



Nous n'avons volontairement pas corrigé les imperfections de forme qui peuvent apparaître dans chaque copie.

Concours externe spécial docteurs (spécialité : sciences de la vie)

Epreuve d'admissibilité : Note d'analyse et de propositions

Meilleure copie

Note : 18/20

Haut Commissaire au Plan
La Conseillère scientifique

Paris, le 23 août 2021

Note à l'attention du Haut Commissaire au Plan

Objet : Propositions interministérielles – innovations stratégiques autour de l'antibio-résistance

La résistance aux antimicrobiens, ou antibiorésistance, thématique mise en avant dès 2012 par la Commission Européenne grâce au lancement d'une initiative de programmation conjointe impliquant actuellement 27 pays européens, a gagné en importance pour devenir une véritable priorité internationale en 2015 avec le plan d'action mondial lancé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la FAO (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture) et l'OIE (Organisation mondiale de la santé animale), suivi par le Communiqué de Kobé (engagements par les ministres de la Santé du G7) et la liste publiée en 2017 des 12 pathogènes prioritaires visés par l'OMS.

L'antibiorésistance pourrait, en 2050, induire jusqu'à 10 millions de décès au niveau planétaire par an, devant le cancer et le diabète. L'alimentation a été identifiée par l'OMS, la FAO et l'OIE comme la première voie de transmission de la résistance aux antibiotiques de l'animal à l'homme (dès 2003). La chaîne alimentaire étant complexe, la problématique de l'antibiorésistance est plurisectorielle, touchant la santé, l'agriculture et l'élevage (et son augmentation à travers le monde), l'environnement, la recherche et les innovations, alternatives aux antibiotiques, ainsi que l'économie. « La coopération n'est plus une option : c'est la condition de réussite », d'après le rapport de l'Inserm sur l'antibiorésistance en 2019.

Dans ce contexte, la présente note vise à :

- ① Vous présenter un état des lieux de l'antibiorésistance, ses risques associés et modes de transmission, les secteurs concernés et le cadre d'action des pouvoirs publics, en rappelant les actions menées précédemment et dispositifs existants pouvant être mobilisés,
- ② Vous souligner les enjeux ministériels pour faire face aux différents volets de la problématique et vous proposer une ligne d'action pour identifier, financer et valoriser les projets innovants sur l'antibiorésistance, avec un volet consacré à la recherche.

- I. Etat des lieux de l'antibiorésistance : une problématique plurisectorielle pouvant s'appuyer sur les actions mises en place par les pouvoirs publics.

I.A. L'antibiorésistance : définition, transmission, risques associés et secteurs concernés.

L'antibiorésistance est la capacité d'une bactérie à survivre à des concentrations d'antibiotiques qui tuent ou inhibent la prolifération des bactéries sensibles de la même souche. C'est un phénomène évolutif inévitable, accéléré par un usage important d'antibiotiques, qui augmente la pression de sélection en faveur des bactéries résistantes. Ces bactéries peuvent faire partie des flores infectieuses, comme *Escherichia coli*, *Pseudo monas aeruginosa* ou *Staphylo-coccus aureus*, mais aussi des flores commensales (inoffensives) constituant le microbiome des individus vivants. Le microbiote digestif, notamment, est un important réservoir de bactéries résistantes potentiellement disséminables (« péril fécal »).

L'antibiorésistance peut se propager par transfert horizontal de gènes entre bactéries ainsi que par diffusion de bactéries devenues résistantes entre individus de même espèce et entre humains, animaux et environnement. Elle peut passer aussi bien par ingestion d'antibiotiques par voie orale chez les animaux, favorisant l'apparition de résistance, en particulier dans le cas de doses sous-thérapeutiques visant à favoriser la croissance animale, que par contacts entre animaux (proximité des bêtes au sein d'élevage) et contacts animal/éleveur, que par ingestion de viande issue d'élevages traités ou ayant été en contact avec des bactéries résistantes à différents maillons de la chaîne (élevage, transport, abattoir, industrie de transformation, etc.). La dissémination d'antibiotiques importante dans l'environnement (effluents urbains et surtout hospitaliers) va également favoriser l'apparition et la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques des bactéries présentes dans l'environnement (boues traitées et utilisées en épandage agricoles, rivières, etc.).

Sur la santé humaine, les risques peuvent être divisés en deux catégories (FAO, OIE, OMS) :

- * augmentation du risque de développer des infections qui n'auraient pas dû se déclarer (la sensibilité humaine à l'infection par une souche résistante est augmentée par l'ingestion d'antibiotiques auxquels cette souche est résistante)
- * augmentation de la fréquence d'échecs des traitements antibiotiques et de la sévérité des infections, accroissant le nombre de décès mais aussi le nombre d'années de vie perdues ajustées sur l'incapacité (DALY), ce dernier indicateur étant particulièrement élevé en France (6^e au niveau européen en 2015)

A ces risques s'ajoutent l'utilisation plus fréquente d'antibiotiques de « derniers recours », avec plus d'effets secondaires.

Les secteurs concernés par l'antibiorésistance sont multiples et incluent :

- la santé, animale et humaine (plus d'infections et infections plus grave)
- l'environnement (dissémination accrue des gènes de résistance)
- l'agriculture et l'élevage : l'utilisation d'antibiotiques sur les animaux favorise la dissémination et crée un climat de « méfiance » du consommateur, la consommation de la viande est en baisse (l'usage des antibiotiques est l'un des facteurs de cette diminution)
- l'économie : la baisse de consommation de viande, due à la tendance actuelle (méfiance du consommateur, influence des recommandations nutritionnelles, sensibilité aux conditions d'élevage, à la maltraitance et à l'impact environnemental de l'élevage), induit des pertes économiques conséquentes (coûts indirects). On note aussi les coûts directs de santé associés à l'alimentation actuelle, estimés à plus de 700 milliards d'USD en 2030 (plus de 1 300 avec les coûts indirects). En France, le coût de l'antibiorésistance est estimé à 109 millions d'euros en 2019.
- la recherche et l'innovation : il s'agit de⁽¹⁾ promouvoir des alternatives innovantes aux antibiotiques (anticorps monoclonaux, pepti des antimicrobiens, bactériophages), mais également de⁽²⁾ fournir des équipements de diagnostic pour raisonner et optimiser l'utilisation d'antibiotiques, et également d'agir sur le⁽³⁾ volet préventif (les probiotiques sont une tendance actuelle visant à améliorer les défenses naturelles pour limiter le risque infectieux dans les élevage, en développant la flore immunitaire). On pourra également citer le développement de nouveaux antibiotiques innovants⁽⁴⁾ pour pallier la raréfaction de l'arsenal thérapeutique.

I.B. Cadre d'action des pouvoirs publics : un historique d'actions et de dispositifs à renforcer et pérenniser.

La feuille de route du comité interministériel pour la santé visant la maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques, publiée en 2016, a posé les bases à travers une série de mesures :

- * communication : intersectorielle, pour modifier la perception des antibiotiques dans la population (public professionnel de santé, éleveurs, vétérinaires, grand public)
- * recherche : soutien à un plan national intersectoriel, analyse et mesure d'impact
- * innovation : valorisation via un consortium thématique commun (alliances Aviesan et AllEnvi)
- * optimisation de l'usage d'antibiotiques (raisonnement des prescription)
- * coordination avec l'action internationale.

A cette feuille de route fait écho le programme Eco Antibio2 (2017-21), visant à réduire les risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (en santé animale, 95 % des antibiotiques sont administrés à des animaux destinés à la consommation humaine, soit plus de 450 tonnes en 2017), axé essentiellement sur des actions de communication et d'optimisation d'utilisation des antibiotiques.

D'après l'OMS, les politiques mondiales et nationales devraient s'attacher à :

- (1) faire connaître l'antibiorésistance de la population
- (2) renforcer les connaissances sur ce sujet grâce la recherche fondamentale
- (3) prévenir les maladies infectieuses (diagnostics, moyens alternatifs d'amélioration du système immunitaire et mesures d'hygiène pour limiter la dissémination)
- (4) raisonner l'utilisation d'antibiotiques
- (5) promouvoir la recherche et l'innovation (soutien économique)

Actuellement, les directions prises au niveau national ont tendance à occulter le volet (3) et les volets (2) et (5) sont en cours de développement. Les volets (1) et (4) sont les plus mis en pratique.

Un communiqué récent conjoint entre le ministère de l'Economie et des Finances et le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation met l'accent sur l'importance en France donnée aux innovations de rupture (innovation de procédé, bouleversant un marché établi, ou innovation produit permettant la création d'un nouveau marché), pour lesquelles l'Etat investira 4,5 milliards d'euros (2019-24) et collabore avec BPI France pour la mise en place d'un plan Deeptech, finançant des startups fondées sur de l'innovation de rupture (+ 70 millions d'euros par rapport au budget annuel classique de BPI France). Ce programme vise également à toucher de grands groupes pouvant agir comme partenaires de ces startups (co-développement) et leur offrir des opportunités de rachat. La startup Pherecydes Pharma est un exemple emblématique bénéficiant de ce nouveau dispositif : spécialisée dans la production de bactériophages (virus prédateurs naturels hautement spécifiques aux bactéries) ciblant 3 bactéries responsables de plus de deux tiers des infections nosocomiales résistantes, elle obtient 2 millions d'euros en 2021 en « prêt garanti par l'Etat ».

La France dispose de nombreux réseaux, expertises et organismes dans le domaine de l'antibiorésistance, sur lesquels les pouvoirs publics peuvent s'appuyer :

- Santé Publique France, pour coordonner la surveillance et l'expertise (prévention et lutte)
- Le centre de prévention des infections associées aux soins (CPIas)
 - le CPIas du Gand-Est, le CPIas de Nouvelle Aquitaine et le service de microbiologie de Limoges sont spécifiquement affectés à la mission nationale de surveillance et de prévention de l'antibiorésistance en établissements de santé (SPARES), voie de dissémination majeure des gènes de résistance
 - le CPIas Pays de Loire et le CPIas Grand Est ont une mission similaire pour les soins de ville et établissements médico-sociaux
- Les réseaux de recherche clinique (RENARCI en infectiologie, CLIN-NET France, filiale du réseau européen (CLIN-Net)
- des réseaux de surveillance (recherche en santé animale et biodiversité)
- des réseaux de surveillance environnementale

On déplore cependant une structure qui permettrait d'interconnecter les réseaux existants pour accélérer les recherches et coordonner ces organismes ayant tous un fonctionnement autonome.

En outre, les pouvoirs publics pourront s'appuyer sur les nombreuses initiatives européennes et une coordination à l'international (G7, G20, OMS, OIE, FAO, Commission Européenne).

II. Enjeux ministériels pour faire face aux différents aspects de l'antibiorésistance et propositions pour soutenir l'innovation plurisectorielle.

II. A. Les ministères à impliquer et thématiques coordonnées à aborder :

Les ministères à impliquer autour de la thématique de l'antibiorésistance sont rassemblés dans le tableau ci-dessous par volet à aborder. Les collaborations sont à développer dès lors que plusieurs ministères sont concernés par une même thématique.

Ministère Volet thématique	Santé Solidarités	Agriculture Alimentation	Economie Finances Industrie	Recherche Innovation	Environnement Transition Ecologique	Affaires européennes et internationales
1 Communication (faire connaître l'antibiorésistance)	Auprès du personnel de santé et du public	Auprès des éleveurs, vétérinaires, industriels	Accompagner vers des méthodes alternatives	Publier des communiqués (expertises)	Auprès des acteurs de traitement de déchets	Pays en développement (élevage en expansion)
2 Développer la Connaissance sur les antibiotiques	X		X Soutien à la recherche fondamentale et clinique	X		Echanger avec les autres membres UE à ce sujet
3 Prévention (limiter les infections, méthodes alternatives de type probiotique) nouvelle thérapies	hygiène et formation du personnel de santé, surveillance et réseaux	Limiter l'usage d'antibiotiques, usage de probiotiques, hygiène, bonnes pratiques	Soutien au développement de méthodes alternatives	Accélérateurs d'innovation de rupture, nouvelles alternatives, startups	Contrôler le long de la chaîne de traitement des déchets, surveillance	Dispositifs européens
4 Optimisation de l'utilisation d'antibiotiques	Règlementation vétérinaire et humaine (+ Ministère de la Justice)	Prescriptions raisonnées, suivi des recommandations alimentaires pour consommer moins de viande				
5 Lutte contre l'antibiorésistance (arguments économiques)	X	Transition vers une agriculture moins intensive, de meilleure qualité. Moins d'élevage	Structures de soutien et de coopération entre acteurs industriels, startups et académique	X		X

A noter que la diminution de la consommation d'antibiotiques, passant notamment par la diminution de consommation de viande contenant des bactéries résistantes aux antibiotiques, a des conséquences économiques importantes. En effet, si la population française suivait les recommandations du Plan National de Nutrition Santé (PNNS), soit 500 g de viande/hab/semaine, le prix de la viande baisserait d'au moins 10 %, engendrant des pertes de marges importantes (jusqu'à -11% sur les fermes mixtes), d'après un modèle de simulation macroéconomique (MAGALI 2).

Ces pertes pourraient être compensées partiellement par une transition des agriculteurs (élevage plus extensif et qualitatif, moins d'élevages et plus de reconversion vers les fruits et légumes,...) mais la hausse présumée des prix des fruits et légumes rendra nécessaire un accompagnement des agriculteurs par le Ministère des Finances à la transition pour éviter que ceux-ci ne soient obtenus majoritairement par import.

II. B. Propositions pour identifier, financer et valoriser les projets innovants en rapport avec l'antibiorésistance.

- Proposition 1 : mettre en place une institution constituée de représentants des organismes et réseaux existants en France pour coordonner et fédérer la recherche relative à l'antibiorésistance (Cpias, Santé Publique France, CLIN-Net, SPARES,...) Celle-ci pourra constituer un groupe de travail produisant des rapports d'expertises et recommandations diffusées au niveau national dans les différentes branches (santé, élevage, vétérinaire, environnement, industrie) et affirmer la position française au niveau européen.
- Proposition 2 : promouvoir la recherche fondamentale pour améliorer les connaissances sur les antibiotiques (objectif 2 de l'OMS) : appels à projets via l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), régionaux (Interreg) et prenant appui sur les dispositifs de soutiens européens.
- Proposition 3 : renforcer et pérenniser l'aide financière à l'innovation via BPI France, I-lab, et en finançant les sociétés de transfert de technologies au sein des pôles académiques, accélérateurs d'innovation provenant de la recherche fondamentale. Mettre en place des passerelles plus faciles entre les chercheurs et le monde industriel : création de postes à l'interface (chargé de mission partenariat public-privé, cabinets de conseil pouvant réaliser des études de marché et de brevetabilité de technologies en voie de développement, dont l'accompagnement pourrait être financé par BPI France pour des consultants référencés) et d'évènements pour faire se rencontrer professionnels et académique. Formation à la propriété intellectuelle des chercheurs.
- Proposition 4 : accompagner les agriculteurs et éleveurs vers une reconversion qui se ferait en parallèle de la transition alimentaire (réduction des temps de repas), influencée par les transformations sociétales mais aussi la sensibilisation aux arguments nutritionnels, environnementaux et de maltraitance animale : une action publique forte sera nécessaire pour encourager le développement de la part de fruits et légumes dans l'agriculture française et éviter la réorientation vers d'autres ateliers de production végétale.
- Proposition 5 : formation (en prenant appui sur les mesures Eco antibio2) des éleveurs et vétérinaires, à élargir aux personnels hospitaliers, pour responsabiliser et raisonner l'utilisation d'antibiotiques. Impliquer également des acteurs locaux et associations paysannes pour une meilleure diffusion du message.
- Proposition 6 : incitation (financière et réglementaire) des entreprises productrices d'antibiotiques et médicaments pour animaux à (1) s'orienter vers des solutions alternatives (probiotiques, prébiotiques, symbiotiques, aliments fermentés, postbiotiques) pour renforcer le système immunitaire dès la naissance et (2) développer ce volet R & D en interne.

- Proposition 7 : soutenir la position française au niveau Européen et encourager les initiatives de collaborations entre pays (inscription de la thématique au sein d'Horizon Europe, appels à projets européens sur l'antibiorésistance et en particulier sur :
 - des techniques d'identification des infections (diagnostic) pour favoriser une utilisation raisonnée des antibiotique
 - la recherche de méthodes alternatives aux antibiotiques, de nouveaux antibiotiques et des méthodes préventives (probiotiques) sur les animaux
- Proposition 8 : promouvoir la réduction de l'utilisation d'antibiotiques au niveau mondial en suggérant des actions à l'OMS, notamment de communication et de dispositifs de soutien aux pays en développement (Inde, où l'élevage a augmenté de 103 %).