39 : Promouvoir, au niveau européen, le développement d'une surveillance coordonnée des principaux pathogènes observés en médecine vétérinaire.

Bilan synthétique de l'action 39 : le recensement actualisé des systèmes de surveillance de l'antibiorésistance parmi les pays affiliés à EU-JAMRAI (action commune de l'UE sur la résistance aux antimicrobiens et les infections associées aux soins de santé) a été réalisé. Un dispositif coordonné européen a été proposé. La France est leader pour ce concept d'une surveillance harmonisée.

Le RESAPATH a été évalué en profondeur avec la méthode OASIS²¹⁰, et a démontré sa robustesse. La France soutient l'**idée de développer ce système dans les autres Etats membres en ayant tout d'abord présenté la preuve de concept**. La preuve de concept repose sur l'*European Antimicrobial Resistance Surveillance network in veterinary medicine* (EARS-VET), pré-réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en médecine vétérinaire, qui est le pendant de l'*European Antimicrobial Resistance Surveillance NET* (EARS-NET). EARS-Vet aurait pour objectif de décrire la situation de la RAM, de suivre les tendances de la RAM et de détecter l'émergence de la RAM dans les pathogènes bactériens des animaux en Europe.

Les données générées pourraient être utilisées pour conseiller les politiques, surveiller les interventions, évaluer les autorisations de mise sur le marché des antimicrobiens, soutenir les programmes de bon usage des antimicrobiens, générer des valeurs seuils épidémiologiques, soutenir l'évaluation des risques et estimer la charge de la résistance aux antimicrobiens. Dans la poursuite du travail sur EARS Vet incluse dans le programme EU4Health 2022 (future action conjointe), davantage de pays devraient mettre en place des systèmes nationaux de surveillance de la RAM chez les animaux malades.

Un consensus concernant les espèces animales, types de production, bactéries, formes cliniques, types d'échantillons et classes d'antibiotiques à surveiller en Europe a été obtenu. La possibilité de combiner la surveillance phénotypique avec une surveillance moléculaire est en cours d'investigation. Les standards concernant la réalisation des antibiogrammes qui seront acceptés est en cours d'évaluation.

Le concept et les résultats seront à mettre en avant dans le cadre de la PFUE.

Indicateurs :

- Etat des lieux et dispositifs existants : réalisé.
- Nombre d'action de promotion : colloque Anses-AMVN deux fois par an. Rapport annuel Résapath et plan écoantibio.
- Cahier des charges d'un dispositif coordonné : Décision UE/2013/652 et EU-JAMRAI

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action : 4/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 39	1	2	1	4	non	non
Motifs principaux	Pertinence démontrée	La promotion de la surveillance coordonnée est réalisée	Objectif en cours d'atteinte		Ciblé médecine vétérinaire	

²¹⁰ Méthode développée en 2010 par l'Anses pour réaliser une analyse approfondie du fonctionnement et de la qualité d'un dispositif de surveillance épidémiologique et formuler des recommandations d'amélioration.

Action 40 : Développer la surveillance de l'émergence et de la diffusion de l'antibiorésistance (homme, animal et environnement) dans les pays à faible revenu, en collaboration avec l'OMS et l'OIE et en s'appuyant sur des réseaux existants.

Bilan synthétique de l'action 40 : il s'agit d'examiner la faisabilité de la mise en place de réseaux de surveillance de la résistance (homme et animal et environnement) en s'appuyant sur les réseaux existants (Aviesan Sud, réseau des Instituts Pasteur, IRD, CIRAD, INRA, Fondation Christophe et Rodolphe Mérieux, et d'autres réseaux). Prévue sur 3 ans, cette action a démarré tardivement.

L'Inserm est désormais en charge du suivi de cette action, s'agissant en particulier de la coordination de la communauté scientifique dans les trois écosystèmes (santé humaine, animale, et environnement). Néanmoins, compte tenu des appuis accordés par les ministères et l'AFD aux pays en développement dans le cadre d'actions spécifiques ABR ou d'actions plus globales en santé, il serait souhaitable de maintenir un pilotage ministériel pour assurer le suivi de cette action, aujourd'hui très fragmentée, évaluer la mise en œuvre effective de l'objectif de mise en place du réseau de surveillance à l'échelle mondiale, accorder des moyens et promouvoir une meilleure insertion dans les projets internationaux.

S'agissant du réseau Tricycle, l'Inserm a obtenu en 2018 un soutien de 50 k€ du JPIAMR pour l'organisation du *Network for enhancing tricycle ESBL surveillance Efficiency - NETESE*. Quatre pays ont mis en place Tricycle dès 2019 (Madagascar, Indonésie, Sénégal, Malaisie) et trois pays devaient le faire avant l'arrivée de la crise sanitaire (Cameroun, Burkina-Faso, Côte d'Ivoire). En outre, l'Inserm a mis en place deux projets de recherche avec les pays du sud : i) circulation des entérobactéries multi-résistantes et ii) facteurs socio-économiques. Un groupe « AMR-PLR » suivi par Aviesan-Sud inclue quatre pays : Burkina-Faso, Cambodge, Côte d'Ivoire et Madagascar.

Bien que très impliqués sur l'ABR, les ministères développent essentiellement des approches pilotes, faute de ressources financières. Le MEAE a conclu un accord de collaboration avec GARDP (organisation de recherche et de développement à but non lucratif travaillant pour l'accès à des traitements antibiotiques) et envisage une participation au Centre international de recherche pour des solutions à la résistance aux antimicrobiens (ICARS). Les ministères (MEAE, MSS) ainsi que nos opérateurs (AFD, Expertise France : projets en Guinée puis au Togo) ont porté quelques projets centrés ou touchant à l'antibiorésistance, via le renforcement des systèmes de santé. Deux postes d'ETI seront prochainement créés sur l'approche Une Seule santé (Bangkok) et en matière d'ABR (Vietnam).

Dans le cadre du programme mondial de surveillance de la résistance et de l'usage des antimicrobiens (**GLASS** - *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*), l'**OMS** assure la collecte et l'analyse des données de résistance et de consommation ainsi que le niveau d'avancement des programmes nationaux. 112 pays participent à ce programme dont un tiers de pays en développement. L'OMS serait désireuse d'une collaboration accrue avec la France, en particulier dans les pays d'Afrique francophone ainsi que pour le renforcement des capacités des laboratoires. En outre, un projet de cours sur la surveillance de la résistance et de la consommation des antimicrobiens a été retenu au nombre des 20 projets initiaux de l'Académie de santé de l'OMS à Lyon

Indicateurs : Nombre de pays, de réseaux liés à la France où la surveillance est active : moins d'une dizaine de pays.

➤ **Notation sur l'atteinte des objectifs de l'action : 3/5**

Évaluation	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
	Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 40	1	1	1	3	oui	oui
Motifs principaux	Pertinence de l'approche mondiale	Retard dans la mise en place des réseaux de surveillance.	Seuls quelques pays sont concernés		Atelier pour les COCAC « Une seule santé ». Décembre 2021.	

➤ **Commentaires synthétiques de la mission sur la mise en œuvre de la mesure 13 et les perspectives en vue de la nouvelle stratégique décennale :**

La coordination des acteurs français aux niveaux européen et international s'est améliorée et a offert un cadre propice au développement de certaines actions essentielles pour la France (EARS Vet, projet PARS sur les pénuries d'antibiotiques ...). La France a pu être force de proposition et de coordination sur la thématique AMR ainsi que sur l'approche « Une seule santé ». La conférence ministérielle (7 mars 2022) et le colloque scientifique recherche et innovation (juin 2022) organisés par la France durant la PFUE en seront le point d'orgue. En revanche, la coopération avec le MTE doit progresser ainsi que l'appui au développement des réseaux de surveillance dans les pays en développement.

Les acteurs français ont identifié les axes de progrès :

- Rendre plus effective l'approche « Une seule santé » à l'international : la France doit soutenir l'action de la Tripartite OMS-FAO-OIE et l'intégration du PNUE à cette Tripartite afin de mieux tenir compte du volet environnemental, ainsi que le Panel d'experts de haut-niveau (OHHLEP) créé en mai 2021
- Tirer profit de l'attention et des moyens financiers accrus en faveur de la santé et des maladies infectieuses microbiennes et bactériennes.
- Développer des produits contribuant à maîtriser l'ABR, notamment à travers des recherches sur les anciens antibiotiques et les médicaments innovants, même peu rentables.
- Avoir une visibilité accrue sur la mise en place des réseaux de surveillance dans les pays du sud, à la fois sur les volets recherche et opérationnels, par un pilotage ministériel. Investir dans le programme GLASS porté par l'OMS et étendre les actions pilotes conduites par les ministères et les opérateurs.
- Poursuivre la mise en œuvre de l'action 40, en étendant la collaboration à la FAO et au PNUE en mettant l'accent sur la prévention et le bon usage des antibiotiques.

5 Tableau récapitulatif du bilan des actions

Évaluation	Intitulés	Scores par critère			Total score sur 5	Critère 4 : dimension One Health	
		Critère 1 : impact direct et indirect sur l'ABR (0 ou 1)	Critère 2 : conditions de mise en œuvre réunies (0, 1 ou 2)	Critère 3 : effectivité de la réalisation (0, 1 ou 2)		L'action était-elle initialement One Health ? (oui/non)	Si oui, l'est-elle réellement ? (oui/non)
Action 1	Mettre en œuvre la première grande campagne de communication intersectorielle, dans le cadre d'un programme de communication pluriannuel centré sur l'antibiorésistance, ses déterminants et ses conséquences	1	1	0	2	oui	non
Action 2	Renforcer l'éducation à la santé des populations, notamment des jeunes et des propriétaires d'animaux, à travers les modules éducatifs et les médias	1	1	2	4	non	oui
Action 3	Créer un portail unique interministériel - ou un espace internet sur socialsante.gouv.fr - d'information et de sensibilisation du public et des professionnels sur l'antibiorésistance, et permettant à tous de s'engager dans la maîtrise de l'antibiorésistance	0	0	0	0	non	non

Action 4	Renforcer la place de l'antibiorésistance dans la formation initiale des professions de santé, en particulier des pharmaciens, sages-femmes, infirmiers, dentistes et des vétérinaires. Créer et prioriser le suivi des programmes de formation continue dédiés au BUA en santé humaine. Renforcer la formation continue des vétérinaires et professionnels de l'élevage en santé animale.	1	1	1	3	non	non
Action 5	En santé humaine, déployer des structures régionales d'appui en antibiothérapie au service des PS en ville, à l'hôpital et en établissement médico-social dans chaque région, en s'appuyant sur les réseaux régionaux de référents en antibiothérapie et les structures de vigilance et d'appui, notamment les CPias. En santé animale, élargir le réseau des référents régionaux en médecine vétérinaire et garantir son financement.	1	1	1	3	non	non
Action 6	Assurer la diffusion, la promotion et la mise à disposition de tous les prescripteurs d'outils de bon usage des antibiotiques	1	1	1	3	non	non
Action 7	Encourager le recours aux tests de diagnostic rapide contribuant à la maîtrise de l'antibiorésistance, en ville et à l'hôpital. En milieu vétérinaire, développer et donner accès à des kits de diagnostic ainsi qu'à des tests rapides pour déterminer la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.	1	1	1	3	non	non
Action 8	En médecine humaine, limiter par voie réglementaire la durée de prescription à 7 jours maximum pour les infections courantes.	1	1	1	3	non	non

Action 9	En médecine humaine, mettre en place une ordonnance dédiée à la prescription des antibiotiques, en y liant l'utilisation des TROD pour les infections rhinopharyngées, dans les logiciels d'aide à la prescription ou grâce aux télé-services développés par la CNAM	1	1	1	3	non	non
Action 10	Limiter la liste des ATB testés transmise au prescripteur pour les antibiogrammes effectués dans les infections urinaires afin de restreindre la prescription des ATB « critiques » en santé humaine.	1	1	1	3	non	non
Action 11	Suivre l'évolution de l'objectif fixé dans la convention médicale concernant la limitation du taux de prescription d'ATB « critiques » associé à la ROSP et intervenir auprès des prescripteurs « hors normes » afin de réduire les prescriptions injustifiées. En médecine vétérinaire, veiller à la bonne application du décret et de l'arrêté d'avril 2016 encadrant prescription et délivrance d'ATB « critiques ».	1	1	1	3	non	non
Action 12	En SH, adapter les conditionnements des présentations per os et injectables aux durées de traitement minimales recommandées, et étendre l'expérimentation de la dispensation à l'unité des antibiotiques. En santé animale, privilégier le développement de conditionnements adaptés par les industriels et proposer un cadre réglementaire favorisant la délivrance par fraction des antibiotiques	1	1	1	3	oui	non
Action 13	Insérer un message de mise en garde à destination des patients ou des éleveurs sur le conditionnement des antibiotiques	1	1	1	3	oui	non
Action 14	En médecine vétérinaire promouvoir les mesures de biosécurité en élevage en renforçant et développant les programmes d'amélioration des conditions d'élevage	1	1	2	4	non	non

Action 15	En médecine humaine, s'assurer à travers le suivi par l'instance de coordination du plan intersectoriel interministériel (cf. action n°36), de l'observance des recommandations et de l'atteinte des objectifs de l'axe 2 du Propias 2015	1	1	2	4	non	non
Action 16	Promouvoir la vaccination préventive des infections, notamment à travers la campagne de communication (cf. action n°1) et la consultation nationale en cours.	1	1	2	4	oui	non
Action 17	Mettre en place un pilotage stratégique pour la recherche sur l'antibiorésistance	1	2	1	4	oui	oui
Action 18	Mettre en place un portail commun intersectoriel et interactif identifiant les acteurs publics et privés, les réseaux et observatoires, et les projets de recherche autour de l'antibiorésistance	1	1	1	3	oui	oui
Action 19	Renforcer et connecter les réseaux de recherche et de surveillance et les observatoires.	1	1	1	3	oui	oui
Action 20	Renforcer les efforts de recherche et d'innovation en mettant en place un plan national de recherche stratégique sur l'antibiorésistance, coordonnant la programmation scientifique et les financements, en lien avec les initiatives européennes.	1	1	1	3	oui	oui
Action 21	Soutenir et accélérer le transfert du monde académique vers le monde industriel dans le domaine de l'antibiorésistance	1	0	1	2	oui	oui

Action 22	Mettre en place conjointement (académiques/industriels) des programmes d'échanges réguliers en organisant des « rencontres académiques/ entreprises », étendus du domaine de la santé humaine et animale à ceux de l'agriculture, de l'alimentation et de l'environnement.	1	1	1	3	oui	oui
Action 23	Mettre en place un Comité Technique de l'Antibiorésistance (CTA) chargé d'émettre des avis concernant la pertinence des produits pouvant contribuer à la maîtrise de l'antibiorésistance.	1	0	0	1	oui	non
Action 24	Préserver l'efficacité de l'arsenal thérapeutique en adoptant des mesures incitatives permettant de conserver sur le marché de vieux antibiotiques	1	2	1	4	oui	oui
Action 25	Faire bénéficier les produits et technologies innovants de maîtrise de l'antibiorésistance d'un ensemble de mécanismes incitatifs réglementaires et économiques	1	1	1	3	non	non
Action 26	Améliorer l'utilisation des outils de diagnostic in vitro (DIV) de maîtrise de l'antibiorésistance, grâce à une meilleure prise en charge de ces technologies	1	1	0	2	non	non
Action 27	Communiquer annuellement sur les données de consommation et de résistance auprès du public et des professionnels selon une approche "One Health", en privilégiant les indicateurs communs	1	1	2	4	oui	oui
Action 28	Rendre plus lisible et opérationnelle la cartographie de la surveillance de la résistance et de la consommation d'antibiotiques en santé humaine et s'appuyer sur les réseaux de vigilance et d'appui pour générer des indicateurs de proximité sur les données de consommation et de résistance pour les professionnels en santé humaine.	1	2	1	4	non	non

Action 29	Normaliser et ouvrir les données de laboratoires sur l'antibiorésistance	1	1	0	2	non	non
Action 30	Développer au niveau national et européen de nouveaux indicateurs (globaux et spécifiques) visant à mesurer l'antibiorésistance et l'exposition aux antibiotiques conjointement chez l'homme, l'animal et dans l'environnement	1	1	1	3	oui	non
Action 31	Etudier le coût de la résistance bactérienne aux antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire, de manière à élaborer des indicateurs économiques pertinents.	1	1	0	2	oui	non
Action 32	Organiser un hackathon dédié à l'exploitation des bases de données de consommation ATB	0	0	0	0	non	non
Action 33	Synthétiser les bilans des différents plans afin de définir des thématiques communes aux différents secteurs, réunies dans un plan d'action interministériel global et coordonné de maîtrise de l'antibiorésistance.	1	1	1	3	oui	oui
Action 34	Décliner le programme coordonné de maîtrise de l'antibiorésistance en un programme d'actions adaptées aux enjeux spécifiques à chaque secteur (santé humaine ou animale, environnement), regroupées sous leur identité sectorielle propre et suivi par chaque département ministériel concerné.	1	1	1	3	oui	oui
Action 35	Mettre en place une instance interministérielle de haut niveau dédiée à la coordination intersectorielle en matière de maîtrise de l'antibiorésistance et au suivi des actions mises en œuvre par chaque département ministériel	1	1	1	3	oui	oui

	concerné, en veillant à leur cohérence avec les actions européennes et internationales.						
Action 36	Tenir à jour un agenda partagé des évènements européens et internationaux. Synthétiser et porter aux niveaux européen et international les positions interministérielles essentielles sur la maîtrise de l'antibiorésistance.	1	2	1	4	oui	oui
Action 37	Porter au niveau européen une proposition pour la création d'un cadre spécial dédié au développement de produits contribuant à maîtriser l'antibiorésistance.	1	1	0	2	oui	oui
Action 38	Promouvoir au niveau international, avec l'aide de l'Union européenne, l'adoption de mesures de contrôle de bon usage des antibiotiques, en particulier l'interdiction d'utiliser les antibactériens comme promoteurs de la croissance en élevage.	1	1	1	3	non	non
Action 39	Promouvoir, au niveau européen, le développement d'une surveillance coordonnée des principaux pathogènes observés en médecine vétérinaire.	1	2	1	4	non	non
Action 40	Développer la surveillance de l'émergence et de la diffusion de l'antibiorésistance (homme, animal et environnement) dans les pays à faible revenu, en collaboration avec l'OMS et l'OIE et en s'appuyant sur des réseaux existants.	1	1	1	3	oui	oui
Total		38	41	37	116		
Moyenne		0,95	1,03	0,93	2,90	21 oui, 19 non	sur 21 oui, 7 non et 14 oui

ANNEXE 2 : Données complémentaires dans le secteur de l'environnement

1	EXTRAITS DE L'AVIS ANSES DE NOVEMBRE 2020 SUR ABR ET ENVIRONNEMENT	133
1.1	LES CONSTATS	134
1.1.1	<i>Objectifs de l'expertise et périmètre retenu</i>	<i>134</i>
1.1.2	<i>Principaux constats relatifs à la contamination de l'environnement par les ATB.....</i>	<i>135</i>
1.1.3	<i>Impact potentiel des sélecteurs sur l'antibiorésistance dans l'environnement</i>	<i>137</i>
1.2	LES RECOMMANDATIONS DE L'ANSES	137
1.2.1	<i>Un contexte sanitaire français plutôt favorable à la maîtrise des contaminations</i>	<i>138</i>
1.2.2	<i>Surveillance : recommandations pour améliorer le suivi de la contamination environnementale par les antibiotiques, les bactéries résistantes aux antibiotiques et les supports génétiques de la résistance.....</i>	<i>138</i>
1.2.3	<i>Recherche : recommandations pour consolider et approfondir les connaissances actuelles</i>	<i>139</i>
2	COMPLEMENTS APPORTES EN MATIERE DE LUTTE CONTRE L'ABR PAR DES TRAVAUX RECENTS	140
2.1	LE RENFORCEMENT CROISE DES RESEAUX DE SURVEILLANCE	140
2.2	EN MATIERE DE RECHERCHE, CERTAINS TRAVAUX ONT CONFIRME L'IMPACT DES BIOCIDES SUR LA TRANSMISSION DE L'ABR.....	142
2.3	LE RAPPORT DU SENAT N°479/2021, CONSACRE A LA SANTE ENVIRONNEMENT, N'EVOQUE PAS LES SUJETS D'ANTIBIORESISTANCE MAIS CONFIRME LES BESOINS EN MATIERE DE SURVEILLANCE ET DE RECHERCHE ENVIRONNEMENTALE.	147
3	ANALYSE PAR MESURE DU VOLET ENVIRONNEMENTAL DE LA FDR	149
4	NOTE DE SYNTHESE DU DR CARENCO SUR LE LIEN BIOCIDES ANTIBIORESISTANCE	151
5	NOTE DU PR HARTEMANN SUR LES DESINFECTANTS DANS UNE PERSPECTIVE ONE HEALTH	153

L'analyse de la feuille de route par action a montré que la dimension environnementale, initialement intégrée, est restée le parent pauvre (voir sous-annexe 1).

Cette situation est liée pour partie à l'insuffisance des connaissances en matière de dissémination de l'antibiorésistance dans l'environnement, point sur lequel l'Anses a apporté des éléments de réponse dans son rapport de novembre 2020 (partie 1).

La mission a eu connaissance, lors de ses entretiens, de quelques études ou actions intéressantes venant compléter utilement les constats de l'Anses (partie 2), particulièrement dans le renforcement des réseaux de surveillance (2.1), ou l'action de co-sélecteurs comme les biocides dans le développement de l'antibiorésistance (2.2), sans que celles-ci soient exhaustives. Le rapport du Sénat n°479/2021, dont le champ est plus large (santé environnement), confirme certaines orientations en matière de surveillance et de recherche (2.3).

1 Extraits de l'avis Anses de novembre 2020 sur ABR et environnement

Le rapport d'expertise collective de l'Anses de novembre 2020 porte sur « Antibiorésistance et environnement », précisément sur « l'état et les causes possibles de la contamination des milieux en France par les antibiotiques, les bactéries résistantes et les supports génétiques de la résistance aux antibiotiques ».

Face au défi de la dissémination de l'ABR, et sur la base du constat partagé de la nécessité d'agir, de nombreux acteurs internationaux, européens et français mettent en place des actions de lutte contre l'ABR. L'ensemble des acteurs s'accorde sur la nécessité de retenir une approche multisectorielle « Un monde, une santé » ou « Une seule santé » (One Health, One World) « particulièrement pertinente dans les domaines [...] de la lutte contre la résistance aux ATB » (OMS 2017b). Le concept « **Une seule santé** » est « **utilisé pour décrire le principe selon lequel la santé humaine et la santé animale sont liées entre elles, que l'homme transmet des maladies aux animaux et inversement, de sorte que les mesures de lutte doivent concerner tant l'homme que les animaux. La perspective « Une seule santé » suppose de prendre également en compte l'environnement – autre lien entre l'homme et l'animal –, qui peut lui aussi être une source de nouveaux micro-organismes résistants** » (Commission Européenne 2017).

En France, la question de l'ABR dans l'environnement a été abordée dans le rapport « Tous ensemble, sauvons les ATB » (Carlet et Le Coz 2015), dans la « Feuille de route interministérielle pour maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques » (Comité interministériel pour la santé 2016) ainsi que dans la « Feuille de route 2015 pour la transition écologique » (MEDDE 2015). La saisine de l'Anses visait à « objectiver les connaissances relatives aux mécanismes participant au développement de l'antibiorésistance dans l'environnement. L'objectif est de comprendre les mécanismes mis en œuvre dans l'environnement dans l'apparition et la diffusion des résistances bactériennes afin d'orienter les mesures à mettre en place pour limiter l'émergence de nouvelles résistances ».

Les développements ci-dessous sur les principaux constats et les recommandations sont des **extraits choisis** de l'avis émis par l'Anses à la suite de la demande du 16 novembre 2016 de la direction générale de la prévention des risques (DGPR du MTE), de la direction générale de la santé (DGS du MSS) et de la direction générale de l'alimentation (DGAL du MAA) en lien avec l'analyse de la feuille de route sur l'antibiorésistance (ABR).

1.1 Les constats

1.1.1 Objectifs de l'expertise et périmètre retenu

Il s'agissait notamment de « déterminer les mécanismes sous-jacents à la sélection et à la transmission de l'antibiorésistance via l'environnement. L'étude montrera, sur la base des publications sélectionnées, quels mécanismes contribuant au développement et à l'expansion de l'antibiorésistance ont été identifiés dans l'environnement (sources de contamination, voies de transmission à la faune et la flore notamment). Elle estimera également l'impact de l'utilisation des antibiotiques (également des résidus et métabolites) et d'autres molécules (biocides, métaux lourds, ...) sur la sélection de l'antibiorésistance. L'étude identifiera enfin les éléments d'analyse éventuellement manquants et les actions opérationnelles ou de recherche pouvant être mises en œuvre pour les couvrir, en lien avec les travaux du comité interministériel pour la santé ».

Afin d'étudier l'ABR dans l'environnement, le groupe de travail dédié (GT) a jugé nécessaire de traiter des bactéries résistantes aux antibiotiques (BRA) ainsi que des supports génétiques de la résistance : gènes de résistance aux antibiotiques et gènes associés (GRA) et éléments génétiques mobiles (EGM). Il a choisi d'axer le travail du point de vue de la santé humaine et de considérer en priorité les espèces bactériennes résistantes pathogènes, dont pathogènes opportunistes, pour l'Homme.

L'expertise a été axée sur les milieux aquatiques et terrestres et leurs sources de contamination. Compte tenu de ces différences de situations entre les pays, le GT a choisi de dresser un état des lieux de la contamination environnementale par les ATB, les BRA et les GRA qui repose sur une recherche bibliographique concernant en priorité la France métropolitaine et les départements et régions d'outre-mer (DROM).

Le GT a considéré comme ATB les substances actives possédant la propriété de tuer les bactéries (bactéricides) ou de limiter leur croissance (bactériostatiques), appartenant aux classes pharmacologiques bénéficiant ou ayant bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour leurs utilisations en médecine humaine et/ou vétérinaire.

Pour l'ensemble des espèces bactériennes retenues, peu de données sont disponibles (bibliographie, rapports de recherche, bases de données). **La faible contamination de l'environnement par la plupart de ces espèces bactériennes explique que la majorité des études concernent *Escherichia coli* et les entérocoques intestinaux** : espèces bactériennes indicatrices de contamination fécale, ou de l'efficacité de traitement des effluents.

Les mécanismes impliqués dans l'émergence ou la persistance de l'ABR dans l'environnement sont considérés à l'échelle de la cellule ou de la communauté bactérienne.

Les principales sources d'émission d'ATB, de BRA et de GRA sont les déjections humaines et animales, en particulier des individus ayant été traités aux ATB (urines et fèces pour les ATB et fèces pour les BRA et GRA). Ainsi, les principales sources de contamination de l'environnement par les ATB, les BRA et les GRA identifiées sont :

- ♦ **Les eaux usées traitées issues des stations de traitement des eaux usées (STEU)** : les réseaux d'assainissement collectent les eaux usées issues des activités humaines (dont domestiques, industrielles et d'activités de soins) et une partie des eaux pluviales pour les diriger vers des STEU dont le principal objectif est de limiter la contamination organique et particulaire. Les eaux usées traitées sont majoritairement rejetées dans les eaux de surface. Ces rejets localisés et continus sont qualifiés de sources de contamination ponctuelles.

- ◆ **Les produits résiduaux organiques (PRO) qui regroupent notamment les effluents d'élevage (fumiers, lisiers) et les boues issues du traitement des eaux usées urbaines.** Après stockage et/ou traitement, les PRO sont généralement épandus sur les sols agricoles dans un contexte de valorisation des déchets pour fertiliser les sols, suivant un plan d'épandage défini par arrêté préfectoral. Ces rejets sont qualifiés de source de contamination diffuse.
- ◆ **Les eaux de pisciculture d'eau douce :** cinq ATB disposent d'une autorisation de mise sur le marché pour la filière piscicole. Les piscicultures sont directement connectées à l'environnement aquatique. Ainsi, les traitements ATB appliqués ainsi que les BRA et GRA présents dans les bassins peuvent être disséminés rapidement vers le milieu aquatique adjacent.

Ainsi, les voies d'introduction et de répartition de ces sources de contamination dans les différents compartiments récepteurs de l'environnement considérés dans l'expertise sont les milieux aquatiques (eaux de surface, eaux souterraines et eaux littorales), les milieux terrestres (sols et flore - rhizosphère et phyllosphère -), et la faune sauvage.

1.1.2 Principaux constats relatifs à la contamination de l'environnement par les ATB

1.1.2.1 Concentrations

En France, les concentrations en ATB dans les compartiments étudiés (eaux, sédiments, sols) restent faibles comparativement aux pays dont les systèmes d'assainissement sont moins performants, ou aux régions industrielles des pays producteurs d'ATB (ex : Inde, Chine).

L'essentiel des ATB retrouvés dans l'environnement sont introduits par des sources anthropiques. Les apports continus en ATB confèrent à certains composés un caractère de contaminant ubiquiste.

La persistance de certains ATB joue un rôle majeur dans la contamination de l'environnement :

- ◆ **Les ATB les plus persistants sont les plus fréquemment quantifiés : quinolones, fluoroquinolones, macrolides et sulfamides ;**
- ◆ **Les β -lactamines, ATB les plus consommés, sont rarement quantifiés dans l'environnement en raison de leur forte dégradabilité.**

La dégradation de certains ATB génère des produits de transformation dont la présence, la persistance dans l'environnement et les propriétés « antibiotiques » sont méconnues.

Dans les milieux aquatiques, les rejets des stations d'épuration des eaux usées constituent la source principale d'ATB dans les milieux aquatiques. Elle est complétée pour certains ATB par un apport significatif de la contamination diffuse due en particulier au ruissellement et/ou à l'infiltration des eaux depuis les sols agricoles. Une plus grande diversité d'ATB et des concentrations plus élevées ont été observées dans les eaux usées traitées de STEU recevant des eaux usées hospitalières.

Dans les périphytons et les sédiments des eaux de surface, les concentrations maximales ont été mesurées dans les sédiments. D'une part, les ATB absorbés sur les sédiments de surface sont remobilisables lors d'événements perturbants la colonne sédimentaire. D'autre part, les phénomènes de dégradation réduits dans les sédiments conduisent à un archivage des contaminants dans la colonne sédimentaire.

À l'exception du sulfaméthoxazole, les ATB ne sont que très rarement quantifiés dans les eaux souterraines. Toutefois, une fois dans les nappes, les ATB peuvent persister en raison de cinétiques de dégradation très lentes.

Dans les sols, les seules données existantes portent sur les sols amendés par des produits résiduaux organiques. Dans les boues de STEU, les quinolones et les fluoroquinolones sont les ATB les plus fréquemment quantifiés et dont les concentrations sont les plus élevées. La ciprofloxacine est l'ATB le plus fréquemment quantifié dans les PRO d'élevage solides. Dans les PRO d'élevage liquides, quatre ATB (deux tétracyclines, une quinolone et un sulfamide) présentent des concentrations maximales supérieures à 1 500 ng.L-1.

1.1.2.2 Source de contamination

Les BRA et GRA contaminent tous les compartiments récepteurs (sols, eaux, sédiments) à des concentrations qui dépendent de l'exposition de ces milieux (localisée et continue par les rejets de STEU ou intermittente et diffuse par les PRO et le ruissellement), et de leurs capacités de résilience, mettant en jeu des mécanismes de dilution, de dégradation, de prédation et de compétition, pouvant aboutir à la disparition ou la persistance des BRA et GRA. Les rejets de STEU sont la principale source de BRA et GRA dans les eaux de surface ; et l'épandage de PRO (boues de STEU et PRO d'origine animale) est la principale source de BRA et GRA dans les sols.

Les eaux usées brutes hospitalières sont plus concentrées en GRA que les eaux usées brutes domestiques. Toutefois, la diversité des GRA est plus importante dans les eaux usées brutes domestiques que dans les eaux usées brutes hospitalières.

Les procédés de traitement appliqués aux eaux usées ou aux PRO réduisent dans les mêmes proportions les concentrations de bactéries résistantes ou sensibles aux antibiotiques, mais souvent sans les supprimer totalement.

Selon les espèces et les gènes, les BRA et les GRA peuvent se retrouver dans les PRO traités, et par conséquent être disséminés dans le milieu terrestre et ses différents compartiments s'ils sont épandus aux champs.

La très grande majorité des BRA d'origine fécale retrouvées dans les milieux aquatiques provient de sources anthropiques. La présence de BRA et de GRA dans les milieux aquatiques dépend des émissions récurrentes de bactéries fécales par les rejets de STEU, du ruissellement à partir des zones agricoles amendées par des PRO, mais aussi du débordement des réseaux unitaires de collecte des eaux usées lors de fortes pluies. Les concentrations en BRA dans les hydrosystèmes karstiques sont corrélées positivement à la pluviométrie et à l'occupation des sols (densité humaine et activité agricole). La variabilité spatiale de la contamination reflète le degré d'urbanisation. Les conséquences attendues du changement climatique en Europe : augmentation de la fréquence des événements pluvieux extrêmes, allongement des périodes sèches/étiages, et augmentation des températures des cours d'eau, augmentent la vulnérabilité du milieu aquatique à une contamination par les bactéries, dont les BRA.

S'agissant de la faune sauvage, les quelques travaux mesurant l'occurrence des BRA dans la faune sauvage aquatique ou terrestre montrent tous l'influence majeure du régime alimentaire des faunes considérées. Une étude a montré que la fréquence de détection d'E. coli résistants aux céphalosporines de 3e génération est plus importante chez les poissons omnivores se nourrissant des périphytons eux-mêmes contaminés par des rejets de STEU. Les animaux sauvages terrestres omnivores ou carnivores sont plus souvent contaminés par les BRA que les herbivores. La fréquence du portage de BRA par des oiseaux marins augmente avec la proximité de l'Homme. Les quelques études consacrées aux produits de la mer montrent que ces derniers sont peu contaminés par les

BRA et que leur contamination est corrélée à leur proximité des zones contaminées par des bactéries d'origine fécale, par ruissellement après épandage ou par des rejets de STEU.

1.1.3 Impact potentiel des sélecteurs sur l'antibiorésistance dans l'environnement

La comparaison théorique des concentrations en ATB mesurées dans l'environnement en France avec celles pour lesquelles des effets biologiques ont été démontrés in vitro a été effectuée pour quatre classes pharmacologiques (fluoroquinolones, sulfamides, macrolides et tétracyclines) dans la phase dissoute des matrices liquides étudiées.

Les conclusions de cet exercice sont les suivantes :

- ◆ La somme des concentrations en fluoroquinolones et en macrolides dans les eaux usées traitées de STEU ou dans les rivières les plus contaminées pourraient favoriser la dissémination de l'ABR.
- ◆ La somme des concentrations en sulfamides et en tétracyclines dans les phases dissoutes des matrices liquides sont inférieures à celles décrites comme pouvant favoriser la dissémination de l'ABR.

Ces conclusions fournissent une indication sur les classes pharmacologiques les plus susceptibles de favoriser la dissémination de l'ABR dans l'environnement.

Il existe cependant de nombreuses incertitudes, dont celles liées aux déterminants de l'exposition bactérienne dans l'environnement suivantes :

- ◆ Seule une fraction d'un composé présent dans l'eau ou le sol parvient au contact proche des micro-organismes (notion de bioaccessibilité), puis au niveau de la cible (notion de biodisponibilité) ;
- ◆ Les environnements terrestres ou aquatiques sont potentiellement multicontaminés par les ATB, ETM, et biocides. **Les mécanismes de co-sélection permettent d'envisager que la multicontamination par les ATB, les ETM et les biocides pourrait favoriser l'apparition et le maintien de l'ABR.**

La majorité des bactéries, dans pratiquement tous les environnements, sont intégrées dans des biofilms. Les bactéries vivant dans des biofilms peuvent être plus résistantes aux ATB que les mêmes bactéries à l'état planctonique. En effet, la matrice du biofilm constitue une barrière physique à la pénétration des ATB.

L'émergence de nouvelles BRA porteuses de GRA environnementaux augmente avec l'intensité de la contamination de l'environnement par les bactéries pathogènes et par les agents sélecteurs.

En France, la présence d'ATB n'est pas suffisante pour favoriser la survie des BRA et la persistance des GRA dans l'environnement. La présence de co-sélecteur(s), la diversité des communautés bactériennes et l'hétérogénéité des milieux sont autant de facteurs influençant leurs dynamiques spatio-temporelles.

1.2 Les recommandations de l'Anses

Les préconisations ci-dessous ont trait tant aux méthodes (méthodes analytiques, indicateurs, bancarisation des données), qu'aux stratégies (milieux cibles, suivi pérenne, caractérisation des sites) pour que les résultats puissent être exploités dans l'optique de décrypter la complexité décrite.

1.2.1 Un contexte sanitaire français plutôt favorable à la maîtrise des contaminations

L'état de la contamination de l'environnement par les ATB, BRA et GRA et de ses causes possibles, effectué dans cette expertise, est à repositionner dans le contexte sanitaire, environnemental et socio-économique français, dans lequel :

- ◆ L'accès aux soins est facilité pour une majeure partie de la population ;
- ◆ La prescription d'ATB est réglementée ;
- ◆ La production nationale de substances actives d'ATB est pratiquement inexistante ;
- ◆ Les systèmes de collecte et d'assainissement collectif des eaux usées sont largement répandus sur le territoire ;
- ◆ Les procédés d'hygiénisation des PRO avant leur valorisation agricole se développent.

En France, les milieux aquatiques (eaux et sédiments) semblent jusqu'ici en mesure de dissiper, ou pour le moins de diluer, les apports anthropiques actuels en ATB, BRA et GRA.

L'introduction de BRA et/ou de GRA est aujourd'hui rendue possible en tout point de la planète par les flux continus internationaux (personnes, animaux, denrées). Par ailleurs, les connaissances sur le pouvoir sélecteur dans l'environnement de l'ensemble des contaminants (incluant les ATB, les ETM et les biocides), de leurs seuils d'action et de leurs effets combinés restent encore parcellaires.

De plus, les capacités de dissipation des écosystèmes dépendent d'équilibres naturels soumis à de nouvelles pressions. Ainsi, au regard des connaissances déjà acquises, il convient d'anticiper les potentielles évolutions liées en particulier :

- ◆ Au changement climatique engagé qui modifiera les régimes de précipitation, le niveau des cours d'eau, le ruissellement, la contamination des milieux et l'atténuation des contaminations par la dilution, pouvant mettre en péril les capacités de résilience des écosystèmes récepteurs ;
- ◆ Au développement de nouvelles pratiques (réutilisation des eaux usées traitées, recharge artificielle de nappes, stockages d'eau) qui pourraient augmenter la pression anthropique sur l'environnement et ainsi dépasser la capacité de résilience des milieux récepteurs ;
- ◆ Au développement de l'industrie pharmaceutique nationale. Une relocalisation sur le territoire français de la fabrication des substances actives, actuellement centralisée dans quelques pays, surtout asiatiques (Chine et Inde), est souhaité au niveau gouvernemental. Dans cette optique, il convient d'assurer que la régulation des rejets de cette industrie en France et en Europe tienne compte de l'impact des ATB sur l'évolution de la résistance aux ATB dans les communautés bactériennes de l'environnement.

1.2.2 Surveillance : recommandations pour améliorer le suivi de la contamination environnementale par les antibiotiques, les bactéries résistantes aux antibiotiques et les supports génétiques de la résistance

Le GT et le CES estiment capital d'optimiser et de pérenniser les acquisitions de données de contamination de l'environnement.

Ils recommandent le déploiement d'indicateurs pour suivre la contamination de l'environnement par les ATB, BRA et GRA. Ces indicateurs permettront une comparaison spatio-temporelle de la dynamique de la contamination environnementale entre les études, mais également dans les différents compartiments. Afin de faciliter la comparaison spatio-temporelle de la contamination environnementale par les ATB, BRA et GRA, le GT et le CES recommandent une harmonisation des

méthodes d'échantillonnage et d'analyse afin de permettre la comparaison des paramètres de suivi et des indicateurs.

Plus généralement, le GT et le CES recommandent de favoriser la mutualisation et la comparaison des données acquises sur différents sites et milieux, aux différentes échelles spatiales (i.e. transfert sol-nappe, bassin versant) au travers de la création et/ou du renforcement de réseaux de suivi pérennes, représentatifs des différents compartiments de l'environnement et des sources d'ATB, BRA et GRA, la bancarisation systématique des données, enfin un rapprochement des différents outils de surveillance réglementaire (environnementaux et sanitaires) pour mutualiser les efforts.

1.2.3 Recherche : recommandations pour consolider et approfondir les connaissances actuelles

Le GT et le CES ont mis en évidence des besoins de recherche dans trois axes principaux concernant le suivi des ATB dans l'environnement : élargissement du nombre de substances étudiées, des matrices étudiées et des connaissances sur l'exposition réelle des bactéries aux ATB.

Le GT et le CES estiment qu'il est important d'évaluer plus précisément les contributions relatives des multiples sources de contamination, et de documenter les niveaux de contamination d'autres compartiments récepteurs. Outre la poursuite de l'acquisition de données sur les sources majeures de contamination (effluents de STEU, PRO) et les compartiments déjà suivis (milieu aquatique continental), le GT et le CES recommandent d'étudier la contamination par les ATB, BRA et GRA des environnements suivants :

- ◆ La pisciculture, en tant que source potentielle de contamination directe dans les compartiments aquatiques.
- ◆ Les eaux côtières pour lesquelles la contamination par les ATB, les BRA et les GRA est actuellement presque inconnue, bien que des projets soient en cours sur ce sujet.
- ◆ Les milieux terrestres pour lesquels la contamination en France par les ATB, les BRA et les GRA est presque inconnue concernant : les sols urbains, périurbains et agroforestiers, les sites et sols pollués, la rhizosphère et la phyllosphère, les micro et macrofaunes qui peuvent à la fois constituer des « hotspots » et jouer un rôle de vecteurs de dissémination (vers de terre, arthropodes, etc.).
- ◆ Et, finalement, toutes les sources de contamination pour lesquelles l'absence de donnée n'a pas permis de statuer sur l'existence et/ou l'importance d'un impact sur la contamination globale : assainissement non collectif, sites producteurs de principes actifs ATB ou de médicaments contenant des ATB, anciens sites d'enfouissement de déchets et biodéchets issus des composteurs de proximité.

La connaissance de la persistance puis de la dissémination des BRA et GRA dans l'environnement est le premier prérequis à l'étude de la transmission éventuelle des GRA à des espèces bactériennes pathogènes. **Le GT et le CES recommandent que des efforts de recherche soient engagés dans ce sens, notamment afin d'identifier les mécanismes et conditions qui permettent la persistance et la dissémination environnementale des BRA et GRA ou de documenter le profil de résistance aux ATB et l'expression des GRA des genres ou espèces bactériens ubiquistes pathogènes.**

Dans le contexte actuel de changement climatique et d'évolution des pratiques évoqués dans le préambule, **l'étude de la résilience des milieux récepteurs** (faisant intervenir des mécanismes de survie, dilution, prédation) est un axe de recherche à développer. Pour appréhender le devenir des ATB, BRA et GRA, et le rôle des co-sélecteurs (ETM, biocides, pesticides et autres), le GT et le CES

recommandent que l'observation in situ s'accompagne d'approches en modèles expérimentaux (microcosmes, mésocosmes et parcelles expérimentales).

Enfin, au-delà d'une meilleure appréhension des mécanismes à l'œuvre au sein de l'environnement en matière d'antibiorésistance, l'Agence souligne également la recommandation des experts de travailler sur la capacité de résilience des écosystèmes et de l'environnement pour, via une approche plus globale, faire face aux évolutions de fond qui peuvent peser sur l'antibiorésistance : celles associées à l'évolution choisie des pratiques de prescription ou d'administration – tant en santé humaine qu'en santé animale – mais aussi celles associées à de nouvelles pratiques (réutilisation d'eaux usées traitées, recharge artificielle de nappes d'eau souterraine, etc.) ou suite à la pression, dans ses différentes formes, du changement climatique.

2 Compléments apportés en matière de lutte contre l'ABR par des travaux récents

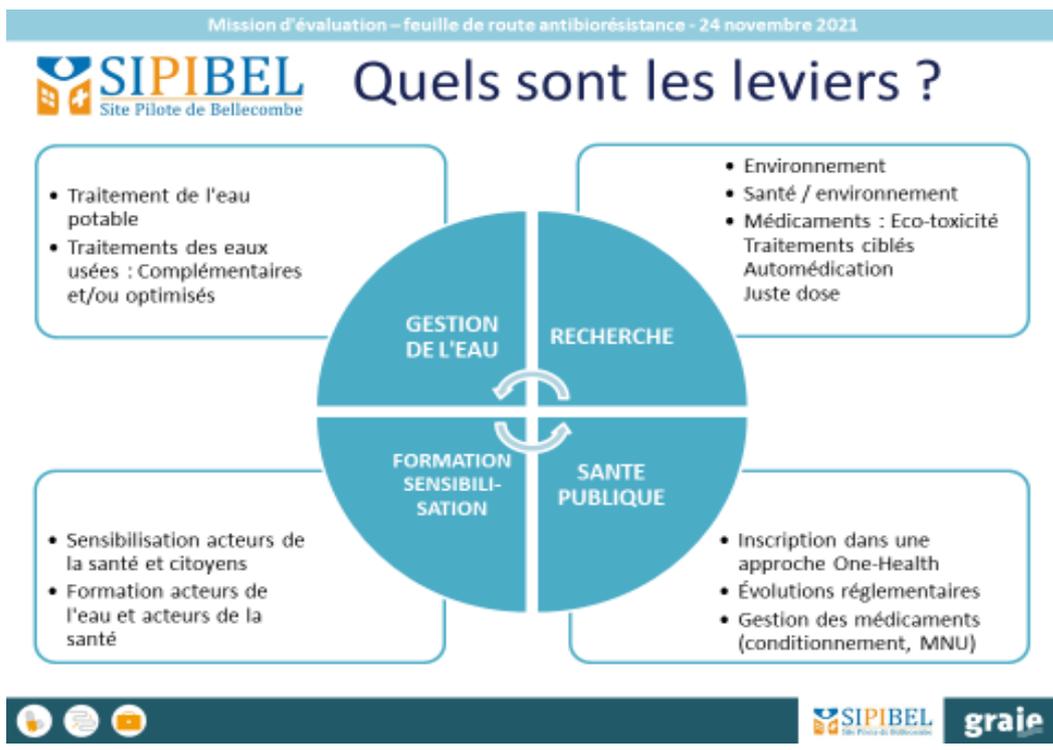
2.1 Le renforcement croisé des réseaux de surveillance

Les recommandations de l'Anses en matière de surveillance font l'objet, selon les interlocuteurs de la mission, d'un consensus assez large sur le choix des indicateurs, que ce soit des molécules d'antibiotiques, des gènes de résistance ou des bactéries particulières. Actuellement la collecte de données se fait uniquement par des projets de recherche sur des stations expérimentales, des sites un peu particuliers.

L'idée récemment développée est de disposer de sites ateliers répartis de façon représentative sur le territoire, avec des indicateurs uniformisés et harmonisés, pour pouvoir faire remonter des données avec des niveaux de risque associés par type de territoire, ceci de manière pérenne.

La plupart des sites de surveillance environnementale de l'ABR, identifiés au niveau national sont désormais intégrés dans des zones ateliers ou des observatoires labellisés par des organismes de recherche et font l'objet d'études multidisciplinaires depuis plusieurs années pour les milieux aquatiques (SIPIBEL, PIREN-Seine, GIP Seine-Aval, SA Seine, SNO Karst) et les milieux terrestres (sites du SOERE tels que les essais Qualiagro à Feucherolles, PRO'spective à Colmar ou Efele à Rennes, ainsi que les stations expérimentales et du Conservatoire des sols de l'INRAE).

Le projet SIPIBEL a ainsi permis de caractériser le risque d'antibiorésistance liées aux pratiques de soins hospitaliers dans les eaux usées et de préconiser des mesures visant à le réduire, comme le montre la diapositive ci-dessous.



Les sites français métropolitains générant des données relatives à la présence de bactéries résistantes aux antibiotiques et de supports de la résistance, sont présentés dans la figure ci-dessous.

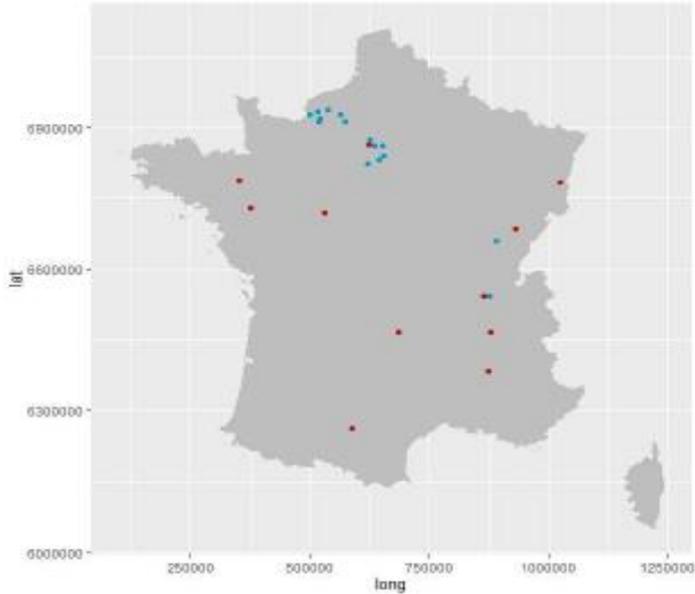


Figure 8 : surveillance des milieux aquatiques en bleu et des sols en rouge.

Il faut ajouter à ce maillage de surveillance, le réseau OBEPINE²¹¹ qui est un outil de surveillance épidémiologique des eaux usées. Le projet financé par Sorbonne Université, le CNRS et le MESRI a permis de surveiller une trentaine de stations représentées en vert sur la carte (figure ci-dessous). D'autres stations identifiées en rose sur la carte sont en cours d'intégration avec l'objectif de 150 stations sur tout le territoire, incluant l'outre-mer.

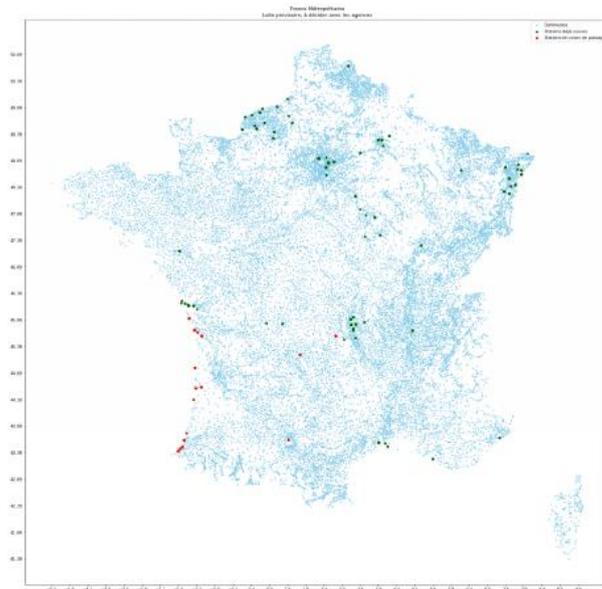


Figure 9 : carte extraite du site internet du réseau OBEPINE.

Suite au projet de recherche OBEPINE qui a permis de suivre l'évolution de la présence du génome du SARS-Cov2 dans les eaux usées, le ministère de la santé et le MTE travaillent actuellement à la mise en place d'un réseau de surveillance sanitaire des eaux usées (projet SUM'EAU) en sus du projet PROMISE/Inserm (mesure 10) qui est uniquement dédié aux bactéries.

Parallèlement au projet PROMISE, le MTE met en place un hub **Green data for Health** afin de proposer un catalogue de données environnementales destinées au public, experts et chercheurs. Les données sur la qualité des sols sont diffusées sur le site Gis Sol et la surveillance sanitaire de la faune sauvage face aux perturbateurs endocriniens sont enregistrées sur le réseau SAGIR.

2.2 En matière de recherche, certains travaux ont confirmé l'impact des biocides sur la transmission de l'ABR

Comme le rappelle l'article de **P Carencio, Antibiorésistance et biocides, Bull CCLIN-ARLIN n°7, juin 2017**, « les antibiotiques font partie des substances dites "biocides", identifiées par une Directive européenne de 1998, révisée en 2012. Conformément au Règlement relatif aux produits biocides (n° 528/2012), les biocides répondent à la définition suivante : toute substance ou tout mélange, sous la forme dans laquelle il est livré à l'utilisateur, constitué d'une ou plusieurs substances actives, en contenant ou en générant, qui est destiné à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière par une action autre qu'une simple action physique ou mécanique. Ainsi, les biocides comprennent désinfectants, antiseptiques, antibiotiques, antiparasitaires, pesticides, insecticides, raticides, tous produits largement utilisés tant

²¹¹ Né en avril 2020 sous l'impulsion du Comité Analyse, Recherche et expertise (Care) Covid-19.

en médecine humaine que vétérinaire, en industrie agro-alimentaire, en horticulture et agriculture (produits phytosanitaires) ».

« L'origine des résistances aux désinfectants se situe dans un très lointain passé, bien avant l'ère des antibiotiques, notamment la résistance au mercure. La résistance au mercure a été facilitée par son exploitation minière et ses usages industriels et médicaux, avant même l'arrivée des antibiotiques. Or, les gènes de résistance aux antibiotiques ont commencé à apparaître sur des transposons et des plasmides "résistants" au mercure peu de temps après l'introduction clinique des antibiotiques et cette co-sélection conduit toujours la liaison croissante entre ces résistances. Ainsi, il existe un lien fort entre la résistance aux antibiotiques et la résistance au mercure.

L'usage des antiseptiques et des désinfectants a induit une adaptation génétique qui favorise la transmission de matériel génétique protégeant la bactérie, matériel génétique auquel se sont associés progressivement les différents gènes de résistance aux antibiotiques sous la pression de sélection. .../... On comprend ainsi l'organisation de l'information génétique : une banque de gènes de résistance (le Résistome) présentés en "cassettes de gènes" est à disposition des bactéries et évolue depuis bien avant l'ère antibiotique. Ces cassettes sont assemblées comme des briques de Lego® au sein de transposons ou d'intégrons très mobiles s'associant en plasmides auto-répliquants et transférables par conjugaison bactérienne entre espèces de bactéries différentes. Pour leur survie, les bactéries ne distinguent pas les antibiotiques des autres menaces : désinfectants, antiseptiques, car tous ces biocides induisent l'activation des gènes de résistance.

Ainsi, les biocides contribuent à des phénomènes d'antibiorésistance par le biais de mécanismes de co-résistance ou de résistance croisée. On parle de co-résistance lorsqu'au moins deux mécanismes de résistance sont portés par une même bactérie. La co-résistance peut provenir de l'acquisition d'une unité génétique (plasmide, transposon ou intégron) qui contient plusieurs gènes de résistance. Le phénomène de résistance croisée correspond quant à lui à un seul mécanisme de résistance permettant de contrer plusieurs agents anti-bactériens. La résistance croisée peut provenir de l'expression d'une seule pompe à efflux qui peut exporter activement à la fois les ammoniums quaternaires et les antibiotiques ».

Le SCENHIR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) a été saisi par la Commission européenne en 2009 à propos de l'évaluation de l'effet des biocides sur la résistance bactérienne aux antibiotiques. Dans ses conclusions, on peut lire : « **Il existe des preuves convaincantes que des mécanismes communs qui confèrent une résistance aux biocides et aux antibiotiques sont présents chez les bactéries et que les bactéries peuvent acquérir leur résistance grâce à l'intégration d'éléments génétiques mobiles. Ces éléments portent des gènes indépendants qui confèrent une résistance spécifique aux biocides et aux antibiotiques** ».

Le rapport Carlet-Le Coz souligne spécifiquement le rôle des biocides dans l'antibiorésistance : « lorsque l'on agresse des bactéries avec des biocides, ou des bactéricides, on provoque l'apparition de bactéries résistantes à ces produits, mais aussi en fait des antibiorésistances : il s'agit là de ce que les scientifiques appellent des résistances croisées ».

Les gènes de résistances croisées doivent donc être étudiés. Il est fondamental de renforcer la recherche sur l'usage des biocides tant chez les particuliers que dans les établissements recevant du public, notamment en recherchant et mettant en place des méthodes alternatives. Dans les établissements de santé du Var (Hyères, Brignoles, etc.), des médecins-hygiénistes ont réalisé des tests alternatifs au nettoyage par des matériels à vapeur, par exemple, et ont observé une forte baisse de l'ABR.

En 2020, le rapport Anses a rappelé le lien biocides²¹²-antibiorésistance démontré in vitro et proposait que des études d'impact complémentaires soient menées au regard de la forte concentration et de l'usage insuffisamment raisonné de ces produits dans les milieux :

« Il existe très peu de données publiées sur l'effet cumulatif de l'exposition simultanée à plusieurs molécules ATB. Cependant, une combinaison des effets biologiques des sélecteurs (ATB ou autres contaminants) présents simultanément dans l'environnement peut être fortement suspectée. En effet,

- *La co-sélection d'un clone bactérien résistant à plusieurs classes d'ATB est possible par chacun des ATB auquel le clone est résistant ;*
- *Les bactéries peuvent développer des mécanismes de résistance aux éléments traces métalliques (ETM) et aux biocides, dont certains sont similaires à ceux impliqués dans la résistance aux ATB ;*
- *Les ETM et les biocides peuvent co-sélectionner une résistance aux ATB par résistance croisée ou co-résistance. » (page 8) ».*

Et dans son chapitre « Résistance bactérienne aux biocides (p44) », on lit :

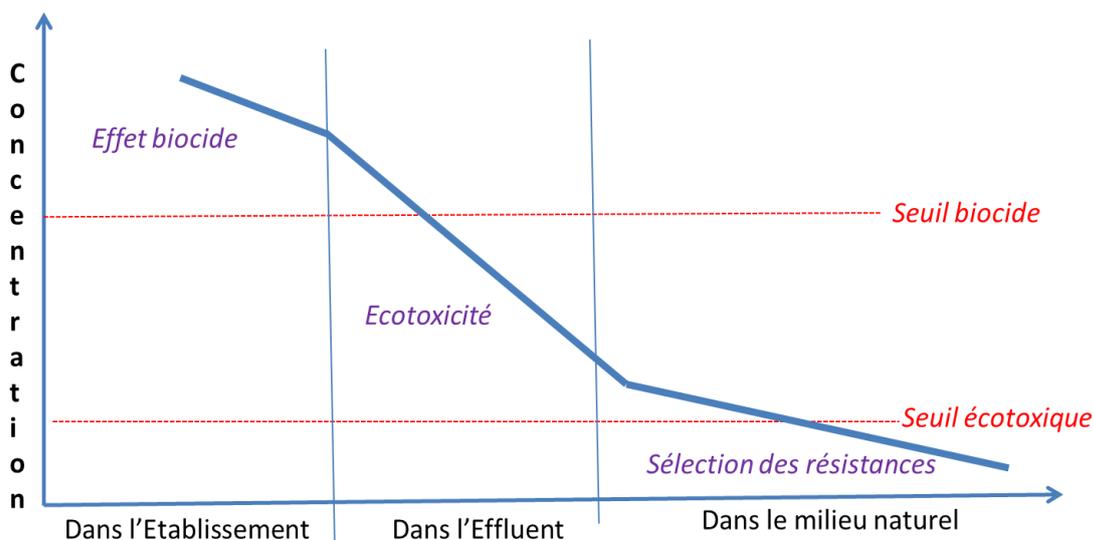
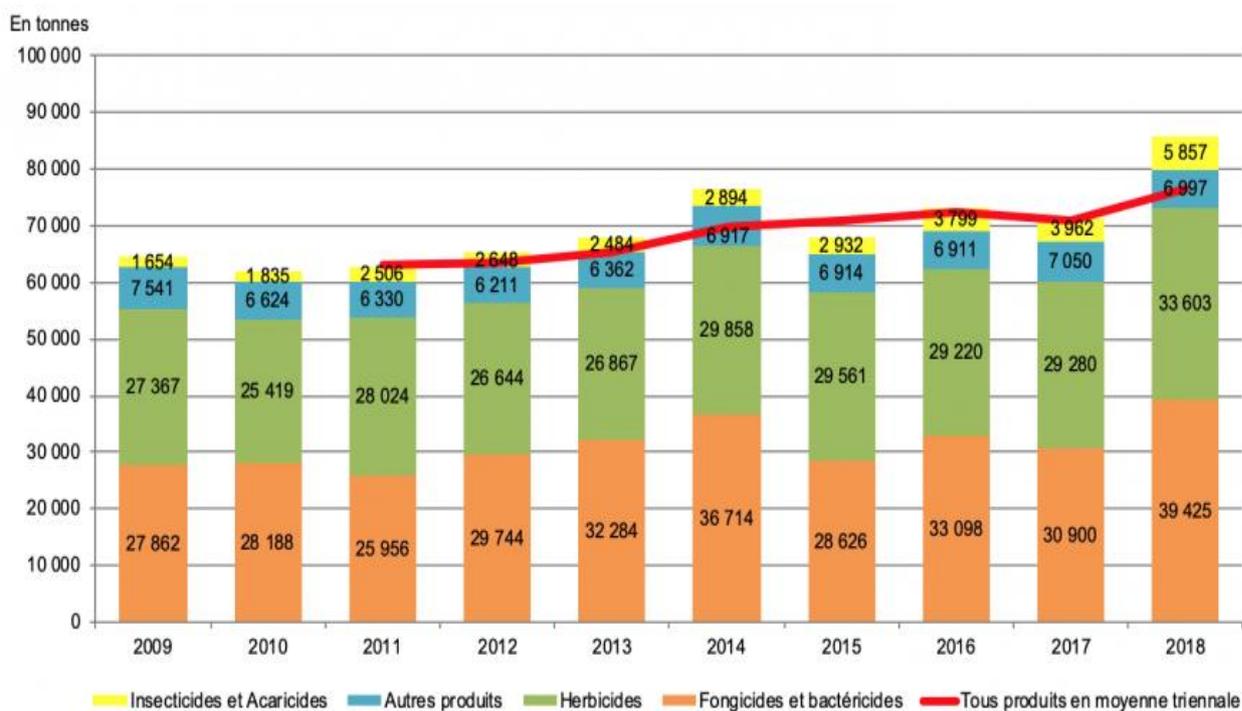
« La résistance aux biocides est médiée par des mécanismes similaires à ceux reportés pour les résistances à large spectre qui s'exercent vis-à-vis des ETM ou des ATB précédemment décrits.

L'inactivation du biocide ou la modification de la cible bactérienne sont responsables de la résistance aux biocides. Par ailleurs, une augmentation de l'expression des pompes d'efflux non spécifiques de type AcrAB-TolC chez *E. coli* ou *Salmonella* et MexAB-OprM chez *P. aeruginosa* permet l'adaptation bactérienne à certains biocides tels que les QAC (ammoniums quaternaires) et entraîne une résistance croisée à des ATB comme les fluoroquinolones (Buffet-Bataillon et al. 2016 ; Wesgate, Grasha et Maillard 2016). Enfin, l'activation de systèmes de réponse au stress pour assurer le maintien de l'intégrité de l'enveloppe bactérienne ou la co-régulation de gènes du métabolisme central sont d'autres mécanismes explicatifs de l'augmentation de résistance aux ATB après une exposition à des biocides en laboratoire (Gantzhorn, Olsen et Thomsen 2015) (pp 44-45). »

Au-delà de la toxicité de certains produits désinfectants sur la santé humaine²¹³, les deux schémas ci-dessous montrent l'évolution des ventes de substances par type d'usage (2009-2018) et les effets biocides selon leur concentration dans le réseau.

²¹² Et les éléments trace métalliques, le cuivre est par exemple considéré comme produit biocides.

²¹³ Les ammoniums quaternaires, le glutaraldéhyde, le formaldéhyde, la chlorhexidine, les amines aliphatiques, la chloramine-T sont des molécules très réactives, irritantes, potentiellement sensibilisantes et peuvent causer un asthme professionnel. L'oxyde d'éthylène et les enzymes protéolytiques peuvent être également responsables d'allergie respiratoire. Source INRS. http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TR_%2026 (2015).



Source : MTE²¹⁴ et Dr Carencio.

En comparant les données biocides et ATB (2018), on constate que les tonnages de produits biocides vendus sont 80 fois supérieurs : 728 tonnes d'antibiotiques ont été vendus pour soigner les français et 471 tonnes ont été administrés aux animaux (source SPF).

L'utilisation des désinfectants en routine pour le nettoyage des sols s'effectue majoritairement dans les sanitaires, les chambres et les couloirs des établissements de soins (MCO, PSY, EHPAD). La progression de l'antibiorésistance peut être liée aux pratiques de désinfection des pièces et du

²¹⁴<https://ree.developpement-durable.gouv.fr/themes/pressions-exercees-par-les-modes-de-production-et-de-consommation/usages-de-matieres-potentiellement-polluantes/pesticides/article/les-quantites-de-produits-phytopharmaceutiques-vendues-en-france>

matériel (infections nosocomiales²¹⁵) ou à des composés inducteurs d'ABR comme les ammoniums quaternaires²¹⁶ ou le Triclosan (hexachlorophène) et autres organochlorés²¹⁷.

Les mesures effectuées par l'observatoire SIPIBEL²¹⁸ dans le bassin du site pilote de Bellecombe de 2011 à 2018 ont confirmé l'impact des biocides en matière d'antibiorésistance.

Au-delà de la comparaison des rejets d'effluents de substances pharmaceutiques (ATB, etc.) entre la ville et l'hôpital local, le projet SIPIBEL²¹⁹ qui faisait suite au Grenelle de l'environnement (2007) et plusieurs plans du MTE²²⁰, a mis en évidence le croisement d'impact significatif des détergents biocides (qui représentent plus de 50 % des intrants d'effluents, principalement urbains) avec l'antibiorésistance.

Potentiellement, la progression de l'antibio-résistance est liée aux pratiques de désinfection. L'accumulation environnementale des détergents, antibiotiques et biocides (faiblement biodégradables), peut s'effectuer dans les deux secteurs d'émission des stations d'épuration : rejet hydrique (ammoniums quaternaires, biguanides/chlorhexidine) et boues (quinolones). Il convient d'étudier les gènes de résistance en priorité, car les bactéries échangent du matériel génétique mobile au sein des biofilms. Leur accumulation sur les surfaces en milieu sec (crasse), y compris en salle de réanimation, constituent des réservoirs d'antibio-résistance et de résistance aux désinfectants (moins performants en raison d'un nombre réduit de composants imposés par le règlement REACH). En revanche, le biofilm en milieu hydrique n'est pas concerné : siphons, robinetterie. Les mécanismes de résistance sont similaires aux ATB, mais la vitesse de mutation diffère significativement avec les biocides (facteur 300). Par ailleurs, le spectre d'action des détergents et désinfectants constitués d'ammonium quaternaires²²¹, est étroit avec les virus ayant une enveloppe lipidique (grippe, covid, SARS, etc.) et inefficace contre les virus « nus » (gastro-entérite, hépatite A) et de nombreuses espèces de bactéries. La résistance aux désinfectants n'apparaît qu'après une forte dilution dans l'environnement dans un milieu compétitif riche en biocides.

²¹⁵ Touche un patient sur 20 qui séjournent à l'hôpital et se déclare au minimum 48 heures après l'admission. Trois bactéries représentent la **moitié des germes isolés dans le cadre d'infections nosocomiales** : *Escherichia coli* (26 %), *Staphylococcus aureus* (16 %), *Pseudomonas aeruginosa* (8,4 %). « *Quand on parle d'infections nosocomiales, il faut savoir que la principale source de contamination est le patient lui-même, et non l'environnement hospitalier (matériel, air, eau...) ou le personnel : Le patient est infecté par ses propres germes au cours de certains soins (actes chirurgicaux, sondage urinaire, respiration artificielle/intubation et ventilation assistée, introduction de cathéters dans les voies sanguines...). Les soignants jouent seulement un rôle de vecteur de transmission.* » - « *Certaines infections, en particulier parmi les infections pulmonaires et les septicémies, sont graves et peuvent entraîner la mort* ». Source : Inserm (2015) <https://www.inserm.fr/dossier/infections-nosocomiales>

²¹⁶ Premiers composants utilisés dans les désinfectants hospitaliers et agroalimentaires, à cause de leur propriété tensioactive et de leur faible coût de production (résidu de la pétrochimie).

²¹⁷ Utilisés en cosmétique et associés aux détergents domestiques. Concentration maximale réglementée en Europe.

²¹⁸ Projet piloté par le groupe de Recherche, animation technique et information sur l'eau (GRAIE) en coopération avec l'ISA CNRS (développement analytiques), l'INSA Lyon (modélisation), l'Université Paris Sud – ENTPE - Provadems (estimation écotoxicité et du potentiel de perturbation endocrinienne), Limoges Inserm (caractérisation du potentiel d'antibio-résistance).

²¹⁹ Cf. <http://www.graie.org/Sipibel/presentation.html>

²²⁰ PNSE 2 (2009-2013), plan national sur les micropolluants (2010-2013), plan spécifique sur les résidus de médicaments (2010-2015).

²²¹ Produits issus de la pétrochimie : déchets de *crackage* (sous-produits à faible coût).

Dans le domaine des biocides, la 7ème conférence Eau et Santé organisée par le GRAIE²²² les 7 et 8 novembre 2019 portait en particulier sur les médicaments et détergents-biocides dans l'eau : la caractérisation des apports, l'évolution des flux dans les systèmes d'assainissement, les impacts environnementaux et sanitaires, la réduction à la source et les leviers d'actions.

En 2021, la conférence « *Une seule santé, en pratique ?* »²²³ a permis de réunir des experts et d'émettre des recommandations dans le cadre d'ateliers de travail. En s'inspirant du succès du plan EcoAntibio 2, les recommandations s'articulent autour de 5 axes :

- **Axe 1** : Promouvoir les bonnes pratiques, sensibiliser et accompagner les acteurs
 - *Recommandation 1* : Mettre en place une information du grand public relative à l'utilisation des biocides
- **Axe 2** : Développer des alternatives aux biocides par la recherche
 - *Recommandation 2* : Remplacer les désinfectants par des détergents
 - *Recommandation 3* : Développer des axes de recherche.
- **Axe 3** : Renforcer l'encadrement des pratiques commerciales
 - *Recommandation 4* : Encadrer l'utilisation des biocides
- **Axe 4** : Améliorer les dispositifs de suivi de la consommation de biocides
 - *Recommandation 5* : Mettre en place un dispositif de surveillance de l'utilisation des biocides.
- **Axe 5** : Construire une gouvernance biocide et la promouvoir à l'échelon européen et international

2.3 Le rapport du Sénat n°479/2021, consacré à la santé environnement, n'évoque pas les sujets d'antibiorésistance mais confirme les besoins en matière de surveillance et de recherche environnementale.

Le rapport n°479 du Sénat sur les orientations et la gouvernance de la politique de santé environnementale (P. Jomier et F. Lassarade, Sénat 24 mars 2021) est centré sur le plan national santé environnement (PNSE), sa reconnaissance et sa gouvernance.

Si les thèmes abordés sont propres à l'impact de l'environnement sur la santé au sens large, l'un des thèmes rejoint les préoccupations de la lutte contre l'antibiorésistance, à savoir l'amélioration de la connaissance scientifique par la recherche et le recueil de données, mais focalise davantage sur les sujets d'organisation propre au domaine de la recherche environnementale, qu'à proprement parler des thèmes de recherche et des réseaux de surveillance.

Le rapport du Sénat souligne néanmoins la faiblesse des moyens consacrés en 2019 à la santé prise dans son acception large en lien avec l'environnement, soit 25 M€ par an sur fonds ANR et Anses. Il conclut que « *de nombreux aspects de la santé environnementale demeurent inconnus ou insuffisamment documentés. Pour accroître la connaissance scientifique, nécessaire à la définition d'une politique publique raisonnée, il convient d'améliorer les moyens et la coordination de la recherche fondamentale et appliquée* ».

Selon les rédacteurs, « *la structuration de la recherche en santé environnementale pourrait s'inspirer des organismes de coordination créés dans le domaine des maladies infectieuses, dont le consortium REACTing (REsearch and ACTion targeting emerging infectious diseases). Cette structure, créée en 2013*

²²² Groupe de Recherche Rhône-Alpes sur les infrastructures et l'eau.

²²³ <https://www.agreenium.fr/actualites/conference-une-seule-sante-en-pratique-17-mars-2021>

par l'Inserm et ses partenaires d'Aviesan, rassemble des laboratoires et des équipes de recherche dans plusieurs disciplines afin de préparer et de coordonner la recherche pour faire face aux crises sanitaires liées aux maladies infectieuses émergentes. Dans le contexte de la crise sanitaire causée par l'épidémie de CoViD, ce consortium a fusionné avec l'agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) au début de l'année 2021 afin de créer une agence consacrée à la recherche en maladie infectieuses émergentes. Cette démarche a été soutenue par la commission d'enquête du Sénat sur la gestion de la crise sanitaire²²⁴, qui a considéré qu'une telle agence permettrait d'assurer une meilleure coordination de la recherche en maladies infectieuses ».

En matière de données, « la collecte et la diffusion des données environnementales ainsi que leur exploitation à des fins d'études sur la santé pour aiguiller l'action publique doivent trouver leur traduction dans le déploiement d'une **plateforme des données environnementales baptisée Green Data Hub**. Le PNSE 4 prévoit la création de cette structure équivalente au Health Data Hub dans le champ des données environnementales, sous l'égide du ministère de l'environnement. Les services des ministères de la santé et de l'environnement ont indiqué aux rapporteurs que l'objectif de cette plateforme est de disposer d'un espace commun de données environnementales au service de la santé. Cette plateforme devrait recenser les données environnementales pertinentes et disponibles, et permettre de les croiser avec les données de santé issues du Health Data Hub, des agences sanitaires et des instituts de recherche, afin d'évaluer les expositions environnementales susceptibles d'affecter la santé. Cette plateforme serait ouverte pour faciliter l'accès aux informations par le public et contribuer à alimenter les travaux scientifiques et les outils de surveillance sanitaire ».

²²⁴ Santé publique : pour un nouveau départ - Leçons de l'épidémie de covid-19, rapport de Mme Catherine DEROUCHE, M. Bernard JOMIER et Mme Sylvie VERMEILLET, fait au nom de la CE Évaluation des politiques publiques face aux pandémies, n°199 (2020-2021), 8 décembre 2020.

3 Analyse par mesure du volet environnemental de la FDR

Mesure	Contexte 2016 en lien avec l'environnement et le développement durable	Constats 2022
1	« Le rôle de l'environnement dans l'émergence (contamination par des résidus d'antibiotiques, de biocides ou d'autres polluants) et la dissémination de la résistance (via les milieux et la faune sauvage) commence seulement à être exploré. L'intégration de cette dimension de la problématique nécessite absolument d'avoir une approche « One Health ». La campagne de communication devra prendre en compte le rôle indirect de l'environnement et de sa contamination sur la santé humaine. »	Absence de dispositif interministériel One Health (action 1).
2	« Après plus d'une décennie de communication sur le bon usage des antibiotiques, une nouvelle dynamique doit être engagée pour maîtriser l'antibiorésistance. Au Royaume-Uni, le programme « Antibiotic Guardian » vise à responsabiliser le public sur la préservation de l'efficacité de l'arsenal thérapeutique antibactérien. Cette initiative repose sur le principe d'adhérer à une charte d'engagement citoyen et à en faire la promotion auprès de ses proches. »	Pas de portail unique interministériel (action 3)
5	« Réduire le stockage d'antibiotiques dans les pharmacies privées » « En médecine vétérinaire, mettre à disposition des conditionnements adaptés aux traitements à des coûts économiques indépendants de la quantité d'antibiotique délivrée. »	DAU en 2022, MTE n'est pas associé pour étudier l'impact du conditionnement sur la gestion des déchets de médicaments (action 12).
7	« Cependant, il demeure un manque de cohésion entre les différents projets de recherche financés par les divers acteurs institutionnels, en particulier dans les domaines de l'alimentation, de la santé humaine et animale, et de l'environnement, dans lesquels les problèmes de l'utilisation des antibiotiques et des résistances bactériennes sont devenus des enjeux majeurs. Il apparaît urgent de faire un état des lieux de l'existant, de manière à identifier des manques en termes d'études, d'interdisciplinarité ou de compétences techniques. De même, il est important de communiquer sur les avancées des différentes sciences dans ce domaine, afin d'informer le grand public, et de préparer des pistes d'actions pour la puissance publique. Un des moyens pour renforcer les réseaux et structurer les communautés de recherche est la participation conjointe à des programmes de recherche. La structuration et l'interconnexion des réseaux de recherche doit être améliorée sous l'égide d'une instance de pilotage et de coordination. »	Absence de pilotage stratégique assuré par les 6 ministères, aucun comité de pilotage One Health (action 17). Absence de portail commun intersectoriel (action 18). Absence de cartographie sur l'état des connaissances One Health, aucun observatoire des discours et pratiques liées à l'ABR One Health (action 19)
8	« Malgré un renforcement des rencontres académiques-industriels, des lacunes demeurent dans certains secteurs ou domaines porteurs. Une attention particulière doit être portée sur la phase « preuve de concept », afin d'aider financièrement des équipes à démontrer la pertinence de leurs recherches auprès des pouvoirs publics et des industriels. »	Le fond public national d'amorçage n'a pas été créé pour des projets « early stage » public et privé, notamment avec les entreprises de l'environnement (action 21).

		Le partenariat public-privé n'a pas été étendu au domaine de l'environnement (action 22).
9	<p>« Préserver l'efficacité de l'arsenal thérapeutique en conservant sur le marché des produits anciens »</p> <p>« Par ailleurs, eu égard à l'écologie évolutive dans le temps et l'espace de la résistance bactérienne aux antibiotiques, il est important de disposer d'un arsenal thérapeutique aussi diversifié que possible. En conséquence, il est nécessaire de chercher à conserver sur le marché les molécules anciennes et nouvelles utiles à l'usage clinique. » (action 24)</p>	Absence de CTA (action 23).
10	« Cette démarche doit s'inscrire dans la réforme des vigilances en cours, afin de renforcer la surveillance nationale, l'action régionale et l'information locale sur l'antibiorésistance en santé humaine, animale et environnementale. »	<p>L'approche One Health n'inclue pas la dimension environnementale (action 27).</p> <p>Pas de données en santé environnementale (actions 18 et 28)</p>
11	« Il existe de très nombreuses bases de données en santé humaine, animale et environnementale, qui permettraient d'avoir une excellente connaissance de l'antibio-résistance ainsi que de la consommation d'antibiotiques. Cependant, en raison de défis techniques et méthodologiques, les données disponibles sont sous exploitées. » Lien avec action 1.	<p>Pas d'indicateur existant dans l'environnement, aucun travail méthodologique de revue des indicateurs existants, peu de suivi ABR et/exposition aux ATB dans l'environnement (actions 18 et 30).</p> <p>Pas de prise en compte des spécificités environnementales de l'élevage dans les indicateurs économiques (action 31).</p>
12	<p>« L'OMS ainsi que l'UE incitent fortement les Etats membres à l'établissement d'un plan global de lutte contre l'antibiorésistance, mettant en oeuvre une stratégie nationale « One Health », et qui devrait être opérationnel pour mi-2017. »</p> <p>Faire évoluer la gouvernance de la politique nationale de maîtrise de l'antibiorésistance, dans une optique « One Health ».</p>	<p>Mesures et thématiques environnementales non identifiées (action 33).</p> <p>Pas d'actions transversales, trans-sectorielles et interministérielles de maîtrise environnementale de l'ABR. Pas de plan sectoriel sur le risque environnemental de l'ABR (action 34)</p> <p>Absence de délégué interministériel à l'ABR (action 35).</p>
13	« Enfin, il est également important que la France contribue, notamment dans les pays francophones à revenu faible ou limité, à la surveillance et à la maîtrise de la résistance au niveau mondial, et de façon plus générale, au développement dans les pays tiers de plans d'action de maîtrise de l'antibiorésistance selon une approche « One Health » et les préconisations édictées par l'OMS et l'OIE. »	Absence de comité technique et d'incitation à la recherche sur les anciens ATB (action 37).

4 Note de synthèse du Dr Carencio sur le lien Biocides antibiorésistance

Lien biocides-antibiorésistance - Note de synthèse

Auteur : Philippe Carencio, Médecin hygiéniste, CPias PACA – CH Hyères- 17/10/2021

2009 : le SCENHIR, groupe d'experts européens missionnés par la Commission européenne pour répondre à la question d'un lien entre antibiorésistance et biocides, émet son rapport concluant : « *Il existe des preuves convaincantes que des mécanismes communs qui confèrent une résistance aux biocides et aux antibiotiques sont présents chez les bactéries et que les bactéries peuvent acquérir leur résistance grâce à l'intégration d'éléments génétiques mobiles. Ces éléments portent des gènes indépendants qui confèrent une résistance spécifique aux biocides et aux antibiotiques.* » (p. 61) (1)

2015 : Philippe Sansonetti expose dans son cours au Collège de France :

« *Les désinfectants ont sélectionné des gènes de résistance aux ammoniums quaternaires dans des intégrons de classe 1 avant les antibiotiques. Cette structure s'est liée à Tn402 (Tn délété) et est devenue mobile. L'usage des antibiotiques y a amené le recrutement de gènes d'antibiorésistance.*» (dia 46/49)(2)

2020 : L'Anses est saisi pour étudier l'impact des antibiotiques, biocides et métaux lourds. Son rapport « *antibiorésistance et environnement* » contient :

« *Il existe très peu de données publiées sur l'effet cumulatif de l'exposition simultanée à plusieurs molécules ATB. Cependant, une combinaison des effets biologiques des sélecteurs (4 ATB ou autres contaminants) présents simultanément dans l'environnement peut être fortement suspectée. En effet,*

- *La co-sélection d'un clone bactérien résistant à plusieurs classes d'ATB est possible par chacun des ATB auquel le clone est résistant ;*
- *Les bactéries peuvent développer des mécanismes de résistance aux éléments traces métalliques (ETM) et aux biocides, dont certains sont similaires à ceux impliqués dans la résistance aux ATB ;*
- *Les ETM et les biocides peuvent co-sélectionner une résistance aux ATB par résistance croisée ou co-résistance.* » (page 8)

Et dans son chapitre « *Résistance bactérienne aux biocide (p44)* », on lit :

« *La résistance aux biocides est médiée par des mécanismes similaires à ceux reportés pour les résistances à large spectre qui s'exercent vis-à-vis des ETM ou des ATB précédemment décrits.*

L'inactivation du biocide ou la modification de la cible bactérienne sont responsables de la résistance aux biocides. Par ailleurs, une augmentation de l'expression des pompes d'efflux non spécifiques de type AcrAB-TolC chez E. coli ou Salmonella et MexAB-OprM chez P. aeruginosa permet l'adaptation bactérienne à certains biocides tels que les QAC (ammoniums quaternaires) et entraîne une résistance croisée à des ATB comme les fluoroquinolones (Buffet-Bataillon et al. 2016 ; Wessgate, Grasha et Maillard 2016). Enfin, l'activation de systèmes de réponse au stress pour assurer le maintien de l'intégrité de l'enveloppe bactérienne ou la co-régulation de gènes du métabolisme central sont d'autres mécanismes explicatifs de l'augmentation de résistance aux ATB après une exposition à des biocides en laboratoire (Gantzhorn, Olsen et Thomsen 2015) (pp 44-45). »

Un exposé plus complet se trouve à la référence n°4 de l'extrait de bibliographie ci-après.

Bibliographie sommaire

1. SCENHIR. Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides. 2009.
2. Sansonetti P., Mécanismes de défense des microbes : antibiorésistance LE défi. Cours au collège de France, 9 décembre 2015. <https://www.college-de-france.fr/site/philippe-sansonetti/course-2015-12-09-16h00.htm> (consulté le 17/10/2021)
3. Anses, rapport « Antibiorésistance et environnement ». 2020
4. Carencio P., Antibiorésistance et biocides, Bull CCLIN-ARLIN n°7, juin 2017
5. Stokes HW, Gillings MR. Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens. *FEMS Microbiol Rev.* 2011 Sep; 35 (5):790-819. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00273.x. Epub 2011 May 20. PMID: 21517914.
6. Buffet-Bataillon S, Tattevin P, Bonnaure-Mallet M, Jolivet-Gougeon A. Emergence of resistance to antibacterial agents: the role of quaternary ammonium compounds--a critical review. *Int J Antimicrob Agents.* 2012 May; 39 (5):381-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.01.011. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22421329.
7. Aiello AE, Marshall B, Levy SB, Della-Latta P, Larson E. Relationship between triclosan and susceptibilities of bacteria isolated from hands in the community. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Aug; 48 (8):2973-9. doi: 10.1128/AAC.48.8.2973-2979.2004. PMID: 15273108; PMCID: PMC478530.
8. Maillard JY, Bloomfield S, Coelho JR, Collier P, Cookson B, Fanning S, Hill A, Hartemann P, McBain AJ, Oggioni M, Sattar S, Schweizer HP, Threlfall J. Does microbicide use in consumer products promote antimicrobial resistance? A critical review and recommendations for a cohesive approach to risk assessment. *Microb Drug Resist.* 2013 Oct;19(5):344-54. doi: 10.1089/mdr.2013.0039. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23768140.
9. Webber MA, Whitehead RN, Mount M, Loman NJ, Pallen MJ, Piddock LJ. Parallel evolutionary pathways to antibiotic resistance selected by biocide exposure. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Aug;70 (8):2241-8. doi: 10.1093/jac/dkv109. Epub 2015 May 7. PMID: 25953808; PMCID: PMC4500774.
10. 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. doi: 10.1038/ismej.2011.15. Epub 2011 Mar 3. PMID: 21368907; PMCID: PMC3146270.
11. Essa AM, Julian DJ, Kidd SP, Brown NL, Hobman JL. Mercury resistance determinants related to Tn21, Tn1696, and Tn5053 in enterobacteria from the preantibiotic era. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Mar;47(3):1115-9. doi: 10.1128/AAC.47.3.1115-1119.2003. PMID: 12604550; PMCID: PMC149298.

5 Note du Pr Hartemann sur les désinfectants dans une perspective One Health

Pr Philippe Hartemann, Faculté de médecine de Nancy, Université de Lorraine

Introduction

La terminologie « Biocides », au sens de la réglementation européenne N° 528/2012, est très large englobant une grande variété de substances chimiques (et parfois de micro-organismes), selon une classification en 22 Types de Produits (TP). Un produit biocide est défini comme « toute substance ou tout mélange, sous la forme dans laquelle il est livré à l'utilisateur, constitué d'une ou plusieurs substances, qui est destiné à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière par une action autre qu'une simple action physique ou mécanique. » (1)

Ces 22 TP vont des désinfectants aux insecticides et au traitement du bois à celui de l'air et des surfaces. Toutes ces substances, par définition actives sur le vivant, sont susceptibles d'avoir des effets néfastes environnementaux et sur les organismes non-cibles parmi lesquels l'être humain.

Ce document est limité aux désinfectants, TP1 à TP5, dont l'objectif est d'éliminer des micro-organismes indésirables, bactéries, virus, levures et champignons, etc...Ils peuvent les inactiver (action microbicide) ou empêcher leur croissance (action microbio-statique). L'épidémie de COVID-19 a entraîné une recrudescence de leur usage, parfois justifié (solutions et gels hydroalcooliques pour l'hygiène des mains), mais le plus souvent totalement injustifié par exemple pour l'aspersion des chaussées avec une solution chlorée ou la désinfection larga-manu des achats, colis, sols et plafonds, voire des animaux domestiques à leur retour de promenade. Les incidents liés à cet usage frénétique ont été nombreux entraînant une inflation d'appels aux Centres Anti-Poisons et d'obligations de traitements, tant pour les humains que pour les animaux (ex. coussinets des pattes de chats ou chiens traités à l'eau de javel !). Nous reviendrons plus loin sur cette problématique. La méconnaissance du public dans ce domaine est apparue criante, le pire exemple ayant été fourni par un Président des Etats-Unis s'interrogeant à haute voix sur la possibilité d'injecter de telles molécules pour la prévention ou le traitement de la COVID19 !

Dans cet article nous envisagerons successivement les principales catégories de désinfectants, la réglementation européenne « Biocides » et les garanties qu'elle apportera lorsqu'elle aura totalement été déclinée, la problématique des effets néfastes des désinfectants, en particulier par rapport à l'apparition de résistances aux antibiotiques et quelques propositions pour une utilisation raisonnée des désinfectants. En effet il convient de pouvoir résister aux publicités des industriels, ravis par l'augmentation actuelle des ventes et un contexte favorable, pour savoir utiliser les détergents et éventuellement les désinfectants à bon escient.

Les désinfectants et les détergents.

Un désinfectant vise spécifiquement un microorganisme tandis que les détergents qui sont des molécules tensioactives ont pour objectif de séparer une souillure, y inclus un microorganisme, du support auquel elle adhère pour ensuite l'éloigner, en général par action mécanique. Certains détergents peuvent avoir par ailleurs une certaine activité antimicrobienne, ce qui conduit la frontière entre détergent et désinfectant à être parfois floue.

C'est le cas par exemple des ammoniums quaternaires, très présents dans la formulation de nombreux produits. Certains virus, ceux qui possèdent une enveloppe lipidique comme le SARS-CoV-2, sont sensibles à l'action des détergents qui sont capables de désorganiser, voire de détruire, cette enveloppe nécessaire à leur interaction avec les cellules humaines pour les infecter. Dans cette situation un détergent a donc une activité, rendant tout à fait efficace un simple lavage (des mains, du linge ou des surfaces) pour la prévention de la transmission de la COVID-19 et permettant une vie dans un environnement domestique sain. Ceci permet également d'éviter le risque d'exposition par voie aérienne des personnes les plus fragiles (enfants, femmes enceintes) par voie aérienne à des molécules désinfectantes irritantes pour les voies respiratoires.

On fait souvent un amalgame entre détergent et désinfectant. Un détergent est un composé chimique, généralement issu du pétrole, doté de propriétés tensioactives le rendant capable d'enlever les salissures. La détergence est un élément fondamental, puisqu'elle permet d'éliminer une grande partie des microorganismes présents sur la peau, les surfaces et les instruments. La molécule du détergent est amphiphile, c'est-à-dire dotée d'une tête polaire, hydrophile (ou lipophobe), attirant l'eau, et d'une longue chaîne hydrocarbonée, apolaire, hydrophobe (ou lipophile), attirant les lipides. L'extrémité hydrophile est miscible à l'eau tandis que l'extrémité lipophile de la molécule est miscible à un solvant. Les molécules du détergent peuvent donc s'insérer à l'interface eau-lipide et détacher les graisses d'une surface. Les groupements polaires peuvent être chargés positivement, négativement ou neutres. La présence conjointe de groupes fonctionnels possédant une affinité, et pour l'eau, et pour les graisses, permet la formation de micelles.

On distingue les détergents :

- Anioniques, (alkylbenzène sulfonates, alkylsulfates, alkylarylsulfates), principalement utilisés dans les lessives et produits de nettoyage ;
- Cationiques, (chlorures d'ammonium, ammoniums quaternaires), principalement utilisés dans les milieux industriels et hospitaliers, en raison de leur propriété désinfectante ;
- Ampholytes, s'ionisant négativement (anions) ou positivement (cations), selon les conditions du milieu ;
- Non ioniques (hydroxydes) — utilisés dans l'industrie textile, la métallurgie et en cosmétologie (hygiène corporelle et beauté) en raison d'une moindre agressivité et d'un faible pouvoir moussant.

Pour s'appeler savon, il faut que le produit soit le résultat d'une saponification, c'est-à-dire d'une réaction entre un corps gras et un alcalin (de la soude ou de la potasse). Le corps gras a longtemps été des huiles animales ; désormais on utilise des huiles végétales. C'est un procédé très ancien dont les molécules ont les mêmes propriétés que les molécules des détergents, avec pour différence qu'elles sont moins puissantes mais beaucoup plus biodégradables. Les savons ont aussi moins d'inconvénients pour la peau, sans parfums ou colorants. Les bains moussants, font partie de la famille des détergents et non du savon ; ils sont agressifs pour la peau, permettant aux dermatologues de distinguer une nouvelle période de leur pratique liée à la commercialisation de certains de ces bains-moussants.

Les désinfectants comportent de nombreuses familles : les ammoniums quaternaires, déjà évoqués pour leurs propriétés détergentes concomitantes, les oxydants tels que le chlore, l'iode, le brome l'eau oxygénée et leurs dérivés, les alcools, les phénols, les biguanides, les aldéhydes, les métaux (cuivre, argent...), des colorants, des peptides et des enzymes, des bactériophages, etc... On utilise les désinfectants en quantités très importantes non pas directement sur l'homme mais, pour la plupart, sur les surfaces à nettoyer dans tous les bâtiments recevant du public et dans l'industrie, en particulier agro-alimentaire. On prend parfois peu de précautions quant aux doses consommées.

Tous ces désinfectants parviennent finalement dans les égouts, puis dans le milieu récepteur. Cela représente des niveaux de toxicité forts pour tous les organismes vivants, car les désinfectants ne tuent pas uniquement les bactéries mais aussi des microorganismes de la faune et de la flore.

A la maison il n'y a pas d'intérêt à désinfecter son environnement, puisque l'on vit en équilibre avec ses propres germes. Ceux qui sont indésirables sont ceux que l'on peut apporter de l'extérieur par contact ; ils seront éliminés par lavage des mains, du corps et des vêtements et on évite d'en déposer sur le sol par les semelles de ses chaussures en enlevant celles-ci en rentrant. Pour désinfecter, on n'a donc pas besoin d'utiliser un désinfectant. On arrivera à un excellent résultat par nettoyage avec un détergent, un nettoyage vapeur et des tissus microfibres.

La Directive BIOCIDES

En raison de la nécessité de réglementer ce marché foisonnant a été prise une directive européenne, N° 518/2012 qui s'applique progressivement (1). Tous les produits revendiquant une activité biocide doivent obtenir une Autorisation de Mise sur la Marché après fourniture d'un dossier ad'hoc.

Celui-ci, très complet, doit comprendre une composition détaillée du produit à commercialiser avec ses caractéristiques de durée dans le temps, les essais d'efficacité selon les normes en vigueur, les études de toxicité humaine et environnementale. Les molécules actives rentrant dans la composition du produit doivent toutes avoir fait l'objet d'une autorisation par l'agence européenne des produits chimiques ECHA. En effet, dans sa composition, lors de l'autorisation d'un produit biocide, il est nécessaire de s'assurer que ce produit, lorsqu'il est correctement utilisé pour l'usage auquel il est destiné, est suffisamment efficace et n'induit pas d'effet inacceptable tel qu'une résistance chez les organismes cibles ni de souffrance ou de douleur inutile dans le cas des vertébrés. En outre, compte tenu des connaissances scientifiques et techniques du moment, il ne peut avoir aucun effet inacceptable sur la santé humaine, sur la santé animale ou sur l'environnement. Le cas échéant, des limites maximales de résidus pour les denrées alimentaires et les aliments pour animaux sont établies.

Ainsi pour obtenir l'autorisation d'un désinfectant il est établi, conformément aux principes communs d'évaluation des dossiers de produits biocides, que le produit, lorsqu'il est utilisé comme le prévoit l'autorisation répond aux critères suivants:

- i) le produit biocide est suffisamment efficace;
- ii) le produit biocide n'a aucun effet inacceptable sur les organismes cibles, en particulier une résistance ou une résistance croisée inacceptable;
- iii) le produit biocide n'a pas, lui-même ou à cause de ses résidus, d'effet inacceptable immédiat ou différé sur la santé humaine, y compris celle des groupes vulnérables, ou sur la santé animale, directement ou par l'intermédiaire de l'eau potable, des denrées alimentaires, des aliments pour animaux, de l'air ou d'autres effets indirects;
- iv) le produit biocide n'a pas lui-même, ou à cause de ses résidus, d'effet inacceptable sur l'environnement, au regard en particulier des aspects suivants :
 - le devenir et le comportement du produit biocide dans l'environnement,
 - la contamination des eaux de surface (y compris les eaux des estuaires et de mer), des eaux souterraines et de l'eau potable, de l'air et du sol, y compris en des lieux éloignés de son lieu d'utilisation à la suite de sa propagation à longue distance dans l'environnement,
 - l'effet du produit biocide sur les organismes non- cibles,
 - l'effet du produit biocide sur la biodiversité et l'écosystème

L'autorité compétente réceptrice, ou la Commission dans le cas d'une décision relative à une demande d'autorisation de l'Union, interdit ou limite la mise à disposition sur le marché ou l'utilisation d'un produit biocide contenant une substance active dont la substitution est envisagée lorsque l'évaluation démontre que la diversité chimique des substances actives est suffisante pour réduire autant que possible le risque d'apparition d'une résistance du microorganisme cible.

Il faut donc notifier ensuite les informations montrant que le produit est susceptible d'induire le développement de résistances et /ou qu'il n'est pas suffisamment efficace.

Les produits biocides, y inclus les désinfectants, doivent donc tous obtenir cette AMM mais, compte tenu du grand nombre de produits à étudier, il a été prévu une période transitoire de plusieurs années (encore en cours) durant laquelle les produits existants peuvent continuer à être commercialisés dans le cadre de ce régime dérogatoire. L'application de cette réglementation impose pour les plus agressifs d'entre eux d'apposer la mention suivante sur le packaging : « Avant toute utilisation, assurez-vous que celle-ci est indispensable, notamment dans les lieux fréquentés par le grand public. Privilégiez chaque fois que possible les méthodes alternatives et les produits présentant le risque le plus faible pour la santé humaine et animale et pour l'environnement. ». En effet leurs effets sur la santé et l'environnement sont loin d'être négligeable. Le risque est lié à un éventuel effet sur la résistance aux antibiotiques, l'autre sur le vivant, humains, flore et faune.

La résistance aux biocides et aux antibiotiques

Le phénomène de résistance qui est un mécanisme d'autoprotection des bactéries à des milieux hostiles, est inhérent à la survie de tout organisme vivant. On a aujourd'hui la preuve que tous les gènes de résistance aux antibiotiques sont accompagnés, sur leur structure génétique, de gènes de résistance à certains désinfectants très primaires, existant naturellement dans la nature, comme le mercure. La large diffusion des désinfectants ne peut faire que réactiver des mécanismes très anciens par une augmentation de la pression de sélection.

Les doses de désinfectants sont diluées après leur utilisation dans les égouts et les masses d'eau. À ce niveau de concentration ils ne sont plus capables que d'avoir une action sur les bactéries les moins résistantes. Les bactéries les plus adaptées survivent, or le mécanisme de défense d'une bactérie face aux désinfectants est le même que celui qu'elle met en place pour se protéger des antibiotiques. Attention alors à la possible émergence de germes résistants. Lors de cette pandémie, par précaution, les autorités de certains pays ont augmenté la dose de chlore pour la désinfection des eaux usées jusqu'à une valeur de chlore libre résiduel de 6,5 mg/L alors qu'il est admis que 0,5 mg/L est une dose suffisante pour inactiver un coronavirus humain (2). Il sera intéressant de voir si cela a eu un effet sur les microorganismes du milieu récepteur.

Les bactéries ne vivent jamais isolées mais en communauté complexe appelée « biofilm » et s'échangent des informations sous la forme de petits matériels génétiques. Le biofilm les rend moins accessibles à la pénétration des désinfectants. Comme les supports génétiques de la résistance sont communs et échangeables, les désinfectants peuvent être responsables de l'acquisition de résistance aux antibiotiques. La résistance aux antibiotiques est considérée par tous les spécialistes comme une menace grave pour la santé publique dans les prochaines décennies (3). Un rapport du comité scientifique européen SCENIHR (4) avait attiré l'attention sur le rôle des désinfectants sur l'évolution de la résistance aux antibiotiques. Des publications plus récentes montrent cette action pour les ammoniums quaternaires (5), le triclosan (6) très répandu dans les produits d'hygiène corporelle, la chlorhexidine (7) très utilisée dans le domaine médical, l'éthanol (8), les désinfectants à bas de chlore (9) et même les sous-produits de la désinfection (10). Plus personne ne met en doute le fait que les humains et les animaux puissent acquérir des microorganismes résistants aux antimicrobiens par la nourriture, l'eau et même l'air (11).

Ainsi à domicile, il est important d'utiliser le moins possible de produits désinfectants, une action détergente suffisant en général en diluant la saleté dans un corps gras et en éliminant l'ensemble avec de l'eau. La désinfection devient une opération ciblée et réfléchie. Pratiquée à bon escient elle ne contribuera pas à la sélection de bactéries « tolérantes » et, selon toute vraisemblance, plus résistantes à certains antibiotiques puisque les mécanismes vont de pair. Ceci implique de donner les moyens au citoyen de réaliser cette analyse des pratiques.

Les effets toxiques des désinfectants

Les effets néfastes liés aux désinfectants, et aux biocides en général, ne concernent pas seulement l'homme mais aussi l'environnement, la biodiversité microbiologique des sols, des lacs et des océans qui souffrent de la pression biocide ; tous les échelons de la faune et de la flore s'en ressentent jusqu'à gagner les espèces animales sauvages.

L'effet toxique des désinfectants est maintenant pris en compte grâce à la Directive Biocides alors qu'il était totalement ignoré auparavant. Il peut s'exercer chez l'Humain par voie respiratoire, en particulier sur les plus fragiles (bébés et enfants, personnes asthmatiques ou insuffisantes respiratoires) mais aussi par voie digestive (en cas d'absorption involontaire) ou cutanée lors de l'application. Le port d'équipement de protection individuelle (EPI) est rendu obligatoire pour beaucoup de ces produits en milieu professionnel. Les actions menées dans les crèches par l'attribution du Label Vie pour celles qui ont une politique de bon usage décrite dans un article connexe ont montré que l'on pouvait se passer des désinfectants les plus toxiques tout en améliorant les paramètres d'attractivité de la crèche (absentéisme réduit, économies financières, etc...). Même dans les établissements de soins on mène une politique d'usage raisonné et ciblé des désinfectants, au profit de celui de la détergence simple pour les sols des halls et couloirs, avec une place grandissante du nettoyage vapeur. Bien sûr, on utilise des désinfectants dans les milieux hyperprotégés comme les blocs opératoires où le risque d'infection est important, tout en tentant de protéger le personnel car l'asthme professionnel, dû en grande partie à l'utilisation permanente des désinfectants, ainsi que les allergies cutanées, font partie des pathologies les plus répandues au sein du personnel des hôpitaux.

Malheureusement, les industriels recyclent vers le grand public, à grand renfort de marketing, des produits beaucoup moins utilisés dans les établissements de santé. Certains de ces produits devenus ménagers devraient être contre-indiqués pour usage avec des femmes enceintes et des enfants, au moment de leur utilisation. N'oublions pas que les bébés et les petits enfants passent beaucoup de temps à même le sol et portent tout à la bouche. Ceci concerne les effets d'une exposition chronique ou semi chronique. Les effets d'une intoxication aiguë sont bien connus avec l'exemple de l'enfant qui boit accidentellement de l'eau de javel stupidement stockée dans une ex-bouteille de jus de fruits après déconditionnement du berlingot ou ingère ce qu'il pense être un bonbon alors qu'il s'agit, par exemple, d'une pastille destinée au lave-vaisselle, etc... Les statistiques des centres anti-poisons sont effarantes. Ainsi, aux USA l'exploration de leurs registres a permis de montrer que 267.269 enfants de moins de 5 ans ont été traités dans un service d'urgence sur la période 1990-2006 en raison d'une exposition à domicile à un produit ménager toxique (12). Heureusement la fréquence a baissé de 46 % sur la période (de 22.141 à 11.964) ; l'eau de javel était en cause dans 37 % des cas. Ces accidents souvent gravissimes touchent pour 72 % des enfants de 1 à 3 ans qui en garderont souvent des séquelles importantes. Les flacons pulvérisateurs sont la deuxième cause d'exposition. Ainsi une autre étude menée sur la période 2000-2016 rapporte que les CAP américains ont reçu 319.508 appels concernant une exposition oculaire. Cette fréquence baisse également de 29 % sur la période mais, en moyenne, ceci représente une incidence de 29/100.000 pour les jeunes enfants (13). Ceci justifie pleinement des mesures préventives.

La toxicité de certains désinfectants sur la flore et la faune aura un impact direct sur certaines espèces, maintenant mesuré dans tous les nouveaux dossiers d'AMM par des tests de type DL50 sur espèces indicatrices et un impact indirect sur la dynamique des masses d'eau dans la mesure où une action toxique sur certaines espèces nécessaires à l'épuration du milieu et au maintien de la biodiversité entraînera une dégradation de celui-ci. Cette toxicité peut être le fait de la molécule mère mais également de ses sous-produits de dégradation abiotique ou biologique. Ainsi le chlore aura éventuellement une action directe mais ce seront surtout les sous-produits de réaction avec les matières organiques, type chloramines, qui seront les plus dangereux. Le dossier constitué pour l'agrément doit normalement anticiper les effets sur les organismes non-cibles, par inhibition enzymatique ou autre mécanisme, afin d'en limiter l'impact. L'étude d'éventuels effets de perturbation endocrinienne sont encore à l'état embryonnaire pour ce qui concerne les désinfectants.

Une nécessaire amélioration de l'information des consommateurs.

Tout ce qui précède plaide en faveur d'une meilleure information des usagers des désinfectants. Ainsi il conviendrait, par exemple :

- De recenser les consommations de désinfectants pour les différents usages (domestique, hospitalier, industriel, ERP, etc...) afin de mieux cibler les campagnes de prévention,
- De former les vendeurs de ces produits, comme ceci a été fait pour les insecticides, autres biocides qui ont disparu des rayons des magasins de grande consommation pour rejoindre ceux de magasins spécialisés avec conseil d'un vendeur initialement formé,
- De même, dans les entreprises, la nomination d'un « référent désinfectants » formé pourrait être très utile pour la détermination d'une politique d'achat. A titre d'exemple des établissements de soins achètent encore des sprays « désinfectants » alors qu'il s'agit au mieux d'un produit pour masquer les odeurs,
- Dans l'attente d'une application complète de la directive Biocides à tous les produits désinfectants commercialisés (encore plusieurs années de délai, horizon 2024 ??), un meilleur étiquetage des produits actuellement sur le marché devrait être obligatoire ainsi que des campagnes d'information à destination du grand public,
- De mettre en place un système en ligne permettant au client en flashant sur un QR code d'avoir accès aux conseils d'utilisation dudit produit avec renvoi sur le site Simmbad (en refonte par l'Anses) ou sur celui du fabricant.

Conclusions

Les désinfectants sont évidemment des molécules fort utiles dans la lutte contre les microorganismes pathogènes et indésirables. Cependant, en raison de leur toxicité et de leur aptitude à favoriser l'émergence de germes résistants, y compris aux antibiotiques, les désinfectants doivent faire l'objet d'un emploi raisonné, en particulier à domicile et toutes les institutions accueillant des nouveaux nés et des jeunes enfants. Les fabricants sont progressivement tenus par l'application de la directive biocide à être très vigilants sur la composition de leurs produits de façon à en limiter la toxicité sur les êtres vivants, les organismes non-cibles. Une information permettant de former des usagers éclairés et un usage raisonné pourraient éviter bon nombre d'effets indésirables, souvent graves pour la santé humaine et animale. Lorsque ces obligations ne sont pas remplies, les produits biocides ne devront plus être autorisés, à moins que leur autorisation ne se justifie en raison des effets négatifs disproportionnés pour la société qu'entraînerait le fait de ne pas les autoriser. Parmi les risques liés à leur utilisation, l'apparition de souches résistantes, en particulier aux antibiotiques, est un problème que nous devons absolument éviter dans une perspective One Health.

Bibliographie

1. Règlement sur les Produits Biocides : R.P.B. N° 528/2012 Commission Européenne Bruxelles 2012.
2. X. W. Wang, J.S. Li, M. Jin, B. Zhen et al. Environ. Pollut. 2005;126 (1-2);171-177.
3. J.O'Neil A.R. Board Eds Tackling drug (resistant infections globally : Final report and recommendations. (Review on Antimicrobial Resistance) 2016.
4. S.C.E.N.I.H.R. Assessment of the antibiotic resistance effects of biocides. 2009
European Commission Brüssels DG Health.90 pp.
5. M. Tandukar, S. Oh, U. Tezel, T. Konstantinidis et al. Long-term exposure to benzalkonium chloride disinfectants results in change of microbial community structure and increased antimicrobial resistance. Environ. Sci. Technol. 2013;47(17);9730-9738.
6. J. Lu, M. Jin, S.H. Nguyen, L. Mao, J. Li et al. Non-antibiotic antimicrobial triclosan induces multiple antibiotic resistance through genetic mutation. Envir. Int.. 2018;118;257-265.
7. M.E. Wand, L.J. Bock, L.C. Bonney and M. Sutton. Mechanisms of Increased Resistance to Chlorhexidine and Cross-Resistance to Colistin following Exposure of *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates to Chlorhexidine. Antimicrob. Agents Chemoth. 2017.62; DOI 10.1128/AAC.01162-16.
8. S.J. Pidot, W. Gao, A.H Buultjens, I.R. Monk et al. Increasing tolerance of hospital enterococcus faecium to handwash alcohols. Sci. Transl. Med. 2018; 10 eear6115.
9. M. Jin, L. Liu, D. Wang, W. Liu et al. Chlorine disinfection promotes the exchange of antibiotic resistance genes across bacterial genera by natural transformation. ISME J. 2020 14; 1847
10. D. Li, S. Zeng, H. Miao and A.Z. Gu. Water disinfection byproducts induce antibiotic resistance; role of environmental pollutants in resistance phenomena. Environ. Sci. Technol.2016; 50(6) : 3193-3201.
11. J. Lu and J. Guo. Disinfection spreads antimicrobial resistance. Science 2021.371 (6528) 4380.
12. L. B. McKenzie, N. Ahir, U. Stolz, and N. G. Nelson. Household Cleaning Product-Related Injuries Treated in US Emergency Departments in 1990 –2006. Pediatrics. 2020 : (3); 509-516.
13. A. Kamboj, H. A. Spiller, M. J. Casavant, S. Kistamgari, T. Chounthirath and G.A. Smith. Household cleaning product-related ocular exposures reported to the United States poison control centres. Eye.2020;34 ;1631–1639 <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0691-9>.

ANNEXE 3 : Mesures de soutien à l’investissement des industries de santé en matière de lutte contre l’antibiorésistance

1	DE NOMBREUX FINANCEMENTS SOUTIENNENT LA RECHERCHE ET L’INNOVATION EN SANTE, SANS APPORTER CEPENDANT UNE REPONSE APPROPRIEE AUX BESOINS DE LA LUTTE CONTRE L’ABR	163
1.1	LE PPR, SOUTIEN PUBLIC A LA RECHERCHE ACADEMIQUE DANS LE CADRE DE LA FEUILLE DE ROUTE ABR, EST FINANCE PAR LE PIA 3.	163
1.2	LE SOUTIEN DES ORGANISMES PUBLICS DE VALORISATION ET DE TRANSFERT, COMME INSERM TRANSFERT, PORTE ESSENTIELLEMENT SUR LA PHASE DE MATURATION PRECLINIQUE ET LE DEPOT DE BREVETS.....	165
1.3	LE PLAN DE RELANCE 2020 POST COVId FINANCE D’ABORD LES DISPOSITIFS DE SOUTIEN A L’INDUSTRIALISATION ET A LA RELOCALISATION, MARGINALEMENT EN SOUTIEN A LA LUTTE CONTRE L’ABR.....	166
1.4	LES STRATEGIES D’ACCELERATION PROMETTEUSES DU PLAN INNOVATION SANTE 2030, SOUTENUES PAR LE PIA4, N’INTEGRENT PAS EXPLICITEMENT L’ABR AU COTE DES MALADIES INFECTIEUSES EMERGENTES.	167
1.4.1	<i>La Cour des comptes a souligné la confusion des différents plans de financements : plan de relance de 2020, PIA 4 et plan Innovation santé 2030.....</i>	167
1.4.2	<i>Le 4ème PIA intègre et conforte le soutien à l’investissement initié dans le 3ème PIA au bénéfice du PPR..</i>	168
1.4.3	<i>Centré sur le domaine de la santé, le Plan innovation santé 2030 comporte une stratégie d’accélération ciblant les maladies infectieuses, où l’ABR n’est pas explicitement ciblée</i>	169
1.5	LA COUR DES COMPTES SOULIGNE UNE PRIORITE INSUFFISANTE ACCORDEE AUX MALADIES INFECTIEUSES EMERGENTES EN MATIERE DE RECHERCHE	170
2	LES ANTIBIOTIQUES SONT PENALISES PAR UN RETOUR SUR INVESTISSEMENT PEU ATTRACTIF POUR LES INDUSTRIELS ET INVESTISSEURS DU SECTEUR	171
3	LES ANTIBIOTIQUES NECESSITENT UN SOUTIEN ECONOMIQUE ADAPTE DANS LE CADRE D’UN NOUVEAU MODELE ECONOMIQUE A DEFINIR	174
3.1	LE SECTEUR DES INDUSTRIES DE SANTE PARTICIPE A L’EMERGENCE D’UN NOUVEAU MODELE ECONOMIQUE, S’AGISSANT DE LA LUTTE CONTRE L’ANTIBIORESISTANCE.	174
3.1.1	<i>Le contrat stratégique de la filière santé reconnaît la nécessité d’organiser et de soutenir l’innovation dans la lutte contre l’ABR mais tarde à se mettre pleinement en œuvre.....</i>	174
3.1.2	<i>L’accord-cadre LEEM–CEPS relative à la tarification des médicaments propose essentiellement des mesures de soutien des prix pour les anciens antibiotiques</i>	176
3.2	LES LACUNES DES DISPOSITIFS DE SOUTIEN CONCERNENT L’ACCES AUX FINANCEMENTS DES PME INNOVANTES LORS DE LA PHASE DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE DES ANTIBIOTIQUES.....	177
3.2.1	<i>Les incitations relatives au soutien de la recherche et de l’innovation ne peuvent se concevoir qu’au niveau européen a minima compte tenu des niveaux de financement nécessaires</i>	178
3.2.2	<i>La France a pris du retard dans l’adoption de dispositifs de soutien des prix ou de garantie de chiffre d’affaires, lors de la mise sur le marché.</i>	179
3.2.3	<i>Les actions de recherche et développement des PME innovantes ne bénéficient pas de mesures suffisantes de soutien en phase préclinique et clinique.....</i>	180
3.2.4	<i>La Stratégie Nationale de Prévention des infections et de l’antibiorésistance 2022-2025 ne répond pas aux besoins des PME innovantes.....</i>	181
3.3	LA NECESSITE D’IDENTIFIER L’ABR DANS UNE NOUVELLE STRATEGIE D’ACCELERATION OU DANS LA STRATEGIE D’ACCELERATION MIE SUPPOSE UNE GOUVERNANCE AD HOC.....	182
3.4	CONCLUSION - RESUME	183

La lettre de mission du 5 mai 2021 demandait de « prendre en compte l’articulation de la feuille de route avec le **contrat stratégique de filière** impliquant les industries de santé ».

L’évaluation devait également se pencher sur « l’incidence du **plan de relance initié en 2020** suite à la crise sanitaire Covid-19 et des financements associés dans le cadre du **4ème plan investissements d’avenir**, sur la mise en œuvre de la feuille de route, notamment en matière industrielle (relocalisation), agricole (filères animales : modernisation, sécurité sanitaire et bien-être animal, biosécurité en élevage), environnementale (sécurisation des infrastructures de distribution d’eau potable, d’assainissement et de gestion des eaux pluviales) et de recherche (stratégies d’accélération et programmes et équipements prioritaires de recherche) ».

La présente annexe se focalise principalement sur le soutien économique aux industries de santé, au regard des objectifs assignés en matière d’innovation, et sur les besoins de financement des acteurs clés du monde économique-industriel.

La mission a constaté que de nombreux financements existaient aux différents stades de la recherche et du développement d’un médicament (1). Cependant, ces dispositifs ne tiennent pas compte de la spécificité des antibiotiques qui ne sont pas économiquement des médicaments comme les autres (2). C’est ainsi qu’il existe, selon la mission, une faille dans le soutien économique à l’innovation, dans les premières étapes du développement des antibiotiques, notamment lors du financement des phases cliniques (3).

1 De nombreux financements soutiennent la recherche et l’innovation en santé, sans apporter cependant une réponse appropriée aux besoins de la lutte contre l’ABR

Les programmes d’investissements d’avenir (PIA) soutiennent depuis 2010 l’investissement industriel, et ont progressivement pris en compte le secteur de la santé. C’est dans ce contexte que la feuille de route (FDR) contre l’antibiorésistance (ABR) a mis l’accent sur la nécessité de structurer les programmes de recherche en santé dédiés à l’ABR à travers le programme prioritaire de recherche (PPR), soutien à la recherche académique piloté par l’Inserm. En aval, la recherche-développement et l’innovation ont été financées via les PIA et les partenariats public-privé, et depuis peu par le plan innovation santé 2030. Pour autant, la dimension antibiorésistance peine à obtenir le soutien indispensable pour surmonter certains obstacles économiques structurels.

1.1 Le PPR, soutien public à la recherche académique dans le cadre de la feuille de route ABR, est financé par le PIA 3.

Le rapport Carlet - Le Coz de 2015²²⁵ estimait 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

²²⁵ *Tous ensemble, sauvons les antibiotiques*, groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques, Rapporteurs Dr J Carlet et P Le Coz, 2015.

proposait d'établir un plan stratégique sur les cinq ans à venir (2016-2020) en s'appuyant sur un programme cadre de recherche pour combattre la résistance bactérienne.

La mesure 7 de la feuille de route (voir annexe 1) est relative à la structuration et la coordination des efforts de recherche, de développement et d'innovation sur l'antibiorésistance et ses conséquences. L'action 20 visait à renforcer les efforts de recherche et d'innovation en mettant en place un plan national stratégique de recherche sur l'ABR, coordonnant la programmation scientifique et les financements, en lien avec les initiatives européennes.

Pour cette action, le contexte préexistant à la FDR était celui de financements publics hétérogènes et gérés par différents ministères. L'objectif principal était donc, sous l'égide du conseil stratégique et avec la mise en place d'un comité scientifique, d'élaborer un plan stratégique de recherche avec des priorités de recherche découlant aussi du JPI-AMR et des composantes de sciences humaines et sociales (SHS) et une orientation vers les pays à faibles revenus. L'antibiorésistance devait être une priorité des projets de recherche financés par l'agence nationale pour la recherche (ANR) sur la période 2016-2020 et l'engagement des acteurs français aux projets européens garanti (dont les projets franco-allemands).

C'est ainsi que l'ANR a financé entre 2014 et 2021 109 projets pour un montant total de 46,5 M€, dont 72 en bactériologie. Ce montant a été complété par le JPI - AMR à raison de 2 à 3 M€ par an. Il s'agit surtout de recherche fondamentale, et en aucun cas de projets cliniques, hors périmètre de l'ANR.

Résultat concret de la feuille de route, le programme prioritaire de recherche (PPR) annoncé en novembre 2018, piloté par l'Inserm, est doté de 40 M€ dans le cadre du PIA 3, sur la période 2019-2022. De l'élucidation des mécanismes d'apparition et de dissémination de l'ABR, à la recherche de nouveaux traitements, tous les axes de recherche peuvent concourir à préserver ou enrichir l'arsenal thérapeutique. La recherche française, dont l'excellence est reconnue dans ce domaine, est mobilisée sur la compréhension des mécanismes d'action des antibiotiques et des résistances, afin d'optimiser ou renouveler les traitements (nouvelles molécules, nouvelles voies d'action ou apport d'adjuvants inhibant les phénomènes de résistance...), mais également d'imaginer d'autres approches thérapeutiques.

Deux actions de recherche successives ont été lancées depuis 2018 (détail en annexe 1, fiche mesure 7, action 20) :

- ◆ L'action 1 (résultats de l'AAP « Antibiorésistance : comprendre, innover, agir » lancé le 5 août 2020) a sélectionné 11 projets de recherche (sur 70 projets soumis et 20 sélectionnés pour l'oral), projets dotés de **25 M€**.
- ◆ L'action 2 lancée le 1^{er} octobre 2020, et complémentaire de la précédente, a sélectionné 3 projets dotés de **4 M€** portant essentiellement sur des outils numériques. Enfin, en septembre 2021 devait être lancé un appel à candidatures pour des chaires juniors et seniors. Cet appel vise à développer une recherche d'excellence dans le domaine de l'antibiorésistance afin d'enrichir l'environnement et les infrastructures de recherche en cours de construction en France.

Interrogé sur ces deux actions, les représentants du LEEM²²⁶ et de BEAM²²⁷ considèrent que le budget du PPR est insuffisant au regard de l'ambition et des enjeux. La mission partage ce sentiment, après avoir rencontré plusieurs responsables d'équipes de recherche financés par le PPR, les budgets ne permettant ni de recruter sur la durée du projet les équipes suffisantes ni de financer sur le long terme les applications informatiques et les bases de données pérennes issues desdites recherches. Le dynamisme de la recherche française en antibiorésistance doit impérativement être soutenu dans la durée et dans ses niveaux de financements, au-delà des échéances budgétaires de l'actuel PPR²²⁸, pour que ces pistes puissent s'inscrire dans un temps long, nécessaire dans ce domaine.

La dynamique de recherche doit également déboucher sur des développements industriels et sur de nouveaux produits. Cela nécessite, en aval, une articulation, contrôlée et transparente vis-à-vis du public, des coopérations entre le monde académique et l'industrie pharmaceutique. C'est aujourd'hui cette charnière clé entre la recherche et le développement en vue de mises sur le marché qui est la plus problématique dans le champ de l'antibiothérapie.

1.2 Le soutien des organismes publics de valorisation et de transfert, comme Inserm transfert, porte essentiellement sur la phase de maturation préclinique et le dépôt de brevets.

Au soutien aux projets de recherche dans le cadre du PPR vient s'ajouter en aval celui des organismes publics de transfert et de valorisation qui, comme Inserm Transfert, ont intégré comme priorité la lutte contre l'antibiorésistance. Ils ont cherché à valoriser les pistes prometteuses et à faciliter les partenariats avec le secteur privé, mais avec un succès inégal, et avec des limites inhérentes à leur rôle.

Dans le cadre de la Feuille de route pour la maîtrise de l'antibiorésistance, la mesure 8 visait à « soutenir et accélérer le transfert du monde académique vers le monde industriel dans le domaine de l'antibiorésistance » (action 21 – voir annexe 1).

Inserm Transfert dispose d'une enveloppe financière interne assez réduite (1,5 M€) pour contribuer au dépôt de brevets et intervenir dans la phase de maturation des projets en permettant de mesurer les potentialités de développement sur une période de trente mois. En moyenne, 50 % des projets sont poursuivis.

Dans le domaine de l'ABR, une vingtaine de projets d'innovation, plutôt thérapeutiques que diagnostiques ont été soutenus ces quatre dernières années. Ils reposent sur la compréhension de mécanismes biologiques qui se révèlent des cibles pharmaceutiques d'intérêt. D'autres concernent le développement à partir de molécules « signatures » permettant des diagnostics, ou du monitoring avec des logiques numériques, et des outils numériques dédiés. Sur la période précitée :

- ◆ 2 licences ont été réalisées sur du diagnostic de bactéries BLSE ou résistantes aux carbapénèmes ;
- ◆ 3 projets européens pour 19 M€ portent sur le développement de nouvelles substances thérapeutiques ;

²²⁶ Les entreprises du médicament (LEEM) est l'organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France. Elle s'est substituée en 2002 au Syndicat national de l'industrie pharmaceutique.

²²⁷ BEAM : Biotech companies from Europe innovating in AntiMicrobial resistance research. Cette alliance créée en 2015 représentait en 2022 68 PME innovantes de 16 pays européens et a vocation à proposer et soutenir des politiques et des mesures d'incitation à la R&D antimicrobienne en Europe.

²²⁸ Les résultats des projets soutenus seront connus entre 2025 et 2026.

- ◆ 16 nouvelles familles de brevets²²⁹ ont été déposées et une création d'entreprise soutenue.

Ces soutiens concernent la phase préclinique de développement. D'expérience, Inserm transfert constate que les PME (startups) deviennent dans le domaine de l'antibiorésistance comme dans d'autres le relais entre la recherche académique et la production industrielle. Ce sont ces PME qui prennent les risques et qui, en cas de succès, sont rachetées par les « *Big Pharma* ».

Inserm Transfert note que, pour attirer les financements, certaines PME choisissent de positionner leur développement en phase clinique sur l'oncologie (et les risques infectieux associés) et secondairement l'antibiorésistance, plutôt que d'afficher l'ABR seule.

1.3 Le plan de relance 2020 post CoViD finance d'abord les dispositifs de soutien à l'industrialisation et à la relocalisation, marginalement en soutien à la lutte contre l'ABR.

La résilience des outils de production et des chaînes d'approvisionnement des industries de santé, qui a constitué un défi pendant la crise sanitaire, ainsi que la capacité des entreprises françaises du secteur à atteindre une taille critique, sont des éléments clé de la souveraineté sanitaire de la France.

Dans le cadre du Plan de Relance et en réponse à la crise CoViD, des dispositifs de soutien à l'industrialisation (AAP Résilience et AMI Capacity Building) ont permis de nombreuses relocalisations et un soutien important à l'investissement sur le territoire français (à date 123 projets soutenus, pour plus d'un milliard d'euros d'investissement).

Comme le rappelle la **Cour des comptes dans son rapport de mars 2022**²³⁰, le plan de relance de 100 Md€ consécutif à la pandémie de CoViD annoncé le 3 septembre 2020 est structuré autour de deux objectifs et de trois volets. Il vise non seulement à assurer la relance de l'activité économique, mais également à transformer l'économie, avec trois priorités : le volet « écologie » rassemble, pour un volume budgétaire de 30,4 Md€, les mesures visant à soutenir la transition écologique ; le volet « compétitivité » dispose de 34,4 Md€ pour transformer le tissu productif et renforcer la souveraineté de la production nationale dans certains domaines stratégiques ; le volet « cohésion » pour 35,7 Md€ ambitionne de renforcer la cohésion sociale et territoriale²³¹.

Dans le volet compétitivité, France Relance prévoit un montant de 1 Md€ destiné à la relocalisation industrielle, autour des deux axes suivants :

- ◆ un fonds de 400 M€ sur la période 2020-2022, dont 150 M€ dès 2020, est créé pour soutenir des projets d'investissements industriels dans les territoires. La démarche est conjointement menée par l'État et les conseils régionaux et animée dans le cadre du programme « territoires d'industrie ». L'instruction financière est réalisée par Bpifrance;
- ◆ une enveloppe de 600 M€ d'ici 2022 dont 100 M€ dès 2020 est également mobilisée pour soutenir plus particulièrement des investissements ciblés sur les cinq secteurs stratégiques suivants : **la santé**, les intrants critiques pour l'industrie, l'électronique, l'agroalimentaire et les applications industrielles de la 5G.

²²⁹ Une famille de brevets est la déclinaison de brevets pour une molécule dans différents pays.

²³⁰ « La préparation et la mise en œuvre du plan de relance », communication à la commission des finances du Sénat, Cour des Comptes, Mars 2022

²³¹ Détail pages 105 à 107 du rapport de la Cour des comptes

Une grande partie des mesures s'appuie sur des dispositifs déjà existants. Il s'agit notamment d'importants financements²³², dans le cadre du **programme d'investissement d'avenir (PIA4)**, au profit de l'innovation pour renforcer la position de la France dans des secteurs d'avenir stratégiques pour sa souveraineté et sa compétitivité (capacités industrielles, technologies numériques, santé, éducation, culture, etc.), de financements de projets de recherche et développement risqués, de développement de synergies entre le monde de la recherche et des entreprises.

Le volet « cohésion » comporte notamment des mesures de soutien à la recherche (renforcement des moyens de l'Agence nationale de la recherche - ANR ; financement des écosystèmes d'enseignement supérieur, de recherche et d'innovation).

Les mesures pilotées par le ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation, reposent aussi, dans la plupart des cas, sur des dispositifs déjà existants. L'une d'entre elles vise par exemple à accélérer le renforcement des moyens prévus pour l'Agence nationale de la recherche (ANR) dans le cas de la loi de programmation de la recherche (LPR).

S'agissant particulièrement de la lutte contre l'antibiorésistance, le plan de relance a procédé à un appel à manifestation d'intérêt en santé, mais sur 100 projets, seuls 2 concernaient les antibiotiques (Aztreonam à usage hospitalier et pénicilline/céphalosporine injectables). Il n'y a pas de focus sur les antibiotiques dans les actions de sécurisation des approvisionnements ni de relocalisation. Or ce sont des molécules très critiques.

Ainsi, le Plan de Relance a surtout contribué à la relocalisation industrielle, y compris dans le domaine de la santé, mais a très marginalement porté sur l'antibiorésistance.

1.4 Les stratégies d'accélération prometteuses du plan innovation santé 2030, soutenues par le PIA4, n'intègrent pas explicitement l'ABR au côté des maladies infectieuses émergentes.

La Cour des comptes a souligné la confusion entre les financements du Plan de relance, des PIA et du plan Innovation santé 2030. Au-delà de cette confusion, le dispositif des PIA qui sous-tend l'ensemble des financements permet d'assurer une continuité sur le long terme des thèmes bénéficiant de soutien, et l'émergence de nouveaux thèmes. L'antibiorésistance apparaît dans le PIA3, de manière marginale. Sa présence doit être confirmée dans le plan Innovation santé 2030.

1.4.1 La Cour des comptes a souligné la confusion des différents plans de financements : plan de relance de 2020, PIA 4 et plan Innovation santé 2030.

Ce constat d'une certaine confusion entre France Relance et les PIA est accentué par le basculement dans le PIA 4 de certaines mesures prises lors de la crise sanitaire financées par le PIA 3. La présentation synthétique des crédits mobilisés lors de la crise dans le « jaune budgétaire » relatif aux investissements d'avenir annexé au PLF 2022, préconisée par la Cour²³³, ne permet pas de distinguer clairement les crédits relevant du plan de relance de ceux qui se poursuivront au-delà dans le PIA4.

²³² 5,5 Md€ au total, dont 0,5 sont des investissements en fonds propres

²³³ Cour des comptes, Note d'exécution budgétaire sur la mission Investissements d'avenir, avril 2021.

L'intégration des crédits de France 2030 au sein de la mission Investissements d'avenir, désormais intitulée « Investir pour la France de 2030 », ne va pas non plus dans le sens d'une meilleure lisibilité du suivi des mesures de la relance relevant du PIA4.

Schéma n° 1 : plan de relance et PIA 4



Source : Cour des comptes

1.4.2 Le 4ème PIA intègre et conforte le soutien à l'investissement initié dans le 3ème PIA au bénéfice du PPR

Engagé en 2010, le programme d'investissements d'avenir (PIA) finance des investissements sur des secteurs stratégiques (transition écologique, compétitivité des entreprises, enseignement supérieur et recherche, souveraineté industrielle, économie numérique, etc.). Il se déploie en quatre étapes successives de financement : 35 Md€ de crédits ouverts en 2010 (PIA 1) ; 12 Md€ de crédits supplémentaires ouverts en 2014 (PIA 2) ; 10 Md€ ouverts en 2017 (PIA 3) ; 20 Md€ ouverts en 2020 (PIA 4).

L'année 2020 est marquée par la mise en place, **dans le PIA 3**, de nombreuses mesures prises dans le cadre de la crise sanitaire. Elles sont notamment destinées à soutenir des projets de recherche en lien avec la CoViD tout en garantissant la souveraineté technologique de ces projets. Des projets de recherches spécifiques ont également été lancés pour développer des essais cliniques et la production de médicaments sur le sol français ainsi que des solutions innovantes, tels que des tests rapides, pour les services d'urgence. **C'est dans ce plan que se trouve le financement des 40 M€ du PPR en faveur de la lutte contre l'ABR.**

Sur les 20 Md€ ouverts en 2020 pour le PIA4, 11 Md€ sont intégrés au plan de relance (voir schéma 1 supra), en 2021 et 2022 dans les crédits de la mission Investissement d'avenir (8,95 Md€), et sur les trois années 2021, 2022 et 2023 dans les crédits de la mission Engagements financiers de l'État (2,05 Md€). Les 9 Md€ restants seront consommés jusqu'en 2026, hors calendrier prévisionnel du plan de relance.

Les 11 Md€ du PIA 4 intégrés dans le plan de relance sont répartis de la manière suivante :

- 2,5 Md€ sur le volet « cohésion » du plan de relance, essentiellement consacrés au financement de l'écosystème de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation (ESR) ;
- 5,05 Md€ sur le volet « compétitivité » du plan de relance, destinés à assurer la souveraineté et la résilience de secteurs économiques clefs en matière numérique et dans le domaine de la santé ;
- 3,4 Md€ sur le volet « écologie » du plan de relance.

La continuité des PPR sera assurée, dans le PIA 4 par l'action « Programme et équipements prioritaires de recherche » (PEPR) prévue dans le nouveau programme 421. Doté de 3 Md€ en AE pour une période de 5 ans et de 300 M€ dès 2021 en CP, il s'inscrit dans la logique du volet dit « dirigé » du PIA 4 qui vise à soutenir des priorités d'investissements en ciblant quelques secteurs, marchés ou technologies prioritaires, tels que **la santé**, les énergies décarbonées, l'agriculture responsable, les transports et mobilités ou l'enseignement numérique.

Dans le cadre de la crise sanitaire, la création au sein de l'action 02 « Fonds national post-maturation – Frontier Venture » dotée de 500 M€, d'un nouveau volet « French Tech bridge » de 160 M€ est destinée à soutenir en capital les start-up françaises à fort potentiel n'arrivant pas à lever des fonds en raison de la situation conjoncturelle, conduisant à des difficultés de trésorerie. Ce troisième volet permet ainsi d'organiser un investissement relais pour passer cette période de crise. Il mobilise des instruments de marché (fonds propres et quasi fonds propres) et a vocation à être provisoire.

Aucune start-up française travaillant dans le domaine de l'ABR n'a bénéficié à ce jour de financements dans ce cadre.

1.4.3 Centré sur le domaine de la santé, le Plan innovation santé 2030 comporte une stratégie d'accélération ciblant les maladies infectieuses, où l'ABR n'est pas explicitement ciblée

Pour renforcer la compétitivité de la France et de ses entreprises et construire un modèle de développement durable, inclusif et résilient, l'État met en place un dispositif ambitieux de soutien aux filières et aux technologies émergentes, à forts enjeux pour la compétitivité et la souveraineté nationale. Fer de lance de ce dispositif, le 4e Programme d'investissements d'avenir (PIA4), adopté fin 2020, est doté de 20 Mds€ sur cinq ans, dont 10 Mds€ viseront à bâtir des stratégies d'accélération ciblées sur des secteurs et des technologies prioritaires.

Construites dans une approche systémique avec les écosystèmes industriels et de recherche compétents, trois stratégies d'accélération permettront, dans le cadre de la seconde thématique prioritaire du plan Innovation santé 2030, de focaliser l'action de l'État en santé sur des secteurs clés pour la recherche et le développement industriel. Elles **couvriront l'ensemble de la chaîne de la valeur, de la recherche fondamentale jusqu'à l'industrialisation**, et mobiliseront des leviers à la fois extra-financiers et financiers. Dotées d'environ 2 milliards d'euros, elles permettront d'installer la France dans un modèle de croissance de long terme, résilient et à l'avant-garde des technologies qui façonneront les emplois de demain tout en répondant aux nécessaires transitions.

La 3ème stratégie d'accélération de cette seconde thématique prioritaire prévoit de financer les axes maladies infectieuses et Menaces nucléaires, radiologiques, biologiques et chimiques (MIE-MN, dotée de 750 M€ sur 5 ans). Cette stratégie se situe dans une approche intégrée « Une seule santé » et se décline en 5 volets :

- ◆ un volet recherche, qui abordera les mécanismes d'émergence, la compréhension des MIE, la conception et l'évaluation de contre-mesures innovantes pour la prévention et la prise en charge des maladies en s'appuyant sur des approches scientifiques multidisciplinaires ;
- ◆ un volet innovation, en forte articulation avec le volet recherche, qui comprendra des actions de prématuration-maturation, de transfert technologique, de recherche partenariale tout en favorisant la création d'entreprises, afin de promouvoir le développement des contre-mesures ;
- ◆ un volet de développement des capacités de production de contre-mesures, permettant de sécuriser sur le territoire national des filières d'intérêt résilientes même en cas de crise internationale ;

- ◆ un volet organisationnel de prévention et de gestion de crise, articulé avec les initiatives internationales ;
- ◆ un volet de formation favorisant la multidisciplinarité, afin de disposer de nouvelles compétences décloisonnées et transversales nécessaires à l'effort de recherche et d'innovation.

Le rythme des émergences de nouveaux pathogènes, majoritairement issus de la faune sauvage, s'accroissant compte tenu de pressions diverses dues à l'activité humaine, la stratégie d'accélération adoptera une approche intégrée « Une seule santé » et veillera à ouvrir ses interventions aux acteurs de la santé animale et environnementale des maladies infectieuses et émergentes. **Elle portera sur toute la chaîne de valeur, de la recherche à l'innovation, au développement de capacités industrielles de production de contre-mesures et aux stocks stratégiques à constituer et renouveler, et prendra en compte la minimisation des impacts environnementaux.** Elle veillera particulièrement à renforcer et à coordonner les capacités nationales de recherche et innovation publiques et privées et proposera les formations nécessaires pour développer les compétences requises pour ce renforcement. Elle permettra aussi de relier précocement le développement des contre-mesures à leur transfert industriel mais aussi à l'évaluation de leur efficacité, à leur validation réglementaire et à la politique d'achat, en lien avec les agences réglementaires et la gestion dynamique des stocks stratégiques et dans une politique de partage des risques avec les industriels. La stratégie s'attachera à développer en priorité des contremesures permettant de lutter contre une liste de pathogènes ou des familles de pathogènes ayant un fort risque de déclencher une crise naturelle, accidentelle ou provoquée.

Cette démarche de stratégie d'accélération serait particulièrement judicieuse dans le domaine de l'antibiorésistance. **La mission recommande de créer une 4^{ème} stratégie d'accélération dédiée à l'antibiorésistance disposant des financements nécessaires. A défaut, la stratégie d'accélération Maladies infectieuses constituerait un réceptacle pertinent pour le soutien de futures innovations relatives à l'ABR, si des enveloppes financières étaient encore disponibles.**

1.5 La Cour des comptes souligne une priorité insuffisante accordée aux maladies infectieuses émergentes en matière de recherche

Dans son rapport de février 2022 intitulé « La recherche en infectiologie : un enjeu fort insuffisamment piloté » consécutif à la crise CoVID, la Cour des comptes rappelle que « *la France n'a pas su construire la mobilisation autour de la lutte contre les maladies infectieuses émergentes que celle qui avait bénéficié au VIH. Des sommes conséquentes ont certes été accordées via les programmes d'investissements d'avenir (PIA) à certaines structures. Mais ces diverses mesures ont été prises en l'absence de vision d'ensemble et sans souci prospectif* ».

Selon la Cour des comptes, « *les financements globaux accordés à la recherche en infectiologie ne font, par ailleurs, l'objet d'aucun suivi spécifique de la part des ministères chargés de la recherche et de la santé. Si l'on observe dans ce domaine une légère progression, de l'ordre de 14 % entre 2015 et 2020, ces ressources n'ont pas fait l'objet d'une priorité marquée. Par comparaison, le montant moyen annuel des financements par appels à projets accordés par l'ANRS à la recherche contre le sida et les hépatites sur la période 2014-2020 (41,4 M€) a été près de trois fois supérieur au total des financements accordés par l'Agence nationale de la recherche (ANR) au reste des maladies infectieuses (16,2 M€)* ».

À l'instar du reste de la recherche biomédicale, **la recherche en infectiologie souffre d'une insuffisance de pilotage des nombreux acteurs impliqués**, qu'il s'agisse des ministères ou de l'alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN), laquelle est chargée de coordonner les opérateurs de recherche et d'établir une feuille de route commune.

Comme l'a déjà souligné la Cour dans son audit flash de juillet 2021 sur le financement de la recherche publique dans la lutte contre la pandémie, l'absence de pilotage stratégique a conduit à une dispersion des financements et des essais cliniques, au détriment des projets les plus prometteurs.

Le continuum entre la recherche fondamentale, la recherche clinique et l'innovation reste encore insuffisamment développé. Les cloisonnements perdurent, notamment en raison d'une séparation entre le financement de la première par l'ANR et de la seconde par le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), et d'un manque d'attractivité de la recherche pour les personnes ayant une formation de médecin. Les liens entre recherche publique et industrie peuvent encore s'améliorer, notamment en ce qui concerne les délais de négociation des licences pour le transfert de technologies.

Pour la Cour des comptes, *« le passage de la recherche vers l'innovation thérapeutique rencontre une difficulté spécifique au secteur de l'infectiologie. Les maladies infectieuses, concentrées dans les pays à faible revenu, souffrent d'un désintérêt de la part des industriels, faute de modèle économique rentable. L'absence de structure telle que la BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority / Autorité de recherche et de développement avancés) américaine ne permet pas d'encourager l'initiative privée et explique, avec l'insuffisance du capital risque pour financer les dernières phases de déploiement des innovations thérapeutiques, la faible taille des biotechs françaises du secteur à la veille de la crise sanitaire ».*

Elle note également, *« l'extension du champ de compétences, en janvier 2021, de l'ANRS aux maladies infectieuses émergentes (ANRS-MIE) constitue une première réponse au manque de coordination du financement et des projets au cours des premiers mois de la crise sanitaire. Toutefois, le périmètre de compétences, les moyens et le rôle de cette agence doivent encore être clarifiés dans le sens d'une extension, certes progressive, de ses compétences à toutes les maladies infectieuses. Cette extension doit aller de pair avec l'octroi, le fléchage et la traçabilité d'une allocation financière pérenne et constante pour l'exercice de cette mission élargie. Cependant, la pérennité des moyens mis à disposition de l'Agence n'est pas garantie à ce jour. (.../...) Une Agence de l'innovation en santé a été annoncée dans le cadre du plan innovation santé 2030, qui s'inscrit dans un mouvement international de création d'agences de financement de la recherche de rupture. Son articulation avec l'ANRS-MIE et la structure européenne HERA (Health Emergency Preparedness and Response Authority / Autorité européenne de préparation et d'intervention en cas d'urgence sanitaire) devra être clarifiée, afin de ne pas multiplier les centres de décision, notamment en période de crise ».*

2 Les antibiotiques sont pénalisés par un retour sur investissement peu attractif pour les industriels et investisseurs du secteur

Si l'apparition de résistances aux antibiotiques est un phénomène quasiment contemporain de leur création, le désinvestissement industriel de cette classe thérapeutique est plus récent. Aucune famille d'antibiotiques résolument nouvelle n'a été mise sur le marché depuis 30 ans. Confrontés à un marché peu dynamique et peu rentable, les grands groupes industriels délaissent progressivement la recherche-développement en antibiothérapie. À l'exception d'une poignée de grands laboratoires, ce secteur est désormais essentiellement investi par de petites entreprises, souvent issues du monde académique. Malgré le dynamisme de leurs recherches, celles-ci éprouvent aujourd'hui de grandes difficultés à porter leurs innovations vers le marché ou à s'y maintenir.

Dès 2015, le rapport Carlet soulignait que 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.

« Le marché de l'antibiorésistance souffre réellement d'un manque de modèle économique attractif, qui ne permet pas d'assurer un retour sur investissement intéressant pour les industriels et investisseurs du secteur », soulignait en novembre 2018 un rapport de la direction de l'expertise de BPI France intitulé « La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique et économique ».

Selon cette étude, « le positionnement clinique des nouvelles molécules en thérapie peut expliquer en partie les faibles revenus générés avec les modèles économiques actuels. En effet une nouvelle classe d'antibiotiques ne sera prescrite par le médecin qu'après un échec des traitements déjà disponibles. De ce fait, la population cible et la durée d'utilisation en seront fortement réduites.

Si les actions de santé publique reposent en grande partie sur les gouvernements et les organisations internationales, **la recherche et le développement de nouvelles solutions pour la prise en charge de ces infections reposent aujourd'hui principalement sur les PME**. Cependant ces dernières peinent encore à se développer sur un marché manquant d'attractivité aux yeux de la plupart des laboratoires pharmaceutiques et de la majorité des investisseurs²³⁴. Des initiatives ont été mises en place afin de non seulement soutenir les efforts de recherche et développement, mais aussi de créer des conditions de marché plus favorables pour redynamiser un secteur en perte de vitesse. Malgré cela, on observe que ces mesures sont encore insuffisantes pour favoriser la mise sur le marché de nouvelles solutions ».

« L'industrie a développé des antibiotiques à large spectre pour des raisons commerciales. Mais un autre paradigme est possible. Pour cela il faut un diagnostic très précis. Mais le coût de développement des molécules est antinomique avec l'application à des populations restreintes.

Malgré ces contraintes, on constate certains signes encourageants dans le secteur, matérialisés par une augmentation de créations d'entreprises françaises développant des solutions pour lutter contre la résistance aux antibiotiques au cours des cinq dernières années, et par l'augmentation du nombre de levées de fonds sur la même période. Ces augmentations de capital sont principalement le fait de sociétés développant une approche innovante et disruptive dans le domaine, qu'elle soit sur l'axe diagnostic, prévention ou thérapeutique ».

« Bpifrance a également joué un rôle important dans l'accompagnement de cette dynamique. **Sur les 33 PME françaises créées depuis 2010, impliquées dans la lutte contre l'antibiorésistance et recensées dans un panorama, Bpifrance en a accompagné 75 % via ses différentes aides à l'innovation, pour un montant total de 42 M€** ».

Le désintérêt des grands laboratoires pharmaceutiques peut être expliqué par différents éléments, selon cette étude :

- ◆ D'après le rapport « *access to medicine foundation* » paru en 2018, le marché des antibiotiques devrait atteindre 35,6 Md USD en 2022. A titre de comparaison, le marché de l'oncologie atteignait 120 Md USD en 2017. La taille restreinte ainsi que la croissance modérée de ce marché n'incitent pas les laboratoires à investir dans le domaine.

²³⁴ En 1989, la moitié des grandes firmes américaines et japonaises diminuèrent ou suspendirent leurs recherches en anti-infectieux. En 2000, le laboratoire suisse Roche se sépara de son département de recherche en anti-infectieux, imité par SANOFI-Aventis en 2004. Dans la même période, d'autres grands noms de l'industrie pharmaceutique tels que BMS, Lilly et Wyeth arrêtaient également leurs recherches sur les antibiotiques alors que GSK et Abbott relâchaient déjà leurs efforts. Il en résulta un fort ralentissement de la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques alors que le besoin augmentait. Entre 1999 et 2005, seulement 11 nouveaux antibiotiques ont été approuvés par la FDA. Par ailleurs, depuis 50 ans, aucune nouvelle classe d'antibiotiques dirigés contre les bactéries à gram négatifs n'a reçu d'AMM. La décision de Novartis de juillet 2018 de mettre un terme à l'ensemble de ses programmes de recherche dans ce domaine confirme la tendance au désengagement en la matière.

- ◆ Le marché des antibiotiques est également l'un des premiers secteurs où les médicaments génériques sont apparus. Aujourd'hui, seulement 12 % des ventes d'antibiotiques sont associées à des médicaments brevetés.
- ◆ Dans le souci d'éviter l'apparition de nouvelles résistances, le patient sera traité préférentiellement avec des antibiotiques de « routine ». Si ces derniers s'avèrent inefficaces, le médecin pourra alors lui prescrire un antibiotique de dernière génération. La population cible d'une nouvelle molécule et le marché qui en découle apparaissent donc plus restreints. Ceci explique la raison pour laquelle, jusqu'à une période récente, le remboursement des antibiotiques était parfois pénalisé en cas de mésusage dans certains pays, réduisant encore le marché²³⁵.
- ◆ De plus les antibiotiques ont historiquement toujours été caractérisés par des prix de vente faibles et associés à des durées de traitement relativement courtes. En effet, un antibiotique rapportera environ 50 M USD à une entreprise pharmaceutique comparativement à 720 M USD pour un médicament neurologique. Seulement 5 des 16 antimicrobiens approuvés sur le marché entre 2000 et 2017 ont rapporté plus de 100 M USD en ventes annuelles.
- ◆ Enfin, la recherche de traitements innovants s'est complexifiée et nécessite un investissement financier plus important. Selon le Tufts Center of the Study of Drug Development, le coût pour développer un médicament est de 802 M USD, soit quatre fois plus qu'en 1987.

Le manque de visibilité du marché français à moyen terme sur les besoins en médicaments (ATB, etc.) et matériels éloigne également l'intérêt des grands groupes qui préfèrent investir dans d'autres pays européens mieux organisés et capables de définir leurs besoins/marché sur 2 à 3 ans.

L'appauvrissement de l'arsenal thérapeutique résulte donc aussi bien des arrêts de commercialisation progressifs d'anciens antibiotiques que de la pauvreté de la dynamique de recherche-développement, alors même que les résistances requièrent la mise au point de nouvelles approches et de nouveaux traitements. De fait, en novembre 2018, la situation était la suivante :

- ◆ Hors vaccins, seuls quatre grands groupes pharmaceutiques demeurent actifs dans le domaine de l'antibiorésistance : Merck & Co, Pfizer, GlaxoSmithKline et Roche. Des sociétés de diagnostic sont également présentes, telles que BioMérieux et Becton Dickinson, ainsi que des génériqueurs comme Viatris (ex-Mylan), Cipla et Fresenius Kabi.
- ◆ L'étude du PEW Charitable Trust réalisée en 2018 confirmait l'appauvrissement du nombre de molécules dans le pipeline mondial : 42 molécules sont en phase clinique (phases I, II et III et AMM)²³⁶, 17 fois moins que dans le secteur de l'oncologie. Or, seules 20 % des molécules entrant dans le pipeline clinique sont habituellement approuvées par les autorités compétentes pour une AMM²³⁷.

Le maintien de l'activité de recherche académique a permis la création, depuis les années 2000, d'un certain nombre de PME reposant sur les technologies les plus prometteuses issues de ces laboratoires. Ces entreprises éprouvent néanmoins des difficultés à bénéficier de soutien financier important pour assurer la pérennité de leur programme de recherche et développement. Certaines d'entre elles ont même fait faillite après avoir néanmoins apporté de nouvelles molécules sur le marché : la société Melinta en décembre 2019 a apporté le vaborbactam. Dans le même registre, la société Achaogen a buté en phase de production sur le financement des frais de commercialisation.

²³⁵ En France, le mécanisme de la liste en sus permet d'améliorer le remboursement de certains antibiotiques de classe 4. Cependant, la liste des ATB concernés comme le montant limitatif du budget concerné est insuffisant pour avoir un réel impact.

²³⁶ En 2020, ce nombre est passé à 43 antibiotiques en cours d'expérimentation (auxquels s'ajoutent 27 molécules antibactériennes non ATB en cours de tests -anticorps, bactériophage, immunomodulateurs, ...-), 2020 antibacterial agents in clinical and preclinical development, an overview and analysis, OMS, 2020.

²³⁷ Source Bpifrance, rapport précité.

En ce sens, les antibiotiques sont des médicaments d'un type particulier, indispensables pour la santé humaine et animale, mais dont la consommation est volontairement limitée du fait de l'antibiorésistance, conduisant à l'étroitesse de leurs débouchés économiques, hors de proportion avec des coûts de recherche importants.

Un nouveau modèle économique est donc nécessaire, les PME assurant le risque lié à l'innovation, les grands groupes pharmaceutiques n'investissant dans la production et la commercialisation que s'il y a des débouchés économiquement viables.

3 Les antibiotiques nécessitent un soutien économique adapté dans le cadre d'un nouveau modèle économique à définir

Si des soutiens financiers existent à certaines étapes du processus de développement des antibiotiques jusqu'à leur production et leur commercialisation et doivent être pérennisés, certaines phases critiques sont oubliées et mettent en péril tout le processus de création.

Les acteurs de l'industrie pharmaceutiques ont été sollicités afin d'élaborer un nouveau modèle économique. Des comparaisons avec les pratiques ou les expériences menées à l'étranger apportent des éléments de solutions que la France pourrait tester avec efficacité à un niveau national ou proposer sinon à un niveau européen.

3.1 Le secteur des industries de santé participe à l'émergence d'un nouveau modèle économique, s'agissant de la lutte contre l'antibiorésistance.

3.1.1 Le contrat stratégique de la filière santé reconnaît la nécessité d'organiser et de soutenir l'innovation dans la lutte contre l'ABR mais tarde à se mettre pleinement en œuvre.

Le contrat stratégique de filière entre les industries de santé et l'État a pour objectif de créer un espace d'échange entre les industriels et les pouvoirs publics en organisant des groupes de travail. Dans ce cadre (GT 11), des discussions portent sur les mesures qui pourraient stimuler l'innovation et l'investissement, en favorisant l'arrivée et le maintien sur le marché des produits innovants luttant contre l'antibiorésistance (nouveaux ATB, diagnostics, alternatives aux antibiotiques, phytothérapie).

Le contrat stratégique de filière des industries et technologies de santé 2019 proposait, dans son projet structurant n°3, de « **renforcer la place de la France en Europe dans la lutte contre l'ABR, en capitalisant sur son expertise unique, en développant sa R&D et ses capacités de production** », en soutenant trois actions :

- ◆ L'action 3.1 visait à rendre plus visible la filière d'excellence française en réalisant une cartographie des projets de R&D, des programmes industriels de production et des savoir-faire et atouts de la France, présentée selon le « cycle de l'infection » ;
- ◆ L'action 3.2 visait à créer les conditions économiques favorables au développement et à la commercialisation de solutions permettant de lutter contre l'antibiorésistance, en proposant de nouveaux modèles économiques des produits de lutte contre l'antibiorésistance et des mesures visant à stimuler l'innovation et l'investissement ;
- ◆ L'action 3.3 visait à contribuer à établir un leadership français au sein d'initiatives internationales, par une prise de parole effective de la France sur la scène internationale tant à l'occasion du G7 lors de sa Présidence que par l'accueil d'un événement international majeur.

Enfin, le projet structurant n°6 avait pour objectif « **d’accompagner le développement des PME** », à travers trois actions :

- ◆ L’action 6.1 portait sur le lancement par des acteurs privés et Bpifrance du fonds de capital-risque Innobio II, dédié au financement des sociétés dans le secteur des sciences de la vie, pour un montant de 67,5 M€. Innobio II aura vocation à investir en fonds propres et quasi-fonds propres dans des entreprises proches ou en début de développement clinique fournissant des produits et services innovants, que ce soit des produits biopharmaceutiques, des plateformes de technologies, dès lors qu’elles ont une visée thérapeutique ou encore des dispositifs médicaux, des produits de diagnostic et des outils de e-santé ayant un lien fort avec les médicaments et leur prescription. Il s’intéressera également aux approches technologiques innovantes valorisant le potentiel existant en France dans les thérapies innovantes (nanotechnologies, thérapie cellulaire, thérapie génique, autres bioprocédés, alternatives non chirurgicales...).
- ◆ L’action 6.2 portait sur l’accompagnement d’une trentaine de chefs d’entreprises appartenant à la filière de la Santé pour une durée prévisionnelle d’un an, pour les aider à monter en compétences sur le plan stratégique et managérial.
- ◆ L’action 6.3 consistait à mettre en place un accélérateur cofinancé par Bpifrance et la filière, dédié à l’accompagnement des PME du secteur des industries de Santé participant à l’un des projets structurants thématiques du Contrat de Filière.

L’avenant de juin 2021 du contrat stratégique de filière des industries et technologies de santé (CSF-ITS) affirmait la poursuite et le renforcement des projets structurants mis en place en 2019 et soulignait les premiers résultats obtenus :

- ◆ Grâce au support de l’Inserm, l’interface nationale Antibiorésistance prévue à l’action 3.1 comprend déjà plus de 400 scientifiques, est en phase de déploiement auprès des acteurs académiques et industriels, est en phase de concertation auprès de Santé Publique France (surveillance), et entre en phase pilote auprès de certaines entreprises.
- ◆ Dans le cadre de l’action 6.1, le fonds INNOBIO 2, géré par Bpifrance, a été mis en place et a permis de financer 7 projets. De nombreuses entreprises pharmaceutiques ont contribué à la création de ce fonds. Toutefois, la totalité des dotations s’élève à ce jour à 143 M€, alors que l’ambition initiale visait 250 M€.
- ◆ Le dispositif d’accélérateur de Bpifrance (action 6.3) n’avait pas encore été mis en place lors de la signature de l’avenant.

Dans le contexte où certains pays (Suède, Royaume-Uni et Etats-Unis) ont déjà commencé à tester et déployer de nouveaux mécanismes financiers incitatifs adaptés aux enjeux industriels, la Toulouse School of Economics (Jean Tirole et Pierre Dubois) a été sollicitée afin de dresser un état des lieux des modèles économiques existants et de proposer de nouvelles solutions. Bien que son rapport ne soit disponible qu’en mi-2022, Jean Tirole exposait en novembre 2021²³⁸ quelques éléments de problématique :

- ◆ Les politiques publiques ont un plafond financier de dépenses. Cette limitation des aides est contraignante au vu du coût de la R & D estimé à 1 Md€ pour un antibiotique, avec 95 % d’échecs. Aucun pays ne souhaite financer les dépenses de recherche et compte sur les autres.
- ◆ La création d’un consortium de pays est intéressante, mais complexe. Faut-il subventionner la recherche ou mettre en place un système de récompenses ? L’idée d’un BARDA européen sera explorée sur le modèle américain.

²³⁸ Séminaire d’étape du PPR organisé par l’Inserm

- ◆ La difficulté consiste à valoriser l'innovation. Il faut donc mesurer le service médical rendu. Dans le cas des tests, on constate qu'il n'y a pas de lien entre l'existence d'un test et le prix d'un antibiotique, alors même que le test impacte l'efficacité de l'antibiotique. On détermine la valeur économique du service rendu (étude en cours) et on peut alors partager les risques et les coûts entre industries et secteur public. On peut réfléchir à des achats publics en commun comme pour le CoViD, mais pour les antibiotiques, l'objectif est différent car il s'agit de ne pas consommer. Les maladies orphelines sont un bon exemple. On encourage les industries à faire de la recherche par des aides. Si le coût de la pandémie est énorme on peut trouver des financements importants. Ce n'est pas le cas des antibiotiques sur le long terme.

Force est de constater que le soutien des PME innovantes en matière de lutte contre l'ABR reste à construire :

- ◆ **La réflexion sur les dispositifs économiques pertinents n'était pas achevée trois ans après la signature du contrat de filière, alors que d'autres pays testent d'ores et déjà certains mécanismes de soutien ;**
- ◆ **les moyens financiers n'étaient pas au rendez-vous en juin 2021, le dispositif d'accélération de Bpifrance n'étant pas mis en place, l'actualité liée à l'épidémie de CoViD ayant pris le pas sur l'antibiorésistance.**

3.1.2 L'accord-cadre LEEM–CEPS relative à la tarification des médicaments propose essentiellement des mesures de soutien des prix pour les anciens antibiotiques

La présente annexe évoquera pour mémoire ici les mesures de préservation d'un arsenal thérapeutique, développées en annexe 1 action 24 de la feuille de route. Il ne s'agit pas ici de définir un nouveau modèle économique pour l'avenir, mais de prendre des mesures d'urgence afin d'assurer la protection d'anciens antibiotiques, qui ne sont plus rentables pour les industriels mais néanmoins très utiles pour un nombre limité de patients.

L'accord-cadre LEEM-CEPS²³⁹ relatif à la tarification des médicaments visait à apporter un appui institutionnel aux industriels commercialisant ces anciens antibiotiques, en permettant un ajustement des mesures de prix en faveur du maintien sur le marché de médicaments indispensables, et un suivi par l'ANSM et l'ANMV des molécules importantes dans une logique de soutien aux entreprises confrontées à des difficultés d'approvisionnement ou de production.

Différents leviers incitatifs ont par ailleurs été instaurés de maintenir l'intérêt financier du détenteur de l'AMM :

- ◆ certificat complémentaire de protection afin d'éviter la générication ;
- ◆ garantie de stabilité des commandes hospitalières dans le temps pour éviter que d'autres acheteurs aux commandes plus lisibles soient privilégiés²⁴⁰.

D'autres pistes économiques ont été explorées, sans toutefois être adoptées à ce jour, comme la notion de chiffre d'affaires garanti, ou d'une réplique des mesures favorables du règlement pour les médicaments orphelins (AMM centralisées, accompagnement pour dossier AMM ...).

²³⁹ Accord-cadre entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament (LEEM) du 31/12/2015, portant sur la période 2016 – 2020, reconduit pour la période 2021 - 2024.

²⁴⁰ Les appels d'offre des établissements allemands garantiraient ainsi une visibilité plus importante aux industriels. De la même façon, des initiatives de groupements d'achat hospitaliers aux États-Unis visent à contractualiser avec les industriels fabricants d'ATB afin de leur donner une garantie de volume et de durée propice à leur maintien dans ce secteur du médicament.

Interrogés sur ces sujets, les représentants du LEEM et du CSF ont rappelé les contraintes existantes :

- ◆ En matière de souveraineté sanitaire, le point critique se situe au niveau des principes actifs. On constate une érosion des principes actifs européens, qui sont concentrés sur les principes actifs à faible volume et forte valeur ajoutée. En Asie, la fabrication s'est portée sur les principes actifs à fort volume et faible valeur ajoutée. Les antibiotiques anciens sont donc plutôt fabriqués en Asie. Selon ces représentants, il n'y a plus un seul principe actif produit en France en matière d'antibiotique à ce jour.
- ◆ Dans le contrat stratégique de filière des industries de santé, l'avenant de juin 2021 précité porte sur la relocalisation des principes actifs. Une étude de PWC identifie 30 principes actifs majeurs, dont 6 antibiotiques (macrolides, amoxicilline, métronidazole, etc.) correspondant à un large spectre d'antibiotiques matures.
- ◆ 5 des 6 molécules identifiées concernent des productions très polluantes. Or on assiste à un double phénomène : d'une part l'investissement dans une thérapeutique mature est limité, d'autre part la réglementation environnementale se durcit en Europe. Il est donc nécessaire d'accompagner les évolutions de processus de production pour les rendre compatibles avec les normes européennes.

Face à la nécessité de relocalisation des principes actifs pour des antibiotiques anciens peu rentables, la France a surtout développé des mesures de soutien des prix et de garantie de débouchés.

3.2 Les lacunes des dispositifs de soutien concernent l'accès aux financements des PME innovantes lors de la phase de développement clinique des antibiotiques

Les dispositifs d'aide à la création d'un médicament favorisent habituellement le soutien amont à l'innovation, qu'il s'agisse de la recherche académique via le PPR ou de la valorisation via des organismes comme Inserm transfert. Les financements privés prennent généralement le relais lors des phases de développement, de production et de commercialisation.

Dans le cas des antibiotiques, parce que ce sont des médicaments qui ne sont pas économiquement rentables, les PME innovantes ne trouvent pas d'investisseurs privés dès la phase de tests précliniques et cliniques. Plusieurs solutions ont été envisagées pour remédier à cette difficulté :

- ◆ La première famille d'aides consiste à solvabiliser la demande afin de sécuriser les débouchés : il peut s'agir de soutenir les prix de vente ou de garantir un chiffre d'affaires minimal, par le biais d'achats groupés (nationaux ou européens, voire internationaux) ou contractuellement, ou encore d'assurer un revenu équivalent en prolongeant la durée de validité d'un brevet relatif à un autre médicament, plus rentable, du détenteur de l'AMM antibiotique faisant un effort d'innovation (transférabilité d'un brevet). Ces incitations ont pour vocation de permettre à des investisseurs privés de financer des PME innovantes. Dans le cas des antibiotiques, elles sont souvent insuffisantes, compte tenu de l'écart important entre le coût d'un antibiotique et les potentialités de son marché.
- ◆ La seconde famille d'aides consiste à considérer que la valeur d'usage d'un antibiotique est socialement très élevée et justifie la prise en charge par la puissance publique d'une partie des coûts de recherche – développement des dits produits.

- ◆ Une autre option enfin consiste à ce que la puissance publique assure elle-même l'ensemble du processus de création d'un antibiotique. Compte tenu de coûts de l'ordre de 800 M€ à 1 Md€, une mutualisation au niveau européen paraît incontournable. Tel ne serait pas le cas s'il s'agissait exclusivement de produire des antibiotiques anciens, ce qu'une entité publique comme la pharmacie des armées pourrait éventuellement, et sous certaines conditions²⁴¹, assumer.

Sans entrer dans le détail des dispositifs, la mission a examiné les aides aux différents stades de la création d'un antibiotique (recherche – innovation – développement – production et commercialisation), à l'étranger comme en France. Certaines lacunes identifiées pourraient être comblées, si elles étaient confirmées par l'étude en cours de la Toulouse School of Economics.

3.2.1 Les incitations relatives au soutien de la recherche et de l'innovation ne peuvent se concevoir qu'au niveau européen a minima compte tenu des niveaux de financement nécessaires

Les incitations relatives au soutien des entreprises dans leur phase de R & D via le financement de projet ou la création de fonds d'investissements spécifiques représentent la grande majorité des actions mises en place.

Plusieurs initiatives internationales, notamment portées par l'OMS (mais aussi le G20²⁴², ou l'OIE²⁴³) cherchent déjà à stimuler recherche et implication des industriels. Différents dispositifs de soutien ont été mis en place, pour soutenir le développement de molécules ou pistes thérapeutiques prometteuses au regard, notamment, d'une liste de pathogènes prioritaires définie par l'organisation mondiale.

On peut citer notamment CARB-X (*the Combating Antibiotic Resistant Bacteria biopharmaceutical accelerator*), GARDP (*Global Antibiotic Research and Development Partnership*²⁴⁴) en soutien de l'innovation et du repositionnement d'anciennes molécules, ainsi que l'initiative du secteur pharmaceutique AMR Fund. A titre d'exemple, l'initiative américaine CARB-X lancée en 2016 est issue d'un partenariat public-privé dédié à l'accélération de la recherche pour de nouveaux antibiotiques contre les bactéries classées par l'OMS comme les plus dangereuses. Plus de 500 M USD ont été distribués entre 2016 et 2021 à plus de 28 projets développés dans 7 pays différents.

L'analyse régulière du « *pipeline* » de nouvelles molécules permet à l'OMS de suivre au plus près le niveau de mobilisation internationale, et de constater l'impact positif de ces fonds ; à tout le moins pour les phases précoces de développement. La France doit s'associer autant que faire se peut à ces initiatives.

Les principaux enjeux de moyen terme se situent néanmoins pour la France à l'échelle européenne, avec, tout à la fois, des échéances importantes de renouvellement des réglementations existantes, et des opportunités nouvelles nées de la volonté des Etats européens de renforcer leur coopération

²⁴¹ Rapport Sénat 2018

²⁴² AMR-HUB de R et D pour la santé humaine essentiellement mais aussi pour la vaccination en santé animale.

²⁴³ Par exemple le consortium de recherche Global Strategic Alliances for the Coordination of Research on the Major Infectious Diseases of Animals and Zoonose sur les maladies infectieuses et zoonoses. Dans le cadre de la lutte contre l'ABR, l'OIE priorise la recherche sur les alternatives aux ATB.

²⁴⁴ GARDP met en lien les gouvernements, le secteur privé, les universités et la société civile pour développer des mécanismes de financement et d'incitation de la R&D alternatifs afin de favoriser le développement de solutions innovantes pour lutter contre l'antibiorésistance et assurer la disponibilité des traitements antibiotiques. La France a affirmé son soutien politique et scientifique à cette initiative par déclaration de février 2021 et priorise certains sujets de coopération, dont le renforcement des programmes pédiatriques de lutte contre l'antibiorésistance.

sanitaire dans le prolongement de la crise CoViD. Les conclusions du conseil européen de décembre 2021 relative au renforcement de l'Europe de la santé sont à cet égard emblématiques, et mentionnent à diverses reprises, et sous différents angles, l'attention à porter à la problématique de la résistance aux antimicrobiens, qu'il s'agisse d'envisager une production publique, de soutenir les efforts en matière de repositionnement ou de créer un cadre favorable à l'innovation.

C'est de fait au niveau européen que semblent devoir se mettre en place les leviers principaux de défense de l'arsenal thérapeutique. **Face à la fragmentation des marchés européens des antibiotiques²⁴⁵, une coordination renforcée des acteurs publics en matière de lutte contre les pénuries ou les arrêts de commercialisation des antibiotiques anciens paraît aujourd'hui souhaitable** pour donner plus de visibilité aux industriels. Il importe que la France s'implique dans l'action conjointe qui démarre sur ces sujets. C'est également au niveau européen que pourraient converger les efforts des différents Etats pour répondre aux besoins de santé par un repositionnement des anciennes molécules. C'est l'objet d'une expérimentation pilote qui s'engage dans le prolongement des travaux de 2019 du groupe d'experts STAMP (pour *Safe and Timely Access to Medicines for Patients*). La France ne semble pas y prendre part, ce qui est regrettable au vu de l'intérêt de telles démarches parallèlement à, ou en attente de, l'innovation²⁴⁶.

C'est enfin à cette échelle que la **structuration d'un soutien public renforcé ou d'une production publique** palliant les insuffisances du marché paraît la plus pertinente²⁴⁷. C'est une hypothèse qui est désormais envisagée²⁴⁸ pour sécuriser l'approvisionnement européen en produits de santé essentiels, sur le modèle américain de BARDA et de Civica.

3.2.2 La France a pris du retard dans l'adoption de dispositifs de soutien des prix ou de garantie de chiffre d'affaires, lors de la mise sur le marché.

Les dispositifs de soutien des prix ou de garantie de chiffre d'affaires visent davantage à soutenir les industriels lors des phases de mise sur le marché et de commercialisation des produits.

Un article de novembre 2020²⁴⁹ propose une comparaison des outils d'aide financière dans quelques pays. Il en ressort les éléments suivants :

- ◆ En France, en Allemagne et aux États-Unis, les interventions mises en œuvre se concentrent sur des mécanismes de fixation exceptionnelle de prix plus élevés pour certains antibactériens. Il s'agit principalement de décorrélérer le prix de vente des coûts de recherche développement.
- ◆ Aux États-Unis également, certains antibactériens se voient accorder des années supplémentaires de protection contre la concurrence des génériques²⁵⁰ (exclusivité) et un examen réglementaire plus rapide (AMM).

²⁴⁵ La fragmentation des marchés, des réglementations et des recommandations de BP européennes constitue un obstacle supplémentaire à la visibilité du marché pour les industriels ; cela a été mis en lumière par la crise COVID.

²⁴⁶ Elle ne figurait pas parmi les pays associés en 2019 au groupe de travail dédié associant de nombreuses parties prenantes.

²⁴⁷ Les tentatives purement nationales explorées dans le passé n'ayant pu aboutir.

²⁴⁸ Conclusions du Conseil européen déc. 2021

²⁴⁹ Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials: Approaches taken in France, Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States. Par Dzintars Gothama, Lorenzo Mojac, Maarten van der Heijdenb, Sarah Paulinb, Ingrid Smithd et Peter Beyer (novembre 2020)

²⁵⁰ Le GAIN Act (Generating Antibiotic Incentives Now), loi de juillet 2012 aux Etats-Unis, permet de prolonger la période d'exclusivité de certains antimicrobiens de cinq ans. Il n'existe à notre connaissance aucune mesure comparable en Europe.

- ◆ Le Royaume-Uni teste un modèle de négociation des contrats avec les fabricants pour payer des commissions annuelles fixes afin de garantir un approvisionnement continu pour autant de doses que nécessaire ; ces commissions sont indépendantes du prix de l'antibiotique. **La Suède teste un modèle qui garantit un revenu annuel minimum aux fabricants de certains antibactériens.** Un modèle similaire de revenus annuels minimaux garantis est à l'étude aux États-Unis (loi PASTEUR).

Le Royaume-Uni et la Suède pilotent des modèles d'approvisionnement et de remboursement entièrement nouveaux. Si elle est adoptée²⁵¹, la législation PASTEUR aux États-Unis constituera une incitation « attractive » significative. L'article suggère également que la fragmentation des marchés en Europe a pu conduire à ce que de nouvelles molécules ne soient pas diffusées en Europe, ce qui milite en faveur d'une démarche européenne commune.

C'est dans cet esprit qu'en France, le LEEM travaille à une nouvelle doctrine de valorisation économique, visant à décorrélérer la rémunération des antibiotiques du volume de ventes, via un chiffre d'affaires annuel garanti (CAAG) en fonction de la population cible attendue selon les estimations de la HAS. Ce mécanisme garantirait, selon le LEEM, la soutenabilité pour l'assurance maladie.

Encadré 1 : Description du mécanisme du CAAG selon le LEEM

On mesure le chiffre d'affaires réalisé *in fine* à partir des volumes réels de vente et si ce chiffre d'affaires est inférieur au CAAG, le complément est versé par l'assurance maladie. Mais si les quotas sont dépassés, les Pouvoirs publics contrôlent les registres (obligatoires pour les établissements prescripteurs) pour vérifier si les prescriptions excédentaires sont justifiées au regard des bonnes pratiques. Si ce n'est pas le cas, un reversement partagé entre l'industriel et l'établissement est prévu.

Un tel mécanisme s'inspirant des exemples étrangers doit encore être expertisé, afin d'éviter tout transfert indu au secteur privé. Le retour des pays expérimentateurs permettra d'éviter les éventuels écueils de ce type.

3.2.3 Les actions de recherche et développement des PME innovantes ne bénéficient pas de mesures suffisantes de soutien en phase préclinique et clinique

Si des moyens sont mis en œuvre au début de la chaîne de valeur des produits (actions en faveur de la recherche) et à la fin, au moment de la mise sur le marché et des négociations tarifaires, la phase très coûteuse de développement du produit (et en particulier la phase d'essais cliniques) achoppe sur le faible intérêt à agir des investisseurs comme sur les modalités et les montants des soutiens publics (BPI par exemple). Quant à l'attractivité du marché, la hausse du prix est importante²⁵², mais elle reste contenue par les enjeux d'accessibilité des médicaments et de soutenabilité de la prise en charge publique, et ne suffit pas à rendre ce secteur attractif dans un contexte de manque de visibilité et de fortes contraintes sur les volumes.

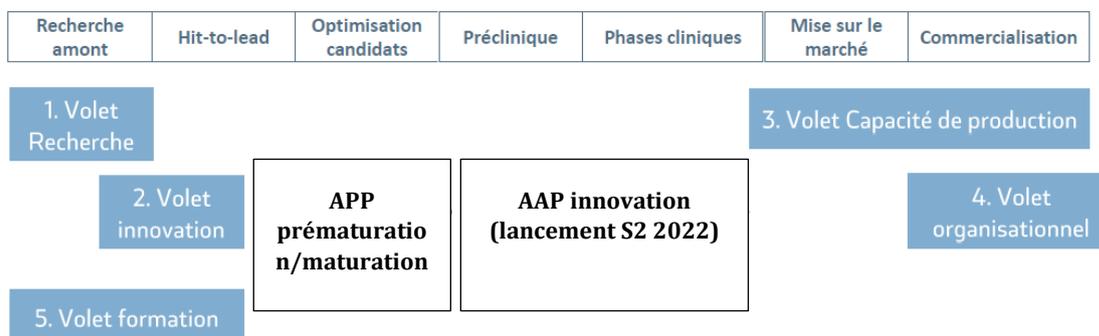
²⁵¹ Le projet de loi était encore en discussion au Congrès à la date du 17 mars 2022.

²⁵² En cas de pénurie par exemple, les industriels priorisent les marchés aux prix les plus élevés.

Certes, l'AAP²⁵³ « maturation-pré-maturation » 2021, inscrit dans le plan d'investissement France 2030 et la mise en œuvre du 4e Programme d'investissements d'avenir (PIA4), vise, dans le champ des stratégies nationales d'accélération, à intensifier et à renforcer la chaîne d'accompagnement de projets d'innovation à fort potentiel, et à accélérer leur transfert vers le monde socio-économique. Pour autant, les structures éligibles de cet AAP sont les offices de transfert de technologies (OTT).

La stratégie d'accélération MIE-MN du Plan Innovation santé 2030 propose cinq volets d'intervention, oubliant jusqu'à présent les phases précliniques et cliniques, assumées par les PME innovantes. Or, contrairement à l'élaboration d'un médicament traditionnel, les investissements privés ne prennent pas le relais car les débouchés concernant les antibiotiques ne permettent pas de couvrir les coûts de recherche et développement jusqu'à la production et à la mise sur le marché.

Schéma 1 : Processus de développement des contre-mesures thérapeutiques



Source : BEAM, modifié des dernières avancées du Plan Innovation 2030

Un premier **AAP innovation** devrait cependant être lancé au second semestre 2022 et financer des projets plus ambitieux qui couvriraient notamment les essais cliniques. Il reste à espérer que les financements soient à la hauteur des besoins l'AAP, le concours i-Nov lancé en janvier 2022 ne finançant que 45 % du coût des projets, pour des montants compris entre 1 et 5 M€.

En tout état de cause, la mission propose que cette dimension soit traitée dans le plan Innovation santé 2030, par la sanctuarisation d'une enveloppe dédiée au sein d'une stratégie d'accélération Antibiorésistance créée à cette occasion, ou à défaut au sein de la 3^{ème} stratégie d'accélération Maladies infectieuses.

3.2.4 La Stratégie Nationale de Prévention des infections et de l'antibiorésistance 2022-2025 ne répond pas aux besoins des PME innovantes

La Stratégie Nationale 2022-2025 de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance, qui « constitue la déclinaison sectorielle opérationnelle en santé humaine de la Feuille de route interministérielle 2016 « Une seule santé » pour la maîtrise de l'antibiorésistance », reste dans la

²⁵³ Les objectifs de cet AAP sont (i) de définir pour chacune des stratégies nationales d'accélération listées un ou plusieurs programmes ambitieux d'accompagnement de projets d'innovation portés par les établissements d'enseignement supérieur et de recherche, notamment les universités, les écoles et les organismes de recherche, sur un continuum d'intervention dans des phases dites de pré-maturation et de maturation, (ii) d'octroyer des moyens supplémentaires nécessaires pour soutenir l'accompagnement et la mise en œuvre de ces projets de pré-maturation et de maturation pour renforcer l'émergence de technologies et de solutions innovantes dans le champ des stratégies nationales d'accélération.

logique de la feuille de route ABR actuelle et ne retient pas le soutien de l'innovation développée par les PME.

Les financements de la recherche sont concentrés vers la recherche fondamentale académique. L'axe 6 vise une recherche innovante et attractive en misant sur le Programme Prioritaire de Recherche (PPR), dont les fonds disponibles ne sont pas accessibles aux PME, pour qui l'accès au financement public reste un problème majeur. La Cour des Comptes, dans son rapport sur la recherche en infectiologie de février 2021, a souligné le manque d'outils adaptés pour l'antibiorésistance, rappelant que « les outils traditionnels de Bpifrance apparaissent en effet insuffisants pour répondre à cette défaillance de marché ». La mise en œuvre du futur Programme et Equipement Prioritaire de Recherche (PEPR) n'implique pas nécessairement que des financements seront accessibles aux PME notamment pour le développement d'alternatives à l'antibiothérapie (sous-action 35.2), qui semble la seule sous-action pouvant impliquer les industriels. Le développement de nouveaux outils diagnostics ou de nouvelles antibiothérapies sont également absents de la stratégie.

Le soutien aux entreprises relatif à l'accès au marché cible des hausses de prix, qui sont insuffisantes pour assurer la rentabilité des antibiotiques. L'axe 8 de la Stratégie, et plus particulièrement l'action 40, envisage de tels mécanismes incitatifs pour favoriser l'arrivée de nouveaux produits innovants. Mais seules des hausses de prix sont mentionnées, loin des concepts de décorrélation prix-volume cités plus haut.

Le soutien aux industriels priorise l'augmentation des capacités de production. La France va ainsi investir de manière conséquente dans le renforcement de ses capacités de production industrielles, au travers d'un projet important d'intérêt européen commun (PIIEC).

Dans le domaine de la lutte contre l'antibiorésistance, l'innovation reste le parent pauvre de la chaîne de valeur recherche – innovation – production – soin en France. Cette lacune pourrait être levée par la création d'un fonds dédié à l'antibiorésistance permettant aux PME de se financer pour développer de nouveaux produits. En effet, la France ne contribue significativement pas aux initiatives internationales dans ce domaine, telles que Carb-X ou GARDP, à l'inverse de certains états européens comme l'Allemagne.

Interrogé sur le sujet, les représentants de l'alliance BEAM regrettent qu'aucun ministère ne semble s'occuper des PME innovantes : « *Le ministère de la Recherche défend la recherche académique, celui de l'industrie s'intéresse aux entités capables de produire des produits déjà commercialisés et celui de la santé s'occupe du système de soin* ». Pourtant l'innovation que portent les PME est le lien qui unit ces trois maillons : le récent rapport de BIO rappelle que 81 % des solutions thérapeutiques en cours de développement clinique dans le monde sont issues de PME.

3.3 La nécessité d'identifier l'ABR dans une nouvelle stratégie d'accélération ou dans la stratégie d'accélération MIE suppose une gouvernance ad hoc

Les industriels, et en particulier le monde des PME, insistent sur la nécessité urgente d'une convergence renforcée des actions et sur le besoin de compléter les dispositifs existants, d'une part, en palliant les insuffisances du soutien financier au développement des candidats médicaments par les PME (exemple des TEE²⁵⁴) ; d'autre part, en proposant des pistes déconnectant revenus et

²⁵⁴ Transferable Exclusivity Extension (TEE) : Extension de transférabilité d'exclusivité, permettant de prolonger la durée de validité d'un brevet sur un médicament autre qu'antibiotique de son choix, et de prévoir le retour sur investissement de l'industriel candidat.

volumes (chiffre d'affaires garanti déconnecté des ventes) pour accroître la prévisibilité et l'attractivité du marché et encourager les industriels et investisseurs à soutenir ce secteur (voir *supra*). **La réflexion sur un modèle économique rénové, est, en effet, la piste la plus prometteuse pour un réinvestissement du champ de l'antibiothérapie.**

Il importe toutefois de se doter au niveau national d'un pilotage resserré et **d'un plan d'action structuré et mobilisateur**, pour conforter la synergie aujourd'hui incertaine d'acteurs nationaux de bonne volonté mais intervenant en ordre relativement dispersé encore. **L'inscription de la problématique d'ABR dans une stratégie d'accélération étroitement concertée et pilotée apparaît comme une nécessité** au regard de ces enjeux.

Nombre de nos interlocuteurs se sont plaints de ne pas disposer au sein de l'Etat d'interlocuteurs coordonnés pour construire le modèle économique de demain :

- ◆ La nécessité de bien coordonner l'ensemble des acteurs, pour la définition d'une action industrielle et économique forte en faveur des antibiotiques est soulignée. « *Il faut une véritable action coordonnée des acteurs de l'industrie et des acteurs de l'économie des produits de santé (CEPS, HAS, CNAM, ANSM...), ce qui n'est pas le cas aujourd'hui, l'approche étant trop parcellaire et non systématique* ». Cela participe d'une politique industrielle cohérente, résolument européenne, comportant des normes environnementales dont il faut intégrer les coûts, visant à renforcer un protectionnisme européen.
- ◆ La nécessité de coordination concerne également la chaîne industrielle. Les partenariats public-privé seront favorisés si les accès aux marchés sont facilités. Tout cela fait défaut. Tel est le cas des ventes dans les établissements de soins dans le cadre des appels d'offres hospitaliers : la demande de modification du cadre existant (multi-attributions, prévisibilité des volumes commandés) n'a toujours pas pleinement aboutie alors que l'Allemagne offre une visibilité sur des commandes à 6 ou 12 mois. Les industries se détournent de la France compte tenu d'une forte incertitude sur les volumes de produits et matériels commandés.

Cette situation résulte, selon la mission, de trois causes principales :

- ◆ Les acteurs publics participant au contrat stratégique de filière pour le volet antibiorésistance semblent pertinents : on y trouve des représentants des ministères tels que le MSS, le MEFR et le MESRI mais aussi ceux du MTE, du MAA ainsi que des agences en santé humaine et animale. Les réunions périodiques ont été interrompues depuis 2020 à cause de la crise CoViD. Pour autant, la complexité du sujet de l'innovation et de ses répercussions européennes ou internationales mérite une **mini-équipe mobilisée avec un temps travail dédié**.
- ◆ L'absence d'identification de l'antibiorésistance dans les priorités économiques et industrielles rend difficile la mobilisation de moyens humains et financiers. **A cet égard, la création d'une stratégie d'accélération dédiée ou le rattachement de l'ABR à la 3ème stratégie d'accélération du PIS 2030 permettrait de remédier à cette faiblesse.**
- ◆ Enfin, l'absence de guichet unique dans le domaine de la santé humaine constitue une difficulté souvent soulignée. C'est là l'un des enjeux du PIS 2030 et de la création de l'agence de l'innovation en santé (AIS) que d'offrir une solution pertinente.

3.4 Conclusion - Résumé

Les antibiotiques sont des médicaments d'un type particulier, indispensables pour la santé humaine et animale, mais dont la consommation est volontairement limitée du fait de l'antibiorésistance, conduisant à l'étroitesse de leurs débouchés économiques, hors de proportion avec des coûts de recherche importants.

Les dispositifs en place ont vocation à soutenir la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques ou d'alternatives à l'antibiothérapie :

- ◆ Le PPR a contribué à soutenir la recherche académique, même si les budgets restent modestes au regard des enjeux et si toutes les dimensions « *Une seule santé* » n'ont pas été équitablement prises en compte. Sa pérennité est indispensable, mais cela ne doit pas être exclusif d'aides aux industries de santé dans les phases de développement et de mise sur le marché ;
- ◆ Le Plan de Relance 2020 a mis en place des dispositifs de soutien à l'industrialisation qui ont permis des relocalisations et un soutien important à l'investissement sur le territoire français. Le secteur de la Santé est l'un des bénéficiaires de financements : des projets de recherches spécifiques ont été lancés pour développer des essais cliniques et la production de médicaments sur le sol français ainsi que des solutions innovantes, tels que des tests rapides, pour les services d'urgence. Ces financements sont intégrés dans les plans d'investissements d'avenir, mais ciblent marginalement l'ABR ;
- ◆ Le Plan Innovation Santé 2030, issu du CSIS de juin 2021 et doté de plus de 7 Mds €, comporte trois stratégies d'accélération qui permettront de focaliser l'action de l'État en santé sur des secteurs clés pour la recherche et le développement industriel, et couvriront l'ensemble de la chaîne de la valeur, de la recherche fondamentale jusqu'à l'industrialisation. La 3^{ème} stratégie d'accélération (dotée de 750 M€) prévoit de financer les axes maladies infectieuses et Menaces nucléaires, radiologiques, biologiques et chimiques. Les financements peuvent porter tant sur la recherche que sur la production. **L'antibiorésistance, à défaut de disposer de sa propre stratégie d'accélération, y trouverait naturellement toute sa place.**

Les mécanismes de soutien aux industries de santé sont orientés vers la production et la commercialisation des antibiotiques, qui sont le fait des grands groupes pharmaceutiques. Il s'agit d'actions de soutien des prix ou d'allongement de la protection des brevets d'un blockbuster (mécanisme de transférabilité), voire dans certains pays de chiffre d'affaires garanti.

Mais la panoplie des aides n'est pas complète. Ce sont désormais les biotechs qui assurent plus de 80 % de la recherche et du développement, et supportent le risque. Ces PME, qui exploitent les pistes de recherche au-delà de la phase de validation de leur caractère prometteur et brevetable, sont souvent en difficulté pour franchir toutes les étapes de développement, et notamment la phase onéreuse de **développement clinique**, en l'absence de soutien par les investisseurs ou les grandes entreprises pharmaceutiques. Dans le domaine de la lutte contre l'antibiorésistance, l'innovation est le parent pauvre de la chaîne de valeur recherche – innovation – production – soin en France.

Aussi, pour compléter les dispositifs précités, **la mission recommande** de réserver une enveloppe dédiée à l'antibiorésistance en créant une 4^{ème} stratégie d'accélération ABR ou, à défaut, au sein des fonds dédiés à la 3^{ème} stratégie d'accélération du Plan innovation Santé 2030, comportant deux actions au bénéfice des PME biotechs dans le domaine de l'antibiorésistance :

- ◆ L'une en faveur de mécanismes de décorrélation prix-volume, sur le modèle testé par le Royaume-Uni ou la Suède, qui apporte un chiffre d'affaires annuel garanti, adapté à la situation française ;
- ◆ L'autre en faveur de la création d'un fonds dédié à l'antibiorésistance et permettant aux PME de se financer pour développer les produits de demain dès la phase clinique. Ceci compenserait l'absence de participation de la France aux initiatives internationales dans ce domaine, telles que Carb-X ou GARDP, à l'inverse de certains états européens comme l'Allemagne, en attendant un dispositif purement européen.

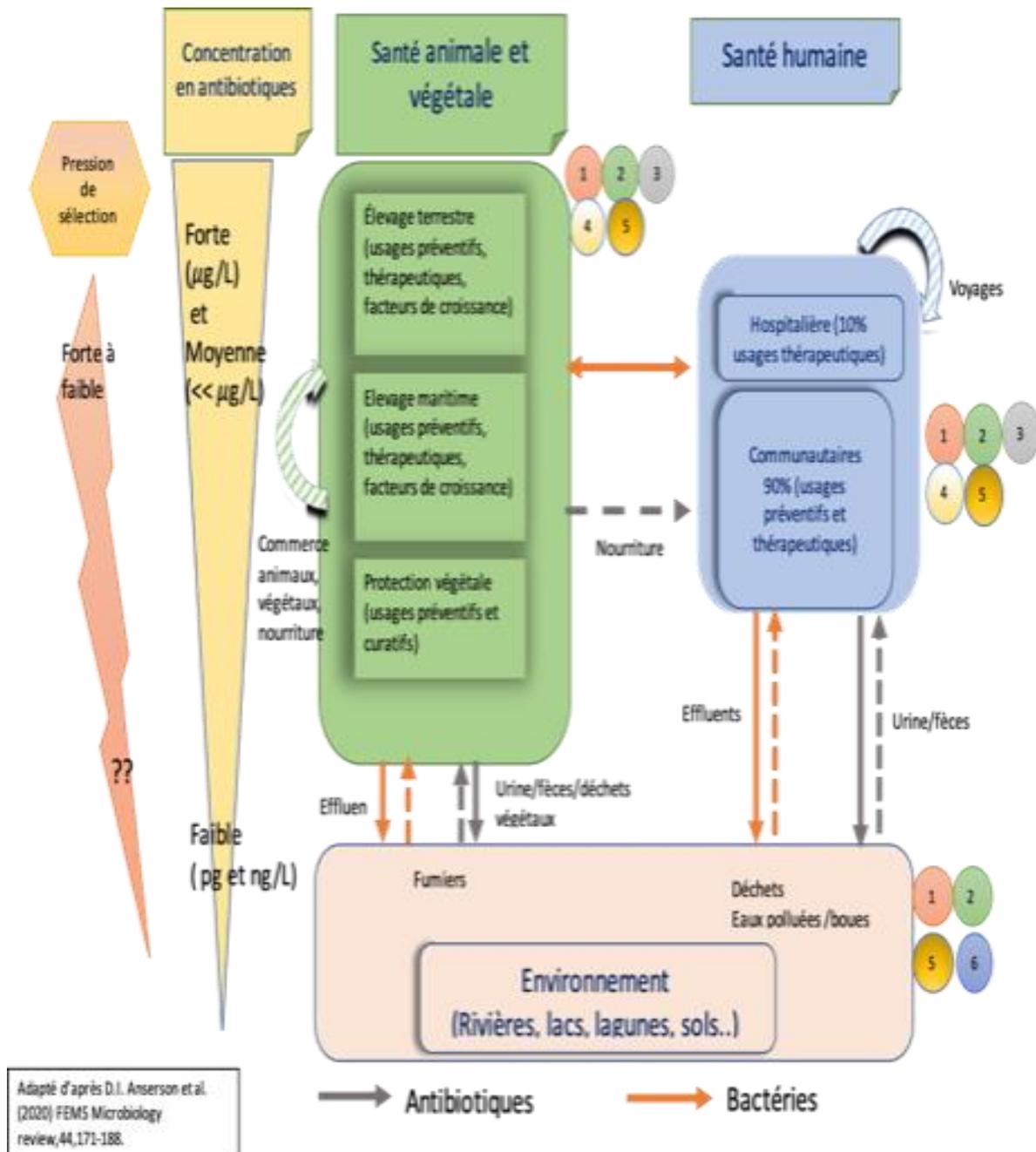
Recommandation n°1 Se doter d'une stratégie d'accélération dédiée aux enjeux d'ABR ou Inclure l'ABR dans la stratégie d'accélération MIE-MN. Réserver sans attendre une enveloppe antibiorésistance au sein des fonds du Plan innovation Santé 2030 (PIS 2030) pour cette nouvelle stratégie d'accélération, ou le volet dédié de la stratégie d'accélération MIE-MN, afin de financer, notamment, deux actions : un mécanisme encadré, à préciser, de garantie de chiffre d'affaires annuel pour certains ATB essentiels et la création d'un fonds dédié de soutien permettant aux PME de se financer pour développer les produits pertinents dès la phase clinique

Enfin, la complexité des dispositifs de soutien financier existant nécessite une gouvernance forte, comme l'a souligné la Cour des comptes dans son rapport de février 2022 sur la recherche en infectiologie. Une équipe dédiée au sein de la délégation interministérielle que la mission appelle de ses vœux, spécialisée dans le soutien aux industries de santé, regroupant par exemple les acteurs publics du contrat stratégique de la filière santé, apporterait l'expertise indispensable aux enjeux liés à l'antibiorésistance, favorisant une adaptation rapide des dispositifs de soutien et en capacité de porter ou d'intégrer les nouveaux dispositifs européens.

Recommandation n°2 En appui de la délégation interministérielle et en lien avec l'agence d'innovation en santé, réinstaurer une instance de coordination pérenne et régulière des acteurs publics en charge de la préservation de l'arsenal thérapeutique de maîtrise de l'antibiorésistance pour garantir une adaptation rapide des dispositifs de soutien et une démarche européenne proactive

ANNEXE 4 : Données complémentaires dans le secteur de la recherche

Principaux axes de recherche dans le domaine de l'antibiorésistance



Domaines de recherche en antibiorésistance	Description des axes de recherche	Précisions et remarques
<p>1 : Émergence et transmission génétiques de l'ABR (à l'échelle des populations humaines et animales comme à l'échelle de l'environnement)</p> 	<p>1.1 identifier les contextes favorisant l'apparition de l'ABR</p> <p>1.2 identifier les facteurs qui influent sur l'évolution de la résistance</p> <p>1.3 comprendre les caractéristiques bactériennes qui sont déterminantes pour l'ABR</p>	<p>Structuration et stabilisation des gènes d'antibiorésistance, ampleurs des transferts horizontaux, en combinant les données microbiologiques, génomiques, génétiques et de modèles d'évolution expérimentales, de génétique de populations, etc.</p> <p>Effets des antibiotiques, biocides, métaux lourds (et autres éléments chimiques présents dans les eaux usées), des autres médicaments et du microbiote, réchauffement climatique, ...</p> <p>Analyse des taux de mutation, de la « fitness » des bactéries résistantes, de la tolérance et la dormance des bactéries résistantes, de leur interaction avec d'autres bactéries, du rôle des biofilms, ..</p>
<p>2 : Dissémination et transmission de l'ABR (à l'échelle des populations humaines et animales comme à l'échelle de l'environnement)</p> 	<p>2.1 identifier les facteurs favorisant la dissémination dans les secteurs humains, agricoles ou environnemental et entre les 3 secteurs.</p> <p>2.2 comprendre le rôle du microbiote dans la dissémination</p>	<p>Représentativité des bactéries résistantes / bactéries sensibles dans les population animales ou humaines, suivi de l'évolution des lignées,</p> <p>Effet des antibiothérapies successives sur le microbiote d'un individu ; résistance indirecte d'une souche bactérienne médiée par une souche résistante</p>
<p>3 : Interactions hôte/bactéries (à l'échelle des individus)</p> 	<p>3.1 affiner la compréhension des interactions bactéries résistantes/hôtes en santé humaine comme en santé animale</p> <p>3.2 affiner la compréhension des variations de l'ABR au cours de la vie d'un individu ayant reçu des antibiothérapies successives</p>	<p>Physiologie des bactéries dans l'hôte en fonction de son état physiologique, des organes concernés, etc.</p> <p>Tolérance des bactéries ;</p> <p>Détermination de la tolérance aux AB en fonction des organes traités, de la dose de traitement, de la présence de biofilm, etc.</p>

<p>4 : Réduction/prévention de l'ABR et de sa transmission</p> 	<p>4.1 réduire la pression de sélection</p> <p>4.2 réduire les transferts latéraux de gènes</p> <p>4.3 réduire la fenêtre de sélection des bactéries résistantes</p> <p>4.4 développer de nouveaux antibiotiques</p> <p>4.5 repositionner des anciens antibiotiques</p> <p>4.6 utiliser des combinaisons d'AB et cibler les clones résistants</p> <p>4.7 développer les vaccins antibactériens en santé humaine comme en santé animale</p> <p>4.8 moduler le microbiote</p>	<p>« antibiotic stewardship » en santé humaine comme en santé animale (organisation des élevages); limitation des AB dans l'environnement (traitement des effluents hospitaliers) ; prise en compte des effets des biocides et des métaux lourds, etc.</p> <p>Inhibiteurs de conjugaison bactériennes notamment dans les milieux ou les transferts horizontaux de gènes sont potentiellement forts (élevage).</p> <p>Travaux sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des AB y compris ceux ayant une AMM ancienne pour déterminer les meilleures doses</p> <p>Revisiter les chimiothèques et les collections de microorganismes en s'aidant d'outils numériques pour identifier de nouvelles molécules ; identifier des cibles nouvelles pour les antibiotiques (synthèse de l'ARN, gènes de virulence, etc.); tester et développer des approches non traditionnelles (phagothérapies ciblées, ciblage des gènes de résistances avec des bactéries avec des stratégies CrispR cas 9) ; phytothérapies.</p> <p>Travaux sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des anciens AB ; analyse des travaux cliniques.</p> <p>Exploiter la sensibilité collatérale et déterminer l'apport sur la « durée de vie d'un AB » par son association avec une autre molécule ; associer un AB avec une molécule permettant de cibler spécifiquement les clones résistants.</p> <p>Poursuivre le développement de vaccins comme ceux existants contre <i>S. pneumoniae</i> et <i>E. coli</i> ; sérothérapie spécifiques</p> <p>Renforcement du microbiote ; modulation en fonction de l'antibiothérapie suivie ; phagothérapies ciblées ; transferts de microbiote.</p>
--	---	--

<p>5 : Identification rapide et précise des bactéries résistantes (à l'échelle des individus et des populations)</p> 	<p>5.1 développer des outils de diagnostics rapides et adapter à leur milieu d'utilisation</p> <p>5.2 développements des « omies » et de l'utilisation de la bio-informatique pour suivre une ABR et optimiser les traitements</p> <p>5.3 développer et coordonner des réseaux de surveillance</p>	<p>PCR, Meta génomiques sur des prélèvements bactériens, approches microfluidiques, bio-senseurs, modèles en biologie synthétique, tests de diagnostics rapides...</p> <p>Développer les réseaux de surveillance dans les domaines où le suivi de la prescription, de la consommation, ou de la présence des populations bactériennes résistances est encore limité. Assurer l'interopérabilité des systèmes pour faciliter l'exploitation des données ; développer les outils numériques (big data) permettant l'analyse de ces données</p>
<p>6 : structuration d'une politique de santé publique intégrée en termes d'ABR</p> 	<p>6.1 identifier les facteurs humains influençant l'émergence et la transmission de l'ABR en santé humaine comme en santé animale par des études épidémiologiques</p> <p>6.2 identifier les facteurs permettant de faire évoluer les pratiques de prescriptions par des approches (études, travaux, recherche action,..) en sciences sociales et humaines</p>	<p>Étude et suivi des liens entre ABR et densité de population, qualité sanitaire des populations, pratiques d'hygiène communautaire et hospitalière, prise en charge des personnes immunodéprimées, etc.</p> <p>Formation pratiquants initiale et continue des professionnels impliqués dans la prescription de l'ABR</p>

ANNEXE 5 : Données complémentaires dans le secteur de l'agriculture

Principaux vaccins en fonction des espèces animales

Chiens	Chats	Chevaux	Ruminants	Porcs	Volailles	Lapins
Vaccins antibactériens						
Leptospirose Bordetellose	Chlamydiose	Tétanos	Colibacillose Pasteurellose Chlamydiose (ovins) Fièvre Q Leptospirose Mammites à colibacilles, staphylocoques, streptocoques Piétin Rouget Entéro-toxémies. Para-tuberculose*	Pneumonie enzootique Iléite porcine Maladie de Glässer Rhinite atrophique Rouget Actinobacillose Mycoplasmoses Clostridioses Maladie de l'œdème (E. coli)	Salmonellose Colibacillose Pasteurellose Mycoplasmoses Clostridioses Rouget	
Vaccins antiviraux						
Rage Carré Hépatite de Rubarth Parvovirose Toux de chenil	Rage Coryza (herpès virus, calicivirus) Panleucopénie infectieuse FeLV	Grippe Rhino-pneumonie Artérite virale West-Nile	Virus respiratoires (BRSV, PI3...) et digestives (rota et coronavirus) Rhino-trachéite infectieuse (IBR) Maladie des muqueuses (BVD) Ecthyma contagieux (ovins). Fièvre catarrhale ovine.* Schmallenberg* Fièvre aphteuse*	Aujeszky. SDRP Grippe Parvovirose Circovirose (MAP) Fièvre aphteuse* Peste porcine classique*	Marek Gumboro Newcastle Bronchite infectieuse Syndrome chute de ponte SIGT. Encéphalomyélite Laryngo-trachéite infectieuse Anémie aviaire Entérite hémorragique (dinde) Rhino-trachéite infectieuse (dinde) Derzsy et parvovirose du canard Réovirose aviaire Variole aviaire	Myxomatose VHD

					Peste du canard Hépatite du caneton Paramyxovirose du pigeon Influenza aviaire*	
Vaccins antiparasitaires						
Babésiose Leishmaniose			Teigne		Coccidiose	

* Vaccination interdite ou réglementée en France.

Tableau réalisé par *Éric Vandaële* à partir des bases de données des agences du médicament européenne (EMA) et française (Anses-ANMV).

Poissons :

Vaccins antibactériens

- Vibrioses
- Bars, daurades : Vaccins contre *Listonella anguillarum*, *Photobacterium damsela*
- Turbots : vaccins contre *Streptococcus parauberis*

Vaccins antiviraux

- Maladie du pancréas du saumon (vaccin à ADN plasmidique)