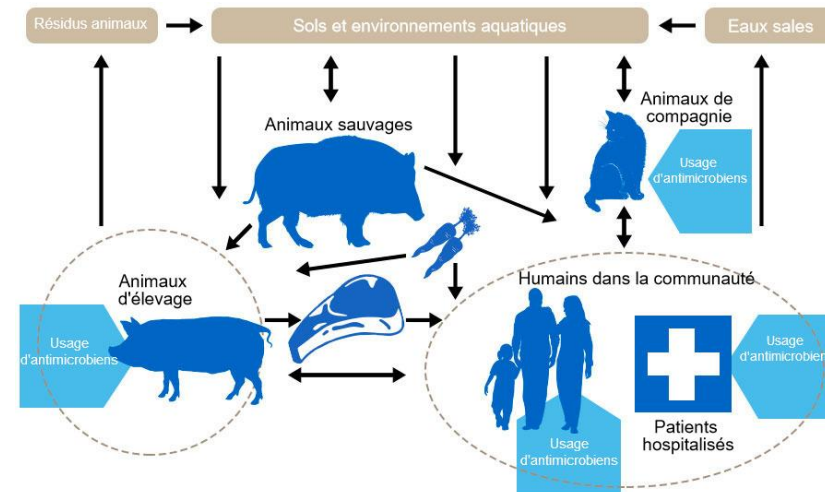


Groupe AMR Inserm / Aviesan / AllEnvi

Colloque interministériel

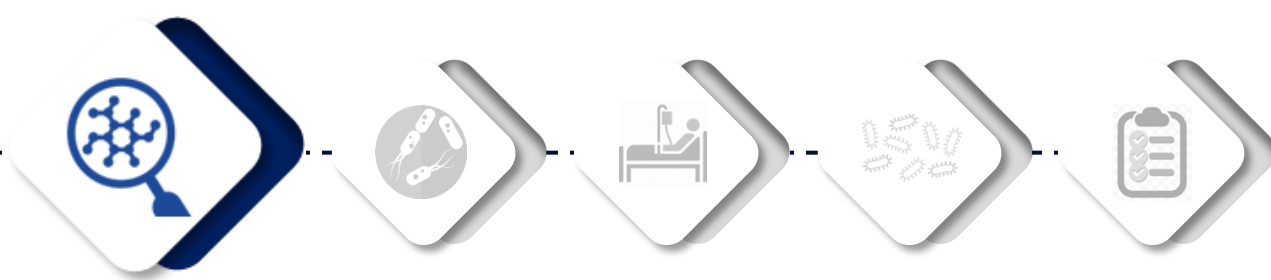
14 novembre 2018

Réflexions autour d'un plan d'action national sur l'antibiorésistance



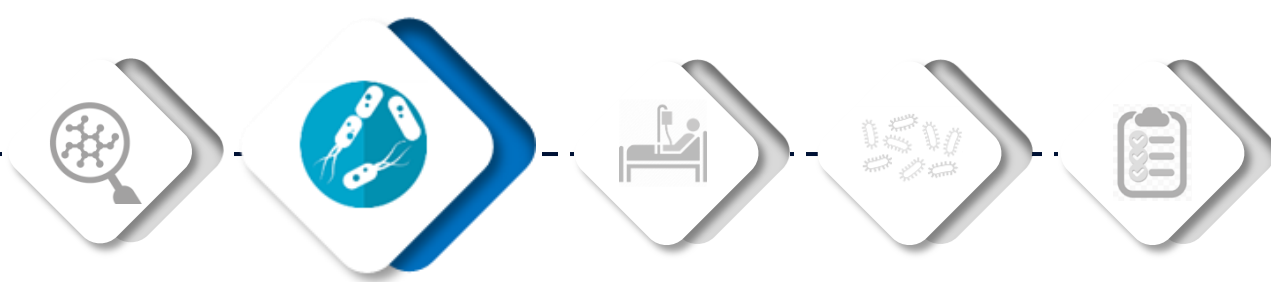
Stratégies thérapeutiques et préventives pour lutter contre l'antibiorésistance

Bruno François – CHU Limoges
Alain Bousquet-Melou – ENV Toulouse



CONTEXTE

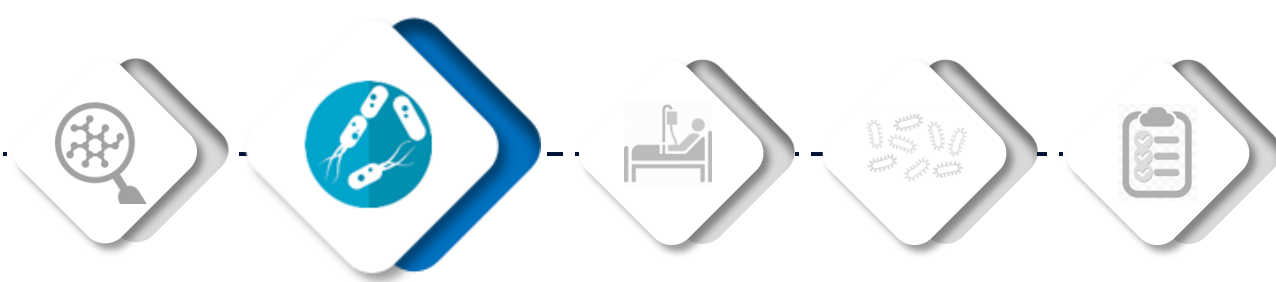
- › Faible nombre d'antibiotiques mis sur le marché au cours des 30 dernières années
- › Manque de mécanismes d'interaction entre chercheurs, développeurs de médicaments et cliniciens (partage de données et d'expériences)
- › Même si plusieurs SME Françaises et Europe très performantes dans le domaine, Biotech Américaines attirent une très grande partie des budgets de recherche
- › Primordial d'aider les équipes Françaises à se maintenir dans la compétition mondiale
- › Problématique « One Health » complexe / Enjeux globaux interpellent l'usage des antibiotiques en agronomie
- › Prise en compte des similitudes / Spécificités du secteur animal



Méthodologies d'évaluation



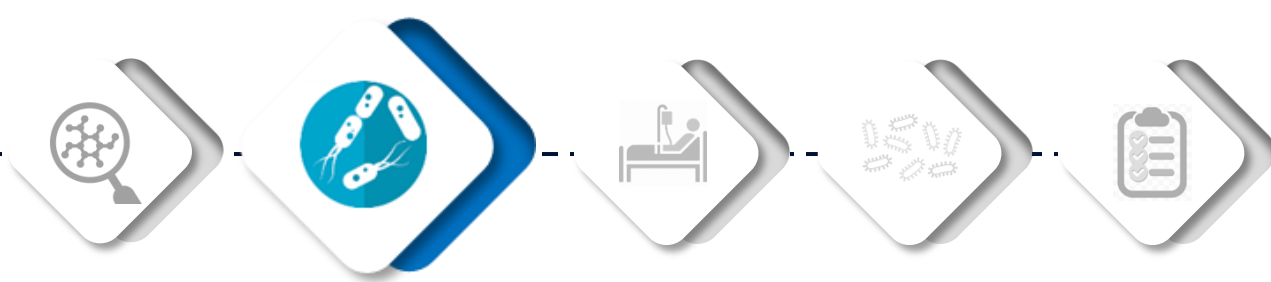
- › Méthodologie standardisée d'évaluation des stratégies curatives et préventives innovantes destinées à l'Homme ou aux animaux
- › Balance bénéfique/risque qui intègre impact sur l'émergence et la diffusion des résistances bactériennes ciblant à la fois les bactéries pathogènes et les microbiotes commensaux
- › Nouveaux critères d'évaluation à développer (impact sur la virulence, interaction avec le système immunitaire, impact sur la flore....)
- › Stratégies thérapeutiques « Eco-compatibles » (excrétion Homme et animal)
- › Spécificités vétérinaires : médecine « personnalisée » pour animaux de compagnie vs traitement collectif pour élevage



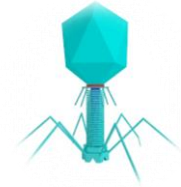
Antibiotiques



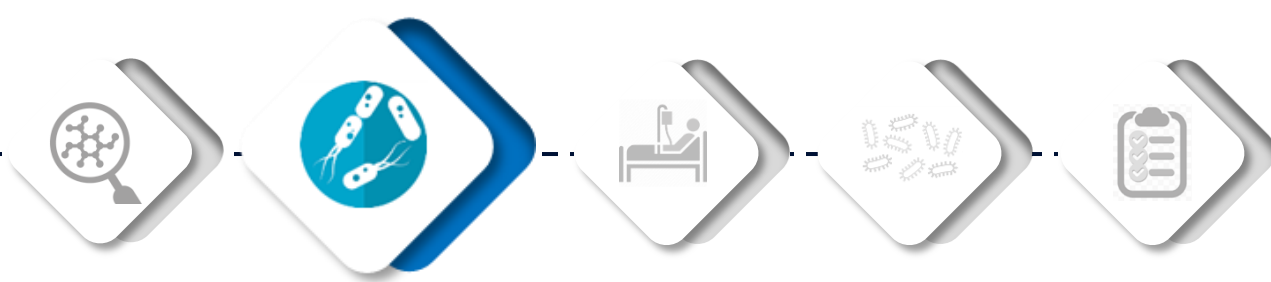
- › Nécessaire réduction drastique de leur utilisation mais doivent garder leur place
- › Promotion de l'usage prudent/responsable/approprié des antibiotiques existants (*antibiotic stewardship*) et recherches spécifiques à conduire
- › Nouvelles associations AB/AB, AB/non-AB, avec agents « adjuvants » qui optimisent l'activité antibactérienne ou ciblent les mécanismes de résistances
- › Molécules à spectre « très étroit » / Molécules préservant les écosystèmes bactériens non ciblés (commensaux, environnement...)
- › Identification nouvelles cibles pour nouvelles molécules ou repositionnement médicaments existants



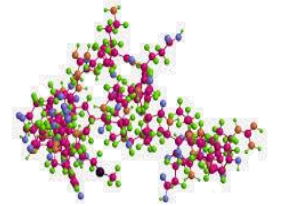
Bactériophages



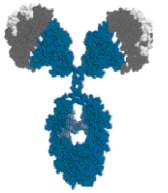
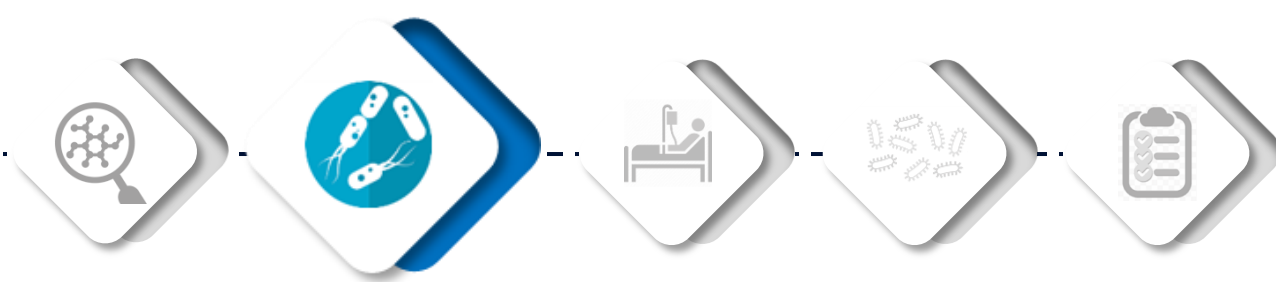
- › Utilisés depuis plusieurs décennies dans certains pays et plus particulièrement pays de l'ex union soviétique sans preuve irréfutable de leur efficacité et de leur innocuité
- › Pourraient compléter l'arsenal thérapeutique contre les bactéries et plus particulièrement dans des pathologies avec véritables impasses thérapeutiques (ex : infections ostéo-articulaires chroniques)
- › Doivent encore être validés selon des standards internationaux et des méthodologies irréfutables (régulation européenne pas forcément en harmonie avec celle d'autres pays développés)
- › Evaluation en médecine vétérinaire : similitudes / spécificités du secteur animal



Peptides anti-microbiens



- › Pas encore réussi à atteindre une utilisation clinique faute de résultats positifs lors des essais cliniques
- › Classe thérapeutique présentant de nombreux avantages et pourrait être positionnée comme adjuvant à l'antibiothérapie plutôt qu'en substitution stricte
- › Pourraient aussi être utilisés pour leurs propriétés antiseptiques et comme immuno-stimulants
- › Mériteraient d'être de nouveau testés dans des indications thérapeutiques plus ciblées

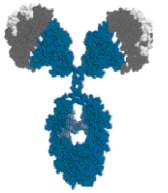


Anticorps monoclonaux

- › Véritable thérapie ciblée et potentielle vraie alternative aux antibiotiques (traitement adjuvant dans un premier temps mais possible utilisation en « monothérapie »)
- › De plus en plus de molécules en développement avec études cliniques à grande échelle (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*...) et proches de la mise sur le marché
- › Pas de mécanisme de résistance connu et profil de sécurité très favorable
- › « Compagnons diagnostiques » microbiologiques disponibles (en particulier PCR)



STRATEGIE CIBLANT L'HOTE



Anticorps monoclonaux

- › Traitements préventifs et pré-emptifs possibles
- › Protection prolongée (plusieurs mois) chez les patients à risque (ex : dialysés chroniques)



Immuno-stimulation / Restauration



- › Evaluation du profil immunitaire de plus en plus aisée en pratique clinique
- › Nombre grandissants de patients « immuno-déprimés » (traitement supprimeur, immuno-sénescence, immuno-déchéance post-agression...) à risque infectieux
- › Nouvelles molécules pouvant immuno-stimuler/restaurer les patients (anti-PD1 et PDL1, IL-7...)
- › Pourrait permettre de diminuer les antibiothérapies « préventives »
- › Stratégies à explorer chez les animaux d'élevage et de compagnie

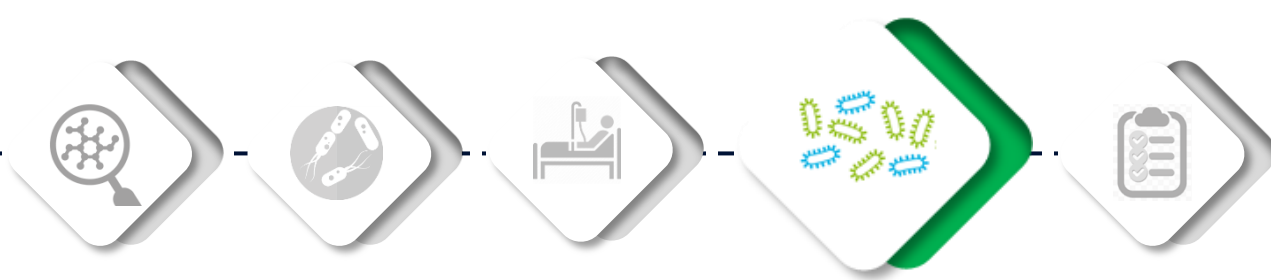


STRATEGIE CIBLANT L'HOTE

Vaccination



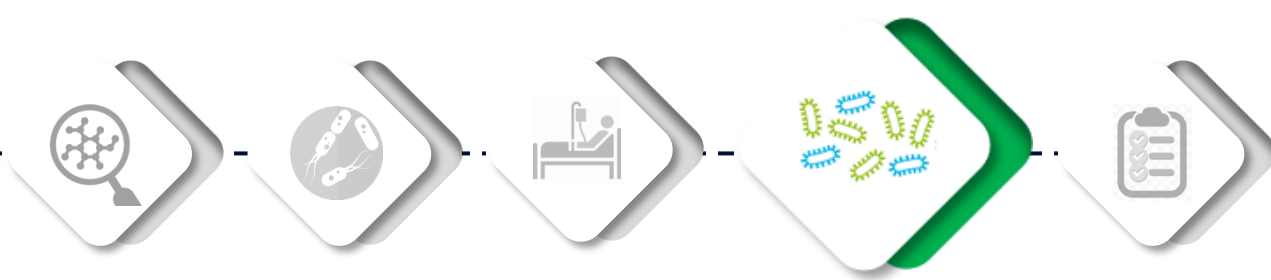
- › Généralisation à toutes les espèces bactériennes se heurte au problème de l'identification de la cible
- › Un des outils centraux de la lutte contre l'antibiorésistance chez l'Homme et l'animal
- › S'intéresser plus spécifiquement à l'influence de la vaccination antivirale « hivernale » sur les consommations antibiotiques et donc indirectement sur l'antibiorésistance
- › Impact sur le microbiote à considérer



STRATEGIE CIBLANT LE MICROBIOTE



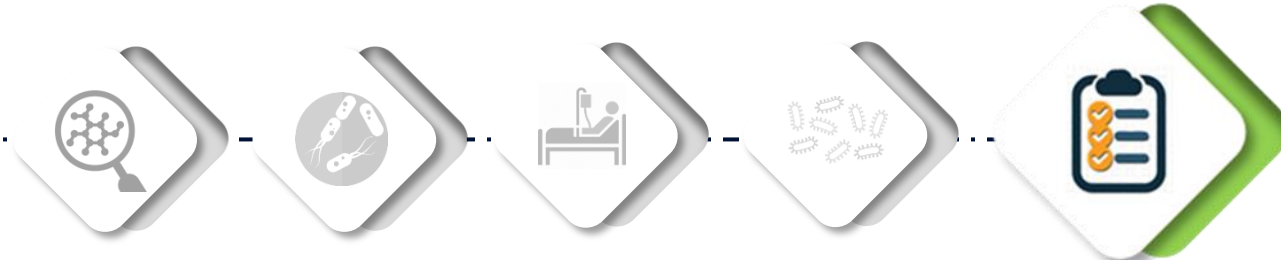
- › Héberge des milliards de bactéries (principal réservoir pour la dissémination des résistances bactériennes aux antibiotiques)
- › Rôle central dans l'homéostasie bactérienne, la résistance/sensibilité aux maladies et aussi dans l'interconnexion Homme-Animal-Environnement
- › Innovations thérapeutiques non microbiennes positionnées comme « adjuvants » d'une antibiothérapie en vue de prévenir « en temps réel » les processus de sélection/amplification des résistances
- › Chez les animaux d'élevage spécifiquement, les mêmes stratégies (transplantation fécale, décolonisation sélective...) peuvent cibler le portage sain de pathogènes zoonotiques (Salmonella, Campylobacter...)



Interventions sur le microbiote

- › Probiotiques :
 - › Prometteurs (?) en médecine humaine mais beaucoup de résultats négatifs
 - › Quels critères de jugement ?

- › Transplantation (flore et fécale)
 - › Plusieurs programmes en cours
 - › Equipes françaises actives dans le domaine
 - › Auto-transplantation / Etendre à d'autres microbiotes que digestif (arbre respiratoire...)



PLAN D' ACTIONS (1)

› **Objectif 2.1 : Mettre au point une méthodologie standardisée d'évaluation**

- Action 2 : Développement d'un réseau national professionnalisé de recherche clinique
- Action 4 : Définir avec les agences réglementaires et les acteurs du domaine (CPP, CNIL, établissements de santé....) des délais maximum d'instruction et de démarrage des essais cliniques

› **Objectif 2.2 : Développer et mettre sur le marché des stratégies curatives et préventives innovantes qui augmentent les défenses de l'hôte et favorisent leur action**

- Action 7 : Réalisation d'études d'impact des nouveaux outils diagnostiques microbiologiques (ex : PCR multiplex...)
- Action 8 : Développement de stratégies thérapeutiques d'immuno-restauration en contexte d'agression (chimiothérapie, état de choc, polytraumatisme...). Stratégie applicable aux carnivores domestiques et aux animaux d'élevage
- Action 9 : Développement de nouvelles stratégies vaccinales antibactériennes et antivirales pour réduire l'utilisation des antibiotiques



PLAN D' ACTIONS (2)

- › **Objectif 2.3 : Développer et mettre sur le marché des stratégies curatives et préventives innovantes, incluant les antibiotiques, qui ciblent les bactéries**
 - Action 12 : Développement d'anticorps monoclonaux ciblant les bactéries à fort potentiel de résistance
 - Action 14 : Développement chez l'Homme et l'Animal d'associations de thérapeutiques antibactériennes, incluant les antibiotiques et des solutions non antibiotiques
 - Action 15 : Encourager les travaux de recherche visant à réduire les durées des traitements antibiotiques mais aussi évaluant de nouveaux schémas thérapeutiques, en consacrant une partie du PHRC national à cet axe thématique

- › **Objectif 2.4 : Développer des solutions innovantes ciblant le microbiote digestif**
 - Action 17 : Favoriser les innovations thérapeutiques non microbiennes positionnées comme « adjuvants » d'une antibiothérapie



CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

- › Sortie du « tout antibiotique » réellement possible
- › Plusieurs stratégies thérapeutiques proches d'une possible utilisation clinique
- › Interface immuno-infectiologique probablement centrale dans la dynamique de lutte contre l'antibiorésistance
- › Nombreuses initiatives Européennes en cours représentant de véritables opportunités pour les équipes Françaises
- › Problématique commune à l'Homme et l'animal mais avec des solutions spécifiques
- › Besoin de soutien et de structuration de l'innovation thérapeutique pour pouvoir rester dans la compétition internationale