



Impact des politiques publiques dans la mise en place d'alternatives aux antibiotiques dans la production animale

Maya Legras

► To cite this version:

Maya Legras. Impact des politiques publiques dans la mise en place d'alternatives aux antibiotiques dans la production animale. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01951510

HAL Id: dumas-01951510

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01951510>

Submitted on 11 Dec 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Impact des politiques publiques dans la mise en place d'alternatives aux antibiotiques dans la production animale

Présentée par
Maya LEGRAS

**Soutenue publiquement le 29 Juin 2018
devant le jury composé de**

Monsieur Michel BOULOULARD	PharmD-PhD - Professeur de Pharmacologie Doyen Faculté Pharmacie de Caen	Président du jury
Monsieur Sergio MARTINS	Docteur Vétérinaire Responsable Marketing et Technique, Export Laboratoire VETOQUINOL	Examineur Directeur de thèse
Madame Caroline BODA	Docteur Vétérinaire – PhD Laboratoire VETOQUINOL	Examineur Co-directeur de thèse
Madame Christine HAMEL	Docteur en Pharmacie Pharmacien Officiel	Examineur

Thèse dirigée par Sergio MARTINS (co-dirigée par Caroline BODA)



LISTE DES ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

Année Universitaire 2017 / 2018

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Frédéric FABIS

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Directrice administrative et Directrice administrative adjointe

Madame Sarah CHEMTOB

Madame Alexandra HOUARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel

BUREAU Ronan

COLLOT Valérie

DALLEMAGNE Patrick

DAUPHIN François

DELEPEE Raphaël

FABIS Frédéric

FRERET Thomas

GARON David

GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019

GIARD Jean-Christophe

MALZERT-FREON Aurélie

RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019

ROCHAIS Christophe

SCHUMANN-BARD Pascale

SICHEL François

SOPKOVA Jana

VOISIN-CHIRET Anne-Sophie

Physiologie, Pharmacologie

Biophysique, Chémoinformatique

Pharmacognosie

Chimie médicinale

Physiologie, Pharmacologie

Chimie analytique

Chimie organique

Physiologie, Pharmacologie

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

Biologie cellulaire

Bactériologie, Virologie

Pharmacie galénique

Chimie thérapeutique

Chimie organique

Physiologie, Pharmacologie

Toxicologie

Biophysique, Drug design

Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR

BOUET Valentine – HDR

CAILLY Thomas – HDR

DENOYELLE Christophe – HDR

DHALLUIN Anne

ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR

GROO Anne-Claire

KIEFFER Charline

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier)

LAPORTE-WOJCIK Catherine

LEBAILLY Pierre – HDR

LECHEVREL Mathilde – HDR

LEGER Marianne

LEPAILLEUR Alban – HDR

N'DIAYE Monique

PAIZANIS Eleni

PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima

POTTIER Ivannah

PREVOST Virginie – HDR

QUINTIN Jérôme

RIOULT Jean-Philippe

SINCE Marc

VILLEDIEU Marie

Biochimie, Toxicologie

Physiologie, Pharmacologie

Chimie bio-inorganique, Chimie organique

Biologie cellulaire et moléculaire, Bio

chimie, Cancérologie

Bactériologie, Virologie, Immunologie

Parasitologie, Mycologie médicale

Pharmacie galénique

Chimie médicinale

Biologie clinique

Chimie bio-inorganique

Santé publique

Toxicologie

Physiologie, Pharmacologie

Modélisation moléculaire

Parasitologie, Mycologie médicale, Bio

chimie clinique

Physiologie, Pharmacologie

Chimie organique et thérapeutique

Chimie et toxicologie analytiques

Chimie analytique, Nutrition, Education

thérapeutique du patient

Pharmacognosie

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

Chimie analytique

Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume

SEGONZAC Alain

RICHARD Estelle

Pharmacie clinique

Pharmacologie, Essais cliniques

Pharmacie officinale

(Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)

REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord mon président de Jury, Monsieur le Doyen Michel BOULOUARD, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse. Je vous remercie pour votre sympathie, vos encouragements et votre disponibilité tout au long de ce travail mais aussi tout au long de mes études à la Faculté de Pharmacie de Caen.

Je remercie du fond du cœur mon directeur de thèse, Sergio MARTINS, et ma co-directrice de thèse, Caroline BODA, pour m'avoir accompagnée dans ce travail. Merci pour votre réactivité, votre disponibilité, votre ouverture d'esprit lors de nos échanges mais aussi pour tous ces moments qui m'ont fait grandir et murir dans ma réflexion. Je ne manquerai pas de me remémorer vos conseils. Merci pour votre soutien infailible ainsi que votre humanité tout au long de cette aventure.

Je remercie particulièrement Madame HAMEL pour avoir accepté de rejoindre cette aventure. Je suis ravie d'achever mes études à vos côtés, vous qui avez tant influencé mes réflexions professionnelles et personnelles. Mes remerciements les plus sincères.

Je remercie aussi l'ensemble des professeurs et l'équipe pédagogique de la Faculté de Pharmacie de Caen, mais aussi de Strasbourg lors de la réalisation de mon Master 2 – Réglementation et Droit Pharmaceutiques, particulièrement Messieurs SAINT-LORANT, FABIS et PABST, pour les connaissances et conseils qu'ils m'ont transmis. Merci pour la qualité des enseignements dispensés et votre disponibilité durant ces six années d'études, me permettant alors d'entrer dans le monde professionnel dans les meilleures conditions. Merci à Madame Elsa KORTCHINSKY-LOUSSOT, de la bibliothèque universitaire pour son implication dans cette thèse.

Je remercie mes différents collègues, interlocuteurs et partenaires que j'ai pu rencontrer lors de mes expériences professionnelles. J'ai beaucoup appris auprès de chacun d'entre eux. Merci à Zoé, pour m'avoir fait découvrir le monde du réglementaire et Alexandra, pour m'y avoir initié. Je vous suis réellement reconnaissante.

Je remercie aussi Charlotte pour la confiance que tu m'as accordée pendant mon année d'apprentissage et de m'avoir si bien préparée au monde professionnel. Merci pour cette belle expérience enrichissante. Merci aussi à Guillaume et toi pour vos recommandations et soutien au lancement de cette thèse. Je remercie particulièrement Madame Christine MIOSSEC, pour son expertise et ses éclairages. J'ai eu la chance de travailler avec vous : votre avis m'a été réellement précieux.

Je remercie aussi mon équipe de ma nouvelle prise de poste pour son accueil chaleureux, pour sa sympathie au quotidien et son soutien dans la dernière ligne droite de la réalisation de cette thèse. J'ai hâte d'apprendre avec vous.

Je remercie toutes ces belles rencontres et amitiés lors de mes diverses expériences : à l'université, pour toutes ces années passées à vos côtés, pour ces beaux moments quotidiens : Christy (Merci pour tout !), Marguerite, Maurane, Alexia, Hélène, les Clémence, Marie-Astrid, etc... ; Laurence, Maya, Pierre et les autres stagiaires de Rouen ; les collègues de Belfort, particulièrement Nadine, Véro, Corinne, Viviane, Edelgard et Emilie, merci pour vos mots de motivation et votre soutien à m'aider à m'acclimater au Grand Est.

Aparté spécial pour toi Margot, pour ces superbes moments partagés, au bureau, le week-end et à dos de cheval. Merci pour ton (sou)rire quotidien.

Je remercie mes ami(e)s d'écurie (particulièrement Sarah, Hélène, Hélène, Chlou, Joyce, et les autres) ainsi que mes coachs pour tous ces beaux moments passés ensemble, que ce soit dans le Calvados, en Seine-Maritime ou à Belfort. Merci pour ces breaks d'oxygène et votre soutien !

Merci particulièrement à toi Sarah pour tout ce que tu m'apprends, de m'avoir tant aidé dans cette thèse mais surtout de m'aider à avancer chaque jour. J'attends toujours notre aventure en Mongolie...

Je remercie aussi ma famille alsacienne, de m'avoir chaleureusement accueillie lors de mes semaines strasbourgeoises. Merci pour ces belles visites alsaciennes et votre soutien dans la réalisation du Master et de cette thèse. Prenez soin de vous et de Mimine.

Viele Dank à ma famille allemande, spécialement à Heide, d'être toujours là pour moi. Je suis vraiment heureuse que tu puisses partager cette journée de soutenance avec moi. Merci de m'avoir soutenue tout au long de ces études.

Merci à ma famille, d'avoir toujours été présente et de m'avoir suivie tout au long de ces études, tout au long de ces 25 ans. Je pense bien évidemment à mes chers grands-parents, avec qui j'aurais beaucoup à partager aujourd'hui. Je remercie ma belle-famille et particulièrement mes beaux-parents, Anne et Michel, pour leurs délicates attentions et leur soutien dans nos projets (thèse incluse !).

Je tiens à profondément remercier mes parents pour tout ce qu'ils m'ont transmis : (entre autres) le courage, la détermination et surtout l'envie : l'envie de réaliser des projets, l'envie de réaliser mes rêves, l'envie d'aller jusqu'au bout.

Merci du fond du cœur de m'avoir donné les moyens de réussir (mes études (cette thèse !), ma passion, ma vie) et toujours l'enthousiasme de le faire. Merci de m'avoir toujours soutenue et de m'avoir tant donné au quotidien. Je ne vous remercierai jamais assez.

Merci pour tout, pour votre amour inconditionnel.

Enfin, merci à toi Adrien, d'être mon complice, mon pilote et mon guide au quotidien. Merci de me donner la force d'aller toujours plus loin, notamment pour cette thèse ! Merci pour ces moments quotidiens de bonheur et de rendre ma vie si merveilleuse. J'ai hâte de réaliser nos projets et de profiter de la vie à tes côtés.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

■	MISE EN PLACE DU TRAVAIL DE RECHERCHE	12
1.	Identification du problème : généralités, contexte et enjeux.....	12
1)	Antibiorésistance : problème de santé publique	12
2)	Politiques publiques dans les problèmes de santé publique.....	36
2.	Positionnement du travail de recherche	46
1)	Définition de la problématique	46
2)	Hypothèses de réponses	46
3)	Objectifs du travail de thèse.....	56
■	MATERIELS ET METHODES	58
1.	Etude des alternatives	58
1)	Recherche bibliographique	58
2)	Qualification et classement des alternatives	60
3)	Sélection des alternatives	60
2.	Etude des politiques publiques	62
1)	Recherche bibliographique	62
2)	Qualification et classement des politiques publiques	63
■	RESULTATS	64
1.	Résultats - Alternatives	64
1)	Identification des alternatives et de leurs caractéristiques	64
2)	Qualification et classement des alternatives	64
3)	Sélection et analyse des alternatives	70
2.	Résultats - Politiques publiques	91
1)	Identification des politiques publiques	91
2)	Qualification et classement des politiques publiques	91
3)	Classification des Politiques publiques.....	93
4)	Autres formes de politiques publiques : les politiques publiques financières	108
5)	...Vers une autre forme de Réglementation.....	114
■	DISCUSSION	117
1.	Etat des lieux des alternatives aux antibiotiques existants pour un usage vétérinaire	117
2.	Etat des lieux des mesures proposées.....	119
1)	Historique - Importance des antibiotiques pour les laboratoires.....	119
2)	Besoin d'alternatives → Nécessité d'avoir un cadre réglementaire pour diminuer le risque	121
3)	Mobilisation des différents acteurs : Implication + Participation.....	124
4)	Bénéfice social et rôle de l'Etat	129
3.	Vers une solution robuste et pérenne	130

CONCLUSION

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADVENT	Ad Hoc Expert Group on Veterinary Novel Therapies
AGP	Antibiotic Growth Promotors
AIEMV	Association Interprofessionnelle d'Etude du Médicament Vétérinaire
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché »
AMP	Natural Antimicrobial Peptides
AMR	Anti Microbial Resistant
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARF	Antibiotique régulateur de flore
ARN	Acide ribonucléique
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATA	Alternative aux Antibiotiques
ATB	Antibiotique
BARBA	Biomedical Advanced Research and Development Authority
BPF	Bonnes pratiques de Fabrication
BRD	Bovine Respiratory Disease
CDC	Center of Disease Control
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DGAL	Direction Générale de l'Alimentation
DM	Dispositif medical
DRAAF	Direction Régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt
DZIF	Deutsches Zentrum für Infektionsforschung
ECDPC	European Centre of Disease Prevention and Control
EFSA	European Food Safety Authority
EMA	European Medicines Agency
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nation
FDA	Food and Drugs Administration
GAIN	Generation Antibiotic Incentives Now
GMP	Good Manufacturing Practices
ICH	International Conference of Harmonization
IMI	Innovative Medicines Initiative
JIACRA	Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis
LMR	Limite Maximale de Résidus
MED	Modèle Européen de Délinkage
MUMS	Minor Use Minor Species
OIE	Office International des Epizooties (World Organization for Animal Health)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
WHO	World Health Organization
OTC	Over The Counter

PIB	Produit Intérieur Brut
PP	Politiques Publiques
R&D	Recherche et Développement
R2A2	Reseau Recherche Antibiotiques in Animal - INRA
SARM	Staphylococcus Aureus Résistant à la Méthicilline
SIDA	Syndrome d'Immunodeficiency Acquis
SMR	Service Médical Rendu
TAFTAR	Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance
TROD	Tests Rapides d'Orientation Diagnostique
VAPGH	Virion-Associated Peptidoglycan Hydrolases
VICH	Veterinary International Conference on Harmonisation

TABLE DES FIGURES

Figure 1 -	La morphologie bactérienne ⁵	13
Figure 2 -	Classification, dite de Linné, des bactéries selon leurs caractéristiques morphologiques ⁵	13
Figure 3 -	Cellule bactérienne et Modes d'action des antibiotiques ⁴	14
Figure 4 -	Différents mécanismes de la résistance aux.....	20
Figure 5 -	Cibles des antibiotiques et mécanismes de résistance ¹⁸	21
Figure 6 -	Deux types de transmission des gènes de résistance ¹⁴⁰	23
Figure 7 -	Evolution des consommations d'antibiotiques en fonction de l'espèce animale ³⁴	27
Figure 8 -	Dispersion et impact des résidus d'antibiotiques dans l'environnement Source : Van Boeckel <i>et al</i> , 2014 ²⁰	31
Figure 9 -	Concept One Health ⁴³	32
Figure 10 -	Les quatre types de politiques selon Lowi ⁵⁶	39
Figure 11 -	Grille séquentielle émise par Charles O. Jones ⁵⁷ en 1970	41
Figure 12 -	Mise en place d'une politique publique: un cycle continu	42
Figure 13 -	Quatre grands groupes d'acteurs élaborant une politique publique ⁶²	43
Figure 14 -	Potentielles voies de transmission de bactéries, de gènes, de résidus résistants. 95	
Figure 15 -	Axes d'action de l'EMA pour lutter contre l'antibiorésistance ¹¹⁶	99
Figure 16 -	les 6 objectifs de la stratégie 2016-2020 du CVMP ¹¹³	100
Figure 17 -	Campagnes de communication Ecoantibio 1 "logé, nourri, vaccine" en filière bovine, "les antibiotiques, pour nous non plus, ce n'est pas automatique" à visée des propriétaires d'animaux de compagnie ³⁵	103
Figure 18 -	Exemple d'affiches destinées aux éleveurs bovins et ovins.	104
Figure 19 -	Avantages et inconvénients du modèle de délinkage.....	112
Figure 20 -	Représentation graphique générale du Modèle Européen de Delinkage (MED) ¹³⁵ avec l'autorisation de Pierre LE COZ.....	113
Figure 21 -	Critères d'attractivité d'un modèle (selon M. Renwick et al.) ⁸¹	113
Figure 22 -	La réglementation peut être la clé de voûte pour faire le lien entre les attentes des acteurs et les alternatives pour les guider dans la direction à suivre et établir un cadre pour l'investissement.....	125
Figure 23 -	Les acteurs deviennent promoteurs	127

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Catégories d'antibiotiques, déterminées par leurs modes d'action.....	15
Tableau 2 - Caractéristiques et différences entre résistance naturelle et résistance acquise aux antibiotiques (ATB).....	22
Tableau 3 - Nombre annuel de décès, dus à des infections causées par des bactéries résistantes aux ATB en 2016 ^{27,30,31,32}	26
Tableau 4 - Classification des antibiotiques selon leur indication d'après le rapport « <i>the Pew Charitable Trusts : Alternatives to antibiotics in Animal Agriculture</i> », July 2017 ⁴⁵	34
Tableau 5 - Eléments constitutifs des politiques publiques (PP) ^{48,49}	37
Tableau 6 - Justification d'exclusion d'alternatives à l'analyse	72
Tableau 7 - Résultats : Alternatives comme facteurs de croissance.....	74
Tableau 8 - Résultats : alternatives utilisées en prévention	79
Tableau 9 - Résultats : alternatives curatives	84

INTRODUCTION

Depuis la découverte des antibiotiques au début du XX^{ème} siècle, les médecines vétérinaire et humaine se sont principalement reposées sur l'utilisation de ces molécules, efficaces contre les maladies infectieuses causées par des bactéries pathogènes. Néanmoins, la mésutilisation de ces molécules a conduit à l'émergence de résistances bactériennes aux antibiotiques. Cette antibiorésistance ne connaît aucune frontière, ni de barrières d'espèce, qu'elles soient bactériennes ou animales. Elle menace la médecine moderne (humaine et vétérinaire), ainsi que le maintien d'une réponse sanitaire publique efficace contre les infections bactériennes. D'après le Directeur général de l'Organisation Mondiale de la Santé, le Dr. Margaret Chan, « la résistance aux antibactériens est une crise qui doit être gérée avec la plus grande urgence » car elle représente un danger pour la santé humaine, vétérinaire et environnementale.

Des médicaments antibactériens efficaces sont nécessaires dans les mesures préventives et curatives. Il est donc indispensable de faciliter l'innovation et la mise en place de leviers pour trouver des médicaments de remplacement et des alternatives. Néanmoins, des difficultés existent : un ensemble de défis financiers, scientifiques et réglementaires pose des obstacles à la mise en place de ces solutions. Pour cela, un effort global de tous est nécessaire. Les politiques publiques, les instances et institutions de santé doivent réagir pour lutter contre l'antibiorésistance. Des plans d'actions nationaux et internationaux multidisciplinaires doivent être envisagés dans un futur proche pour lever les obstacles. La mobilisation et le rôle des institutions à l'établissement d'un cadre réglementaire de contrôle et d'évaluation transverse est primordial pour faciliter l'accès à l'innovation. Sans une action harmonisée et immédiate à l'échelle mondiale, le monde tend vers une ère post-antibiotiques dans lequel des infections « communes » pourront tuer. Il est donc nécessaire d'agir pour développer de nouveaux médicaments antimicrobiens sur le marché pour protéger la santé humaine et vétérinaire.

Nous verrons dans le cadre de cette thèse l'impact de l'antibiorésistance sur la santé publique et la nécessité d'agir en promouvant le développement d'alternatives à l'utilisation des antibiotiques. Nous ferons ainsi un état des lieux des alternatives existantes en utilisation curative et préventive chez les animaux de rente. Nous nous apercevrons aussi qu'il existe des freins à la recherche et au développement, ainsi qu'à la mise sur le marché de ces solutions. Face à ces différents défis, nous verrons que l'implication des acteurs est indispensable. Nous distinguerons ainsi les différentes issues et plans d'action proposés par les institutions et politiques publiques pour faire face à l'antibiorésistance.

Cette démarche nous permettra ainsi d'évaluer l'impact des politiques publiques dans la mise en place d'alternatives aux antibiotiques dans la production animale pour lutter contre l'antibiorésistance.

■ MISE EN PLACE DU TRAVAIL DE RECHERCHE

1. Identification du problème : généralités, contexte et enjeux

La résistance aux antibiotiques a un impact majeur en termes de santé publique : elle « constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement » selon l'OMS¹ (Organisation Mondiale de la Santé). C'est un problème critique de santé humaine et animale, d'où l'émergence depuis le début des années 2000 de plans d'actions de la part des autorités nationales et internationales pour faire face à cette résistance. Pour mieux comprendre cet enjeu et définir ainsi l'axe de travail de cette thèse, nous allons dans un premier temps décrire et caractériser l'antibiorésistance, quant à ses causes et ses conséquences. Nous verrons dans un deuxième temps la notion de politiques publiques pour appréhender la genèse et la mise en place de celles-ci.

1) Antibiorésistance : problème de santé publique

a) Définition de l'antibiorésistance

Selon le dictionnaire Larousse, l'antibiorésistance, ou la résistance aux antibiotiques, est « la capacité d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique ».² Les antibiotiques, ou substances antibactériennes, sont utilisées depuis le XX^e siècle dans le traitement et la prévention de maladies infectieuses chez l'homme et l'animal. La résistance survient lorsque les bactéries évoluent en réponse à l'utilisation de ces médicaments. Cette résistance est avant tout un phénomène naturel, mais le mauvais usage des antibiotiques chez l'homme et l'animal accentue ce processus, provoquant des conséquences néfastes : telle qu'une augmentation du nombre et de la persistance des pathologies, pouvant conduire au décès de l'individu.

b) Apparition de l'antibiorésistance

Pour mieux comprendre le développement de l'antibiorésistance, nous allons d'abord effectuer un bref rappel sur les bactéries et leur environnement, puis dans un second un rappel sur les antibiotiques et leur mode d'action antibactérien.

■ Rappel sur les bactéries

Les bactéries sont les descendants directs des premiers organismes vivants apparus sur la Terre, et représentent une formidable source de biodiversité. Largement répandues dans le sol et les eaux, elles jouent un rôle fondamental dans le cycle de la matière. En perpétuelle compétition avec les autres êtres vivants, elles interviennent dans l'équilibre biologique des espèces³.

Une bactérie est un micro-organisme mesurant entre 0,5 et 15 micromètres (μm), donc invisible à l'œil nu et visible uniquement au microscope. Ce sont des organismes procaryotes, unicellulaires⁴ et anucléés. Un unique chromosome, libre dans le cytoplasme, contient le patrimoine génétique et a la forme d'un long filament d'ADN (acide désoxyribonucléique) circulaire pelotonné sur lui-même. Dans le cytoplasme, on retrouve chez de nombreuses bactéries des structures d'ADN extra-chromosomique, des petits fragments d'ADN circulaires appelés plasmides ainsi que des ribosomes permettant la synthèse des protéines⁵. Le cytoplasme est séparé de l'extérieur par une membrane cytoplasmique, qui est elle-même entourée d'une

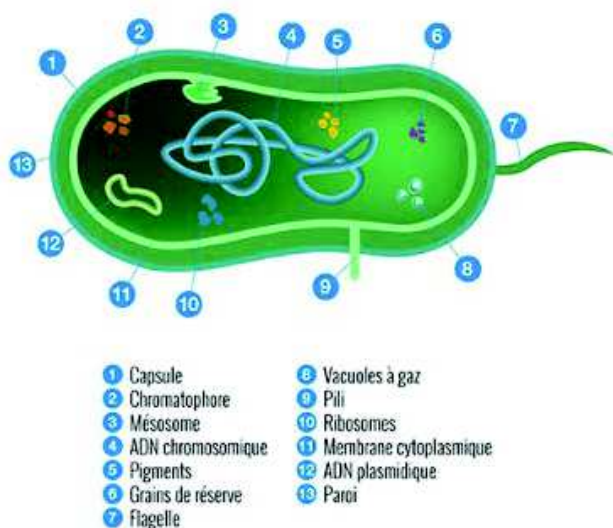


Figure 1 - La morphologie bactérienne⁵

Il existe différents types de classification des bactéries⁵ : la classification de Linné reprenant les différentes espèces en fonction de leurs caractéristiques métaboliques et morphologiques⁵ ; la classification en fonction de leur besoin en oxygène pour survivre, avec donc des bactéries aérobies et anaérobies ; enfin, la classification fréquemment utilisée est celle en fonction de leur réaction au contact de la coloration de Gram où l'on retrouve les bactéries colorées en bleu-violet qui sont dites à Gram positif et celles en rose qui sont dites à Gram négatif, selon la composition de leur paroi⁵.

Les bactéries peuvent être commensales et/ou pathogènes. Une bactérie commensale est une bactérie qui est « l'hôte habituel d'un organisme, sans lui causer de dommage »⁷ et joue un rôle fondamental dans l'homéostasie des systèmes de l'hôte, notamment immunitaire⁷. Elles colonisent l'organisme, au niveau de la peau et des muqueuses, sans provoquer de maladie et

paroi cellulaire. Cette paroi complexe et rigide donne la forme de la bactérie et la protège contre l'éclatement. Certaines bactéries peuvent aussi posséder une capsule, entourant la paroi, lui conférant des propriétés de virulence et de résistance (mode de défense)⁴. A la surface de la bactérie, on retrouve un ou plusieurs flagelles, structures semi-rigides ancrées dans la membrane plasmique et qui assure la mobilité de la cellule bactérienne⁶.

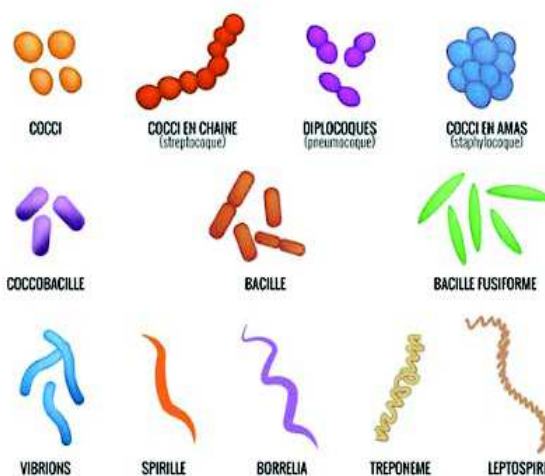


Figure 2 - Classification, dite de Linné, des bactéries selon leurs caractéristiques morphologiques⁵

empêche, par effet de barrière, l'implantation de bactéries pathogènes⁷. A contrario, les bactéries pathogènes sont virulentes et provoquent des infections⁸. Cette virulence varie en fonction de leur capacité à être pathogène : de leur pouvoir de multiplication, de leur production de toxines ou d'enzymes ou de leurs associations⁸. Les bactéries entraînant par leur présence et leur virulence une maladie cliniquement définie, comme la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, provoquant la tuberculose, sont dites pathogènes spécifiques⁸. Elles sont extérieures ou non à l'organisme du sujet et sont responsables de la maladie en exprimant leur pouvoir pathogène. Certaines bactéries, originellement commensales chez les sujets sains, sont potentiellement pathogènes⁷ : elles sont présentes sur la peau et les muqueuses et ne provoquent une infection que lors d'une inoculation accidentelle ou chez les sujets immunodéprimés⁹. Ces bactéries sont aussi appelées pathogènes opportunistes⁸. On retrouve dans ce groupe les staphylocoques ou les streptocoques⁷.

■ Rappel sur les antibiotiques

Les antibiotiques sont utilisés à la fois pour traiter et prévenir les infections bactériennes. Ce sont des substances naturelles (produites par des bactéries ou des mycètes) ou synthétiques (analogues ou dérivés d'antibiotiques naturels)¹⁰. L'antibiotique est dit bactériostatique, lorsqu'il empêche les bactéries de se multiplier, ou bactéricide, lorsqu'il tue les bactéries. Apparus au XXème siècle suite à la découverte de la pénicilline en 1928 par Sir Alexander Fleming, leur utilisation n'a été employée en tant que médicament que quelques décennies plus tard. Cependant, on les retrouvait déjà des siècles auparavant, sous forme de moisissures prélevées sur le pain ou les harnais de chevaux que l'on appliquait sur les plaies pour éviter les infections¹¹. Après la purification de la pénicilline en 1939, celle-ci sera utilisée massivement pendant la seconde guerre mondiale dans les armées alliées pour combattre différents types d'infections : les pneumonies, les méningites et la syphilis¹². Cela a été une réelle innovation contre les pathologies infectieuses bactériennes et les découvertes d'autres molécules ont permis le « boom » des antibiotiques. Les différents antibiotiques découverts, dont on a modifié la structure pour améliorer leurs propriétés thérapeutiques sont pour la plupart dérivés de produits naturels. Ils sont regroupés en plusieurs familles selon leurs modes d'action ou leur structure moléculaire¹³.

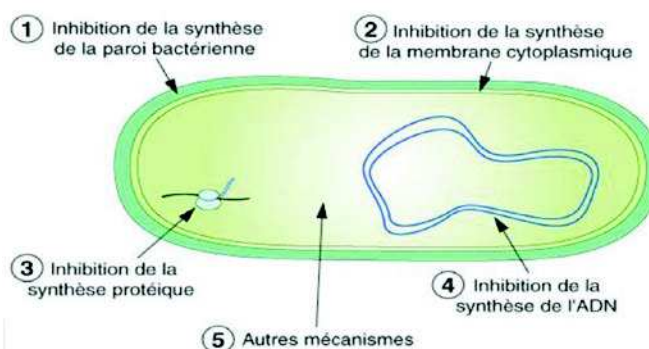


Figure 3 - Cellule bactérienne et Modes d'action des antibiotiques⁴

Ce schéma représente 5 grandes familles d'antibiotiques¹⁴, que l'on peut insérer dans des catégories, déterminées par leurs modes d'action, décrits dans le tableau ci-dessous:

Tableau 1 - Catégories d'antibiotiques, déterminées par leurs modes d'action

Les inhibiteurs de la synthèse des enveloppes bactériennes	
① Les antibiotiques agissant sur la paroi : Ce sont des inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycan (polymère formant la paroi des bactéries). Ce sont des antibiotiques bactéricides : ils perforent la paroi pour tuer la bactérie.¹⁰ ② Les antibiotiques agissant sur la membrane plasmique, en perturbant la synthèse de celle-ci.¹⁰	<u>Bêta-lactamines</u> : Pénicillines, Carbapénèmes, Monobactame, Céphalosporines, Fosfomycine, Glycopeptides, Licopeptide Polymyxine B ou colistine
Les inhibiteurs de la synthèse des protéines	
③ Les antibiotiques qui effectuent une inhibition de la synthèse protéique : Ceux-ci se fixent sur des constituants spécifiques du ribosome bactérien et inhibent ainsi la traduction et provoque des erreurs de lecture de l'ARN (acide ribonucléique) messenger, empêchant alors la synthèse de protéines.¹³	Aminosides <u>Macrolides et apparentés</u> : Macrolides vrais, lincosamides, kétolides, synergistines Phénicoles Cyclines Acides fusidiques Oxazolidinones
Les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques	
④ Les antibiotiques qui inhibent la synthèse ou le fonctionnement des acides nucléiques de trois façons : par inhibition de la réplication de l'ADN, par inhibition de la transcription / ARN polymérase et par diminution de la synthèse des précurseurs nucléotidiques.¹⁰ Les quinolones, par exemple, ciblent les topoisomérases (ADN gyrase, topoisomérase IV), empêchant ainsi le maintien dans la bonne conformation de l'ADN bactérien.¹³	<u>Quinolones</u> : quinolones urinaires, quinolones systémiques, quinolones antipneumococciques Quinoléines Mupirocine <u>Autres</u> : Rifamycine
Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique	
Les antibiotiques qui agissent successivement par inhibition compétitive des co-facteurs enzymatiques lors de la synthèse de l'acide folique : ils se comportent comme des anti-métabolites et empêchent la synthèse de l'acide tétrahydrofolique, nécessaire pour la synthèse ultérieure des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN bactérien.¹⁵	Sulfamides 2,4-diaminopyridines
Les mécanismes complexes ou méconnus	
⑤ Les produits nitrés vont interagir avec la bactérie et faire apparaître un dérivé toxique pour l'ADN, par substitutions de bases ou cassures.¹⁵	<u>Produits nitrés</u> : Nitrofuranes, Nitroimidazole Antituberculeux

(L'intégralité des principes actifs existants à ce jour sur le marché classés par famille est à retrouver en Annexe 1 : Tableau des antibiotiques (mis à jour en Janvier 2018)¹⁴)

a. Sensibilité des bactéries aux antibiotiques

L'avantage majeur des antibiotiques est qu'ils n'ont aucune action cytotoxique aux doses employées sur les cellules animales (ou humaines), mais sont uniquement ciblés sur les bactéries. Ainsi en fonction de leur spécificité d'action, ils sont classés en deux sortes, en fonction de leur différence intrinsèque de sensibilité vis-à-vis de la bactérie¹⁴ :

- les antibiotiques dits à spectre étroit sont spécifiques à certaines bactéries. Ils ne ciblent qu'un nombre limité de bactéries⁴. Ils sont usuellement prescrits lorsque la bactérie à l'origine de l'infection est exactement connue : leur pouvoir bactéricide est donc ciblé sur les bactéries à l'origine de la maladie, tout en laissant en vie les autres bactéries⁴ ;
- les antibiotiques dits à large spectre, qui sont capables de s'attaquer à de nombreux types de bactéries. Ils sont efficaces aussi contre les bactéries résistantes aux antibiotiques à spectre étroit⁴. On les retrouve donc dans les prescriptions lorsque la bactérie (ou les bactéries) à l'origine de l'infection n'a (n'ont) pas été exactement identifiée(s)⁴.

Lors du développement de l'antibiotique, le spectre d'activité (son orientation thérapeutique) est déterminé. On identifie les espèces bactériennes sur lesquelles, par son mode d'action, l'antibiotique pourra agir comme bactéricide ou bactériostatique.

L'utilisation d'un traitement antibiotique face à une pathologie va dépendre aussi de la sensibilité de la bactérie à l'antibiotique, et donc de sa capacité à être résistante ou non à cet antibiotique. L'EMA (European Medicines Agency) a émis des recommandations en 2004¹⁴ pour répartir les bactéries en 3 classes et guider l'utilisation d'antibiotique :

- Les bactéries habituellement sensibles : les souches bactériennes sont sensibles ou modérément sensibles à l'antibiotique, avec un taux de résistance ne dépassant pas 10%. La réalisation d'un antibiogramme n'est pas nécessaire¹⁴.
- Les bactéries inconstamment sensibles : Elles ont un taux de résistance vis-à-vis de l'antibiotique supérieure à 10% chez des espèces naturellement sensibles. Elles possèdent un pourcentage indiquant la fréquence de résistance acquise connue. La sensibilité est donc imprévisible en l'absence d'antibiogramme¹⁴.
- Les bactéries naturellement résistantes : elles sont résistantes naturellement à une molécule ce qui peut engendrer un échec thérapeutique important quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée¹⁴.

Cette catégorisation est déterminée en fonction de la "Concentration Minimale Inhibitrice" (C.M.I.), donnée mesurable, caractéristique de chaque souche¹⁶. La C.M.I. est la plus faible concentration de l'antibiotique capable d'inhiber, in vitro, toute croissance bactérienne

visible¹⁶. Elle permet de définir la résistance bactérienne à un antibiotique : la souche est dite sensible si sa C.M.I. est très inférieure à la concentration sanguine et tissulaire obtenue par un traitement antibiotique aux doses usuelles ($CMI \ll C$) ; elle est dite résistante si la bactérie peut supporter un taux nettement supérieur à la concentration obtenue chez le malade ($CMI \gg C$)¹⁶. A noter que la résistance peut évoluer en fonction du temps et des souches¹⁴.

La C.M.I., en lien avec la sensibilité d'un antibiotique sur des souches bactériennes, est un élément essentiel à prendre en compte lors de l'initiation d'une antibiothérapie. Elle est mesurée lors de la réalisation d'un antibiogramme, obligatoire pour un antibiotique de seconde intention pour définir la sensibilité dans la souche isolée et orienter ainsi le traitement. Ces informations sont régulièrement mises-à-jour et publiées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des antibiotiques¹⁴.

b. Prescription des antibiotiques

Dans l'optique d'ajuster au mieux l'antibiothérapie (et donc d'améliorer l'efficacité thérapeutique), les antibiotiques sont prescrits selon deux cas :

- **Les antibiotiques de première intention** : selon une antibiothérapie probabiliste, c'est-à-dire grâce aux connaissances scientifiques, épidémiologiques et à l'examen clinique, le traitement est prescrit en fonction de la bactérie qui a le plus de probabilité d'en être la cause.
- **Les antibiotiques de deuxième intention** : après un échec thérapeutique ou lorsque l'épidémiologie permet d'anticiper un échec thérapeutique, un antibiogramme est réalisé pour identifier le germe responsable de la pathologie ainsi que sa sensibilité ou son éventuelle résistance. A ce moment-là, le traitement est prescrit selon une antibiothérapie ciblée. Dans cette section, on retrouve les antibiotiques critiques, listés selon 3 catégories par l'ANSM¹⁷, suivant les recommandations de l'EMA : antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes, antibiotiques de dernier recours, antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être réservés à des cas spécifiques.

D'autres conseils et modalités de prescription existent tels que la réalisation du TROD (Tests rapides d'orientation diagnostique)¹⁸, l'adaptation du traitement en fonction de l'hôte ou de son haut risque de complications¹⁸, choisir le spectre le plus étroit possible¹⁸, la durée de traitement la plus courte possible¹⁸, favoriser la forme orale¹⁸, etc... Ces mesures et classifications sont établies dans le but d'un usage raisonné pour préserver l'efficacité des antibiotiques en limitant l'émergence de résistance.

c. Utilisation des antibiotiques

En médecine vétérinaire, il existe trois types d'utilisation pour les antibiotiques, en fonction des objectifs souhaités :

- **Utilisation curative :**

L'objectif ici est, en cas d'infection bactérienne, d'obtenir la guérison des animaux cliniquement malades et ainsi éviter la mortalité. L'antibiothérapie permet également de réduire la souffrance et de rétablir la production (de lait et de viande, par exemple). Cela permet aussi d'éviter toute contamination à d'autres animaux de même espèce ou d'espèce différente, ainsi que les zoonoses, c'est-à-dire la contamination humaine par un animal¹².

- **Utilisation en action préventive**

- En **métaphylaxie** : lorsqu'un animal est infecté par une bactérie et est cliniquement malade, alors le traitement s'applique au lot entier d'animaux au sein du troupeau même si ceux-ci sont cliniquement sains¹³. Dans ce cas, l'infection est supposée être collective et très contagieuse, exposant donc le troupeau à un risque important de contamination¹³. La métaphylaxie est généralement appliquée lorsqu'un seuil d'atteinte des animaux est de 10 à 15% de l'effectif¹².
- En **prophylaxie**, ou **antibioprévention** : l'administration des antibiotiques se fait avant que les animaux soient infectés ou courent un risque d'infection. C'est un traitement structuré et récurrent d'un animal ou d'un groupe d'animaux permettant ainsi d'éviter totalement l'expression clinique.¹³ Ces traitements sont souvent de courte durée et généralement à spectre étroit : ils sont adaptés à une situation sanitaire donnée et doivent être plutôt exceptionnels¹². L'antibioprofylaxie est également utilisée à des périodes critiques de la vie des animaux, souvent soumis à une pression de contamination ou à un stress physique pouvant créer une immunodépression, mais aussi lors d'opérations chirurgicales pour prévenir les infections bactériennes¹².

- **Utilisation comme facteur de croissance**

On retrouve une troisième forme d'utilisation des antibiotiques, en tant qu'additifs¹², afin notamment d'améliorer la croissance des animaux à viande. Cette forme d'utilisation est préconisée à doses très faibles, non curatives. Quel que soit la structure, le mode d'action ou le spectre d'activité de l'antibiotique, presque tous ont un impact sur la croissance des jeunes animaux. Cela est notamment dû à l'action de ces antibiotiques, aussi appelés « antibiotiques régulateurs de flore » (ARF) ou « antibiotiques promoteurs de croissance » (*Antibiotic growth promoters*, AGP), sur le microbiote de l'animal en modifiant la composition des populations

de microbes intestinaux, en conférant ainsi une meilleure capacité de digestion et d'absorption des matières résiduelles indigestes et en permettant de les transformer partiellement en acides gras. Mieux nourris, les animaux sont donc plus gras (d'environ 15%) et donc plus intéressants dans l'industrie alimentaire¹⁴. L'utilisation comme facteur de croissance a été interdite en Europe en 2006, mais aussi récemment en Janvier 2017 aux Etats-Unis.

■ Mécanismes d'apparition de résistance

La capacité des bactéries à développer une résistance est naturelle. La résistance naturelle est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce qu'il est donc nécessaire de connaître pour déterminer l'activité d'un antibiotique et pour définir son spectre antibactérien¹⁹. Ces résistances sont connues et décrites dans la littérature, comme par exemple les résistances naturelles des entérobactéries et de *pseudomonas aeruginosa* aux macrolides, des bactéries à Gram - à la pénicilline ou à la vancomycine, des bactéries à Gram + à la colimycine¹⁹... Néanmoins, la capacité des bactéries à développer une résistance s'est accentuée par la combinaison de ce phénomène de résistance et l'abus d'utilisation des antibiotiques. C'est la résistance acquise. La résistance bactérienne acquise est plus rare et spécifique : elle n'apparaît que chez quelques souches d'une espèce donnée, qui normalement est sensible¹⁹. Elle est due à la surutilisation ou au mésusage thérapeutique des antibiotiques et s'acquiert par des mécanismes particuliers de mutation chromosomique ou par l'acquisition d'un ou plusieurs gènes qui rendent la bactérie insensible à l'antibiotique¹⁹. Ces mécanismes rendent une cellule bactérienne résistante à un ou plusieurs antibiotiques. Ils sont directement liés au mode d'action des antibiotiques, ou d'une famille d'antibiotiques, qui interagissent avec les bactéries³.

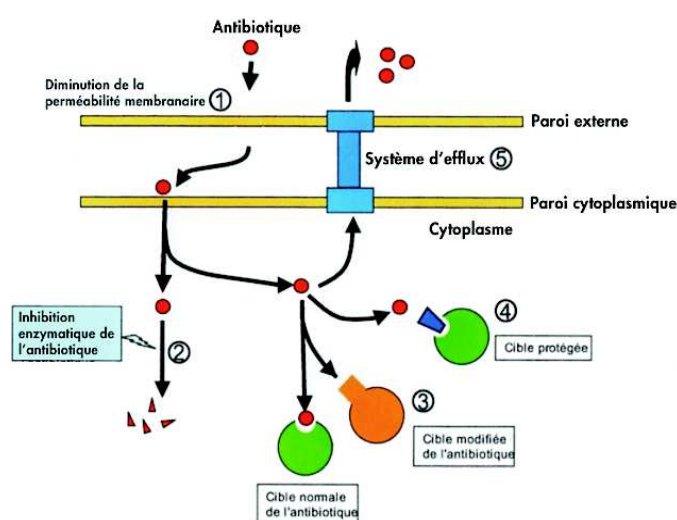
On notera que l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques n'est pas systématique : elle ne se manifeste pas chez tous les individus, ni à chaque traitement. Il dépend de plusieurs facteurs, liés à la fois à l'antibiotique (quantité, dosage, fréquence et durée de la pression de sélection) mais aussi à l'organisme de la bactérie lui-même (présence de gènes conférant une résistance à une substance spécifique...) ²⁰. D'autant plus que les résistances ne se limitent pas à un type de bactérie : les gènes de résistance peuvent se transmettre entre deux types de bactéries, pathogènes ou non.²¹ Ainsi, les bactéries commensales du corps peuvent elles aussi devenir résistantes et transmettre cette capacité à de futures bactéries pathogènes. C'est ainsi que plusieurs antibiotiques sont devenus de moins en moins efficaces face à de « super-bactéries ».

De manière générale, l'antibiorésistance est surtout mise en avant lors de l'utilisation d'un antibiotique à large spectre, c'est-à-dire capable de tuer un grand nombre de bactéries différentes, comme l'amoxicilline. Une fois dans l'organisme, il va être absorbé et va rentrer dans

le système sanguin. Par cette voie, il va atteindre les tissus et détruire les bactéries localement. Il élimine les bactéries pathogènes mais aussi celles « bénéfiques », ou commensales de l'organisme, celles du microbiote intestinal.²² Une dose peut tuer toutes les bactéries pathogènes rencontrées, mais il suffit qu'un individu bactérien présente une variation génétique, due à une mutation complètement par hasard, qui le rend résistant à l'antibiotique. Ainsi, après éradication des autres bactéries pathogènes, l'unique mutant restant peut se multiplier facilement et les générations filles de celui-ci développeront aussi le gène de résistance à l'antibiotique. Si cette bactérie résistante se propage par voie externe, alors elle pourra se reproduire de la même façon, jusqu'à former une souche totalement résistante à l'antibiotique.

Les mécanismes de résistances sont organisés en 3 grandes catégories²⁰ :

- **Inactivation (détoxification)** de l'antibiotique par une enzyme bactérienne (2): Modification enzymatique ou dégradation de l'antibiotique. C'est le mécanisme le plus répandu dans la nature : l'inactivation se traduit par la perte d'affinité de l'antibiotique pour sa cible¹⁹. L'inactivation peut être extra-cellulaire (les pénicillines sont inactivés par des enzymes excrétées hors de la bactérie) ou intra-cellulaire (les aminosides, eux, sont inactivés dans le cytoplasme par des enzymes intracellulaires)¹⁹.



- (1) Diminution de la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie.
- (2) L'antibiotique peut être inactivé par l'action d'une enzyme.
- (3) La modification de la cible empêche la fixation de l'antibiotique.
- (4) La protection de la cible empêche la fixation de l'antibiotique.
- (5) Les systèmes d'efflux provoquent une élimination de l'antibiotique hors de la cellule.

Figure 4 - Différents mécanismes de la résistance aux antibiotiques⁴

- **Diminution de la concentration intracellulaire** de l'antibiotique, de l'accumulation de l'antibiotique au sein de la cellule, par deux moyens :
 - Baisse de la perméabilité membranaire de la cellule (1) : exemple chez les bactéries Gram-, réduction du nombre ou de la taille des pores des porines de la membrane extérieure, l'antibiotique ne peut donc plus y pénétrer.
 - Activation des pompes à efflux non spécifiques (5) : il est expulsé activement vers l'extérieur de la bactérie par des protéines, jouant le rôle de pompe. C'est le cas du mécanisme de résistance aux tétracyclines : le gène acquis par ces bactéries résistantes produit une protéine membranaire qui refoule activement l'antibiotique hors la cellule bactérienne.¹⁹

L'antibiotique n'est pas modifié, mais il ne peut pas accéder à sa cible au sein de la bactérie.

- **Modification de la cible⁴ :**

- Modifications quantitatives : l'absence de paroi chez les bactéries du genre *Mycoplasma* est responsable de leur résistance naturelle aux bêta-lactamines. Il y a surproduction de l'enzyme cible de l'antibiotique, celui-ci devient donc inefficace. Dans le cas de la résistance aux macrolides, l'ARN ribosomal, cible de ces molécules, est modifié par une enzyme et perd son affinité pour l'antibiotique¹⁹.
- Modifications qualitatives (3) : la modification de la structure de la cible peut diminuer son affinité pour l'antibiotique, en substituant une cible insensible à celle sensible¹⁹. La même cellule bactérienne devient donc diploïde (avec deux informations génétiques codant pour le même caractère¹⁹ : elle possède des isoenzymes (ou alloenzymes), deux enzymes catalysant la même réaction, mais une est sensible à l'antibiotique et l'autre est résistante. Lorsqu'un gène codant pour une enzyme sensible est récessif par rapport au gène codant pour l'enzyme résistante, alors il y a résistance vis-à-vis de l'antibiotique, comme c'est le cas pour les résistances aux sulfamides et au triméthoprim¹⁹. C'est un mécanisme fréquent de résistance, par acquisition d'une voie métabolique alternative (appelée encore dérivation métabolique¹⁹, que celles habituellement inhibées par l'antibiotique.
- Modification ou protection de la cible (4) : c'est une protection réversible de la cible (Par exemple, des protéines empêchent la fixation des quinolones).

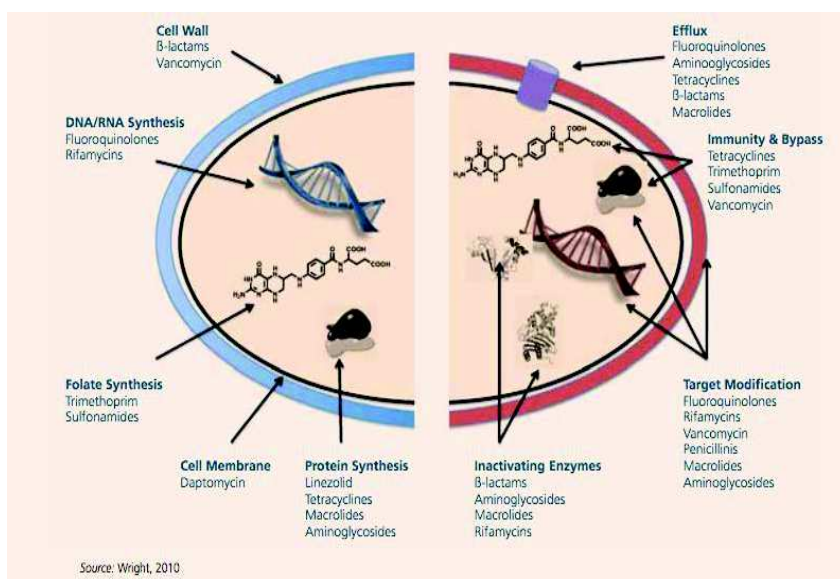


Figure 5 - Cibles des antibiotiques et mécanismes de résistance¹⁸

Une cellule bactérienne peut aussi acquérir une résistance à plusieurs classes d'antibiotiques, sans réel lien existant entre elles, en seulement une seule mutation.²⁰ Ces mutations entraînent une diminution de la quantité d'antibiotique atteignant la cellule et donc une diminution de l'action de celui-ci, ce qui rend les bactéries résistantes à

plusieurs classes d'antibiotiques. Il y a une évolution qualitative de la résistance, due à l'utilisation d'un nouvel antibiotique ou d'un nouvel usage pour un antibiotique déjà existant¹⁹. L'émergence des nouveaux types de résistance est souvent la conséquence de mutation(s) ponctuelle(s) qui modifient un gène de résistance déjà connu¹⁹. Ainsi, l'enzyme mutée a une augmentation de son spectre d'activité ce qui conduit à un renforcement de la résistance¹⁹.

■ De la résistance naturelle à la résistance acquise

Le phénomène de résistance aux antibiotiques est un phénomène général et répandu chez toutes les espèces bactériennes rencontrées chez l'homme, certaines même possèdent des multi-résistances, c'est à dire qu'une seule bactérie peut être résistante à plusieurs familles d'antibiotiques⁴. Néanmoins, comme dit précédemment cette résistance peut être naturellement présente chez la bactérie, dite aussi résistance intrinsèque (*intrinsic resistance*), ou, les bactéries peuvent obtenir cette résistance aux antibiotiques par de divers mécanismes, cette résistance est dite acquise ou adaptative (*acquired resistance*)²⁰.

Tableau 2 - Caractéristiques et différences entre résistance naturelle et résistance acquise aux antibiotiques (ATB)

Résistance naturelle (intrinsic resistance)	Résistance acquise (Acquired resistance)
Définition	
Concerne toutes les souches d'une espèce bactérienne⁴ Spécifique et partagée par tous les organismes du même genre ou d'une espèce bactérienne²⁰	Ne concerne qu'une partie des souches d'une espèce bactérienne/certains genres/espèces⁴ Bactérie à l'état naturel normalement sensible à l'ATB → apparaît suite à l'utilisation d'antibiotiques⁴, suite à un stress de l'environnement – active phénotypes de résistances aux antibiotiques, par activation des pompes à efflux et/ou diminuant la perméabilité des parois bactériennes²⁰.
Mécanismes d'acquisition de la résistance	
Caractère permanent, structurel ou fonctionnel inhérent à l'état naturel d'une bactérie²⁰ Préexiste à l'usage des ATB⁴ Résistance chromosomique, transmissible aux cellules filles (lors répllication bactérienne)⁴ → Bactérie naturellement tolérante et donc insensible à la molécule/famille de molécules d'ATB²⁰	Transmission dite <u>verticale</u>, sur le chromosome bactérien⁴ : extrêmement rares (fréquence 10^{-7} à 10^{-9})⁴, mais ont un rôle important dans le développement de résistance, soit par une mutation ciblée spontanée, le plus courant (<i>single point mutations</i>) ou par des mutations induites sur les gènes de régulation²⁰. Elles sont stables et héréditaires¹⁹. Cela peut affecter la structure de la paroi ou des protéines (porines) entraînant ainsi une imperméabilité de la cellule bactérienne et donc une résistance à l'antibiotique¹⁹. Transmission dite <u>horizontale</u> (la plus diffusée dans la population bactérienne), ou "<i>Horizontal gene transfer</i>"²⁰ : acquisition d'information génétique exogène, provenant d'une bactérie déjà résistante / transfert d'une cellule bactérienne dans une autre sans événement reproductif : Par <u>transformation</u> : intégration d'un fragment d'ADN étranger dans une cellule avec modification héréditaire du phénotype du receveur²³

	Par <u>transduction</u> : départ d'une copie de l'ADN vers un plasmide ou une autre cellule bactérienne en "activant" les systèmes de mobilisation de l'élément transposable (ex : transposons, intégrons, virus...)²⁴ Par <u>conjugaison</u>²⁰: transfert unidirectionnel de matériel génétique d'une cellule donatrice à une cellule réceptrice, avec un mécanisme de contact physique spécifique de conjugaison²⁵. Ce type de résistance bactérienne est généralement dû à la synthèse de protéines nouvelles. Ce phénomène est très fréquent, du notamment à la facilité des transferts plasmidiques entre les bactéries → concerne donc la quasi-totalité des antibiotiques.
Exemple	
Bactéries Gram- résistantes à la pénicilline G (due à la présence d'une membrane externe chez ces bactéries)	Chez E. Coli et certaines bactéries gram-négatives Transmission <u>verticale</u> de la résistance pour les quinolones et macrolides²⁰. Aussi après l'emploi de la streptomycine, de la rifampicine, de l'acide fusidique et de la fosfomycine¹⁹. Mutations des gènes de régulation avec surexpression du gène de résistance → Phénotype bactérie résistant Transmission <u>horizontale</u> : majorité des cas isolés en clinique, résistance jusqu'à parfois 5 ou 6 familles d'antibiotiques - intégrons identifiés majoritairement dans les bactéries Gram-²⁰

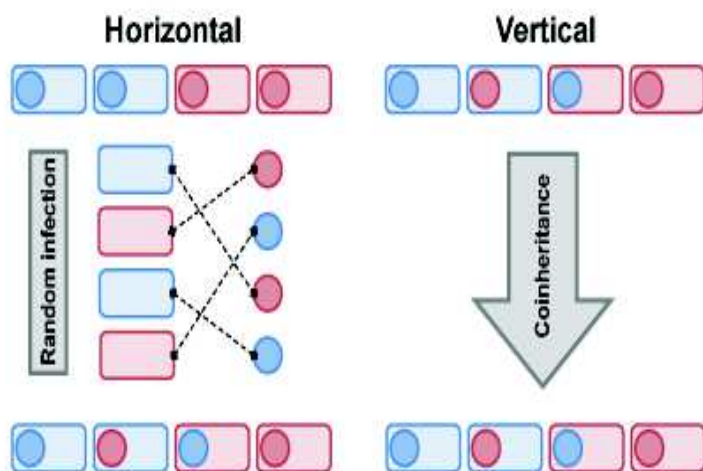


Figure 6 - Deux types de transmission des gènes de résistance¹⁴⁰

A droite : la résistance verticale, ou par mutation chromosomique, est due à "un changement de structures cellulaires existantes qui rend la cellule imperméable à un ou plusieurs antibiotiques ou encore rend leurs cibles spécifiques pariétales (liaison entre pénicilline et protéines) ou intracellulaires (ARN polymérase, ADN gyrase...) indifférentes à la présence du ou des antibiotiques¹⁹.

À gauche : la résistance horizontale : les plasmides des bactéries, qui sont en fait des vecteurs constitués d'ADN, possèdent les gènes de résistance aux antibiotiques. Ils sont transmis par conjugaison, par transduction ou encore par transformation d'une bactérie à une autre, de la même espèce ou non¹⁹.

Il est important de comprendre que l'antibiotique n'est pas directement mutagène mais il sélectionne les rares mutants résistants au sein de la population bactérienne sensible¹⁹. En médecine (humaine et vétérinaire) pour prévenir l'émergence de mutants résistants, on a parfois recours à une biantibiothérapie ou triantibiothérapie, c'est à dire l'association d'antibiotiques de familles différentes pour éviter ce phénomène. La multi-résistance des bactéries s'acquiert donc par transmission d'un regroupement de gènes de résistance (et de virulence) entre deux éléments génétiques. On obtient donc une « super-bactérie » avec des éléments génétiques porteurs d'agents pathogènes améliorés et multi-résistants. Ce phénomène est supplémente par la co-sélection de cette résistance par un ou plusieurs antibiotiques, voire par d'autres traitements non antimicrobiens, en tuant uniquement les bactéries sensibles et ne laissant que les bactéries résistantes, qui ont alors la possibilité de se multiplier²⁰.

L'émergence de ce nouveau phénotype de résistance a deux conséquences²⁶ :

- **Pour la santé animale** : Perte d'efficacité clinique d'une molécule chez les animaux avec la possibilité d'avoir des souches multi-résistantes impossibles à traiter
- **Pour la santé publique** : diffusion à l'homme de pathogènes (type salmonelle) résistants et/ou de gènes de résistance, transmissibles par contact avec les animaux ou via l'alimentation²⁶.

Le professeur Pascal SANDERS met en avant ce risque notamment en médecine de ville dans le contexte d'un développement de résistance chez E. Coli, car cette bactérie présente dans la flore intestinale humaine est susceptible de causer des infections urinaires ou des toxi-infections d'origine alimentaire, et pourrait être responsables de la transmission de gènes de résistance à d'autres espèces d'entérobactéries, non commensales et pathogènes pour l'homme²⁶.

Bien qu'il n'y ait aucune association formelle entre l'antibiorésistance observée chez l'Homme et l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire, le risque d'antibiorésistance chez les espèces bactériennes isolées des animaux est surveillée au moyen des phénotypes de résistance avec identification précise des génotypes de résistance et du typage clonal des souches²⁶.

■ L'antibiorésistance en chiffres

Certains dispositifs de surveillance mis en place au niveau national et international ont permis de mettre en évidence l'apparition de ces phénomènes de résistance²⁶, qui n'ont pas de frontières²⁷.

a. Constats géographiques

Le phénomène de résistance des bactéries aux antibiotiques a un impact majeur et universel sur la santé des êtres vivants sur la planète. Ce phénomène est très répandu : les pays font face à un accroissement global des résistances bactériennes aux agents antimicrobiens. Toutefois, même si ces phénomènes de résistance surviennent dans tous les pays du monde, on observe un gradient nord-sud, avec des taux plus faibles dans les pays du Nord : par exemple, pour les SARM (*Staphylococcus aureus* Résistants à la Méricilline), la proportion varie de moins de 1% dans les pays du Nord de l'Europe (Suède, Norvège...) à plus de 25% dans le Sud de l'Europe (Espagne, Italie, Grèce, Portugal)²⁸. Il y a une surconsommation des antibiotiques en France de l'ordre de 90% des prescriptions contre 40% en Hollande, où une politique de mise en place d'outils d'aide pour les médecins généralistes existe²⁸. Cette disparité s'explique par la différence de niveaux d'hygiène entre les pays, mais aussi des différences dans les stratégies de prévention de l'antibiorésistance et de maîtrise de la consommation d'antibiotiques, plus ou moins précoces et strictes²⁸. On retrouve un important taux de résistance en Asie du Sud Est²⁹, avec l'apparition de bactéries toto-résistantes (c'est-à-dire des bactéries résistantes à tous les antibiotiques), qui provoquent une importante mortalité (pour des cystites par exemple). De simples blessures, des pathologies normalement bénignes deviennent graves, voire mortelles, par la perte d'efficacité des antibiotiques face à des bactéries hyper-résistantes. Il y a eu une multiplication par 3 des infections graves par *E. Coli* en 10 ans²⁹. Le nombre d'hospitalisations augmente (160 000 hospitalisés pour des infections multi-résistantes²⁹), les temps de traitements sont plus longs et on constate une augmentation de la fréquence et de la virulence de certaines pathologies graves, comme pour la tuberculose, avec 500 000 cas en 2016 de tuberculoses multi-résistantes²⁹. Ceci a pour conséquence des hospitalisations longues, une poly-antibiothérapie, une utilisation importante des antibiotiques à large spectre, et engendrant des chirurgies réparatrices²⁹. Les voyages sont des facteurs favorisant le contact avec les souches résistantes : 50% des bactéries à l'hôpital viendrait de l'étranger, selon le Pr Anne-Claude CREMIEUX du service d'Infectiologie de l'hôpital Saint Louis à Paris²⁹. Selon le professeur CREMIEUX, souvent les patients sont hospitalisés à l'étranger (Asie Sud Est, Amérique Latine...), avec une utilisation massive d'antibiotiques (engendrant une augmentation massive de la résistance des bactéries), et reviennent en France porteurs sains de bactéries résistantes, qui peuvent ainsi être transmises.²⁹. L'antibiorésistance n'a pas de frontière : cela crée un flux des bactéries résistantes entre les pays et entre les personnes, mais aussi une transmission inter-espèces. L'inégalité des mesures d'hygiène et de prévention du développement de résistance entre les pays entraîne une mondialisation de l'antibiorésistance²⁹.

b. Quelques chiffres

Le Centre de Contrôle des Maladies et de la Prévention (CDC, Center for Disease Control and Prevention³⁰) indiquait en 2013, aux Etats Unis, qu'au moins 2 049 442 maladies étaient liées à une résistance aux antibiotiques, et que le nombre de morts était de 23 000 chaque année³⁰. En plus d'un coût humain important, l'antibiorésistance engendre un coût sociétal non négligeable, avec plus de 20 milliards de dollars de frais directs et jusqu'à 35 milliards de dollars de frais indirects (Source US CDC 2013³⁰).

En Europe, le CDC indiquait en 2009, plus de 2,5 millions de jours d'hospitalisation en plus et environ 25 000 morts chaque année³⁰.

L'antibiorésistance provoque une prolongation de la durée d'hospitalisation, des coûts supérieurs de traitement et des pertes économiques considérables, en lien avec la perte d'efficacité des traitements³¹. En Europe, l'antibiorésistance coûte 1,5 milliards d'euros en soins³¹ par an.

FRANCE	12 500
EUROPE	25 000
USA	25 000
MONDE	700 000

Tableau 3 - Nombre annuel de décès, dus à des infections causées par des bactéries résistantes aux ATB en 2016 ^{27,30,31,32}

D'après le rapport de la 1ère réunion du Comité Interministériel pour la santé, ayant pour sujet la maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques, du 17 novembre 2016, chaque année en France, 12 500 décès sont liés à une infection à bactérie résistante aux antibiotiques. A l'échelle mondiale, cela représenterait environ 700 000 morts par an²⁷.

En mai 2016, le rapport intitulé « *AMR review : Tackling drug-resistant infections globally : Final report and recommendations* »³² présenté par Jim O'Neill comportait des estimations alarmantes sur « les conséquences humaines et économiques de l'antibiorésistance à l'échelle mondiale »²⁷. Ainsi, il fait mention de 10 millions de morts par an en 2050²⁷, ce qui ferait passer l'antibiorésistance en numéro 1 dans la cause des décès dans le monde, devant les cancers (8,2 millions de décès), le diabète (1,5 millions de décès), les diarrhées (1,4 millions de décès) et les accidents de la route (1,2 millions de décès).

c. Diminution tout de même notable de l'antibiorésistance

Aujourd'hui, certaines politiques publiques locales ont permis de mettre en place des actions de lutte contre l'antibiorésistance avec comme résultat une réduction globale de la consommation d'antibiotiques, ce qui favorise une baisse de l'antibiorésistance. Même si ces actions de réduction de l'utilisation d'antibiotiques sont encore timides, les Etats ont commencé à tirer la sonnette d'alarme et à mettre en place des actions de prévention. D'après une étude publiée dans la revue *PLoS Medicine* en juin 2009³³, la campagne publicitaire française de l'Assurance Maladie "Les antibiotiques c'est pas automatique" lancée en 2002 a dépassé les attentes, avec une réduction de 26,5% du nombre de prescriptions d'antibiotiques sur les cinq pre-

mières années. Si elle n'est pas la première à avoir fourni des résultats conséquents – les campagnes médiatiques annuelles organisées par la Belgique ont été créditées d'une réduction de 36% des prescriptions d'antibiotiques entre 1999 et 2000 et entre 2006 et 2007, par exemple – la campagne française est néanmoins souvent présentée comme un modèle. Une prise de conscience du réel enjeu pour la santé humaine de la part des différents acteurs, mais surtout des patients est en marche. Suivant le rapport sur « La consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France »³⁴, rédigé par l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) et Santé Publique France, la consommation en santé animale par tête et par an est en constante diminution³⁴, avec une baisse de 37% entre 2012 et 2016³⁵, grâce notamment aux actions publiques mises en place depuis quelques années. La France a réduit l'usage d'antibiotiques vétérinaires de manière considérable, 48% entre 2010 et 2015, contre une moyenne européenne de 13.8%³⁵.

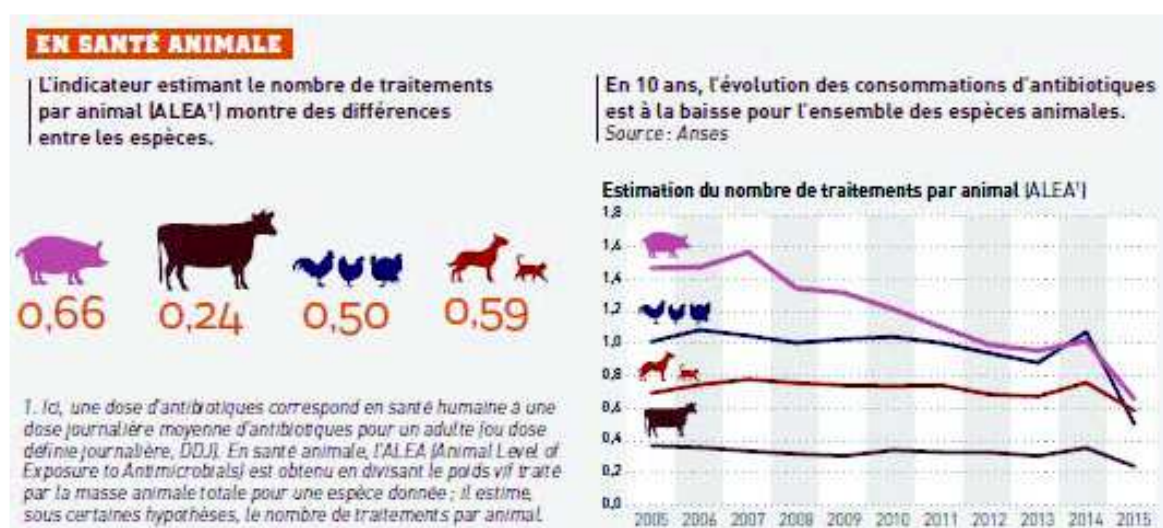


Figure 7 - Evolution des consommations d'antibiotiques en fonction de l'espèce animale³⁴

Ces diminutions du recours aux antibiotiques ont pour conséquence la baisse de l'émergence de résistance aux antibiotiques depuis 2006³⁵.

c) Les causes de l'antibiorésistance

L'efficacité des antibiotiques sur les pathologies infectieuses n'est plus à démontrer. L'utilisation curative répandue en santé humaine, en santé vétérinaire, en agriculture, en horticulture, en aquaculture et dans l'industrie serait un des facteurs majeurs de la résistance des populations bactériennes²⁰. Mais c'est surtout la mauvaise utilisation qui conduit à l'expression, la sélection, la persistance et le transfert²⁰, de manière directe ou indirecte, de gènes de résistance dans une population bactérienne. L'antibiorésistance est fortement liée à une surconsommation d'antibiotiques en santé humaine et animale, due à une utilisation non raisonnée et un manque de suivi critique dans le traitement.

■ Dues à un problème de consommation en milieu humain et vétérinaire : surconsommation ?

En 2015, il a été vendu en France 786 tonnes d'antibiotiques destinés à la santé humaine³⁴. La consommation non raisonnée d'antibiotiques, la surconsommation d'antibiotiques à très large spectre et la poly-antibiothérapie non justifiée favorise l'émergence de bactéries résistantes. Le problème se rencontre à la fois en ville et à l'hôpital. En ville, les antibiotiques sont trop prescrits, souvent sans l'appui d'examen de biologie, avec 30 à 50% des ordonnances qui seraient inutiles²⁹. Une mauvaise connaissance des antibiotiques de la part des patients entraîne une demande et une surconsommation ainsi qu'une mauvaise habitude des armoires à pharmacie, avec une réutilisation des blisters en automédication. A l'hôpital, l'utilisation d'antibiotiques à très large spectre favorise l'émergence de bactéries résistantes, comme pour le *Pseudomonas*. Il existe un réel problème d'indication, de durée de traitement, et d'utilisation de la part des différents acteurs. En santé animale, 514 tonnes d'antibiotiques ont été vendus en 2015³⁴. A noter, que 96% de ces antibiotiques sont destinés aux animaux de rente³⁴ (contre 4% pour les animaux domestiques). On peut citer ici l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance, autrefois autorisés désormais interdits en Europe et aux Etats-Unis, utilisés en masse par les éleveurs, permettant ainsi le développement musculaire et corporel des animaux, mais favorisant aussi l'émergence de gènes de résistance.

Cette surconsommation, par une "facilité" d'utilisation (avec pour objectif un gain de temps et d'argent, parfois non médical), entraîne deux problèmes majeurs : l'apparition de souches de bactéries hyper-résistantes et le bouleversement de la flore intestinale, qui favorisent la dissémination des gènes de résistance.

■ Une surconsommation liée à un problème d'utilisation :

a. non raisonnée, non réfléchie :

Il est important ici de faire mention d'un mésusage important, qui participe grandement à l'antibiorésistance : l'utilisation des antibiotiques chez des millions de personnes et d'animaux souffrant d'infections bénignes ou mineures, notamment des infections virales contre lesquelles les antibiotiques n'ont aucune efficacité. Par exemple, les antibiotiques sont prescrits dans 70% des cas par les médecins, alors que seules 20% des infections respiratoires sont d'origine bactérienne³⁶.

La perception des antibiotiques par les utilisateurs (prescripteurs, patients humains ou éleveurs) est aussi une cause de l'apparition de résistance. La méconnaissance du produit et son utilisation aléatoire peuvent conduire à une pratique non raisonnée de l'antibiothérapie (traitements trop courts, trop longs, mal suivis et parfois mal dosés). Par exemple, le recours à l'antibiotique par l'éleveur (ou le patient en médecine humaine) comme une "banalité", en

utilisant le médicament sans connaissance de cause, ni de conséquence. C'est dans ce contexte que la définition des antibiotiques de première et deuxième intention a été définie pour limiter les prescriptions non réfléchies et les traitements non adaptés. Les antibiotiques dits critiques, c'est-à-dire favorisant l'émergence de résistance, sont classés en seconde intention et nécessitent la réalisation d'un antibiogramme au préalable.

En outre, on retrouve aussi un mésusage volontaire en médecine vétérinaire : l'usage détourné d'un médicament lors d'une utilisation hors AMM. Cela s'illustre par exemple avec l'apparition de nouveaux phénotypes de résistance à la Céfotaxime chez *E. Coli*, qui sont apparus en production avicole. Ces phénotypes, n'étant pas observés avant 2005, sont retrouvés sur des souches isolées des caeca de poulet de chair en 2007²⁶. Les céphalosporines, n'étant pas autorisées chez la volaille, cela résulterait d'un mésusage du médicament, probablement lors d'un usage hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) de cette catégorie d'antibiotiques.

On retrouve aussi l'usage des antibiotiques hors AMM notamment dans le cadre de l'application du principe de la "cascade", propre au milieu vétérinaire et parfaitement réglementée en Europe, pour pallier les lacunes dans l'offre thérapeutique. L'article L5143-4 du Code de la santé publique³⁷, modifié par l'article 2 de l'ordonnance n°2011-673 du 16 juin 2011³⁸, autorise les vétérinaires à utiliser les médicaments hors AMM dans les conditions définies de l'article : si aucun médicament vétérinaire n'est disponible pour l'espèce et/ou l'indication recherchées, le vétérinaire peut³⁷ :

- **Proposition 1** : utiliser un médicament vétérinaire pour la même indication thérapeutique, mais pour une espèce différente³⁷
- **Proposition 2** : Si le médicament vétérinaire en proposition 1 n'est pas disponible, utiliser un médicament vétérinaire autorisé pour une autre espèce, mais dans une indication thérapeutique différente³⁷
- **Proposition 3** : Si les médicaments vétérinaires en propositions 1 et 2 ne sont pas disponibles, utiliser un médicament autorisé pour application humaine³⁷
- **Proposition 4** : A défaut des médicaments mentionnés en propositions 1, 2 et 3, utiliser une préparation magistrale vétérinaire³⁷.

b. Problème de gestion : facilité, observance...

Il y a un "marché" de l'antibiotique chez les particuliers, engendrant une gestion et une consommation aléatoire et néfaste car favorisant l'apparition de nouvelles résistances. De même, le manque d'observance, c'est-à-dire le non-respect de la prise rigoureuse du médicament³⁹ et/ou l'incapacité à suivre le traitement jusqu'à sa fin, peut être mis en avant comme cause de l'antibiorésistance. Le mauvais suivi thérapeutique humain et vétérinaire peut être à l'origine d'un raccourcissement ou d'un allongement de la durée du traitement, d'un mauvais dosage

des antibiotiques ou d'une prise en discontinu, ce qui aura pour conséquence, en plus de favoriser la résistance des bactéries, de baisser l'efficacité du traitement.

En médecine vétérinaire, un réel problème d'observance existe en raison des difficultés à administrer le traitement : les posologies sont parfois trop contraignantes (trois fois par jour devient compliqué pour le propriétaire de l'animal), certaines espèces sont plus difficiles à traiter que d'autres (exemple du chat), la voie d'administration peut freiner une répétabilité (exemple de la voie injectable, nécessité de l'administration par le vétérinaire, cela représente un coût sur plusieurs jours), les conditions d'élevage rendant les traitements plus difficiles à mettre en œuvre (animaux en troupeau, en pâture...). Le manque d'observance ne relève pas toujours d'un fait volontaire de l'utilisateur mais nécessite une prise en compte des réalités et des contraintes de terrain lors de la prescription des traitements ou le développement d'un nouveau médicament. La mauvaise observance peut à la fois faire échouer le traitement (diminution de l'efficacité de l'antibiotique) et mettre en danger la vie du patient, mais aussi être un réel problème de santé publique, notamment en favorisant l'apparition de résistance de certaines bactéries³⁹.

d) Conséquences et enjeux de l'antibiorésistance

Le Commissaire responsable de la Commission européenne « *Health and Food Safety Commissioner* », M. Andriukaitis énonce, suite au rapport JIACRA (*Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis*)⁴⁰ du 28 Juin 2017, que pour « maîtriser la résistance aux antibiotiques, il faudra lutter sur les trois fronts en même temps : humain, animal et environnemental »⁴¹. La solution à l'antibiorésistance se trouve donc à un carrefour. On retrouve la notion « One Health », élaborée par la FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nation*), le WHO (*World Health Organization*, OMS) et l'OIE (*Office International des Epizooties*), qui est la base des plans d'actions lancés en Europe (*EU Action Plan on antimicrobial resistance*) et dans le monde.

■ Impact environnemental/éco-système

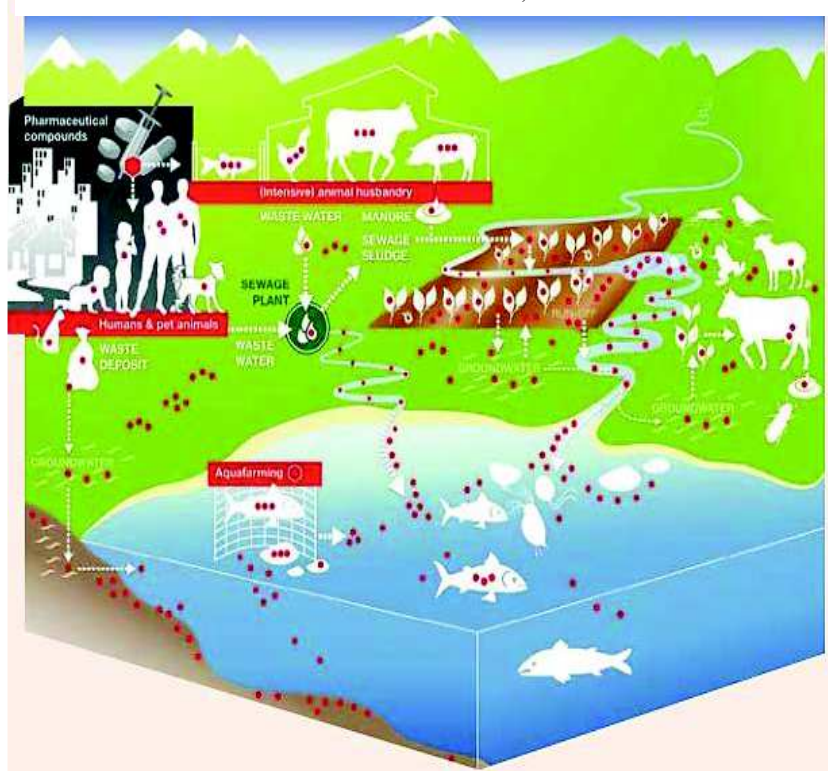
Cette pression de sélection globale sur les microbiotes humain et vétérinaire, mais aussi sur les bactéries de l'environnement²⁰ est d'autant plus grande que les résidus d'antibiotiques persistent dans la nourriture et les déchets animaux et humains, contaminant alors les sols et les eaux, provoquant la contamination des microbiomes aquatiques et environnementaux.²⁰ De même, il existe une dissémination des bactéries résistantes qui se retrouvent directement dans l'alimentation et ce à tous les stades de la chaîne alimentaire. Ainsi, l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire a un impact sur l'écosystème et les organismes le composant :

■ Impact lien homme-animal

L'antibiorésistance ne connaît pas de frontière et se transmet intra- et inter-espèces. Comme le montre le schéma ci-dessus, il y a une transmission « descendante » (vers les sols) des individus (animal ou humain) à l'environnement mais aussi une diffusion « ascendante » (vers les individus). Si une bactérie résistante se propage par voie externe, alors elle pourra se propager, jusqu'à former une souche totalement résistante à l'antibiotique. Lorsqu'un animal défèque dans la nature, il peut libérer des bactéries résistantes qui se multiplieront à leur tour et se propageront dans l'environnement. Ainsi, l'environnement, et l'Homme, est susceptible d'être en contact avec des souches bactériennes résistantes. On peut évoquer aussi une diffusion transverse (entre les individus) via la chaîne alimentaire. L'utilisation majoritaire des antibiotiques chez les animaux de rente (96% des antibiotiques vendus⁴¹ représente un risque pour la santé humaine.

Ces animaux de rente sont destinés à la consommation et pour éviter que l'homme mange de « la viande aux antibiotiques », « un temps d'attente doit être respecté pour que les denrées issues de l'animal traité soient sans danger pour le consommateur »³⁴. Pour chaque antibiotique, ce temps d'attente est défini lors des études menées par le laboratoire pharmaceutique avant l'obtention de l'AMM. Le laboratoire définit aussi la Limite Maximale de Résidus (LMR), c'est-à-dire le seuil réglementaire

Figure 8 - Dispersion et impact des résidus d'antibiotiques dans l'environnement
Source : Van Boeckel *et al*, 2014²⁰



de concentration maximale de résidus de l'antibiotique autorisée dans la ou les denrées alimentaires au moment de l'abattage pour limiter les effets de l'antibiotiques sur la santé du consommateur⁴². En effet, les résidus d'antibiotiques présents dans les denrées alimentaires d'origine animale sont susceptibles d'avoir un effet microbiologique sur la flore intestinale du consommateur. La LMR permet alors de définir la concentration maximale de résidus en antibiotiques, qui n'a plus d'effet pharmacodynamique sur la flore bactérienne et, ainsi, de limiter considérablement la dissémination et la sélection de germes résistances chez le consommateur suite à l'ingestion de l'antibiotique.

Ainsi, un nombre de données, de résultats et de rapports complets doivent être fournis dans le dossier de demande d'AMM pour justifier que la viande ne contient plus de substances antibiotiques après un laps de temps défini pour permettre la consommation de la viande sans risque pour le consommateur. Le concept « *One Health* » met en avant aussi ce lien entre la consommation d'antibiotiques et l'antibiorésistance à la fois chez l'homme et chez les animaux de rente⁴³. À titre d'exemple, le rapport JIACRA montre que la résistance aux quinolones (utilisées originellement pour lutter contre les salmonelles et campylobacter chez l'homme) est associée à une utilisation de ces antibiotiques chez les animaux⁴³. Les agences européennes membres du JIACRA (l'EFSA, (*European Food Safety Authority*), l'EMA (*the European Medicines Agency*) et l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) continuent à mener des études pour mieux comprendre la relation entre l'utilisation des antibiotiques dans tel ou tel milieu et l'apparition de résistance dans un autre.

■ Impact santé publique : consommation privée, externalité positive

Dans la même logique que précédemment concernant le lien inter-espèces, il y a un impact de santé publique via le lien intra-espèces, donc entre les humains. La consommation non rationnelle (surutilisation ou mauvaise utilisation des antibiotiques) a un effet sur l'individu mais aussi plus largement sur la société. L'émergence de gènes de résistance et la faculté des bactéries



Figure 9 - Concept One Health⁴³

à résister aux antibiotiques n'est pas cloisonnée et concerne tous les êtres vivants sur la planète. Ainsi, le mésusage d'un antibiotique est une consommation privée, mais qui aura une externalité positive, c'est-à-dire un impact sur l'ensemble de la population humaine (et animale). D'où la nécessité de prendre des mesures de lutte contre l'antibiorésistance de manière globale, via des politiques publiques pour pouvoir ainsi agir sur les 3 milieux : « *Healthy People, Healthy Animals, Healthy Environments* »⁴⁴.

e) Existence de solutions pour réduire l'utilisation des antibiotiques

■ Alternatives directes aux antibiotiques

Pour réduire la menace croissante et mondiale de l'antibiorésistance, il est donc important de réduire l'utilisation des antibiotiques et cela passe entre autres par l'utilisation de produits non-antibiotiques⁴⁵ appelés « produits alternatifs aux antibiotiques » ou « alternatives aux antibiotiques ». Il y a un besoin critique de développer des produits antimicrobiens innovants ne provoquant pas de phénomène de résistance⁴⁶.

En médecine vétérinaire, les alternatives aux antibiotiques ne sont qu'une partie du programme de management et de la stratégie sanitaire du troupeau. Comme vu précédemment, il existe trois domaines d'utilisation des antibiotiques : comme facteur de croissance, comme moyen de prévention d'une maladie et comme traitement d'une infection existante. On retrouve des alternatives aux antibiotiques dans ces trois catégories. Certaines de ces alternatives peuvent être utilisées simultanément pour promouvoir la croissance et prévenir la maladie, comme les facteurs de croissance, alors que d'autres produits peuvent être utilisés comme substituts aux trois utilisations d'antibiotiques. Les alternatives retrouvées dans plusieurs catégories présentent alors un bénéfice commercial non négligeable et donc une meilleure probabilité d'intérêt de développement, notamment depuis l'interdiction en Europe (1^{er} Janvier 2006) et aux Etats-Unis (1^{er} Janvier 2017) de l'utilisation d'antibiotiques en tant que facteurs de croissance.

Aujourd'hui, elles ne sont ni identifiées, ni commercialisées en tant que médicaments alternatifs aux antibiotiques : il n'existe donc pas d'alternatives aux antibiotiques enregistrées comme médicament vétérinaire pour le traitement ou la prévention de maladie infectieuse. Néanmoins, certaines sont commercialisées en tant que compléments alimentaires et sont avant tout utilisées en tant que facteurs de croissance et en prévention de l'infection (stimulant de l'immunité). Les vaccins sont les produits les plus prometteurs avec une utilisation large⁴⁵. Ceci se constate notamment dans l'augmentation du nombre de vaccins dans les portefeuilles des grands laboratoires vétérinaires. Ils ne sont pas spécifiques d'une espèce : vaccination chez les jeunes porcs (70% des opérations aux USA contre *Mycoplasma pneumonia*), chez les bovins (60% des opérations contre les infections causées par *Clostridium chauvoei*)... Suivent de très près les pré- et pro-biotiques qui sont, comme les vaccins, déjà largement utilisés dans la production animale.

Seuls quelques produits sont envisageables pour un usage curatif⁴³. Certaines approches montrent de réelles opportunités in vitro, cependant, aucune de ces alternatives n'est susceptible d'être disponible pour une utilisation sur les différentes espèces de bétail dans un futur proche.

Tableau 4 - Classification des antibiotiques selon leur indication d'après le rapport « *the Pew Charitable Trusts : Alternatives to antibiotics in Animal Agriculture* », July 2017⁴⁵

Alternatives aux antibiotiques en tant que facteurs de croissance	Alternatives aux antibiotiques dans la prévention de maladies (prophylaxie/métaphylaxie)	Alternatives aux antibiotiques dans la prise en charge des maladies (curatif)
Pro-biotiques	Pro-biotiques	Pro-biotiques (+++)
Pré-biotiques	Pré-biotiques	-
Peptides anti-microbiens	-	Peptides antibactériens (+++)
-	Bactériophages / Technologies des phages	Bactériophages(+++)
-	Endolysines	Endolysines
Autres : Feed-enzymes, Acides organiques (acide citrique et acide acétique), Produits phyto-chimiques (huiles essentielles et tanning), Métaux lourds (zinc, cuivre...)	Autres : Vaccins (+++), Immunostimulants (+++), Hydrolases, Inhibiteurs du biofilm, Inhibiteurs du système quorum-sensing	Autres : Modulateurs du système immunitaire (+++), Bactéries prédatrices (en développement), Cas9 (en développement), Nanoparticules / liposomes, Métaux (argent)

■ Alternatives indirectes

On retrouve aussi des alternatives indirectes, mais pas moins efficaces : les mesures de biosécurité et d'hygiène et le management de la ferme de production animale. Même si les effets potentiels n'ont pas été vraiment étudiées⁴³, elles ne sont pas à négliger et ne doivent pas être oubliées en tant que mesures préventives primordiales dans la réduction des infections bactériennes.

Le rapport du Pew Charitable Trusts indique que : « Une approche complète qui inclut à la fois des produits alternatives aux antibiotiques et une amélioration des pratiques de management de la ferme de production est susceptible d'avoir plus de chance en terme d'efficacité que de se contenter de l'utilisation unique d'une alternative ou d'une simple approche en terme de management de la santé ou de la prévention d'infections. Les progrès en biosécurité ont été largement approuvés comme efficaces dans la prévention de maladies dans les élevages, indépendamment de l'espèce, du système de production et des pathogènes en cause. Dans de nombreux cas, la biosécurité est considérée comme une condition préalable à la réussite de la gestion de l'élevage et de la bonne santé des animaux du troupeau »⁴⁵.

■ Situation actuelle et avenir de ces solutions

L'efficacité de ces alternatives dépend de nombreux facteurs individuels, mais aussi externes, qui sont à considérer avant toute utilisation:

- **En fonction de l'alternative:** mode d'action de l'alternative, interactions de l'alternatives avec d'autres, type et disponibilité d'alternatives en fonction de la pathologie
- **En fonction de l'animal :** âge de l'animal et espèce, état de santé de l'animal, le stade de la pathologie
- **En fonction de l'exploitation animale:** le type de ferme d'exploitation et de ses pratiques de management,
- **Autres facteurs:** la météo, la nourriture et sa composition

Majoritairement, l'efficacité de ces alternatives a été évaluée de manière expérimentale, ce qui ne reflète pas ou peu les conditions d'élevage et donc les conditions d'utilisation réelle. Il y a un besoin important et urgent en données chez les animaux cibles dans des conditions d'élevage habituelles. Plus de recherche sont donc nécessaires afin de comprendre les mécanismes d'actions et la variabilité de l'efficacité en fonction des espèces, d'évaluer l'efficacité des produits et leur période d'utilisation optimale, ainsi que les interactions potentielles entre ces alternatives.

Pour réduire la menace croissante et mondiale de l'antibiorésistance, il est donc important de re-cibler l'utilisation des antibiotiques, en réduisant leurs mauvaises utilisations. Comme le confirme le rapport émis le 28 Juin 2017 par le JIACRA⁴⁰, le fait de « réduire l'utilisation inutile des antibiotiques aura un impact sur l'apparition de résistance »⁴³. La restriction d'usage de certains antibiotiques dans telle ou telle pratique permettrait à la fois de réduire l'émergence de résistance, mais aussi de promouvoir l'innovation, la recherche et le développement de moyens ou produits alternatifs. Cela nous amène à considérer les alternatives comme ayant un rôle à jouer dans la prévention de la maladie, avec d'autres moyens (comme la stratégie managériale et sanitaire de la ferme) que comme produits curatifs purs⁴⁵. Les alternatives permettent donc de lutter contre l'antibiorésistance en diminuant l'utilisation des antibiotiques mais surtout en permettant un usage rationnel là où ils sont le plus efficaces.

2) Politiques publiques dans les problèmes de santé publique

a) Définition des politiques publiques (PP)

D'après le dictionnaire encyclopédique de l'administration publique, « une politique publique est un document rédigé par des acteurs gouvernementaux présentant leur vision d'un enjeu susceptible d'une action publique et, accessoirement, les aspects légaux, techniques, pratiques et opérationnels de cette action »⁴⁷.

Il faut bien faire la distinction entre les différents sens du mot « Politique » dans la langue française. Pour cela, on peut se référer à l'anglais où il existe 3 mots, avec 3 sens différents du mot « politique », correspondant aux 3 articles différents en langue française⁴⁸ :

- **LE politique**, ou *polity*, qui renvoie au sens le plus général⁴⁸ : régulations du monde social, régime politique, Etat.
- **LA politique**, ou *politics*, qui renvoie à la vie politique⁴⁸ de manière générale (tout ce qui concerne le pouvoir politique et a trait à la conquête de ce pouvoir⁴⁸)
- **LES politiques**, ou *policies*, qui renvoient alors à la politique publique⁴⁸ comme action publique, programme d'action et qui est produite par le système⁴⁸.

C'est donc le troisième sens qui est retenu pour définir une politique publique. Une politique publique n'est pas une action à elle-seule. C'est une somme d'actions qui constitue un programme : elle est initiée et prolongée par des éléments initiaux la constituant (acteurs, mobilisations sociales...; *inputs*) et se conclut par une action publique⁴⁹(*outputs*).

■ Tentatives de définition

Une politique publique est avant tout un « construit social et un construit de recherche » (Muller et Serel, 1998)⁵⁰. Elle est le produit des acteurs sociaux et de leurs interactions. C'est avant tout le reflet d'une action de l'Etat : « tout ce que le gouvernement décide de faire ou de ne pas faire » (Dye, 1978)⁵¹. A noter que cette définition donne une vision extensive de l'action publique notamment en incluant l'immobilisme, le fait de ne pas faire, qui peut représenter à lui seul une politique publique⁴⁸. La politique publique peut donc exister sous forme d'une « non-décision », par exemple, ne pas appliquer une directive⁴⁹.

Une politique publique présente plusieurs caractéristiques :

- Elle fait transparaître l'origine de la décision, avec la responsabilité du gouvernement, acteur central dans l'élaboration des politiques publiques : « une politique publique relève d'une intervention d'une autorité investie de puissance publique et de légitimité gouvernementale sur un domaine spécifique de la société ou du territoire » (Thonieg ; 2004)⁵². Dans ce cas, l'intervention, ou la non-intervention d'une puissance publique est une décision politique⁴⁷.

- Les politiques publiques sont souvent associées à des personnalités politiques : des personnes en autorité (députés, ministres, conseils de ministres...) qui émettent des documents publics. On verra plus loin que ce n'est pas toujours le cas, surtout dans une société moderne comme aujourd'hui où la société devient pleinement actrice des actions publiques.
- Les politiques publiques sont construites avec des programmes, des projets et des activités. Pour Jenkins (1978), « les politiques publiques réfèrent non seulement à un ensemble de décisions inter-reliées, prises par un acteur politique ou un groupe d'acteurs politiques mais aussi à la sélection des buts et des moyens pour les atteindre, donc à la recherche de solutions »⁵³. On retrouve ici la notion d'atteindre une finalité mais aussi l'identification des moyens et des solutions pour y parvenir. On ne parle pas ici d'une décision unique et politique, mais bien de plusieurs décisions, supposant une coordination de l'ensemble des acteurs impliqués.
- Pour finir, une politique publique serait « un processus par lequel un gouvernement réagit à une situation, une occasion »⁴⁷.

Une politique publique est décrite comme « étant faite d'activités orientées vers la solution de problèmes publics dans l'environnement, et ce, par des acteurs dont les relations sont structurées, le tout évoluant dans le temps »⁴⁷. On y retrouve la notion d'objectifs, de moyens et des ressources pour réaliser des mesures concrètes sur la société.

■ Éléments constitutifs d'une politique publique

Selon Yves Mény et Jean-Claude Thoenig : « une politique publique se présente sous la forme d'un programme d'action gouvernementale dans un secteur de la société ou un espace géographique »⁵⁴. Ces auteurs identifient 5 éléments constitutifs de toute politique publique, éléments essentiels qui fondent l'existence d'une politique publique^{48,49} :

Tableau 5 - Éléments constitutifs des politiques publiques (PP)^{48,49}

Éléments constitutifs	Définition	Exemples
Le contenu	Ensemble d'actes et de mesures concrets, d'éléments matériels qui forment la « substance » d'une politique.	Éléments matériels : texte de loi, subvention... Éléments symboliques : discours, campagnes d'information...
Un programme	Une PP s'effectue au sein d'un « cadre général d'action », composé de frontières plus ou moins objectives, définies par des logiques sociales. Ce caractère permet notamment de distinguer une politique publique d'une simple mesure isolée.	Découpage ministériel Programme interministériel

L'orientation normative	Une PP est une action publique finalisée: elle définit les buts et objectifs à atteindre. Ces objectifs peuvent être à la fois explicites mais aussi implicites, dépendant alors des valeurs et les préférences idéologiques des acteurs.	Buts et objectifs sociétaux : réduire le nombre d'accidents sur les routes, améliorer les conditions d'hospitalisations des malades....
Le facteur de coercition	Les décisions prises au sein d'une PP peuvent être de nature plus ou moins autoritaires et peuvent amener à contraindre le comportement des acteurs (publics ou privés). Cette autorité peut être explicite (justice, police) ou latente par modification de l'environnement juridique des individus.	Définition et mises en place de normes et de règlements Définition de critères d'accès aux droits engendrant la création de bénéficiaires et de victimes des réglementations.
Le ressort social	« l'ensemble des acteurs publics et privés qui concourent plus ou moins directement PP à la production et à la mise en œuvre des » ⁴⁸ , c'est-à-dire les acteurs qui participent à l'élaboration des politiques publiques. Mais aussi, le public (ou les publics) de cette politique, c'est-à-dire les individus, groupes ou organisations qui sont affectés par cette PP. Il existe donc des acteurs actifs, avec une action directe sur la PP, ils participent de manière directe à celle-ci, et passifs, ces personnes sont acteurs de manière indirecte, ils « répondent » à la PP.	Politique de santé publique

Les différents types de politiques publiques

Une politique publique est le reflet de l'Etat : par le biais de son action, nous pouvons étudier les spécifications de cet Etat. Selon Bruno Jobert et Pierre Muller (1987), une politique publique c'est « l'Etat en Action »⁵⁵.

Ainsi, ils existent différents types de politiques publiques en fonction de la volonté d'action de l'Etat. Selon Theodore J. Lowi, qui a défini la principale typologie des politiques publiques en 1972 dans son ouvrage *Four Systems of Policy, Politics, and Choice*⁵⁶, les politiques publiques dépendent des modalités de la coercition voulue et de l'objectif souhaité :

- **la coercition** peut être directe (*immediate*) ou indirecte (*remote*), c'est-à-dire une action immédiate et une contrainte qui s'exerce de manière "décalée".
- **Le type de ressortissant** : sur le comportement des acteurs (*individual conduct*), soit sur l'environnement des acteurs (*environment conduct*).

Il a donc déterminé quatre types de politiques, selon la contrainte et les destinataires qu'elle touche:

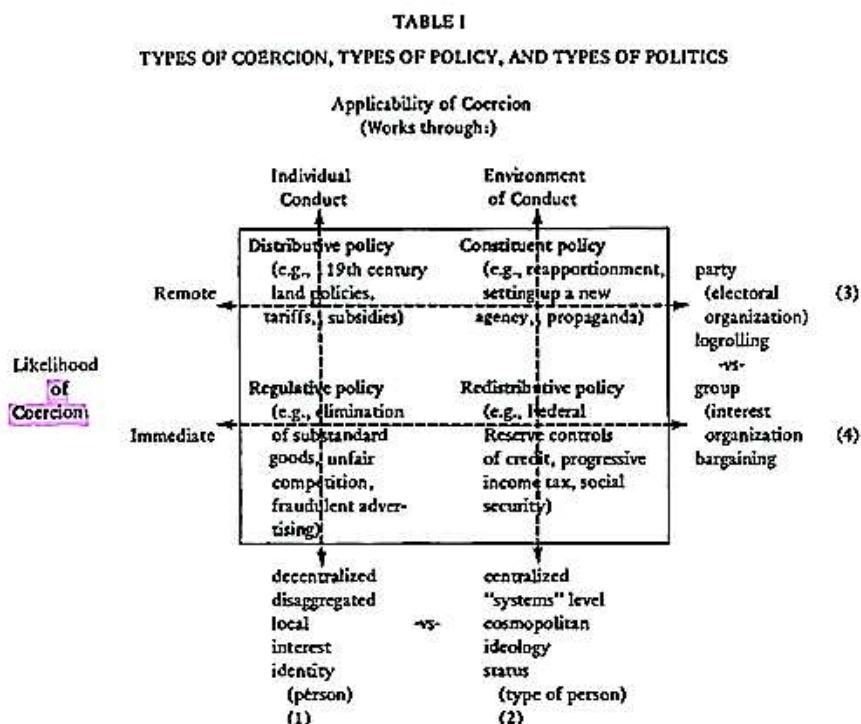


Figure 10 - les quatre types de politiques selon Lowi⁵⁶

1. **Politiques réglementaires** (*regulative policy*): Ces politiques définissent les comportements des individus en édictant des normes obligatoires pour tout individu dans une situation donnée⁴⁸. L'Etat émet donc des interdictions et des obligations. La coercition est directe et oriente l'action de ses acteurs avec une menace de sanction en cas de déviance. C'est un droit contraignant⁴⁸.

Ex: Code de la santé publique, code de la sécurité sociale...

2. **Politiques distributives** (*distributive policy*): Ces politiques correspondent à l'octroi de biens publics par les autorités publiques. Elles sont dites allocatives car elles représentent la volonté de l'Etat d'allouer des ressources (matérielles ou juridiques) sans obligation⁴⁸, face à une demande. Ce sont des politiques dites aussi clientélistes: il y a une relation de dépendance entre les policy-makers (acteurs des politiques publiques : administration, pouvoirs publics) et les usagers. Ce type de politique est indirect, et s'exerce sur le comportement individuel des acteurs. Elle repose sur l'autorisation d'une action particulière tout en la conditionnant, en lui donnant des critères. Elles ont une dimension facultative⁴⁸.

Ex: Réglementation juridique, autorisations et accords pour la réalisation/poursuite d'une activité personnelle, industrielle...

Ces deux types de politiques répondent au concept individuel (*individual conduct*) et sont des politiques décentralisées (*decentralized*), c'est-à-dire qu'elles s'adressent à une identité (une personne), à un intérêt particulier. Les deux autres types de politiques publiques, présentées ci-après, sont destinés à des groupes de personnes: ce sont des politiques dites centralisées (*centralized*), qui agissent comme une idéologie, c'est-à-dire qu'elles agissent sur le système, sur un groupe/un type de personnes qui ont le même statut. Contrairement aux deux premières qui agissent sur le comportement des acteurs, elles agissent ici sur l'environnement de ces acteurs (*environment conduct*).

3. **Politiques redistributives** (*redistributive policy*): elles organisent la redistribution des revenus dans la société pour assurer l'équité de la société. Elles concernent donc un groupe de personnes et ont une action directe sur l'environnement de ces personnes. On retrouve par exemple ici la volonté d'une action globalisée, visant la population au sens large, souvent dans une logique de solidarité⁴⁸.

*Ex: Politiques de santé (assurances sociales (maladie...))*⁴⁸

4. **Politiques constitutives** (*constituent policy*): Cette action vise à ériger des règles sur les règles ou sur le pouvoir⁴⁸. Elles vont donc viser la société de manière générale et conditionner l'environnement des destinataires en fixant des procédures à suivre. Ces contraintes sont indirectes et généralisées : les acteurs des politiques publiques doivent les respecter⁴⁸.

*Ex: réformes constitutionnelles, développement des procédures administratives*⁴⁸

Cette typologie émise par Lowi présente des limites : elle ne tient pas compte des situations sans contrainte⁴⁸, avec par exemple les politiques d'intervention directe⁴⁸ ou encore le recours des autorités publiques à la persuasion et non la coercition⁴⁸ : politiques incitatives, politiques symboliques... A noter aussi que souvent, pour un même but et une même action, plusieurs types de politiques publiques coexistent⁴⁸. Une politique d'un ministère peut être à la fois distributive (ex : distribution des fonds) et réglementaire (application des règles et de sanctions), une politique de lutte contre le tabagisme est à la fois réglementaire⁴⁸ (interdiction de fumer dans les lieux publics), redistributive⁴⁸ (taxes sur les tabacs) et incitative⁴⁸ (campagne publicitaire et sensibilisation du public).

■ Genèse et étapes d'une politique publique

Le professeur Charles O. Jones, dans son livre *An introduction to the Study of Public Policy*⁵⁷ décrit une politique publique sous une forme séquentielle d'actions, plus ou moins ordonnées, pour répondre à un problème politique⁴⁹.

Avant d'étudier le schéma séquentiel de Jones, il est important de mettre en avant la genèse d'une politique publique : définir le problème à la base de toute politique publique. Selon Pierre Muller⁴⁹, il n'est pas si aisé de définir ce qu'est un problème politique et surtout le lien

qu'il y a entre ce problème et l'objet d'une politique. « Dans une société donnée, tout problème est susceptible de devenir politique, la question étant de savoir à travers quels mécanismes »⁴⁹. L'origine d'une politique publique serait liée « à une transformation de la perception des problèmes »⁴⁹. Le problème politique est donc avant un « construit social »⁴⁹, émanant et dépendant de la société concernée, des acteurs de la politique et du système politique en place. Un problème devient un problème politique en 3 étapes (défini par Felstiner, Abel et Sarat en 1980)⁵⁸ : le *naming* (prise de conscience et désignation d'un problème (souvent problème individuel devenant une cause pour le collectif), le *blaming* (travail d'imputation de responsabilité, désignation d'un responsable) et le *claiming* (formulation d'une revendication d'une publicisation/politisation du problème).

En outre, un problème ne deviendra réellement politique que s'il est pris en compte et inscrit dans l'agenda des autorités politiques, c'est-à-dire les mesures qui seront prises pour tenter de le résoudre en construisant un programme d'actions⁴⁹. L'inscription à cet agenda traduit alors l'importance et la problématique du sujet (passage d'un problème individuel à un problème collectif) au sein de la société et du monde politique.

Une fois cette question inscrite sur l'agenda politique, Charles O. Jones⁵⁷ a identifié une grille séquentielle en 5 étapes mis en place par les autorités politiques pour tenter d'apporter une réponse à un problème politique :

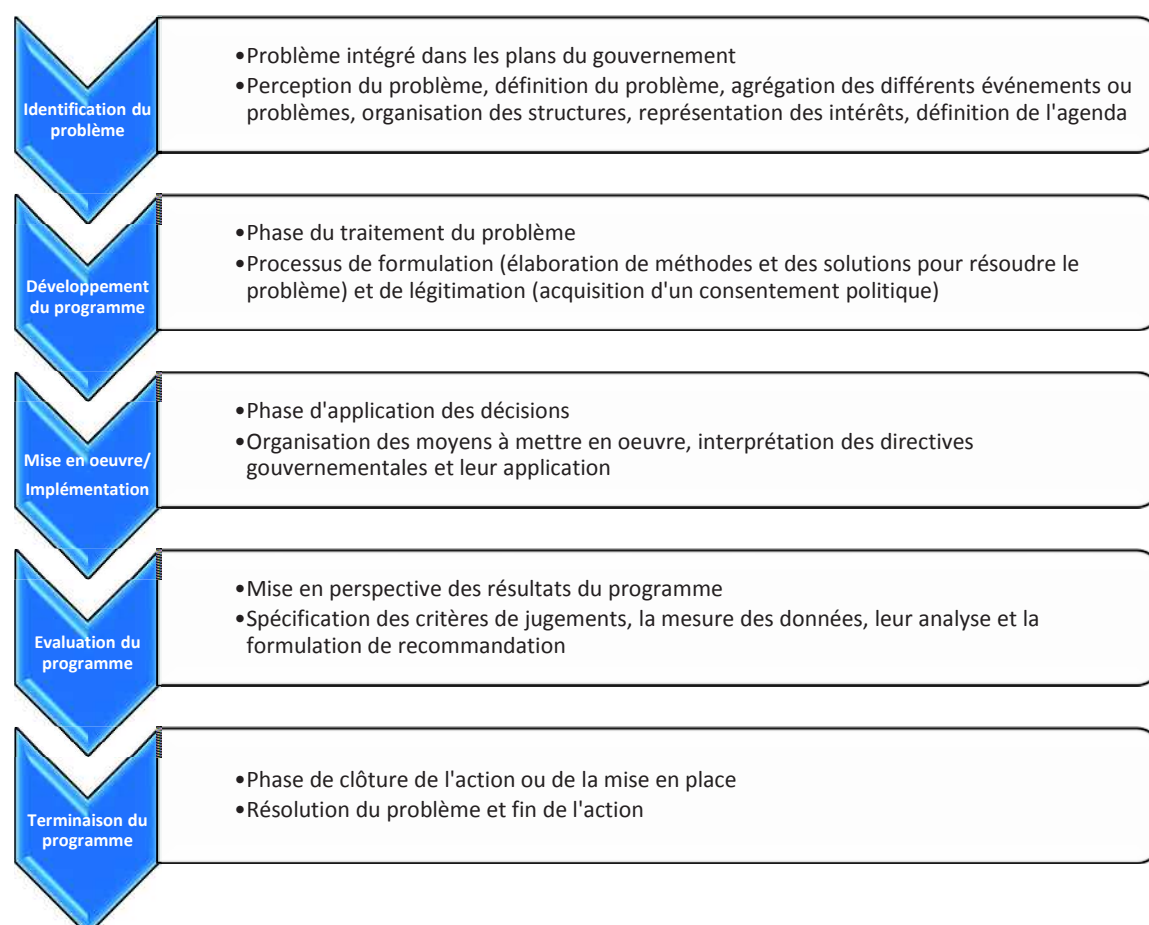


Figure 11 - Grille séquentielle émise par Charles O. Jones⁵⁷ en 1970
- Elément tiré de l'ouvrage de Pierre Muller, Les politiques publiques⁴⁹

Cette grille séquentielle émise par Charles O. Jones reprend les différents éléments constitutifs d'une politique publique vus au préalable. Néanmoins, il reconnaît lui-même que cette organisation possède des limites et qu'il ne faut pas avoir une approche trop systématique⁴⁹ et trop simpliste⁴⁹ lors de l'analyse de la politique publique.

Pour finir, Charles O. Jones met en avant que les problèmes ne sont jamais vraiment résolus⁴⁹. La fin d'une politique publique correspondrait plus à une « réorientation ou à la mise en place d'un nouveau programme avec des moyens et/ou objectifs différents »⁴⁹. Une politique publique est un cycle de vie de l'action gouvernementale, qui semble évoluer en fonction de l'environnement et des acteurs concernés.

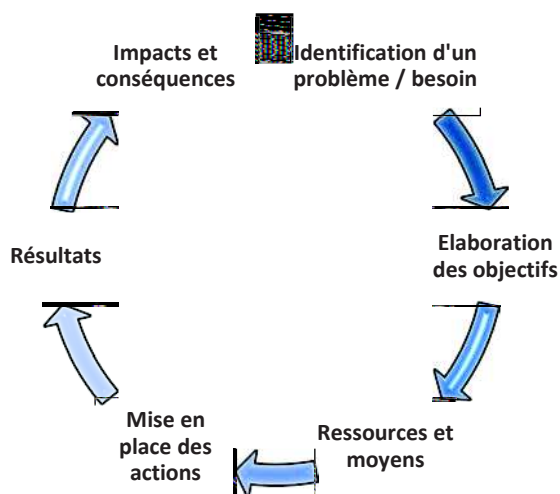


Figure 12 - Mise en place d'une politique publique: un cycle continu

Pierre Muller décrit les politiques publiques comme « le lieu où une société donnée construit son rapport au monde, c'est-à-dire à elle-même »⁴⁹ et la variable dominante est celle des idées⁶¹. Une politique publique est donc un processus dynamique avec une dimension temporelle, qui évolue dans le temps et qui est composé d'un « enchaînement de décisions et d'effets en interaction »⁴⁸. Comme le rappelle Pierre Muller dans son ouvrage : « La transformation d'un problème en objet d'intervention politique est donc toujours le produit d'un travail spécifique réalisé par des acteurs politiques (...) »⁴⁹. Il faut donc aussi déterminer les différents acteurs, leurs implications et leurs liens entre eux pour comprendre l'émergence d'une politique publique.

b) Acteurs des politiques publiques

L'environnement où sont émises les politiques publiques est un gouvernement où interagissent différents acteurs : gouvernementaux ou non, avec des intérêts multiples, voire contradictoires⁴⁷. La stratégie des acteurs, via l'élaboration d'une politique publique, est donc de modifier l'environnement pour apporter une solution à un problème donné⁴⁹. Un acteur du « *policy making* », selon Pierre Muller, est avant tout un individu actif : « son action définit leur place et rôle dans une politique publique »⁴⁹. Il va mobiliser les ressources⁴⁹ (matérielles et immatérielles) dont il dispose pour réaliser au mieux sa stratégie : réaliser les buts qu'il s'est fixés initialement⁴⁹. Ces acteurs sont donc avant tout identifiés en fonction de leurs stratégies⁴⁹ et de leur position⁴⁹ (et donc de leurs comportements⁴⁹) pour pouvoir sélectionner une solution⁴⁹,

un axe d'action via la mise en place d'une politique publique. Bien sûr, ces acteurs agissent en fonction de leurs intérêts et leurs préférences politiques sont déterminées par une logique coût/bénéfices⁴⁹ personnels et en terme de faisabilité de la politique publique. Ainsi, la stratégie d'un acteur « évolue tout au long du processus d'élaboration et mise en œuvre d'une politique publique »⁴⁹, notamment à cause (grâce ?) à un flux continu d'informations riches⁴⁹ qui viennent de différents horizons : techniques (réalisation possible ?)⁴⁹, économique (coût ?)⁴⁹, sociale (impact société ? opposition et adhésion ?)⁴⁹, politique (parti ? réélection ?)⁴⁹, éthique (impact humain ? personnel ?)⁴⁹...

De nos jours, l'administration reste l'acteur majeur des politiques publique, surtout en France, et son impact se retrouve à tous les niveaux et sous de formes multiples⁴⁹.

On retrouve quatre grands groupes d'acteurs, décrits par Laurie Boussaguet⁶², qui participent à l'élaboration d'une politique publique :

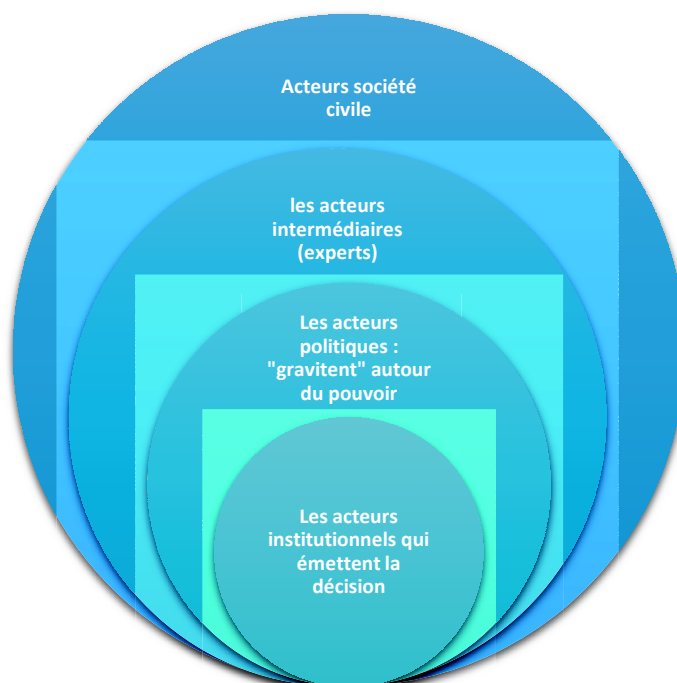


Figure 13 - Quatre grands groupes d'acteurs élaborant une politique publique⁶²

A noter que les acteurs de société civile sont de plus en plus influents, bien qu'ils soient extérieurs à l'administration et participent cependant au processus de décision (groupes d'intérêts (lobby), professionnels, citoyens, associations...). L'électorat, à travers son vote, participe indirectement à l'élaboration des politiques publiques (dimension électorale⁶⁴).

Indépendamment du groupe dans lequel il se positionne, une personne devient acteur de politique publique en fonction de son positionnement (places dans l'institution, dans le pouvoir et donc dans la décision) ; de son contexte d'action ou de décision où il évolue : politique, socio-économique, (institutionnel, international...) ; et pour finir de ses ressources individuelles qu'il a disposition (juridiques, matérielles, savoir, politiques...).

Les cercles d'acteurs sont influencés par de nombreux facteurs extérieurs au milieu politique et à l'administration, notamment la globalisation et l'ouverture au monde des politiques publiques : l'Européanisation, la transnationalisation, l'internationalisation, etc...

En Europe, nous retrouvons deux cadres de configuration :

- **Les politiques européennes**, provenant d'un niveau de gouvernance supérieur au niveau national⁶⁶.
- **L'européanisation des politiques publiques**⁶⁶, selon Palier et Surel (2007) est « l'ensemble des processus d'ajustement institutionnels, stratégiques et normatifs induits par la construction européenne »⁶⁷. C'est un processus multidimensionnel qui met en avant les interactions des deux niveaux de gouvernance (Etat et Union Européenne).

Si nous envisageons un cadre encore plus large des politiques publiques, avec une gouvernance supra-nationale et supra-européenne, nous pouvons alors remarquer les mêmes configurations que pour l'Europe mais au niveau mondial : l'existence des politiques publiques internationales en elles-mêmes et le processus d'« internationalisation » des politiques publiques⁶⁵. Une politique publique internationale, selon F. Petiteville et Andy Smith (2006) est « l'ensemble des programmes d'action revendiqués par des autorités publiques ayant pour objet de produire des effets dépassant le cadre d'un territoire stato-national »⁶⁹. On retrouve notamment des politiques publiques multilatérales émises et construites dans le cadre d'organisations/d'institutions internationales qui se situent au-delà des Etats. Ce dernier type de politique a fait son apparition récemment notamment avec la mondialisation (l'ouverture des marchés/frontières, le développement des échanges et communication, l'interdépendance des économies), et l'apparition de problèmes mondiaux, avec nécessité d'une action supranationale, dépassant les frontières politiques des Etats. Ces nouvelles dimensions viennent limiter les marges de manœuvre des Etats et viennent surtout les influencer dans leurs choix et décisions à chaque étape de l'élaboration d'une politique publique.

c) Mise en place de politique publique par ces acteurs

L'antibiorésistance est un problème de santé publique mondial, qui ne connaît pas de frontières. On retrouve alors principalement la présence de politiques publiques européennes, par le biais de l'Agence de Santé Européenne du Médicament (EMA), mais aussi des politiques publiques internationales, provenant de plan d'actions des grands organismes de santé (OMS, OIE...) qui sont ensuite à appliquer sur les différents continents. Si chaque gouvernement applique les directions émises pour lutter contre l'antibiorésistance, alors la mise en place de cette politique publique sera bénéfique : l'utilisation privée, particulière et individuelle d'une méthode aura alors une externalité positive, sur l'ensemble de la population. A noter que l'on

retrouve une surreprésentation des politiques de régulation dans les politiques publiques internationales.

Pour favoriser la recherche publique et le développement de ressources, des méthodes doivent être privilégiées en fonction des domaines où les besoins sont plus importants pour remplacer les antibiotiques⁴³. Pour construire cette hiérarchisation du besoin, il faut commencer par comprendre les conditions et les besoins en antibiotiques en fonction de la maladie de l'animal, le mécanisme d'action et le rôle de l'alternative dans la mise en place du traitement. Il y a donc nécessité de politiques publiques pour inciter et prioriser les efforts de recherches futures.

2. Positionnement du travail de recherche

de la recherche au développement d'alternatives...

1) Définition de la problématique

Depuis leur découverte au XX^e siècle, les antibiotiques sont le pilier principal du traitement des pathologies infectieuses bactériennes⁷⁰. L'utilisation massive et globalisée dans tous les milieux, que ce soit en médecine humaine ou en médecine vétérinaire des petits et grands animaux, a conduit à une réduction de l'efficacité des antibiotiques⁷⁰ par l'émergence de bactéries résistantes, voire super-résistantes (*superbugs*), compliquant les thérapies et soins et devenant ainsi une menace de santé publique. Il est donc nécessaire de mettre en place des actions pour limiter l'utilisation des antibiotiques à des usages bien définis afin de réduire l'émergence de résistance. Le fait de réduire l'usage et de cibler l'utilisation des antibiotiques pour prévenir et contrôler l'apparition de maladies va nécessiter de trouver des solutions alternatives pour assurer la santé animale et humaine mais aussi pour garantir la sécurité de l'alimentation⁴⁶. Les industries pharmaceutiques ont essayé de modifier les antibiotiques ou d'en développer de nouveaux⁴⁶. Mais cette stratégie ne semble pas payante puisque qu'un très faible nombre de nouveaux antibiotiques ont été enregistrés ces 50 dernières années. Seules trois nouvelles classes sont apparues depuis 1950 (les lipopeptides, les oxazolidinones et les streptogramins) et ont une indication très restreinte (uniquement les infections bactériennes à Gram positif)⁷⁰. Ces nouvelles classes d'antibiotiques se sont révélées peu efficaces⁷⁰ sur les bactéries Gram+ qui ont la capacité de développer et de propager une résistance très rapidement, rendant inefficaces les nouvelles molécules⁷⁰. De plus, de nombreux laboratoires ont ainsi déplacé leur recherche et portefeuille de produits sur des médicaments pour les pathologies chroniques, dont la prévalence augmente avec l'allongement de l'espérance de vie de la population, diminuant ainsi l'intérêt pour la recherche de solutions face à l'antibiorésistance. En dépit d'une forte mobilisation des institutions mondiales et des gouvernements qui mettent en place des plans et des actions pour tenter de faire face à l'antibiorésistance, une attention insuffisante et un manque de moyens notable ont été accordés aux progrès scientifiques et aux nouvelles technologies afin de produire des alternatives aux antibiotiques⁴⁶ malgré des besoins urgents.

2) Hypothèses de réponses

Nous pouvons ici émettre quelques hypothèses concernant les points bloquants dans la recherche et la mise en place de solutions, notamment en essayant de comprendre les motivations et impacts extérieurs des différents acteurs face au contexte d'antibiorésistance. Dans un premier temps, nous verrons en quoi la spécificité et la complexité des solutions existantes face à l'antibiorésistance peuvent être un frein au développement. Nous verrons ensuite que

les laboratoires ont changé de stratégie ces dernières décennies en termes de développement et de portefeuilles de produits en mettant de côté le développement d'antibactériens face à une situation économique non propice. Enfin, nous verrons que cette stratégie a un lien étroit avec le contexte réglementaire et le manque de réactivité des différentes instances dans la mise en place de politiques publiques favorisant le développement de solutions contre l'antibiorésistance.

a) Difficultés dues au contexte spécifique

■ Contexte nouveau

Nous verrons dans ce travail que les solutions proposées dans la lutte contre l'antibiorésistance sont des solutions complexes et « originales », non « usuelles » en termes de molécules et de procédés, et provenant fréquemment de matériel vivant. Les solutions « usuelles » et les molécules chimiques ou de synthèse semblent donc révolues. Ce contexte nouveau et un peu « flou » n'est pas rassurant pour les laboratoires pharmaceutiques ce qui ne favorise pas l'investissement. D'autant plus que pour mettre en place ces solutions innovantes, il y a besoin d'investissements importants en termes d'élaboration de la solution et du procédé mais aussi d'études cliniques pour en prouver l'efficacité. C'est le cas des biotechnologies par exemple, qui ont un avantage compétitif attrayant mais exigent une expertise nouvelle, notamment pour le développement de formulations et l'industrialisation des procédés de fabrication⁷¹, ce qui peut constituer un frein. C'est pour cela par exemple que des partenariats entre des entreprises biotechs et non biotechs voient le jour pour mutualiser les expertises mais aussi partager le risque en cas d'échec.

Ce domaine est peu « attractif » aussi car les contraintes rencontrées par les laboratoires sont majeures : protocoles de R&D (Recherche et Développement) difficiles à adapter aux chaînes de production à grande échelle⁷¹ (reproductibilité ?) mais aussi de résultats (résultats positifs *in vitro* voire *in vivo* mais non reproductibles sur grand nombre d'individus), manipulation et stabilité du matériel utilisé (souches du vivant...), contraintes d'utilisation (Compléments alimentaires par voie orale contrairement à des vaccins par voie intraveineuse par exemple)... A cela, se rajoute notamment les effets éventuels indésirables et imprévisibles qui résultent de l'utilisation de ces alternatives, provenant et interagissant avec le vivant (problème notamment d'immunogénicité...). On peut noter aussi que certaines de ces alternatives sont difficilement brevetables et donc peu protégées d'un point de vue de la propriété intellectuelle⁷¹, ce qui représente un frein pour le laboratoire car cela ne garantit pas son monopole une fois le produit sur le marché. De plus, le contexte réglementaire actuel ne favorise pas la mise sur le marché car il n'est pas adapté à ces nouveaux types de médicaments.

Ces contraintes de développement représentent un coût pour l'industrie pharmaceutique et ce manque de visibilité en termes de résultats et de reproductibilité à terme est un réel risque d'échec. Les entreprises ne souhaitent pas investir si elles n'ont pas de certitude, alors que d'autres domaines thérapeutiques sont bien plus prometteurs avec un retour sur investissement plus rapide et mieux garanti. Il faut donc que ça soit tout le milieu de l'innovation qui évolue, avec la réglementation, l'appréhension et la gestion de la pathologie (en particulier dans les fermes pour les animaux de rente). Pour cela, une aide de l'Etat⁷¹, exprimée sous forme de fonds publics ou de politiques publiques est nécessaire pour « conforter » les laboratoires dans leur démarche, les inciter à innover contre l'antibiorésistance et à investir dans ce domaine incertain pour eux, mais si important en terme de santé publique.

■ Réglementation non adaptée à ces nouveaux produits

Qui dit alternatives « nouvelles » et « complexes » en termes d'innovation, dit réglementation à adapter à ce nouveau besoin. En effet, la réglementation actuelle concernant la mise sur le marché des médicaments ne semble pas totalement adaptée à l'innovation. Certaines des alternatives proposées sont issues du milieu du vivant, mais la réglementation vétérinaire actuelle concerne surtout les produits pharmaceutiques de synthèse (chimiques) ou les vaccins, et est ainsi beaucoup moins développée pour les produits biologiques. Notamment dans le médicament vétérinaire, au contraire du médicament humain, les statuts de médicament immunologique et médicament non-immunologique sont bien décrits par la réglementation alors que la notion de médicaments biologique n'existe pas à ce jour. Mais une nouvelle réglementation n'est pas facile à adapter car les requis réglementaires (qualité, efficacité et toxicité) et de biosécurité ne sont pas encore bien connus, ni normés. En outre, cette adaptation est d'autant plus difficile que chaque nouveau produit a un profil différent. Cet environnement réglementaire est incertain et ne favorise pas l'innovation et la mise en place d'alternatives aux antibiotiques, ce qui est un frein pour l'investissement des laboratoires.

Ainsi, un réel travail d'aménagement de la réglementation doit être réalisé pour à la fois favoriser l'émergence de nouvelles alternatives (nous verrons que la mise en place d'une réglementation adaptée peut pousser les laboratoires à investir) mais aussi garantir leur mise sur le marché (et leur maintien), ainsi que le retour sur investissement pour le laboratoire. La réglementation doit alors rassurer et conforter les laboratoires dans leur R&D et ainsi être un élément principal motivateur pour eux. Elle doit donc évoluer pour favoriser un environnement propice pour promouvoir l'innovation.

b) Réorientation stratégique des laboratoires en milieu hostile

Face à la conjoncture actuelle et à la compétition internationale des marchés de l'industrie pharmaceutique, certaines réponses peuvent justifier l'absence d'actions de la part des laboratoires pharmaceutiques et leurs modifications de stratégie dans le domaine des antibiotiques.

■ Contexte : Environnement économique et social non propices

• Crises financières

Les laboratoires pharmaceutiques ont été confrontés à différentes crises ces deux dernières décennies, avec notamment la crise financière de 2008-2009, puis celle des dettes souveraines en 2011-2012⁷², qui ont eu un fort impact négatif sur l'industrie pharmaceutique européenne, mais aussi mondiale⁷³. Cela a créé une conjoncture économique défavorable à la croissance des laboratoires, et les a obligé à reconsidérer leurs stratégies et à réorienter leurs objectifs.

• Impact des génériques

Depuis les années 1980, la R&D de ces entreprises était essentiellement rentabilisée par des blockbusters, qui étaient de vraies « vaches à lait » et permettaient aux laboratoires d'investir dans de nombreux domaines (dont les antibiotiques). Depuis le début des années 2000, les entreprises pharmaceutiques sont confrontées à la « *patent cliff* », soit la falaise des brevets. Un grand nombre de molécules étant arrivé au terme de la protection attribuée par leur brevet⁷², les secrets de fabrication et mode d'obtention sont tombés dans le domaine public, impliquant ainsi la multiplication des génériques. La falaise des brevets n'a fait que s'accélérer et sera importante jusqu'en 2020, avec un pic constaté entre 2014 et 2016⁷². Cette falaise des brevets a provoqué la perte des blockbusters pour les entreprises⁷² et a donc fortement menacé, si ce n'est impacté, le chiffre d'affaires des entreprises⁷². Les médicaments génériques sont donc issus de molécules dont le brevet est tombé dans le domaine public et n'ont donc pas besoin de coût de R&D, leur prix de vente nettement plus bas que les princeps, provoquant ainsi un effondrement des prix.

• Politiques de réduction des dépenses de santé

Ces crises économiques ont eu pour effet que les pouvoirs publics des pays proposant une sécurité sociale, et donc qui sont les principaux payeurs des soins de santé, ont été contraints de contenir leurs dépenses de santé⁷³ pour pouvoir régulariser leurs dettes. Les politiques de réduction des dépenses de santé ont eu pour objectif de limiter les remboursements de médicaments. Cela a eu un impact négatif sur le pouvoir d'achat des consommateurs, et malgré le vieillissement de la population et le besoin en médicament, cela a aussi eu un impact négatif sur la consommation de médicaments⁷². D'autant plus que les gouvernements ont développé une politique pro-générique pour tenter de réduire leurs dépenses, donc il y a eu une réelle guerre des prix des génériqueurs, ce qui a fortement impacté le chiffre d'affaires des laboratoires pharmaceutiques et donc leur investissement en R&D, et notamment dans le domaine des antibiotiques.

- **Perte de confiance du public**

Pour finir, en plus de cet environnement morose et difficile pour le développement des entreprises pharmaceutiques, elles ont dû faire face à un contexte social sceptique vis-à-vis d'elles. Suite aux nombreux scandales sanitaires relayés par les médias (Isoméride, hormones de croissance, Médiator...)⁷⁴, il y a eu une réelle perte de confiance de la population, qui s'est tournée vers des médecines naturelles et personnalisées, ou ne voulait plus adhérer à leur traitement, provoquant ainsi une baisse des ventes de médicaments sur ordonnance⁷². Les laboratoires pharmaceutiques ont alors été remis en cause par la société et ceux-ci ont dû rendre des comptes, se justifier pour répondre aux différentes inquiétudes de la société civile en fournissant toujours plus des justifications et des données de sécurité, d'éthique et de transparence⁷⁴, chamboulant ainsi leur « lune de miel » avec les autorités de santé des différents pays.

■ ...Obligeant les laboratoires à une réorientation de leur stratégie

Depuis les années 2000, les laboratoires pharmaceutiques ont donc été confrontés à une réelle crise de l'innovation⁷¹ : perte de leurs brevets (accompagnée de l'assèchement des pipelines⁷¹) et réelle phase de rupture où leurs modèles d'organisation R&D sont devenus obsolètes, ainsi que leurs approches stratégiques et commerciales⁷⁴. Ils ont donc dû revoir leurs « business model »⁷⁴ pour maintenir leurs performances économiques (leur rentabilité et leurs taux de croissance⁷¹), par différents moyens :

- **En ayant recours à la « biotechnisation »** : les laboratoires s'inspirent du modèle économique des petites entreprises et start-up de biotechnologies innovantes pour redynamiser la recherche et l'innovation⁷⁴ ;
- C'est dans cette même logique que des **partenariats stratégiques** sont apparus, avec des recherches de complémentarité et de partage de ressources⁷¹ (savoirs, humaines, technologiques) : Oncidesign et Sanofi⁷¹, Curie-Cancer et Roche⁷¹... Ces partenariats, qui se sont intensifiés ces dernières années, se sont déroulés selon différentes formes : entre les centres et laboratoires de recherche publics et les entreprises privées, entre les start-ups et entreprises de biotechnologies⁷⁴... Cette approche permet notamment un meilleur partage des risques opérationnels et financiers entre les acteurs⁷¹ dans un milieu économique non favorable.
- On a aussi vu **l'apparition de fusions-acquisitions** entre des grands groupes : Wyeth par Pfizer⁷¹, Schering-Plough par Merck⁷¹, Roche et Genentech⁷¹...
- Mais aussi des **restructuration en interne** des entreprises avec des réorientations des différentes stratégies : stratégie organisationnelle des unités de développement (Astra-Zeneca, GlaxoSmithKline, Pfizer, Sanofi)⁷⁴, stratégie de R&D (recherche dans de nouveaux domaines), stratégie marketing (changement de portefeuille de produits, nouvelles aires thérapeutiques...), stratégie activité commerciale (Pharmerging, chan-

gement de marché vers les pays émergents⁷², nouveaux segments de marché à développer pour relancer leur productivité, notamment les nouveaux pays industrialisés qui ont des politiques de santé qui facilitent l'accès aux soins et représentent donc des marchés prometteurs⁷²)...

Dans cet environnement économique très hostile, les laboratoires pharmaceutiques ont tenté de trouver des solutions pour ne pas subir la crise et maintenir leur croissance. En plus des nouvelles stratégies de commercialisation, les laboratoires ont adopté une nouvelle approche, un nouveau repositionnement stratégique de leur R&D pour relancer leur productivité. Ils ont donc orienté les investissements (et donc la R&D) vers des « marchés de niches »⁷³ (marchés plus réduits mais plus faciles à valoriser⁷²) ou les marchés de traitements des maladies chroniques. Ils ont donc projeté leur croissance en investissant dans les maladies complexes⁷³ et chroniques, qui reflètent l'état de santé des sociétés actuelles des pays développés (et en développement). Entre les années 1980 et 2000, la R&D a été réorientée notamment vers le développement d'antiviraux pour faire face aux épidémies de SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise), Hépatite B entre autres qui étaient un réel enjeu de santé publique, notamment en Europe et aux USA. Les premières recherches pour la lutte contre le cancer apparaissaient en parallèle. De nos jours, les laboratoires ont plutôt axé leur R&D vers des pathologies chroniques pour une population toujours de plus en plus vieillissante, avec des traitements longs, coûteux et où ces pathologies sont soutenues par les pouvoirs publics (enjeux de santé publique). En plus des différents progrès en oncologie⁷³, on retrouve un grand intérêt des laboratoires dans les aires thérapeutiques complexes suivantes : les pathologies cardiovasculaires⁷³, les maladies du métabolisme (diabète⁷²), la rhumatologie et l'urologie, les maladies orphelines, avec notamment des coopération étroite avec les grands centres de recherches mondiaux⁷². Il y a un réel changement dans l'innovation, notamment avec des nouvelles approches de développement (biotechnologies...). On observe aussi une restructuration du portefeuille de produits suite à une diversification des activités de santé au sens large des laboratoires, qui « s'adapte » et répond à la demande des sociétés développées actuelles dans différents domaines : humain (homéopathie, naturopathie), animal (meilleure prise en charge des animaux...), produits OTC (Over-the-counter)/Parapharmacie où la demande est grandissante, les dispositifs médicaux... défavorisant ainsi la R&D dans des domaines « bouchés » comme les antibactériens.

Face à la capacité des bactéries à développer et propager leur résistance aux antibiotiques, les laboratoires semblent donc avoir perdu de l'intérêt à prioriser ce domaine thérapeutique, non attractif et non rentable (dans l'immédiat), pour aller vers de nouveaux marchés, de nouvelles aires thérapeutiques où la demande (et donc la rentabilité) est forte.

■ Lobbying des labos ?

C'est dans ce sens que l'on peut parler du lobbying des laboratoires pharmaceutiques. Pour rappel, le lobbying ou lobbysme, selon le dictionnaire Larousse « une action menée par un lobby (un groupe de pression, une communauté aux intérêts ou convictions semblables)⁷⁵ en vue d'obtenir quelque chose et/ou influencer les pouvoirs publics à son avantage. »⁷⁶ Le lobby pharmaceutique, encore appelé familièrement « les Big Pharmas »⁷⁷, est très présent auprès des instances de santé (et du gouvernement) pour défendre ses intérêts⁷⁸ et vont mettre en place des actions d'influence et de pressions menées à destination des décideurs politiques⁷⁸. Certes, les entreprises pharmaceutiques n'échappent pas aux crises financières et de l'innovation mais elle reste « l'un des fleurons »⁷² des industries internationales. Les décisions de santé qui sont prises par le gouvernement ou les instances internationales sont le résultat de compromis et de débats longs et houleux, qui font l'objet de pression, parfois intense par les lobbys médicaux et pharmaceutiques. Il semblerait qu'il y ait une perte de l'autonomie politique des organisations. Les intérêts et décisions des différents Etats au sein de celles-ci sont fortement influencés par les entreprises pharmaceutiques nationales, mais qui sont aussi multinationales et peuvent ainsi avoir une pression élargie et étendue mondialement. Comme sus-dit, les laboratoires pharmaceutiques ont recentré leurs axes de développement et ciblé de nouveaux marchés. Si les laboratoires ne sont plus « motivés » pour investir dans la recherche de nouveaux antibactériens, la lutte contre l'antibiorésistance sera vaine. Il y a une réelle action des pouvoirs publics et des organisations internationales à appeler et convaincre ces « Big Pharma » à investir dans ce domaine. Les pouvoirs publics et les grandes entreprises pharmaceutiques doivent donc travailler ensemble pour trouver des pratiques et intérêts concomitants pour lutter contre l'antibiorésistance. Si l'enjeu de santé publique est assumé par les autorités, elles doivent alors convaincre les laboratoires d'investir dans la recherche de nouveaux antibactériens en mettant en place des politiques publiques. L'aide des Etats et des organisations est alors indispensable pour promouvoir l'innovation. Un réel travail étroit doit être organisé entre les Etats et les différents lobbys. Ne pas oublier ici les lobbys vétérinaires, mais aussi des éleveurs, qui sont très puissants et ont besoin de solutions de terrain pour lutter contre les infections bactériennes. Avec les restrictions mises en place pour réduire l'utilisation de certaines classes d'antibiotiques responsables de résistance (céphalosporines de 3^e et 4^e génération, etc...), ces professionnels ont besoin de réponses à leurs questions et de solutions aux problèmes rencontrés dans leurs métiers. Leur place est importante dans les discussions et ces trois lobbys puissants doivent travailler ensemble pour obtenir des politiques publiques incitatives des Etats, et ainsi promouvoir la mise sur le marché d'alternatives, efficaces et sûres, sur le marché.

c) Politique publique : un frein au développement ?

■ Action publique contraignante pour le développement d'antibactériens par les laboratoires

Certains comportements des gouvernements (et leurs répercussions) semblent être un frein important au développement de nouveaux antibiotiques ou d'alternatives aux antibiotiques.

Le contexte économique morose des Etats a eu une répercussion sur les différents laboratoires (parmi tous les autres secteurs ayant subi cet impact), ne favorisant ainsi pas leur propre économie, les obligeant à reconsidérer leurs investissements. Pour réduire leurs dettes, les gouvernements disposant de sécurité sociale ont mis en place des politiques de restriction budgétaire et de réduction des dépenses de santé⁷³, c'est-à-dire que les principaux payeurs (les pouvoirs publics) ont été contraints de contenir leurs dépenses de santé notamment en limitant les remboursements de médicaments⁷³. Par exemple en France, la part du Produit Intérieur Brut (PIB) consacrée aux médicaments a alors diminué de 14,9% à 13,4% de 2003 à 2011⁷³. Les politiques mises en place par les gouvernements en faveur de la prescription des génériques ont incité fortement les médecins à prescrire des médicaments génériques⁷² aux dépens du princeps, qui seront donc remboursés à moindre coût. Cela a engendré une réelle guerre des prix⁷² : les laboratoires ont été contraints de revoir leurs marchés, avec une diminution réelle des prix et donc une concurrence entre les « génériqueurs » plus accrue. Actuellement, la part sur le marché des génériques est désormais supérieure à 50% en volume des ventes⁷². Cette politique pro-générique a créé une interdépendance des pays⁷², notamment en Europe, en termes de fixation des prix créant alors un effet cascade dans la baisse des dépenses de santé⁷². Les laboratoires ont alors recentré leurs investissements (notamment en délaissant certains milieux thérapeutiques, comme les antibiotiques) pour tenter de sortir de cette crise.

Pour renforcer la politique en faveur de la prescription des génériques⁷³, il y a eu une réelle incitation des instances auprès des médecins, visant à baisser les ventes de médicaments sur ordonnance⁷³. Parallèlement, les pouvoirs publics ont poussé à la réduction des prix des médicaments et donc des volumes⁷³. Cette incitation des pouvoirs publics à vouloir baisser les prix par de nombreux moyens s'est faite donc aux dépens des laboratoires⁷³, qui ont réorienté leurs marchés (notamment en délocalisant ou en ciblant les pays émergents (« pharmerging »⁷³) ou leurs portefeuilles thérapeutiques. L'investissement dans la production pharmaceutique a fortement baissé (en France, mais aussi dans les autres pays développés) avec 810 millions d'euros investis en 2013, soit 120 millions de moins qu'en 2010 en France⁷³.

En outre, ce contexte économique défavorable à l'investissement a conduit à un contexte politique et réglementaire lui aussi défavorable. La nouvelle réglementation et l'intervention des autorités publiques dans les processus d'AMM (Allemagne, UK, FR) ont créé une difficulté supplémentaire pour les laboratoires. Toujours dans le but d'une réduction des dépenses, les

autorités publiques ont redéfini la valeur des médicaments : les laboratoires doivent prouver non seulement l'efficacité mais aussi justifier le coût du médicament pour la collectivité. Par exemple en France, le médicament doit ajouter dans ses critères son coût pour la collectivité, via l'évaluation du SMR (Service Médical Rendu) et de l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) par le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé). Si ce coût est supérieur aux bénéfices du médicament, ou si il n'apporte pas de bénéfices thérapeutiques majeurs par rapport à ce qui existe déjà sur le marché pour la même indication et utilisation, le prix sera alors diminué ou l'AMM du médicament rejeté⁷². Cette politique de fixation et de contrôle des prix (« Value Based Medicine »⁷² a pour but d'associer efficacité thérapeutique et valeur en terme de qualité des prix. Cette nouvelle vision de la santé est « régulièrement dénoncée par les firmes pharmaceutiques et constitue un frein supplémentaire au développement des activités des industries pharmaceutiques »⁷³. C'est une vraie perte de motivation des laboratoires à investir dans le domaine des antibiotiques par exemple, où les nouvelles molécules sont difficilement aussi bénéfiques que celles actuellement sur le marché. Ainsi, l'industrie pharmaceutique va changer d'axes de développement et aller vers des thérapies en oncologie ou en pathologies cardiovasculaires, car elles répondent à un réel besoin et concernent des traitements longs, coûteux et une démarche plus soutenue par les pouvoirs publics⁷². Pour le volet vétérinaire, le développement de nouvelles classes d'antibiotiques est devenu complexe dans la mesure où certaines classes d'antibiotiques sont réservées à l'usage humain d'après les recommandations de l'OMS. Les restrictions d'usage des antibiotiques critiques, émises par le CVMP et l'EMA, rendent leur usage beaucoup moins flexible en pratique courante⁷⁹. Pour finir, la protection de la santé du consommateur de denrées alimentaires issues d'animaux traités peut se révéler être une contrainte supplémentaire, dans la démonstration de l'efficacité sans risque de créer et de diffuser à l'homme des souches résistantes. Ces contraintes rendent le marché des antibiotiques vétérinaires moins attrayants pour les laboratoires.

■ PP non existante ou non adaptée

Depuis ces dernières années, on note donc une régulation croissante des pouvoirs publics en Europe ⁷², avec un contrôle des autorités publiques qui intervient « plus que jamais » tout au long du processus de mise sur le marché du médicament⁷². Toutefois, ces régulations peuvent parfois être des contraintes pour les laboratoires⁷²: elles ralentissent fortement l'investissement et la mise sur le marché de médicaments innovants⁷². Le problème étant que l'environnement réglementaire est de moins en moins adapté aux exigences actuelles⁷¹: face à des thérapies nouvelles et plus spécifiques, cette réglementation semble obsolète et contraignante (demandes d'études complémentaires, complexification des procédures...) ⁷¹. Elle semble surtout non adaptée à l'innovation (par exemple, alternatives issues du vivant, régle-

mentation non « habitée » et conforme à ce cas-là) avec des conséquences directes sur les investissements des industries pharmaceutiques et leur potentiel commercial⁷². Les laboratoires recherchent donc un environnement réglementaire favorable pour pouvoir évoluer dans certains domaines et être sûrs de bien placer leurs investissements : il y a une réelle demande de la part de l'industrie d'un environnement de contrôle rassurant. La réglementation ne doit pas être un frein dans la commercialisation d'un produit biotechnologique ou innovant, au contraire elle doit conforter les laboratoires à se diriger vers tel ou tel domaine.

d) Politique publique et réglementation actuelles : solution pour débloquer la situation des laboratoires

Pour répondre aux demandes des laboratoires pharmaceutiques, nous constatons donc qu'il faut adapter le contexte réglementaire. La réglementation des autorités nationales et internationales est adaptée pour limiter le risque de voir émerger de nouvelles résistances avec les antibiotiques actuellement utilisés mais semble obsolète pour la commercialisation des médicaments innovants. Pour que la réglementation ne soit pas un frein à l'innovation et à la R&D des laboratoires, il faut que celle-ci évolue, et qu'elle devienne réactive. Cette adaptation rapide de la réglementation et de l'action publique doit se faire en concertation avec les laboratoires pour bien cerner leurs attentes. Elle doit évoluer avec le produit innovant pour permettre de créer un environnement rassurant pour l'industrie de santé. Les laboratoires approfondiront ainsi leurs investissements en R&D et leurs solutions pour lutter contre l'antibiorésistance si parallèlement des politiques publiques sont mises en place pour les accompagner. Pour que cette R&D ne soit pas vaine, la réglementation et les actions publiques proposées doivent suivre et apparaître à chaque étape de l'élaboration d'une molécule, d'une thérapie, d'une alternative jusqu'à l'autorisation de la mise sur le marché de celle-ci. Les politiques publiques deviennent alors un levier à l'innovation, et donc à la mise en place d'alternatives aux antibiotiques dans notre cas de figure. L'action publique des autorités de santé (gouvernement, institutions...) doit donc anticiper les nouveaux types d'enjeux et répondre aux attentes des industriels de santé. Plus que réactive, elle doit être pleinement proactive pour lutter contre les « superbugs » et faire face à ce problème de santé publique.

3) Objectifs du travail de thèse

Le but de cette thèse est, dans un premier temps, de recenser les alternatives aux antibiotiques qui ont déjà été identifiées comme des issues possibles dans les thérapies antibactériennes pour lutter contre l'antibiorésistance en médecine vétérinaire. Par alternative aux antibiotiques (ou ATA), nous entendons toute solution (biologique, immunologique et non-immunologique) qui a été considérée par des travaux de recherche dans le but de prévenir ou de guérir une pathologie infectieuse d'origine bactérienne, mais n'étant pas des antibiotiques.

Dans un deuxième temps, l'impact des politiques publiques sur la mise en place d'alternatives aux antibiotiques pour diminuer la dissémination des gènes de résistance chez les bactéries sera évalué. Par politiques publique, nous entendons tout programme d'action (plans, actions et directives) produit et décrit par des organismes ou autorités compétents impliqués dans l'analyse de données, l'épidémiologie ou la publication de recommandations d'usages en lien avec le problème d'antibiorésistance, que ce soit dans le domaine humain ou vétérinaire.

Nous avons volontairement ciblé le milieu vétérinaire et plus précisément les animaux de rente, où le besoin de trouver des solutions aux antibiotiques relève d'un enjeu à la fois économique et de santé publique :

- Il est en effet indispensable de **rationnaliser** l'usage des antibiotiques chez les animaux de rente pour conserver l'efficacité des antibiotiques actuellement commercialisés et assurer la santé publique et le bien-être animal. Cela aura un impact bénéfique direct « *One Health* » sur la santé animale, mais aussi humaine et sur l'environnement, en limitant l'antibiorésistance.
- De plus, la santé du troupeau est un **enjeu économique** important en élevage, tant sur la notion d'importance du vivant que sur la notion économique: un animal, un troupeau en bonne santé est synonyme d'une baisse des coûts, d'une meilleure rentabilité et d'une meilleure qualité des productions animales.

Par animaux de rente, nous entendons essentiellement les grands mammifères d'élevage (bovins, ovins, caprins, porcins) et la volaille chez lesquels les travaux de recherche sont le plus développés et qui fournissent à l'homme la majeure partie des denrées alimentaires d'origine animale.

Pour réaliser notre travail, un état des lieux des avancées scientifiques et des recherches en termes d'alternatives sera réalisé d'après les informations du domaine public. De même, les acteurs principaux des politiques publiques et leurs actions dans le problème de l'antibiorésistance en santé animale (mais aussi humaine dans certains cas) seront recensés et présentés.

Cela nous permettra ainsi de répondre aux questions suivantes :

- Quelle est la place et la fonction des alternatives vis-à-vis des antibiotiques ?
- Nous avons vu qu'il existait des freins au développement de ces alternatives, quels sont-ils ?
- A contrario, quelles sont les mesures d'incitation, les moyens proposés et mis en place par les politiques publiques pour favoriser la recherche et le développement, ainsi que l'utilisation, des alternatives par les industries pharmaceutiques ?

Ce raisonnement méthodologique sera mené pour pouvoir répondre à la problématique générale suivante : **Dans le contexte de lutte contre l'antibiorésistance, quelles sont les alternatives envisageables et les actions des politiques publiques pour promouvoir le développement et l'usage des alternatives à l'utilisation des antibiotiques chez les animaux de rente ?**

■ MATERIELS ET METHODES

Pour répondre à la problématique et ainsi savoir quelles sont les alternatives aux antibiotiques envisageables et quels sont les effets des politiques publiques sur leur émergence, le travail a été décomposé en deux temps : une phase concernant le recensement et la description des alternatives et une autre visant à identifier et décrire les politiques publiques. La finalité de ce travail a été d'associer d'une part l'état des lieux sur l'existence et l'usage des alternatives aux antibiotiques et d'autre part les actions des politiques publiques dans ce domaine afin de mettre en avant les liens déjà existants ou ceux envisageables dans l'avenir.

1. Etude des alternatives

A l'aide de la littérature, les alternatives thérapeutiques (préventives et curatives) et leurs caractéristiques ont été identifiées dans le but d'élaborer un état de l'art. Pour rappel, nous citons dans cette étude essentiellement les alternatives pouvant être utilisées en médecine vétérinaire, et particulièrement chez les animaux de rente (plus particulièrement bovins, porcins, ovins, caprins et volailles). Pour nous aider dans l'analyse des alternatives, nous avons ensuite défini des paramètres pour catégoriser et ordonner les alternatives selon leurs caractéristiques. Enfin, nous avons sélectionné quelques paramètres, pour nous permettre de ne garder que certaines alternatives dans le cadre de notre travail et de les mettre en lien avec les actions des politiques publiques.

1) Recherche bibliographique

Identification des alternatives et de leurs caractéristiques dans le but d'élaborer une liste à l'aide de la littérature

Dans un premier temps, nous nous sommes donc consacrés au recensement des alternatives thérapeutiques existantes. Comme évoqué dans le rapport « *Alternatives to Antibiotics in Animal Agriculture* » du Pew Charitable Trusts, publié en Juillet 2017, sur lequel nous nous sommes beaucoup appuyés pour cette étude : « cela n'est pas une simple tâche d'objectivement cataloguer et ensuite résumer les différentes options disponibles pour réduire le besoin et l'utilisation d'antibiotiques chez les animaux du milieu agricole »⁴⁵.

Pour nous aider dans cette démarche, nous avons mis en place un protocole de revue extensive de la littérature. Les recherches ont été effectuées à l'aide des moteurs de recherche de données bibliographiques scientifiques : Pubmed, Google Scholar ou encore Cochrane ; et de manière plus générale Google.

Les revues suivantes ont été sélectionnées pour leur qualité scientifique et pour la fiabilité de leurs informations : NATURE, NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE et le HUFFINGTON POST.

De manière à récolter le plus grand nombre de données récentes et facilement compréhensibles, les articles publiés avant 2000 ont été exclus de l'étude, ainsi que ceux publiés dans une langue autre que l'anglais et le français.

Pour identifier les articles pertinents pour notre étude, les mots clés suivants ont été utilisés (notamment en anglais pour élargir le champ de recherche) : alternatives aux antibiotiques, médicaments antimicrobiens, agents antibactériens vétérinaires (préventif, curatif), nouvelles approches antibactériennes, solutions à l'antibiorésistance, moyens de lutte contre l'antibiorésistance, réduire la consommation d'antibiotiques.

Les noms de certaines alternatives ont aussi été utilisés comme mots-clés : vaccins antimicrobiens, bactériophage, peptides antimicrobiens, etc... Les données étaient parfois disponibles dans le texte intégral, ou parfois uniquement dans le résumé.

La recherche bibliographique s'est également appuyée sur d'autres sources publiques telles que :

- Lorsque l'alternative était déjà commercialisée, les informations relatives au produit ont été collectées directement sur le site du fabricant.
- Les listes des références bibliographiques de certains articles ont aussi été investiguées pour trouver d'autres articles pertinents.
- De plus, nous avons eu l'opportunité de nous baser sur un rapport récent du Pew Charitable Trusts, publié en Juillet 2017, « *Alternatives to antibiotics in Animal Agriculture* » qui recense et compare les différentes alternatives disponibles à ce jour, quant à leurs résultats, leurs avantages et leurs inconvénients.
- Pour finir, nous nous sommes aussi appuyés sur des présentations ou compte-rendu réalisés lors de séminaires ou symposiums organisés par les organisations internationales EMA, OIE, WHO, etc... (par exemple, lors du deuxième symposium international sur les alternatives aux antibiotiques (ATA) qui s'est tenu à Paris du 12 au 15 décembre 2016 par l'OIE) ou encore de compte-rendu de réunion (par exemple, la réunion du réseau R2A2 (Réseau Recherche Antibiotiques in Animal) du 1er juin 2015).

De ce fait, cette recherche bibliographique comporte un biais de non-publication : seuls les résultats publics (sur des sites gratuits en « open source » ou sur des sites payants) sont accessibles (sous forme d'abstracts ou de texte intégral), ce qui exclut les résultats non publiés, soit parce qu'ils ne sont pas favorables (biais de « publication sélective »)⁸⁰ mais aussi (et fortement probable ici) lorsqu'ils sont confidentiels et que l'industriel ne souhaite pas lever cette confidentialité (biais de privatisation des résultats)⁸⁰. La bibliographie ne couvre pas la totalité des produits concernés dans telle ou telle indication⁸⁰.

2) Qualification et classement des alternatives –

Analyse de l'information bibliographique trouvée afin de qualifier chaque alternative identifiée et de définir des paramètres de caractérisation pour les ordonner dans un tableau

Pour chaque alternative identifiée, la recherche bibliographique consistait ensuite à récolter les informations permettant de renseigner des paramètres que nous avons définis pour pouvoir constituer une fiche descriptive, une « carte d'identité » de l'alternative. Ces paramètres ont été définis pour caractériser de manière exhaustive les alternatives : nature de l'alternative, date de découverte, nom de l'inventeur, origine ou provenance de l'alternative, voie d'administration, procédé de fabrication, principal avantage thérapeutique, mécanismes d'action, avantages, inconvénients, exemples de produits contenant l'alternative, utilisation et indications, situation actuelle de l'alternative (stade de développement), réglementation associée à son usage/développement/commercialisation, les politiques locales la concernant, la présence sur le marché de nos jours, un résumé des résultats d'études d'efficacité disponibles et les perspectives offertes pour l'avenir.

A l'aide des paramètres listés ci-dessus, les alternatives ont été regroupées en famille. Les familles ont été définies :

- soit par la **nature des alternatives** (composition) et caractéristiques fonctionnelles
- soit par leur **mode d'action**.

Enfin, une dernière catégorie nommée « Autres agents antibactériens » (« *other agents with antibacterial properties* ») a été créée afin de regrouper les alternatives dites « naturelles » : extraites des métaux, des extraits végétaux, des bactéries prédatrices, des enzymes, des acides organiques.

Les données obtenues sont donc présentées dans un tableau : avec en colonnes, les différentes alternatives, regroupées par famille et listés en lignes du tableau les paramètres descriptifs nommés ci-dessus.

3) Sélection des alternatives

Détermination des paramètres pour sélectionner les alternatives qui seront discutées plus précisément dans notre travail

Afin de restreindre la suite de notre travail aux alternatives dont l'usage serait envisageable dans un futur proche et sur lesquelles les politiques publiques pourraient s'appuyer de manière réaliste, nous avons choisi de nous concentrer sur une sélection de familles pour pouvoir les commenter et les comparer.

Pour cela, nous avons appliqué tout d'abord quatre paramètres qui nous semblaient importants pour savoir si l'alternative répondait à l'objectif de la thèse, qui est d'identifier les alternatives

ayant un intérêt en médecine vétérinaire et pouvant s'inscrire dans une politique publique et une réglementation :

- Paramètre montrant si l'alternative a un **intérêt** en médecine vétérinaire, si elle peut s'utiliser facilement en tenant compte des contraintes d'élevage (facilité d'administration et posologie) en fonction de son utilisation et de son application cible : l'application de l'alternative ;
- Paramètre décrivant **l'administration** : utilisation en mono-traitement ou en association
- Paramètre montrant si l'alternative a déjà fait **preuve d'efficacité et de sécurité** acceptable, qui laissent penser à une balance bénéfice/risque positive dans l'espèce cible : résultats des essais d'efficacité et de sécurité ;
- Paramètres montrant si l'alternative pourrait s'inscrire dans un **cadre réglementaire** ou fait déjà d'une réflexion au niveau des politiques locales : utilisation dans un avenir proche.

Sur ces quatre paramètres, nous avons sélectionné les alternatives en prenant compte des indicateurs :

- Des **indicateurs de qualité**, pour ne sélectionner que les alternatives pour lesquels nous avons trouvé des données scientifiques globales cohérentes entre elles et décrites avec un niveau de détails et de qualité expérimentale suffisants pour comprendre et analyser les résultats obtenus ;
- Des **indicateurs techniques**, pour ne retenir que les alternatives avec un niveau d'information complet et technique et permettre d'établir la fiche d'identité de l'alternative ;
- Des **indicateurs de pertinence**, pour ne sélectionner que les alternatives dont l'usage semble pertinent et réalisable sur le terrain (c'est-à-dire en médecine vétérinaire mais aussi dans le contexte réglementaire actuel)
- Des **indicateurs d'actualité** (en lien avec l'utilisation des alternatives dans un futur proche) pour ne retenir que les alternatives décrites récemment.

A noter que tout au long de ce travail, la consultation d'experts, scientifiques et chercheurs travaillant dans la R&D d'alternatives dans l'industrie vétérinaire, a été un atout pour cibler certaines alternatives qui, selon eux, seront les plus exploitables et pertinentes dans l'avenir proche. Cela nous a permis notamment d'avoir une vision pragmatique du développement des alternatives à un instant t (lors de la réalisation de cette thèse) et de conforter notre étude dans une démarche réaliste et proche des conditions du terrain.

2. Etude des politiques publiques

Dans un second temps, nous avons établi un état des lieux des mesures proposées par les acteurs des politiques publiques (autorités réglementaires et institutions internationales spécialisées) pour promouvoir l'innovation et favoriser le développement et la mise en place des alternatives. Après avoir été identifiées et sélectionnées, elles ont été qualifiées et classées pour être analysées.

1) Recherche bibliographique

Identification des politiques publiques et de leurs spécificités dans le but d'élaborer une liste à l'aide de la littérature

Pour identifier et sélectionner les différentes politiques publiques, nous avons cherché à établir une vue d'ensemble de ce qui existe à l'aide du protocole de revue littéraire suivant : le moteur de recherche utilisé généralement a été Google et les articles et rapports retenus étaient ceux rédigés en langue française et anglaise. Les plans d'actions des politiques étant revus et modifiés très régulièrement, les articles publiés avant 2010 ont été exclus, et nous avons choisi de ne cibler que les mesures les plus récentes quand cela était possible. Cette recherche bibliographique a été réalisée en deux étapes :

- dans un premier temps, l'objectif a été de recenser les plans d'action proposés par les instances et organisations internationales, orientés vers le milieu vétérinaire. Les mots de recherche, en anglais ou en français, ont été : plans d'action/solutions de lutte contre l'antibiorésistance, stratégies face à l'antibiorésistance, réglementations/directives alternatives aux antibiotiques.
La recherche a été aussi effectuée sur les sites officiels des organisations mondiales (WHO, OIE, TAFTAR (Transatlantic taskforce on Antimicrobial Resistance), FAO, EMA) ou sur les sites des autorités nationales (ANSES, Ministère de la Santé...). Une fois les noms des différents plans d'action trouvés, ils ont aussi été recherchés individuellement. Cela a permis d'élargir les données aux publications de la presse et aux citations, aux manuels d'actions, aux rapports et comptes-rendus rédigés pour communiquer sur les objectifs définis lors de symposiums, de conférences ou de « Working parties ». Pour finir, certaines des informations proviennent de communication LegiVeille, communiquant sur les actions et les décisions des instances (ANSES, EMA, AIEMV (Association Interprofessionnelle d'Étude du Médicament Vétérinaire), OMS...).
- Dans un deuxième temps, des politiques publiques spécifiques financières ont été recherchées avec les mots clés suivants : politiques publiques financières, incitatives, modèle de delinkage. Les données étaient généralement disponibles dans le texte intégral des articles.

Les listes des références bibliographiques de certains articles ont aussi été investiguées pour trouver d'autres articles pertinents. De plus, nous avons eu l'opportunité de baser essentiellement cette étude sur des rapports récents recensant un ensemble de politiques publiques financières : « *Regulatory Incentives for Antibiotic Drug Development : A Review of Recent Proposals* », écrit par Michael S. Sinha, Aaron S. Kesselheim et publié en Août 2016 ; et « *A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics* »⁸¹ écrit par Matthew J. Renwick, David M. Brogan et Elias Mossialos et publié en Octobre 2015.

On retrouve, comme pour le travail sur les alternatives, le biais de non-publication : biais de « publication sélective »⁸⁰ et le biais de privatisation des résultats⁸⁰.

2) Qualification et classement des politiques publiques

Analyse de l'information bibliographique trouvée afin de qualifier chaque politique publique identifiée

Pour analyser les différentes informations trouvées dans la littérature, il a fallu les organiser et délimiter le périmètre du sujet. La recherche s'est effectuée en deux temps : les plans d'action des politiques publiques (émanant des autorités compétentes et organisations internationales) et les politiques publiques spécifiques financières.

Pour les plans d'actions, les mesures ont été classées en trois niveaux, selon la répercussion des acteurs : mondial, continental et national. Au niveau mondial, nous avons ciblé principalement les organismes de santé actifs dans la lutte contre l'antibiorésistance. Au niveau continental, nous nous sommes restreints à une approche européenne car très active dans cette démarche de lutte. Au niveau national, nous nous sommes restreints à trois politiques publiques locales : la France, l'Allemagne et les Etats-Unis. Pour chacune des instances, nous avons présenté les résultats en mettant en avant leurs niveaux d'action et les impacts identifiés, les objectifs et les différentes politiques publiques proposés ainsi que les dates du plan d'action. En ce qui concerne les politiques publiques spécifiques financières, nous les avons répertoriées et classées dans un tableau selon leur mise en application: *incentives Push*, *incentives Pull* et *incentives hybrides*.

L'ensemble des résultats de la recherche bibliographique et d'analyse a été étudié pour définir les conséquences des politiques publiques et de leurs plans d'action dans le développement et la commercialisation d'une alternative de manière générale.

■ RESULTATS

1. Résultats - Alternatives

La lutte contre l'antibiorésistance aujourd'hui représente un réel enjeu pour les chercheurs. Nous avons vu que l'utilisation d'antibiotiques, que ce soit par un mauvais usage ou suite à l'évolution naturelle des populations, contribue grandement à l'émergence de gènes et mécanismes de résistance chez les bactéries. Il semble donc nécessaire de rechercher d'autres moyens pour prévenir et contrôler les infections⁴⁵ et de prévenir la « surutilisation » et la « mésutilisation » des antibiotiques⁴⁵. Les alternatives aux antibiotiques, ou encore appelées ATA, sont les solutions mises en place dans ces thérapies antibactériennes pour lutter contre l'antibiorésistance mais qui ne sont pas des antibiotiques. Une alternative est donc un moyen de limiter l'utilisation des antibiotiques et donc de préserver leur potentiel et potentialiser leur effet thérapeutique. Le but principal d'une ATA est de protéger contre les pathogènes opportunistes⁸², qui peuvent causer des infections mais aussi diminuer la croissance et la productivité des animaux, réduire la production de denrées animales⁸²...

Un grand nombre d'alternatives, thérapeutiques ou non, existe dans la littérature, mais nous verrons que certaines sont prédominantes selon la sélection des paramètres pertinents et pourront être une solution à court terme pour réduire l'utilisation des antibiotiques.

1) Identification des alternatives et de leurs caractéristiques à l'aide de la littérature

La recherche bibliographique a permis d'obtenir un total d'environ 130 références exploitables pour notre travail, c'est-à-dire publiée après 2000 en langue française ou anglaise. Cette recherche nous a permis d'obtenir 29 alternatives, avec leurs caractéristiques descriptives.

2) Qualification et classement des alternatives selon des paramètres de caractérisation (Tableau en Annexe 2)

Les paramètres suivants ont donc été définis pour pouvoir établir la fiche d'identité de chaque alternative :

- **Nature de l'alternative** : ce paramètre reprend une brève définition de l'alternative dans son ensemble et de ses caractéristiques principales. On retrouve aussi une description des différents types existants ou du mécanisme d'action général.
- **Date de découverte** : celle-ci n'a pas toujours été trouvée dans la littérature. D'après les informations disponibles, on aurait commencé à travailler sur certaines des alternatives identifiées dans notre tableau au quatrième siècle avant JC (métaux lourds). Puis des travaux de recherche sont décrits en 1817 (bactério-

phages) et en 1920 (peptides antimicrobiens). Plus récemment (2006), ce sont les extraits de plantes qui ont fait l'objet de travaux de recherche pour un usage comme alternatives. On comprend que pour les travaux du passé (ceux concernant les métaux lourds, les bactériophages, les peptides antimicrobiens) le but des chercheurs était bien de trouver des antibiotiques en tant que tel et non pas une alternative, contrairement aux travaux plus récents.

- **Nom de l'inventeur** : lorsque celui-ci est disponible et notifié dans l'article (cas le moins fréquent lors de cette recherche littéraire). On retrouve principalement les laboratoires ayant travaillé sur une alternative (R&D) ou l'ayant commercialisé (c'est le cas des immunostimulants avec BAYER HEALTH CARE et ELI LILLY)
- **Origine et provenance de l'alternative** : la plupart des alternatives sont répandues mondialement car elles sont retrouvées dans la nature. Elles sont souvent d'origine biologique :
 - certaines alternatives sont issues du monde microbien (bactéries, phages),
 - certaines sont originaires de l'organisme hôte pour lequel est destinée l'alternative (peptides du système immunitaire),
 - d'autres sont extraites du monde minéral ou végétal (métaux lourds, extraits de plantes...).
- **Voie d'administration** : les alternatives peuvent être administrées selon deux sortes de méthodes :
 - invasives, avec principalement la voie intraveineuse (IV), c'est le cas des immunoglobulines et des bactériophages et des vaccins par exemple. Néanmoins, on retrouve, pour les alternatives récemment commercialisés en tant que telles, les injections sous-cutanées et en intramusculaire.
 - non invasives, la voie orale (en tant que compléments alimentaires dans la majorité des cas à ajouter dans la nourriture) est souvent privilégiée pour les alternatives utilisées en tant que facteurs de croissance comme les probiotiques, prébiotiques et symbiotiques ainsi que les autres agents antibactériens (extraits de la nature et déjà utilisés, telles que extraits d'algues, de plantes, acides organiques...).
- **Procédé de fabrication** : comme évoqué précédemment, la plupart des alternatives sont fabriquées à partir d'origine biologique (levures, champignons, bactéries, bactériophages, micro-organismes) exceptés les peptides dérivés des défenses immunitaires, les vaccins, les polymères antibactériens, les antibactériens géniques qui sont synthétisés.

- **Principal avantage thérapeutique** : ce paramètre représente l'intérêt de l'alternative, son point « bonus » pour inciter à son développement. Par exemple pour les peptides antimicrobiens qui ont une double action très intéressante : directe (action antimicrobienne) et indirecte (immunomodulateur), ils représentent un avantage considérable. Pour les polymères antibactériens (nanoparticules), le point positif envisagé pour cette alternative est qu'elle n'induit pas de résistance chez les bactéries.
- **Mécanismes d'action** : il existe des actions :
 - directes contre l'agent pathogène (effet antibactérien, en dégradant la paroi peptidoglycane de la cellule bactérienne comme les bactériophages et endo-lysines)
 - ou indirectes (en agissant sur le système bactérien de l'hôte, comme les probiotiques, prébiotiques et microbiomes, sur le système immunitaire **comme** les immunostimulants et peptides antimicrobiens ; ou en altérant l'environnement des agents pathogènes inhibiteurs du biofilm par exemple).
- **Avantages** : les principaux avantages identifiés pour les alternatives sont :
 - en termes d'efficacité : action sur la flore digestive qui permet à la fois de lutter contre les infections digestives mais aussi de favoriser la croissance (probiotiques), action sur les bactéries résistantes (bactériophages), spectre d'activité large (peptides antimicrobiens, immunomodulateurs) ou au contraire très spécifique (antibactériens génériques), induction d'une réponse immunitaire durable (vaccins)
 - en termes de sécurité : peu d'effets secondaires (bactériophages, peptides antimicrobiens, immunoglobulines, extraits de plantes), apparition de résistance nulle ou limitée (bactériophages, inhibiteurs des facteurs de virulence, polymères antibactériens),
 - en termes de qualité : faciles à produire (extraits de plantes, immunoglobulines, certains vaccins, peptides antimicrobiens), facile à administrer (enzymes alimentaires), faible coût de production (immunoglobulines, certains vaccins), stables (lysats de phages et peptides antimicrobiens)
- **Inconvénients** :
 - En termes d'efficacité : efficacité questionnable (probiotiques, inhibiteurs des facteurs de virulence, immunomodulateurs), nécessité d'effectuer un diagnostic étiologique avant traitement (phages), efficacité variable et possibilité de résistance (phages), spectre d'activité étroit (vaccins)

- En termes de sécurité : effets secondaires décrits (probiotiques, vaccins, métaux lourds, enzymes alimentaires, acides organiques), risques liés à l'éthique (antibactériens géniques),
 - En termes de qualité : coût de production (phages, peptides antimicrobiens, enzymes alimentaires, immunomodulateurs, probiotiques), manque de stabilité (phages, peptides antimicrobiens, enzymes alimentaires, immunomodulateurs, probiotiques), difficultés techniques à produire (phages, extraits de plantes, peptides antimicrobiens).
- **Exemples de produits contenant l'alternative :** un exemple de produit déjà commercialisé est donné à chaque fois que disponible. Dans le cas contraire, c'est un exemple de molécule appartenant à la famille qui est cité. Un exemple n'a pas pu être trouvé pour toutes les alternatives. Seuls deux produits sont actuellement commercialisés comme produits pharmaceutiques vétérinaires avec une indication dans le traitement d'une infection bactérienne (avec un statut d'alternatives aux antibiotiques) : IMRESTOR (ELANCO Animal Health, ELI LILLY and COMPANY Ltd) et ZELNATE (BAYER HEALTH CARE), tous deux immunomodulateurs.
 - **Utilisation et indications :** globalement, trois utilisations principales ont été identifiées : comme facteur de croissance, comme agent préventif de certaines infections, comme agent curatif de certaines infections. Si certains sont les trois à la fois (peptides antimicrobiens, extraits de plantes) d'autres ont une utilité plus ciblée sur la croissance et la prévention (probiotiques, acides organiques), sur la prévention et le traitement (phages, immunomodulateurs), sur le traitement uniquement (inhibiteurs des facteurs de virulence, antibactériens géniques, bactéries prédatrices) ou sur la prévention uniquement (vaccins).
 - **Situation actuelle de l'alternative (stade de développement) :** nous avons constaté que certaines sont toujours au stade précoce de recherche et d'études *in vitro* telles que les symbiotiques, la famille des endolysines, les inhibiteurs de la virulence bactérienne, les immunoglobulines et certains produits immunitaires, les bactéries prédatrices, les extraits d'algues, les antibactériens géniques et nanomédecines. Certaines sont encore au stade de recherche mais des études cliniques sont déjà lancées, c'est le cas de la famille des peptides antimicrobiens naturels par exemple (certains sont en phase III d'études cliniques), la famille des phages (toujours en recherche mais certaines applications existent), les acides organiques et métaux lourds et la famille des vaccins bactériens (certains sont utilisés en clinique). Ces familles ont besoin d'obtenir plus de résultats et de données cliniques pour conclure sur leur efficacité, sécurité, applicabilité. D'autres sont déjà com-

mercialisées et utilisées de manière répandue chez les animaux de rente telle que les vaccins, les probiotiques, les prébiotiques, les extraits de plantes, les enzymes alimentaires. Excepté les vaccins, ces alternatives déjà commercialisées ont le statut de complément alimentaire. Néanmoins, plus récemment, deux produits immunostimulants ont atteint le marché et ont donc été approuvés en tant qu'alternatives aux antibiotiques : IMRESTOR et ZELNATE.

- **Réglementation associée à l'usage de l'alternative, à son développement et sa commercialisation** : La réglementation associée au développement, à l'usage ou à la commercialisation des alternatives a été difficilement notifiée dans la littérature. Nous constatons donc ici qu'une réglementation ne semble pas exister pour supporter le développement des alternatives et qu'aucun prérequis réglementaire n'est adapté à ce type d'innovation.
- **Les politiques locales** : en lien avec le paramètre ci-dessus, les politiques publiques locales pour soutenir le développement et la commercialisation des alternatives ne semblent pas avoir d'action concrète dans ce sens. Pour les vaccins antibactériens, il est même indiqué que les agences doivent supporter les initiatives pour standardiser les requis réglementaires et promouvoir la vaccination auprès des acteurs du terrain.
- **La présence sur le marché de nos jours** : en lien avec le paramètre de situation actuelle, ce paramètre permet de voir les applications des différents produits antibactériens une fois commercialisés sur le marché. C'est le cas des probiotiques et prébiotiques par exemples, qui sont commercialisés depuis les années 1980-1990 et qui sont largement répandus chez les animaux de rente (volailles, cochons et porcelets, bœufs et vaches). Des exemples d'utilisation ont été trouvés dans la littérature pour les vaccins vivants atténués, vaccins sporiques, les enzymes alimentaires et récemment, les immunostimulants commercialisés pour leur utilisation chez les vaches (IMRESTOR et ZELNATE).
- **Résumé d'études d'efficacité et/ou de sécurité disponibles (in vitro, in vivo ou cliniques)** : les résultats d'étude d'efficacité et de sécurité n'étaient pas toujours disponibles dans la littérature.
 - Globalement, les alternatives faisant l'objet de publications concernant des travaux *in vivo* sont les probiotiques, les phages, les peptides antimicrobiens, les vaccins, les immunomodulateurs, les enzymes alimentaires, les extraits de plantes et les métaux lourds. La plupart des études cliniques publiées ont été menées sur les grands animaux d'élevage et principalement bovins/porcs, ou sur des volailles.

- Certaines alternatives n'en sont encore qu'au stade de recherche *in vitro* : les polysaccharides sulfatés issus de l'algue verte, les bactéries prédatrices, les polymères antibactériens, les bactériens anti-géniques, les inhibiteurs des facteurs de virulence. Des études complémentaires sont nécessaires *in vivo* pour étudier leur applicabilité. Cela permet de savoir le stade de développement de l'alternative et sa probabilité à être commercialiser dans un avenir proche.
- **Les perspectives d'avenir de cette alternative** : ce paramètre est un résumé de tous ceux préalablement décrits et permet de projeter l'alternative dans un avenir proche en fonction de son utilisation. Il va nous permettre aussi de regrouper les avantages mis avant lors de cette recherche bibliographique et de faire ressortir les alternatives qui peuvent potentiellement être une solution à court terme pour lutter contre l'antibiorésistance. D'après ce travail de recherche dans la littérature, les alternatives suivantes semblent émerger : la famille des probiotiques et microbiomes, certaines catégories de la famille des « autres agents antibactériens ».

Après recherche bibliographique et discussion avec les différents experts, nous avons pu établir le tableau « Classification des alternatives » à retrouver en Annexe 2. Ce tableau reprend les différentes alternatives identifiées en fonction des paramètres de caractérisation.

La liste des 29 alternatives, identifiées dans la littérature et retrouvées dans ce tableau, a été classée en 9 grandes familles selon leur nature :

- La famille des probiotiques et microbiomes, comprenant les probiotiques, les prébiotiques et les symbiotiques ;
- La famille des phages et dérivés, qui regroupe les bactériophages et leurs lysines, les endolysines, les lysozymes et autolysines et les hydrolases du peptidoglycan (VAPGH) ;
- Les peptides antimicrobiens comprennent les peptides antimicrobiens naturels AMP (peptides synthétiques ribosomaux ou non) et les peptides immunomodulateurs ;
- Les inhibiteurs de la pathogénicité, avec les inhibiteurs de la virulence bactérienne et les inhibiteurs du biofilm bactérien ;
- La famille des vaccins antibactériens : vaccins vivants atténués, vaccins inactivés, mais aussi les vaccins composés de micro-fragment d'ADN ou de spores ;
- Les alternatives agissant sur le système immunitaire (produits immunologiques) : immunoglobulines, immunostimulants, inhibiteurs des facteurs de réponse inflammatoire ;

- Les antibactériens géniques, avec CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats);
- Les polymères antibactériens (nano-médicaments) ;
- Et enfin, la famille des autres produits antibactériens : les bactéries prédatrices, les métaux lourds, les extraits végétaux et d'algues, et les compléments alimentaires à base d'enzymes ou d'acides organiques.

Les familles ont été définies soit par leur composition (probiotiques et microbiomes, phages et dérivés, peptides antimicrobiens, antibactériens polymères, antibactériens géniques) soit par leur mode d'action antibactérien (alternatives agissant sur le système immunitaire, inhibiteurs de la pathogénicité). La dernière catégorie, « autres produits antibactériens », regroupe des alternatives qui ne constituent pas une réelle innovation mais plutôt une réorientation ou une utilisation de produits « naturels » déjà existants. Au sein de chaque famille, des sous-catégories ont permis d'affiner la nature des alternatives.

Les paramètres de caractérisation, cités dans la partie *Matériel et Méthodes* permettent ainsi d'établir une fiche descriptive détaillée pour chaque alternative. Avec ce tableau, nous pouvons voir que pour une même action antibactérienne recherchée, chaque alternative a des caractéristiques différentes et des modes d'actions différents. Les bénéfices apportées par les alternatives varient notamment en fonction de l'espèce bactérienne visée et de l'indication recherchée⁴⁵.

3) Sélection et analyse des alternatives

Nous nous sommes attachés dans un deuxième temps à ne garder que quelques paramètres de caractérisation pour pouvoir réduire l'analyse uniquement à certaines alternatives. Les alternatives gardées sont donc étudiées en fonction de leur intérêt thérapeutique en médecine vétérinaire, plus particulièrement utilisable chez les animaux de rente (grandes populations) et de la possibilité de développer un médicament qui présenterait une balance bénéfices/risques positive dans un futur proche.

a) Identification des paramètres retenus

Suite aux résultats présentés dans le tableau présenté en Annexe 2, nous avons retenus les quatre paramètres suivants pour pouvoir sélectionner les alternatives et les analyser ci-après :

- **L'application de l'alternative** : par cette caractéristique, nous avons mis en avant le contexte d'utilisation de l'alternative. Ce paramètre est décisif en fonction de l'effet recherché sur l'animal ou le troupeau et sur la période d'administration de l'alternative. Nous avons donc constaté qu'il y a trois types majeurs d'application des alternatives : en tant que promoteurs de croissance (famille des probiotiques et microbiomes, et certains agents antibactériens notamment), en prévention des maladies (les vaccins antibactériens principalement,

mais aussi les peptides antimicrobiens et immunostimulants pour leur action immunomodulatrice) et dans le traitement des maladies (avec une action directe sur l'agent pathogène : inhibiteurs de la pathogénicité et la famille des phages).

- **Le mode d'utilisation**, en remplacement (« solo-traitement » ou « mono-traitement ») ou en complément de l'antibiotique : en lien avec l'application souhaitée déterminée ci-dessus, nous avons déterminé par ce critère si l'alternative est un remplacement à l'antibiotique dans l'utilisation souhaitée (par exemple les bactériophages et les inhibiteurs de la pathogénicité dans le traitement curatif) ou si elle vient agir comme potentialisateur de l'antibiotique (adjuvant, immunostimulant...). Pour chaque alternative, plusieurs usages possibles sont déjà décrits sur le marché. Le classement se fait donc sur l'usage principal (celui pour lequel le produit est utilisé actuellement sur le marché) et non pas sur les usages secondaires (les autres propriétés non revendiquées officiellement).
- **Les résultats des études d'efficacité** pour évaluer la plausibilité de chaque alternative : En gardant ce paramètre, nous avons sélectionné les alternatives ayant montré des résultats convaincants chez les animaux de rente (les probiotiques et microbiomes, les peptides antimicrobiens, les vaccins, les immunomodulateurs et autres agents antibactériens). A noter que certaines alternatives de la famille des bactériophages et endolysines (exceptés les bactériophages eux-mêmes qui ont montré leur efficacité en thérapie humaine) et les inhibiteurs de la virulence, les résultats n'ont été reporté que pour des études expérimentales *in vivo*, mais d'après la littérature, ces alternatives auraient un fort potentiel dans leur indication curative.
- **Pour finir, l'utilisation de l'alternative dans un avenir proche** : Avec ce paramètre, nous avons voulu évalué l'utilisation plausible de chaque alternative dans un futur proche en évaluant si son usage est pertinent et réalisable sur le terrain (en médecine vétérinaire et dans le contexte réglementaire actuel) ou si son intérêt a été fortement mis en avant dans la littérature. Nous relevons ici le manque de cadre réglementaire adapté aux alternatives pouvant bloquer le développement de celle-ci. Les alternatives ne sont pas commercialisées en tant que telles, mais en contournant cette réglementation en tant que compléments alimentaires.

b) Sélection des alternatives

A ces paramètres descriptifs retenus, nous avons appliqués les indicateurs de qualité, techniques, de pertinence et d'actualité préalablement décrits dans la partie *II. Matériel et Méthodes* et nous avons pu exclure les six alternatives suivantes de la suite de l'analyse pour les raisons suivantes :

Alternatives	Motifs d'exclusion de l'analyse	Raison
Inhibiteurs du facteur ARF6-GTP <i>ARF6-GTP factor inhibitor</i>	. Indicateur de pertinence (Résultats d'études) . Indicateur technique (Résultats d'études) . Indicateur d'actualité (Utilisation dans un futur proche')	. Données publiées ne permettaient pas d'avoir un niveau de détail suffisant pour comprendre son usage. . Quantité d'information publiée et le niveau de détails étaient trop faibles pour faire une analyse de son efficacité réelle. . Pas de probabilité d'utilisation dans un avenir proche en milieu vétérinaire
Membrane de co-quille d'oeuf <i>Egg-shell membrane</i>	. Indicateur technique . Indicateur de pertinence (Résultats d'étude) . Indicateur d'actualité (Utilisation dans un futur proche)	. Peu documentée . Pas de réelle efficacité, ni avantage par rapport aux autres immunomodulateurs - Toujours en recherche, pas de résultats d'efficacité . Pas de probabilité d'utilisation dans un avenir proche en milieu vétérinaire
Les antibactériens géniques <i>Gene-editing enzymes CRISPR</i>	. Indicateur de qualité (résultats d'étude) . Indicateur de pertinence . Indicateur d'actualité (Utilisation dans un futur proche)	. Pas de résultats concrets, ni détaillés . Inconvénients semblent insurmontables (problème éthique) - Utilisation en milieu animal incertaine - Au stade très précoce de recherche . Pas de probabilité d'utilisation dans un futur proche
Nanoparticules pour application antibactérienne <i>Non-resistance-Inducing Antibacterial Polymers and Nanomedicines</i>	. Indicateur de qualité (résultats d'étude) . Indicateur de pertinence . Indicateur d'actualité (Utilisation dans un futur proche)	. Pas de résultats concrets, ni détaillés - Au stade très précoce de recherche . Utilisation en milieu animal incertaine . Pas de probabilité d'utilisation dans un futur proche
Bactérie prédatrice <i>Predatory predactoria</i>	. Indicateur de qualité (résultats d'étude) . Indicateur de pertinence . Indicateur technique . Indicateur d'actualité (Utilisation dans un futur proche)	.Manque de résultats - Au stade très précoce de recherche . Pas assez d'information concernant l'application, ni l'usage en vétérinaire . Manque d'information . Pas de probabilité d'utilisation dans un futur proche
Extraits d'algues <i>Green Algae sulfated polysaccharides</i>	. Indicateur technique . Indicateur de pertinence . Indicateur de qualité (résultats d'étude) . Indicateur d'actualité (Utilisation dans un futur proche)	. Manque d'information dans la littérature . Au stade très précoce de recherche, incertitude quant à l'usage chez les animaux de rente . Pas de résultats in vivo . Pas de probabilité d'utilisation dans un futur proche

Tableau 6 - Justification d'exclusion d'alternatives à l'analyse

Les alternatives, retenues sur la base des quatre paramètres répondant aux indicateurs, sont donc :

- la famille des probiotiques et microbiomes : avec les probiotiques, les prébiotiques et les symbiotiques ;
- Les autres agents antibactériens : avec les métaux lourds, les extraits de plantes, les enzymes alimentaires et les acides organiques ;
- La famille des peptides antimicrobiens : avec les peptides synthétases non ribosomiques, les peptides synthétases ribosomiques, les peptides dérivés de défense de l'hôte aux propriétés immunomodulatrices ;
- La totalité de la famille des vaccins antibactériens : avec les vaccins vivants atténués, les vaccins inactivés, les vaccins à ADN et les vaccins sporiques ;
- La famille des immunomodulateurs : immunostimulants et immunoglobulines ;
- Les inhibiteurs de la pathogénicité bactérienne : avec les inhibiteurs du biofilm, les inhibiteurs de l'adhésion bactérienne et les inhibiteurs du Quorum sensing ;
- Et dans la famille des phages : les Virion-associated peptidoglycan hydrolases (VAPGH), les lysozymes et autolysines, les endolysines ainsi que les bactériophages et leurs lysines.

Ces alternatives ont ensuite été classées en trois classes d'alternatives, à l'aide des informations obtenues pour le paramètre de sélection 'Application de l'alternative' : les alternatives agissant principalement comme facteurs de croissance, les alternatives ayant une activité principale dans la prévention des infections bactériennes et enfin, les alternatives ayant principalement dans le traitement des infections bactériennes. Elles sont présentées plus en détail ci-après.

c) Analyse des alternatives

- Alternatives utilisées en tant que facteurs de croissance – *Alternatives to antibiotics for Growth promotion*)

Tableau 7 - Résultats : Alternatives comme facteurs de croissance

	Probiotics et microbiomes			Peptides antimicrobiens Antimicrobial Peptides		Autres agents antibactériens Other antibacterial agents				
	PRO, PRE and synbiotics			Peptides antimicrobiens naturels Natural Antimicrobial peptides (AMP) → classification depending on the peptide synthesis mechanism		Metals	Origine végétale		Feed enzymes / Nutrients	
	Probiotiques Probiotics	Prebiotiques Prebiotics	Symbiotiques Synbiotics	Non ribosomally synthesized AMPS	Ribosomally synthesized AMPS	Métaux lourds Heavy Metals	Extraits de plantes Plant extracts	Extraits d'algues Green Algae sulfated polysaccharides	Enzymes alimentaires Feed enzymes	Acides organiques Organic acids
Utilisation et application cible de l'alternative Targeted application?	Growth promotion/Feed additives Disease prevention			Disease treatment Disease prevention/Growth promotion		Growth promotion Disease treatment	Growth promotion / Production performance improvement Disease prevention Disease treatment	Disease prevention Growth promotion	Growth promotion / Animal performance Disease prevention	Growth promotion Disease prevention
Utilisation : seule ou en complément des antibiotiques? Utilisation : alone or in combination with ATB?	Alone in growth promotion/disease prevention use Can be used in complementary use in treatment with antibiotics Disease treatment : potential efficacy	Alone in growth promotion/disease prevention use As growth promoter and disease prevention : strong scientific evidence in ovines only	Alone in growth promotion/ disease prevention use	Can be used alone or in combination with other medecines / feed additives Many possible actions/therapies Multi-functions and properties : Direct antimicrobial action "Indirect" action : immunomodulators		Alone or in complements to ATB or ATA	In complement : feeding strategy Many positive functions ++ Complementary to ATB in treatment Alone in growth promotion/prevention treatment Antibacterial, Antimicrobial, anti- inflammatory Stimulate immune system activity Improve feed efficiency	In complement to ATB Adjuvant in vaccination strategy Many health benefits : Stimulation of immune system++ Animal health improvement	As feed additives Supplements/Nutritional complements Influence the absorption of nutrients No antibacterial effect	Addition to the diet May reduce pathogen survival in the gut Improve immune function Improvement in weight
Résultats d'études (efficacité, cliniques...) Perspectives offertes dans l'avenir Results of tests and trials Can be used in a close future?	Already widely used in livestock industry + Efficient in growth promotion + disease prevention	Already widely used in food animal production + Efficient in growth promotion + disease prevention	Still in studies stade	Many possible actions/therapies - Very promising alternative Still in research stades/development	Still in research and clinical stades Some limited authorized uses in food	Research and clinical trials → Some success Growth promotion ++	Extensively used as growth promoters/health protectants Strategy for replacing ATB as feed additive and growth promoters	Still in research stades Need some clinical trails on large scale Natural alternative to ATB to reduce the use	Already used / On the market Commonly added to commercial feed	Still in research stades + development Some commercialized
	Cannot prevent or treat bacterial infections as ATB but help to reduce the use			Positive scientific results	Broad application prospects - Very promising alternative	Some toxicity aspects to better control = use really restricted	Many positive functions ++ : improve animal performance + immune system + control disease	Several potential industrial applications : Pharmaceuticals, Nutrition, Functional foods, cosmetic...	Promising alternatives	
Cadre réglementaire? Politiques locales? Regulatory Challenge?	Not identified as drug product No standards for evaluation = No regulation Commercialized as feed additives	Prebiotics have not been authorized as feed additives Not identified as drug product Lack of regulation	Statut : feed additives? Actual regulation not applicable	Lack of regulation	Lack of regulation but some already authorized	Regulation? As feed- additives? Safety standards?	Regulation quite adaptated (Herbal/Phytotherapy) Adapted application form as feed additives	No regulation As feed additives? Herbal medicine?	No restricted regulation concerning feed additives → On the market Not considered as a drug medicine	Regulation for feed additives?
	Difficulties to determine statutes Difficult to protect with a patent									

Les antibiotiques étaient utilisés de manière usuelle et continue en tant que facteurs de croissance dans les aliments pour les troupeaux et les élevages intensifs⁴⁵. En petite quantité et sur des longues périodes⁴⁵ ils étaient utilisés en production animale pour favoriser la croissance et l'engraissement chez les animaux, et améliorer ainsi les rendements de l'éleveur. Puisqu'ils sont interdits en Europe depuis le 1er Janvier 2006⁸³ et depuis le 1er Janvier 2017 aux Etats-Unis⁸⁴, des recherches ont été menées pour trouver des facteurs de croissance non antibiotiques. Ces alternatives, en plus de diminuer l'utilisation d'antibiotiques et donc indirectement diminuer aussi l'antibiorésistance, ont un enjeu commercial particulièrement important⁴⁵: les éleveurs d'animaux cherchent à améliorer le rendement de leurs productions animales tout en conservant un bon statut sanitaire dans leurs troupeaux. C'est ce que pourraient leur procurer les alternatives aux antibiotiques en tant que promoteurs de croissance, notamment parce que ces produits ont la particularité de prévenir les infections (en renforçant le système immunitaire par exemple) dans le même temps qu'ils augmentent la productivité animale⁴⁵.

Dans cette catégorie, nous retrouvons la famille des probiotiques et microbiomes, certains peptides antimicrobiens, les enzymes alimentaires, les alternatives d'origine « naturelle » telles que les alternatives dérivant des plantes ou les métaux lourds. D'après le rapport du Pew Charitable Trusts, ces alternatives sont prometteuses en termes d'efficacité en tant que facteurs de croissance, et de manière moindre, dans la prévention des maladies⁸⁵. Les peptides antimicrobiens ne seront pas traités dans cette section, mais dans la section des alternatives pour le traitement car il possède aussi une activité antibactérienne.

- **Les probiotiques et microbiomes**

La famille des pro-, pre- et symbiotiques sont utilisés déjà largement et de manière continue⁸⁶ (en prévention mais aussi en traitement suite à une éventuelle infection) ajoutés à la nourriture. Il s'agit d'agents biologiques, « contenant des micro-organismes vivants, qui, une fois ingérés en quantité suffisante, altèrent la microflore intestinale de l'hôte (par implantation ou colonisation) et exercent ainsi des effets bénéfiques »⁸⁷.

Ils sont disponibles sur le marché et reconnus comme efficaces en production animale en tant que facteurs de croissance mais aussi dans la prévention de certaines maladies. D'après des données de la NAHMS⁴⁵ (USDA's *National Animal Health Monitoring System*), les **probiotiques** sont utilisés dans environ 30% des parcelles d'engraissement aux Etats-Unis⁴⁵ (comportant plus de 1000 vaches) avec pour but d'augmenter la performance de production (lait et viande). Leur consommation ne cesse d'augmenter en Europe mais aussi aux USA⁴⁵, notamment depuis l'interdiction de l'utilisation des antibiotiques en tant que facteurs de croissance. D'après le tableau « *Efficacy of products varies accross animal species and reason fur use* »⁸⁶ retrouvé en Annexe 3, les preuves scientifiques de leur efficacité comme facteurs de croissance vont dans ce sens dans la majorité des espèces pour les probiotiques : chez les bovins,

porcins et ovins. L'utilisation est donc large : ils inhibent indirectement les pathogènes en améliorant la flore intestinale. Ils vont donc favoriser les bactéries dites bénéfiques (commensales), qui vont concurrencer et « dépasser » les bactéries pathogènes. Ils apparaissent ainsi comme une famille prometteuse, notamment en répondant à la préoccupation importante des éleveurs et vétérinaires concernant les troubles digestifs au sevrage⁸⁰ (surtout chez le porcelet, où l'on constate une importante mortalité/morbidité en élevage). Les probiotiques auraient donc la « capacité à prévenir dans une certaine mesure les désordres digestifs dans de nombreuses espèces et donc à contribuer à la diminution du recours aux antibiotiques »⁸⁰.

Néanmoins, cela semble plus controversé pour les **prébiotiques** (qui ne sont pas des bactéries à proprement parler comme les probiotiques, mais des sources d'énergie (sucres...) pour les bactéries commensales) avec une efficacité démontrée scientifiquement en tant que facteurs de croissance et en prévention de certaines maladies bactériennes uniquement chez les ovins. Les auteurs mettent notamment en avant le fait que d'autres preuves d'efficacité sont nécessaires pour les autres espèces. A noter aussi que les pro- et prébiotiques peuvent être utilisés dans le traitement des pathogènes, mais en complément des antibiotiques pour rétablir l'équilibre de la flore intestinale.

Les **symbiotiques**, mélange regroupant des prébiotiques et des probiotiques, possèdent les mêmes capacités d'amélioration de la flore digestive et du système immunitaire, tout en inhibant indirectement les bactéries pathogènes. Cette catégorie est encore très ponctuellement utilisée car elle est toujours au stade de recherche et il n'existe pas de spécialité sur le marché. De manière générale, ces trois types de biotiques ne peuvent pas cibler et traiter l'infection bactérienne en elle-même mais peuvent contribuer à réduire l'utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance (et secondairement en prévention de certaines maladies). Concernant la réglementation, ce groupe d'alternatives n'est pas reconnu comme médicaments mais enregistré et commercialisé en tant que compléments alimentaires.

Cependant la réglementation actuelle des compléments alimentaires ne permet que de revendiquer des objectifs nutritionnels et en aucun cas des propriétés microbiologiques. De ce fait aucune réglementation autre que celle des médicaments n'est adaptée à ce type d'alternatives pour pouvoir revendiquer leur mécanisme d'action et leur efficacité en prévention. De plus, les effets secondaires au niveau du système gastro-intestinal sont peu connus.

Le cadre réglementaire actuel concernant les antibiotiques, qui s'appliquerait donc aux pro- et prébiotiques ayant une activité antibactérienne, n'est pas rassurant pour les laboratoires qui souhaiteraient investir dans cette branche. D'autant plus qu'il est difficile d'assujettir des brevets, et donc des protections commerciales pour garantir le retour sur investissement de ces alternatives.

- **Les alternatives d'origine « naturelle »**

Les **enzymes alimentaires**, destinés à stabiliser la flore intestinale, sont des protéines impliquées dans la digestion des nutriments alors que les acides organiques sont des correcteurs d'acidité, diminuant ainsi le pH de l'estomac et freinant la croissance des bactéries pathogènes en déstabilisant leur paroi cellulaire^{88,89,90}. Ces enzymes et acides organiques ont la capacité d'aider à l'absorption intestinale des composants minéraux contenus dans les aliments, favorisant une meilleure utilisation par l'organisme et renforçant ainsi le système immunitaire. Cette meilleure absorption des nutriments minéraux, couplée à une amélioration de la fonction immunitaire de l'animal, permet notamment un gain de poids et donc une amélioration de la performance productive de l'animal. Elle n'a pas d'action bactéricide directe et s'utilise de manière continue⁸⁶ pour renforcer le système immunitaire et peut être utilisée en addition d'un traitement antibiotique. Elle n'a pas d'action curative. Néanmoins, ces alternatives semblent avoir une efficacité notable et robuste⁸⁶ en tant que facteurs de croissance chez les porcs et les volailles (poulet notamment) et possèdent une efficacité dans la prévention de maladie chez les poulets (selon un rapport conjoint de l'EMA et EFSA). Les résultats de ces alternatives en termes d'efficacité peuvent être variables chez les autres espèces et d'autres données d'efficacité sont nécessaires pour démontrer leur intérêt dans la prévention et/ou le traitement des pathologies bactériennes. Ces alternatives ont cependant des propriétés microbiologiques prometteuses et certaines sont toujours à l'état de recherche et développement. Cette catégorie d'alternatives suit la réglementation des compléments alimentaires, ce qui explique notamment que certaines sont sur le marché et largement utilisées officiellement pour leurs objectifs nutritionnels.

Dans cette catégorie, on retrouve des **alternatives d'origine organique** présentes dans la nature : les **métaux lourds**, les **extraits de plantes**... Comme les deux catégories précédentes, elles sont utilisables en continu⁸⁶ et en supplément si besoin d'antibiotiques : elles viennent stimuler le système immunitaire et renforcer l'état général de l'animal par différentes propriétés : antibactérienne, antimicrobienne, anti-inflammatoire par exemple... et donc compléter l'action bactéricide. Les métaux lourds ont démontré leur efficacité dans la littérature scientifique en tant que promoteurs de croissance chez les bovins⁸⁶, les porcs⁸⁶ et les poulets⁸⁶. Mais certaines données d'efficacité sont à confirmer et c'est notamment le cas pour les extraits de plantes⁸⁶ : des preuves scientifiques ont avancé une potentielle efficacité chez les bovins, les porcs et les pintades⁸⁶, néanmoins une réelle efficacité en tant que promoteurs de croissance a été retrouvée chez les poulets⁸⁶.

Concernant certaines de ces alternatives d'origine « naturelle », des recherches et études cliniques à large échelle sont requises pour démontrer l'intérêt de l'alternative en tant que pro-

moteurs de croissance. Lorsqu'elles ont démontré une efficacité, ces alternatives peuvent être commercialisées en tant que compléments alimentaires, donc avec une réglementation moins lourde que celle pour des médicaments. Cela explique notamment pourquoi nous retrouvons de nombreux produits à base de plantes ou de métaux lourds sur le marché.

Dans cette catégorie, nous pouvons ajouter **l'apithérapie** : le traitement à base de miel. Référéncé dans les plus anciens ouvrages de médecine⁹¹ et mondialement utilisé⁹¹, le miel est reconnu pour ses propriétés cicatrisantes⁹¹ et antibactérienne⁹¹. Il est remis en avant dans la médecine moderne, particulièrement lorsque les traitements conventionnels ont échoué⁹¹. Il représente ainsi une alternative prometteuse contre les infections dues à des bactéries antibiorésistantes⁹¹, par exemple dans le traitement de plaies infectées⁹¹ mais aussi dans certaines pathologies gastro-intestinales⁹¹.

L'aromathérapie, la phytothérapie, l'algothérapie, l'apithérapie ou encore l'utilisation des métaux lourds semblent être des solutions d'avenir (notamment en tant que promoteurs de croissance) dans la lutte contre les infections à bactéries résistantes aux antibiotiques, car leurs modes d'action visent des cibles différentes de celles des antibiotiques. Néanmoins, de plus amples recherches et études doivent être menées pour caractériser leurs propriétés microbiologiques et leur efficacité dans le traitement et/ou la prévention des infections bactériennes.

■ Alternatives utilisées dans la prévention des maladies – *Alternatives to antibiotics for disease prevention*

Tableau 8 – Résultats : alternatives utilisées en prévention

	Peptides antimicrobiens <i>Antimicrobial Peptides</i>			Les vaccins antibactériens <i>Antibacterial vaccines</i>				Alternatives agissant sur le système immunitaire <i>Alternatives to Antibiotics acting on the</i>	
	Peptides antimicrobiens naturels <i>Natural Antimicrobial peptides (AMP)</i> → classification depending on the peptide synthesis mechanism		Autres peptides <i>Other peptides</i>	Antibacterial vaccines = Bacterines => live-attenuated and inactivated/killed vaccines				Immunomodulateurs <i>Immunity modulating agents = immunomodulators</i>	Produits immunitaires <i>Immune related products</i>
	Peptides synthétisés non ribosomiques <i>Non ribosomally synthesized AMPs</i>	Peptides synthétisés ribosomiques <i>Ribosomally synthesized AMPs</i>	Immunomodulateurs dérivés des peptides de défense de l'hôte <i>Immunomodulators derived from Host Defense Peptides (HDPs)</i>	Vaccins vivants atténués <i>Live-attenuated Bacterines, vaccines</i>	Vaccins inactivés <i>Killed vaccines Killed whole-cell bacterins</i>	Vaccins à ADN <i>DNA vaccines</i>	Vaccins sporiques <i>Spores Vaccines</i>	Immunostimulants <i>immunostimulants</i>	Immunoglobulines <i>Immunoglobulines</i>
Utilisation et application ciblée de l'alternative <i>Targeted application?</i>	Disease treatment Disease prevention/Growth promotion		Disease prevention (immune modulators) Disease treatment	Disease prevention Disease treatment (Growth promotion and performance in some cases)	Disease prevention	Disease prevention	Disease prevention	Disease prevention Adjuvant to treatment	Disease prevention Treatment
Utilisation : seule ou en complément des antibiotiques? <i>Utilisation : alone or in combination with ATB?</i>	Can be used alone or in combination with other medicines / feed additives Many possible actions/therapies		Curative effect alone : target directly bacteria Disease preventive/Immuno modulator as feed additive	Alone (Prophylactic and therapeutic) Oral/injectable	Alone (Prolactic use) With adjuvant : enhance immune responses	Alone (Prophylactic use) With adjuvant : enhance immune responses	Rather in complement (Probiotics/feed supplements) Adjuvant to treatment	Stand alone or combination therapy	Prevention as vaccines
	Multi-functions and properties : Direct antimicrobial action "Indirect" action : immunomodulators		Several properties : antimicrobial and immunomodulatory effects	Oral immunization Prime host immune response - prevention and treatment of systemic infections : in poultry, swine, fish and cattle diseases	Protective immune response	Prime host immune response	Real efficacy alone?	Enhance innate immune function/stimulate immune system	active on many infectious disease (with no vaccines available/usable)
Résultats d'études (efficacité, cliniques...) Perspectives offertes dans l'avenir <i>Results of tests and trials Can be used in a close future?</i>	Many possible actions/therapies - Very promising alternative Still in research stages/development	Still in research and clinical stages Some limited authorized uses in food	large therapeutic strategies of use - broad spectrum activity Still in research and clinical stages	Real efficacy Great opportunity to reduce ATB use Still in research stage but trying to reach the market - A few commercialized	Efficient to stimulate immune response++ Still in research stage but trying to reach the market	Not in close future : need clinical studies to show efficacy and practicability Still in research stages - efficacy to confirm	Still in research stages Clinical trials needed Some on the market as feed supplements	First ATA on the market - Some recently approved	still in research stage really possibility of ATA, very promising alternative
	Positive scientific results	Broad application prospects - Very promising alternative	Prophylactic (immunomodulator) and therapeutic use (direct antimicrobial activity)	Problem of administration+cost	Problem of administration+cost	Problem of administration+cost Unlikely to reach the market before some problems to be resolved		Commercialized and used as feed ingredients/immunostimulants	Many good results of efficacy in clinical trials Many positive effects (easy to use, reduction of consequences...)
Cadre réglementaire? Politiques locales? <i>Regulatory Challenge?</i>	Lack of regulation	Lack of regulation but some already authorized	Lack of regulation Regulatory challenge++ Non conventional medicines with several activities	Need regulation to favorize commercialisation Lack of scientific data/regulation standard	Lack of safety and efficacy data Unadapted regulation situation Need regulation to favorize commercialisation	Lack of safety and efficacy data Lack of regulation	Lack of regulation/scientific data Use the probiotic regulation to be licensed?	Regulatory challenge No uniform standards to evaluate efficacy and safety Non-conventional medicines	No regulation NON-conventional drug

Les antibiotiques et leurs alternatives sont utilisés chez l'animal sain dans deux situations préventives : en prophylaxie (administration du produit vétérinaire lorsque il y existe un risque déterminé et probable de maladie dans l'environnement⁴⁵ et en métaphylaxie (lorsque le produit est utilisé pour contrôler la propagation de la maladie chez les animaux sains et donc les protéger alors que certains animaux du troupeau ont déjà présenté des signes cliniques de la maladie⁴⁵. Ils ont donc pour but général de protéger les animaux d'une contamination par les autres animaux malades lorsqu'un risque important et potentiel d'infection existe. Cette classe d'alternatives se rapproche des facteurs de croissance, notamment par leurs deux particularités d'être administré sur des animaux sains en apparence et sur de longues périodes⁴⁵. Il y a donc un lien étroit entre ces deux catégories qui sont souvent considérées comme indissociables : l'effet des promoteurs de croissance est en partie dû à leur particularité d'inhiber ou de tuer la bactérie⁴⁵ et ainsi de prévenir l'infection. Ceci va éviter la perte de poids souvent associée à l'infection⁴⁵. C'est pourquoi ces molécules sont indirectement des promoteurs de croissance.

Cette catégorie reprend de nombreuses solutions pour remédier à l'utilisation d'antibiotiques avec pour but prophylactique, notamment celles que nous avons décrites précédemment, c'est-à-dire les probiotiques et microbiomes, les peptides antimicrobiens (que nous allons décrire ici), ainsi que certaines alternatives d'origine « naturelle ». On peut aussi citer les capacités préventives de la grande famille des bactériophages, mais celles-ci doivent encore démontrer leur efficacité⁸⁶. Nous les décrirons plus tard, avec les autres alternatives utilisées à but thérapeutique, car cette propriété a été plus décrite dans la littérature que leur propriété prophylactique.

On retrouve majoritairement et en premier lieu les vaccins antibactériens.

- **Les vaccins**

Les **vaccins** sont largement utilisés en médecine vétérinaire (comme en médecine humaine) pour prévenir des maladies virales⁴⁵, mais aussi bactériennes. Les vaccins antibactériens constituent donc un espoir important en termes d'alternatives aux antibiotiques. Le rapport du Pew Charitable Trusts, met en avant notamment qu'en utilisant les vaccins, on peut à la fois contrôler les pathologies virales et bactériennes⁴⁵ : en diminuant le risque d'infections virales, l'utilisation d'antibiotiques est de facto réduite. Cela limite notamment une erreur de diagnostic car les antibiotiques sont parfois utilisés pour prévenir ou guérir une surinfection (bactérienne ou virale) consécutive à l'infection virale primitive⁴⁵. Les vaccins sont donc bien utilisés avant une infection ou en prévention d'une seconde, mais toujours avant la survenue d'une infection par un pathogène. Ils ont la particularité d'être utilisables seuls, indépendamment des antibiotiques, ce qui leur confère un atout non négligeable. En plus de la voie injectable, usuellement utilisée, les laboratoires ont développé la voie intra-nasale et essaient de développer la voie orale qui permettrait une facilitation d'administration et une diminution du stress

chez l'animal, ainsi qu'une diminution du coût pour l'éleveur. Les vaccins antibactériens permettent alors de développer une immunité efficace et spécifique contre une gamme de pathogènes, par le biais d'une stimulation ou augmentation de la réaction immunitaire primaire. Lors d'une infection, le système immunitaire de l'hôte contrôlera mieux l'infection. Ils ont montré une réelle efficacité⁸⁶ (Annexe 3), selon les preuves scientifiques recueillies dans l'étude rapport du Pew Charitable Trusts, chez toutes les espèces (bovins, porcins et volailles). A l'inverse des facteurs de croissance décrits précédemment, ils sont des médicaments vétérinaires et font l'objet d'une évaluation de leur efficacité et tolérance par les autorités lors de la demande d'AMM. En outre, une efficacité en tant que facteur de promotion (en lien avec la stimulation du système immunitaire) a été aussi démontrée chez le porc. Malgré cette efficacité prouvée, les vaccins antibactériens ont encore du mal à atteindre le marché (seulement quelques-uns sont commercialisés). Certains sont toujours au stade de recherche et développement, mais d'autres essaient et espèrent être commercialisés dans un futur proche. Une définition des standards d'efficacité et de sûreté semblent être indispensables pour permettre la mise sur le marché de ces alternatives antibactériennes prometteuses⁴⁵.

- Les **immunomodulateurs**

Les **immunomodulateurs**, comme leur nom l'indique, ont la capacité d'agir sur le système immunitaire de l'organisme. Seul ou en complément (d'un vaccin par exemple), ils ont pour action principale de stimuler ou d'augmenter les fonctions immunitaires primaires de l'organisme, c'est-à-dire de développer une réponse immunitaire acquise, suite à un premier contact avec un antigène, molécules du « non-soi », étrangère à l'organisme (le « soi »). Se passe alors une immunisation vis à vis de ce composant étranger et lors d'une seconde rencontre avec le même antigène, la réponse immunitaire secondaire de l'organisme sera plus efficace car la reconnaissance permettra une activation plus rapide du système immunitaire pour se défendre. C'est pourquoi l'administration des immunomodulateurs, contrairement aux vaccins, doit se faire dans une fenêtre étroite avant l'infection⁸⁶. Plusieurs alternatives possèdent une capacité immunomodulatrice, plus ou moins importante, mais on retrouve deux types majoritaires :

- les **immunostimulants**, qui agissent comme des agents anti-inflammatoires non spécifiques et qui permettent donc une efficacité contre une large gamme de pathogènes⁴⁵. En stimulant le système immunitaire primaire chez les bovins⁴⁵, cela procure une réponse protectrice rapide, non-spécifique et efficace contre les agents infectieux. C'est notamment le cas pour une des premières alternatives aux antibiotiques mises sur le marché : le médicament ZELNATE (fiche technique en Annexe 4), premier immunostimulant commercialisé, comme aide dans le traitement de la BRD (*Bovine Respiratory Disease*) associée à *Mannheimia haemolytica*⁹², par Bayer Health Care en

2015. On retrouve aussi l'IMRESTOR, première cytokine immunomodulatrice indiquée dans la prévention du traitement des mammites cliniques⁹³ (voir fiche technique en Annexe 5), commercialisée par les laboratoires ELANCO, groupe Eli Lilly, approuvée par la FDA en 2015. Ce produit, administré en clinique chez des vaches laitières, simultanément aux pratiques habituelles de gestion des troupeaux pour prévenir l'infection contre la mammite, a montré une efficacité de 26,0%, c'est-à-dire une réduction relative de l'incidence des mammites de 26,0% par rapport au groupe témoin⁹³. Ces deux molécules sont considérées comme de réelles alternatives aux ATB en prévenant les pathologies bactériennes. En tant que médicament vétérinaire, les deux produits ont été évalués par les autorités compétentes et leurs recommandations d'usage reflètent les études d'efficacité et de sécurité conduites lors de leur développement.

- Parmi les produits apparentés au système immunitaire, se trouvent en première ligne, les **immunoglobulines**. Les immunoglobulines sont des anticorps, utilisées par les cellules plasmatiques pour neutraliser les pathogènes⁹⁴, virus et bactéries. Elles peuvent être utilisées seules ou en traitement combiné en prévention, mais aussi en traitement curatif pour faciliter une réponse inflammatoire régulée et efficace face aux pathogènes.

Les immunomodulateurs se sont révélés particulièrement efficaces en prévention d'infections bactériennes chez les bovins, avec des preuves scientifiques solides (Annexe 3). Des preuves d'efficacité (en tant qu'agent préventif des infections bactériennes) ont été aussi remarquées chez les poulets⁴⁵. Concernant les dindes et les porcins, une efficacité potentielle a été relevée⁴⁵ mais plus d'études sont nécessaires. On remarque aussi une efficacité potentielle en tant que promoteurs de croissance (due à la stimulation du système immunitaire et donc indirectement de la performance de l'animal) chez les porcins⁴⁵ et ovins⁴⁵. A noter une efficacité potentielle pour le traitement curatif chez les porcins⁴⁵, probablement en tant qu'adjuvant au traitement pour renforcer le système immunitaire. Même si des résultats prometteurs d'efficacité (Annexe 3) ont été notés lors des études cliniques, ces produits biologiques n'ont pas de réelle réglementation en médecine vétérinaire. La réglementation du médicament vétérinaire s'applique mais il n'existe aucune ligne directrice spécifique au médicament biologique vétérinaire.

Les produits IMRESTOR et ZELNATE sont novateurs dans ce domaine et sont considérés comme les premières alternatives aux antibiotiques. Ils représentent donc une ouverture, un exemple et un réel espoir pour la mise en place de données de sécurité et d'efficacité et donc pour l'obtention d'AMM pour les alternatives aux antibiotiques.

- **Les peptides antimicrobiens (AMPs)**

Dans cette catégorie, nous citerons ici les peptides antimicrobiens pour leur action principale dans le traitement préventif. Les peptides sont des polymères d'acides aminés à séquence courte (oligopeptides) ou longue (polypeptides), reliés entre eux par des liaisons peptidiques⁹⁵. Les AMPs sont des molécules courtes capables à la fois d'agir directement sur la membrane de la bactérie ou indirectement en stimulant le système immunitaire de l'hôte.

Ils peuvent être utilisés seuls ou en tant que compléments alimentaires/adjuvants d'un autre traitement grâce à leur large spectre d'action thérapeutique. On retrouve 2 catégories de peptides antimicrobiens :

- **les peptides synthétases non ribosomiques ou ribosomiques**, qui dépendent en fait du mécanisme de synthèse pour les obtenir ;
- **les immunomodulateurs dérivés des peptides de défense de l'hôte**, qui sont en lien avec la catégorie précédente mais avec une action immunomodulatrice uniquement.

Nous traiterons essentiellement la première classe dans ce paragraphe, notamment pour sa double caractéristique. Les AMPs ont deux types d'activité : une activité antimicrobienne directe et une activité secondaire immunomodulatrice. Pour potentialiser ces actions, l'administration de ces produits doit se faire en prévention dans un court temps avant l'infection⁴⁵ (spectre d'action étroit), ou dans une période autour de l'infection initiale⁴⁵. Même si de nombreuses stratégies sur un champ thérapeutique large sont envisageables, d'autres études, notamment cliniques sont nécessaires. Le rapport du Pew Charitable Trusts met en avant leurs différents potentiels d'action en tant que facteur de croissance et dans la prévention ou le traitement de la maladie chez plusieurs espèces (Annexe 3), mais ces preuves scientifiques sont encore à affirmer. Cela explique notamment pourquoi ces alternatives ne sont pas encore commercialisées mais toujours au stade de recherche et développement bien que certaines molécules essayent déjà d'atteindre le marché. Pour cela, la réglementation n'est pas adaptée et devient un réel challenge à la commercialisation. Les nombreuses propriétés des AMPs les rendent également difficiles à s'adapter à la réglementation (ce ne sont pas des antibiotiques conventionnels) car leur mode d'action est large. Les AMPs interviennent à la fois sur le système immunitaire et sur les bactéries elles-mêmes.

Cette catégorie est une réelle option d'avenir. Les peptides antimicrobiens ont la particularité, à la fois de stimuler le système immunitaire (et donc bénéfiques pour les trois utilisations : promoteurs de croissance, en prévention et en traitement (en complément des antibiotiques par exemple)) mais aussi, et surtout, d'avoir une capacité antimicrobienne. Cette double action rend très intéressantes les AMPs notamment pour le traitement des maladies car ils permettent à la fois de viser la cible pathogène tout en renforçant les capacités du corps à se défendre.



Alternatives aux antibiotiques dans le traitement des maladies – *Alternatives to antibiotics for disease treatment*

	Bactériophages et endolysins <i>Bacteriophages and their lysins</i>				Inhibiteurs de la virulence bactérienne <i>Bacterial virulence inhibitors</i>		Inhibiteurs du biofilm <i>Biofilm inhibitors</i>
	Bactériophages et lysins <i>Bacteriophages and their lysins</i>	Endolysins <i>Endolysins</i>	Lysozymes et autolysines <i>Lysozymes and autolysins</i>	Virion-associated peptidoglycan hydrolases (VAPGH)	Inhibiteurs du quorum sensing <i>Quorum sensing inhibitors</i>	Inhibiteurs virulence bactérienne / Inhibiteurs adhésion bactérienne <i>Bacterial virulence inhibitors / adhesion inhibitors</i>	
Utilisation et application cible de l'alternative <i>Targeted application?</i>	Disease treatment - therapy (phage cocktails) Disease prevention abilities	Disease treatment Disease prevention abilities	Disease treatment Disease prevention	Disease treatment	Disease treatment Disease prevention	Disease treatment	Disease treatment
Utilisation : seule ou en complément des antibiotiques? <i>Utilisation : alone or in combination with ATB?</i>	Treatment capacity alone : target directly the bacteria	Treatment efficacy alone : target bacteria	Alone for treatment use	Alone for treatment use	Alone action + In combination	Alone curative action	Alone curative action As a combination with ATB or other alternative to potentialize the effect?
	Great potential as curative method against multi-drug resistant bacteria	Promising results for treatment - narrow spectrum	Action in very large spectrum	Targeted or large action = targeted or large therapy Action against resistant bacteria	Interfere with bacterial communication --> acts against virulence factors Bacteria more sensitive to ATB when ATB + QSI	Indirect action : inhibition of microbes and functions needed by the bacteria to survive and infect --> Blocks virulence	Indirect action : inhibition of microbes and functions needed by the bacteria to survive and infect --> Blocks virulence
Résultats d'études (efficacité, cliniques...) Perspectives offertes dans l'avenir <i>Results of tests and trials Can be used in a close future?</i>	Still in research and clinical trials stades Actually used in some countries as phage cocktails (promising)	Still in research stades - No published clinical studies	Still in early research stades Promising but still in early stades+++	Still in early research stades Promising but still in early stades+++	Still in research stades Growing number of patents + extensive research	Still in research stades Considered as a new anti-virulence strategy (new interesting path)	Still in research stades Considered as a new anti-virulence strategy (new interesting path)
	Promising results in individual treatments --> highly targeted way	Promising results in research stades	Efficient in lab experiences	Limited research	effective in vitro Lack on data for safety and efficacy Potential to be next generation anti-bacterial drugs	Lack of experimental data++	Lack of safety and efficacy data++ Promising alternatives as combination therapy : ATB + biofilm inhibitor
Cadre réglementaire? Politiques locales? <i>Regulatory Challenge?</i>	No regulation and standards applicable No approval process in place	Lack of regulation	Lack of regulation ++	Lack of regulation ++	No regulation	No regulation	No regulation
	Problem of protection and patent Patent for one phage or cocktail of phages --> overused of patent properties						

Tableau 9 – Résultats : alternatives curatives

Comparée aux autres catégories d'alternatives étudiées au préalable, les alternatives ciblant le traitement des infections bactériennes sont moins nombreuses⁴⁵. De plus, les alternatives prometteuses de cette catégorie sont retrouvées dans les catégories précédentes : les probiotiques, les peptides antibactériens, les modulateurs du système immunitaire, mais aussi les bactériophages et les endolysines qui ont montré des résultats d'études efficaces mais qui sont difficilement commercialisables au regard de la réglementation notamment, avec la difficulté d'établir des normes de qualité (production), de sécurité et d'efficacité.

Dans cette catégorie, nous retrouvons à nouveau les alternatives agissant sur le système immunitaire, qui peuvent être données dans le traitement des maladies (souvent en complément d'une méthode curative) et qui va essentiellement aider à renforcer les défenses naturelles, sans (ou peu) d'action antibactérienne directe : les immunomodulateurs, les peptides antimicrobiens et certaines alternatives « naturelles », comme les métaux lourds (on retrouve ici l'action curative du cuivre par exemple). Nous parlerons ici principalement de la famille des phages et la famille des inhibiteurs de la pathogénicité.

- **Famille des phages**

La famille des phages est une vaste famille qui a une action essentiellement curative. Les phages sont des virus infectant exclusivement les bactéries : ce sont donc des prédateurs pour les bactéries. On trouve les **bactériophages, les endolysines, les lysozymes et les autres hydrolases**. Cette famille est connue et utilisée depuis plusieurs décennies dans certaines régions du monde et a montré une réelle efficacité sur des traitements individuels, notamment contre des bactéries résistantes. Les phages ciblent principalement la bactérie⁴⁵ et doivent être administrés en prévention peu de temps avant l'infection⁴⁵ mais aussi dans un laps de temps court après l'infection (spectre d'action étroit). De manière générale, les alternatives de cette famille ont une action seule et directe contre la bactérie lorsqu'elles sont administrées dans une fenêtre étroite autour de l'infection. Leur intérêt est dû à cette action seule (pas besoin de compléments) et directe contre la bactérie, mais aussi en raison du fait que leur action peut être ciblée ou à large spectre, ainsi la thérapie peut être adaptée au cas individuel : thérapie large (visant plusieurs bactéries) ou personnalisée (nombre restreint de bactéries). En ce qui concerne les bactériophages, le mécanisme d'action est inoffensif pour les organismes eucaryotes⁹⁶ étant donné que le phage se reproduit à l'intérieur de la cellule bactérienne après pénétration du matériel génétique créant ainsi de nouveaux phages capables de tuer à leur tour des bactéries⁹⁶. Néanmoins, le rapport du Pew Charitable Trusts (Annexe 3) montre que seules quelques preuves scientifiques relevées dans la littérature témoignent d'une efficacité potentielle dans le traitement curatif des infections bactériennes chez les vaches laitières, les porcins et les poulets. Une potentielle activité est aussi notée en prévention et promoteurs de croissance chez ces trois mêmes espèces. Cela montre surtout que ces alternatives phagiques

sont encore au stade précoce de recherche et que d'autres études d'efficacité, notamment cliniques à large échelle, sont nécessaires. Mais les premiers résultats de recherche se sont majoritairement révélés concluants, principalement pour les thérapies ciblées (ainsi que sur des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques) et le nombre d'études doit augmenter pour généraliser cette pratique encourageante. Ces alternatives sont déjà fréquemment utilisées chez l'homme dans certains pays d'Europe de l'Est mais est beaucoup moins répandue dans les pays occidentaux. Néanmoins, certains laboratoires soutiennent cette alternative prometteuse et de nombreuses observations cliniques sont mises en place : c'est le cas de l'essai multicentrique européen, établi en 2015 par l'entreprise française Pherecydes Pharma, « selon les normes pharmaceutiques et cliniques occidentales, pour évaluer la phagothérapie sur les infections des brûlures »⁹⁶. Les requis réglementaires (notamment des pratiques cliniques) ont été jusqu'à nos jours le principal frein pour la R&D et la mise sur le marché des phages. Il n'y a pas de régulation et de standards d'efficacité et de sécurité à proprement parler applicables pour la construction d'une étude ou d'un dossier. La réglementation doit évoluer pour pouvoir envisager cette alternative et faciliter ainsi son évaluation. On pourra aussi noter que certains laboratoires ont mésusé des propriétés des brevets dans ce domaine. Ils ont notamment breveté un phage ou plusieurs phages, et donc limité ainsi leur utilisation par d'autres laboratoires. Cela a eu pour effet de freiner de manière importante la recherche et la découverte de nouveaux phages ou cocktails de phages. Des règles de protection et de brevets, ainsi que des normes réglementaires et d'utilisation doivent donc être établies pour cadrer ces alternatives et ainsi favoriser l'investissement et la R&D dans ce domaine.

- **La famille des inhibiteurs de la pathogénicité**

A nouveau, on retrouve ici une famille très intéressante pour l'approche curative. L'avantage de ces alternatives est essentiellement qu'elles agissent indirectement sur la bactérie mais plutôt de manière directe sur leur système de virulence. On retrouve ici :

- **les inhibiteurs de la virulence bactérienne :**

- **Les inhibiteurs du Quorum sensing**, qui est un système de communication et de signalisation des bactéries. En interférant avec cette communication bactérienne, ces alternatives empêchent la virulence des bactéries.
- **Les inhibiteurs de l'adhésion ou des fonctions bactériennes**, activités nécessaires à la bactérie pour survivre et infecter l'hôte. Ces inhibiteurs bloquent ainsi la virulence et la survie de la bactérie.

- **Les inhibiteurs du biofilm** : le biofilm bactérien est « un amas structuré de cellules bactériennes, enrobé d'une matrice polymérique et attaché à une surface. »⁹⁷. Il permet la protection et la résistance des bactéries, notamment face à la réponse immunitaire

de l'hôte⁹⁷ mais aussi face aux antibiotiques. Ils permettent ainsi leur survie dans un environnement hostile⁹⁷. Ces alternatives empêchent donc la formation du biofilm, et donc indirectement la survie et la propagation de la virulence de la bactérie.

Encore au stade précoce de recherche, elles ont montré toutefois une efficacité dans les études de recherche *in vitro*. De plus amples recherches sont en cours et un intérêt particulier est accordé à cette famille considérée comme une nouvelle stratégie antimicrobienne. Ces alternatives ont montré aussi un réel avantage : elles ne semblent pas créer de développement des résistances par les bactéries car elles n'agissent pas directement sur celles-ci. Elles présentent donc un réel potentiel d'efficacité après un usage seules mais aussi en combinaison avec un traitement antibiotique ou une autre alternative : elles auront alors une action potentialisatrice ciblant uniquement la virulence des bactéries, alors que la thérapie concomitante aura pour action de cibler la bactérie elle-même. A noter que l'on peut difficilement appliquer la ligne directrice propre aux antibactériens pour ce type d'alternatives, ce qui complique le développement et la mise sur le marché en l'absence de standard réglementaire de qualité, d'efficacité et de sécurité adapté à ce type de molécule.

La recherche dans la littérature et le rapport Pew Charitable Trusts mettent aussi en avant que d'autres alternatives (les bactéries prédatrices⁴⁵, les antibactériens géniques (CRISPR/Cas9)⁴⁵, les polymères antibactériens⁴⁵ (nanoparticules pour application antibactérienne) et les liposomes⁴⁵) ont montré une efficacité antibactérienne curative prometteuse dans les études *in vitro*, mais que la plupart de ces alternatives sont au stade de recherche très précoce et ne semblent pas commercialisables ni exploitables dans des troupeaux de grande taille, dans un futur proche⁴⁵.

En conclusion, nous pouvons constater que ces trois catégories (les facteurs de croissance, les préventifs et les curatifs) ne sont pas dissociables, ni segmentées ; certaines alternatives pouvant se situer dans plusieurs catégories. De plus, on voit bien que parfois les propriétés sont complémentaires et donc lors d'une thérapie, il serait envisageable d'utiliser une ou plusieurs alternatives en complément (ou non) d'un traitement par antibiotiques. La sélection de l'alternative et de son utilisation doit être donc choisie « sur mesure » et adaptée en fonction des espèces animales (âges, production), du pathogène cible, de la voie d'administration et de l'application souhaitée. Une stratégie prometteuse dans la lutte contre l'antibiorésistance serait donc de réévaluer l'utilisation des antibiotiques en prenant en compte les propriétés de ces alternatives.

■ Critiques de la démarche expérimentale :

Dans tous les articles étudiés, et notamment dans le rapport du Pew Charitable Trusts⁴⁵, nous retrouvons la même conclusion : des études et des données supplémentaires sont nécessaires. La plupart des études, parfois très prometteuses⁴⁵ pour ces alternatives ont été évaluées uniquement de manière expérimentale⁴⁵, et ne reflètent ainsi pas l'application sur les animaux cibles⁴⁵ ou même en conditions concrètes, encore moins sur l'élevage intensif⁴⁵. Les auteurs du Pew Charitable Trusts dans leur rapport mettent en avant par exemple, que les études ont souvent lieu sur des jeunes animaux (veaux, porcelets) alors que l'utilisation ultime serait sur des animaux plus âgés⁴⁵. Des données en conditions réelles sont donc « urgemment nécessaires »⁴⁵ pour mieux comprendre l'efficacité (en terme de variabilité et de résistance) des différentes alternatives, mais aussi leur sécurité.

Concernant la mesure de l'efficacité, les paramètres critiques définis sont parfois différents entre les études⁴⁵ ce qui peut engendrer des conclusions différentes. Par exemple, l'efficacité de la prévention de la maladie peut être mesurée de différentes manières⁴⁵ : en termes de réduction de la mortalité, de réduction de la prévalence de la survenue de diarrhée chez les animaux, de réduction de la sévérité ou de la durée de la diarrhée, réductions des symptômes⁴⁵, etc... Le critère mesuré dépend en effet de l'objectif de l'étude et de l'indication recherchée pour le produit donc il semble difficile de comparer l'efficacité de ces alternatives⁴⁵. Dans une même famille (vaccins, peptides...), les produits sont différents : mécanismes d'action variable d'une souche à l'autre, d'une variété à une autre et donc l'efficacité varie. Il est nécessaire de mieux les comprendre pour mieux les spécifier : pourquoi l'efficacité varie en fonction des espèces⁴⁵ ? de l'application souhaitée⁴⁵ ? de la posologie testée ? ou pourquoi la temporalité est-elle si importante pour les alternatives ? en quoi les recommandations d'usage concernant l'indication et la posologie ont un impact sur l'efficacité⁴⁵ ?...

Dans certains cas, il n'y a pas de données scientifiques pour évaluer l'efficacité. L'accès sur le marché n'est pas non plus équitable entre les alternatives et est encore indépendant de l'efficacité réelle. Le rapport du Pew Charitable Trusts met notamment en avant que certaines alternatives ont montré une efficacité intéressante expérimentalement mais ne sont pas encore utilisées sur le marché. A contrario, certaines sont utilisées sur le marché alors que leur efficacité n'a pas été réellement prouvée⁴⁵.

Ainsi, la commercialisation et l'utilisation actuelle de certaines alternatives (probiotiques, phytochimiques...) sont encore très disparates, sans standard réglementaire d'efficacité. Il y a très peu de traçabilité et de retours de données sur ces alternatives⁴⁵, notamment car elles ne sont pas toujours utilisées selon les recommandations réglementaires. L'évaluation de l'efficacité pour chaque alternative semble donc délicate à suivre dans le temps et cela expliquerait notamment que l'on retrouve dans la littérature scientifique des résultats contradic-

toires ou insuffisants concernant cet item⁴⁵. Il semble nécessaire et primordial de lancer des études en conditions réelles, avec des standards pour les encadrer et pouvoir ainsi compiler et évaluer l'efficacité de ces alternatives.

En ce qui concerne la sécurité, des études supplémentaires sont aussi nécessaires pour évaluer ces alternatives, notamment les interactions entre elles⁴⁵ afin de mieux les comprendre et les utiliser. Dans cette démarche, il faut également vérifier et évaluer la sécurité vis-à-vis de l'animal, de la personne administrant le produit et du consommateur final, et ceci, pour chaque alternative afin de garantir la sécurité d'utilisation⁴⁵ et son impact sur l'environnement. L'évaluation de l'efficacité doit toujours prendre en compte le risque d'émergence de résistance, qui est un prérequis réglementaire pour tout produit destiné à traiter ou prévenir une infection antibactérienne. Le monde bactérien étant en perpétuelle adaptation, il n'est pas exclu que des résistances se développent pour certaines alternatives.

Une utilisation en « conditions réelles » permettrait d'évaluer la mise en application pratique de l'alternative. Pour chaque alternative, il est important de considérer l'utilisation pratique⁴⁵ : facilité d'administration pour l'animal⁴⁵ (et le stress que cela lui génère...), le coût d'utilisation⁴⁵, les besoins de diagnostic au préalable⁴⁵, les besoins de traitement si réactions secondaires, le risque d'émergence de résistance⁴⁵ ...

Même si certaines alternatives semblent très prometteuses, les résultats sont à nuancer compte-tenu de ces arguments. Des études, en conditions réelles, s'inscrivant dans une démarche de développement rationnel (mesurer l'efficacité dans l'espèce cible, déterminer la posologie adaptée au résultat cherché, évaluer le profil de sécurité) permettraient d'évaluer et de comparer les alternatives. Pour cela, des standards réglementaires sont nécessaires pour faciliter la production de données interprétables et reproductibles. Cela permettrait également d'obtenir des données coût-efficacité, actuellement indisponibles, permettant alors la mise en place d'aides, de politiques publiques pour leur implémentation⁴⁵.

■ Et si les alternatives aux antibiotiques étaient des antibiotiques eux-mêmes ?

Actuellement, les vétérinaires basent leur prescription sur un arsenal thérapeutique limité à une dizaine de familles d'antibiotiques⁹⁸ : les plus anciennes car les moins coûteuses, administrées par voie orale⁹⁸. Cela est dû à un nombre très limité de nouveaux antibiotiques sur le marché et contribue à favoriser la résistance acquises des bactéries aux antibiotiques, notamment car les conditions d'élevage amènent les vétérinaires à prescrire des traitements de groupe⁹⁸. Il faut donc maîtriser la prescription des vétérinaires et une alternative passe aussi par une utilisation raisonnée des antibiotiques⁹⁸.

Même si la R&D de nouveaux antibiotiques a sévèrement décliné ces dernières décennies, certaines molécules ont été découvertes et méritent ainsi d'être citées. Dans le Magazine La Recherche de Mars 2015, l'auteur Mathias Germain met en avant une « source inédite d'antibiotiques »⁹⁹ découverte par une équipe scientifique internationale¹⁰⁰. L'antibiotique en question est la « teixobactine »¹⁰⁰, produite par un micro-organisme, le « *Eleftheria terrae* »⁹⁹, et est capable, selon le journal, de détruire le staphylocoque doré⁹⁹, l'une des bactéries les plus résistantes responsable d'intoxications alimentaires et de septicémies⁹⁹. La teixobactine cible principalement la membrane des bactéries, au niveau de la paroi bactérienne, en bloquant la synthèse des peptidoglycanes qui la constituent⁹⁹. Celle-ci aurait donc une action sur toutes les bactéries dites « de type Gram positif ». Cette molécule aurait permis de guérir des souris infectées par le pneumocoque, par *Clostridium difficile*, ou sur la bacille de Koch (agent de la tuberculose), sans effet indésirable⁹⁹. Cependant, celle-ci doit encore montrer son efficacité lors d'essais cliniques⁹⁹ mais aussi assurer sa non-toxicité lors du changement d'espèce⁹⁹, sa reproductibilité à grande échelle et sa sécurité d'emploi⁹⁹. Les chercheurs évaluent une mise sur le marché d'ici à dix ans pour ce nouvel antibiotique¹⁰⁰ s'il remplit efficacement tous ces critères. Néanmoins, il n'est pas exclu que le staphylocoque doré développe une résistance spontanée à cette nouvelle molécule, comme il l'a fait pour certains antibiotiques. L'article conclut en indiquant tout de même le scepticisme des chercheurs en soulignant que « le temps (...) et l'usage du produit »⁹⁹ permettront d'évaluer l'apparition de résistance. Malgré ces doutes, on peut mettre en avant que de nouvelles potentialités peuvent émerger de sources naturelles, inspirées de cultures de micro-organismes jusque-là inconnus et que la recherche de nouveaux antibiotiques n'est pas finie ! L'article mentionne notamment en ouverture, que des investissements de l'industrie pharmaceutique dans le développement de nouvelles classes d'antibiotiques ont bien repris *, même si ceux-ci sont principalement orientés aux besoins de la médecine humaine, et non vétérinaire...

* « Rachat de Polyphor (laboratoire développant une molécule contre bacilles à Gram négatif) par Roche Et Rachat de Cubist Pharmaceuticals (spécialisé dans les traitements contre bactéries supers résistantes) par Merck. »⁹⁹

2. Résultats - Politiques publiques

Comme le rappelle Pascal SANDERS dans son communiqué « L'antibiorésistance en médecine vétérinaire : enjeux de santé publique et de santé animale », l'antibiorésistance est considérée comme « un risque majeur de santé publique, qui nécessite de prendre des mesures appropriées pour le maîtriser et si possible, le réduire »⁹⁸. C'est dans cette optique que différentes instances nationales et internationales travaillent sur des plans de lutte contre l'antibiorésistance.

Dans cette partie, nous ciblerons les politiques publiques mises en place dans le cadre de la promotion des différentes alternatives aux antibiotiques préalablement citées.

1) Identification des politiques publiques

Au total, une trentaine de politiques publiques ont été identifiées à l'aide de la recherche bibliographique et des informations publiées sur internet (environ 110 références trouvées).

2) Qualification et classement des politiques publiques

Pour introduire l'analyse des politiques publiques, nous évoquerons tout d'abord les barrières dans la mise en place de ces alternatives et les enjeux des instances à mettre rapidement en place des plans d'action et des politiques publiques pour lever ces barrières. Nous évoquerons dans un deuxième temps les différentes catégories de politiques publiques.

a) Politiques publiques comme leviers pour la mise en place d'alternatives

■ Existence de barrières au développement des alternatives...

Dans son rapport intitulé « L'antibiorésistance en médecine vétérinaire : enjeux de santé publique et de santé animale », le professeur Pascal SANDERS met en avant la difficulté d'évaluation des risques⁹⁸ pour les alternatives préalablement citées. Même si actuellement, l'antibiorésistance fait l'objet d'une évaluation importante par les experts des différentes instances, sur la base des informations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et bactériologiques¹⁰¹. Dans son rapport « *The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics* », le professeur SANDERS met en avant l'absence de modalités d'évaluation des risques⁹⁸. Selon lui, « il n'y a pas de modalités notamment d'évaluation des risques, définies étape par étape, comme pour les résidus de médicaments vétérinaires »⁹⁸, ce qui crée notamment une « incertitude réglementaire pour les industriels du médicament vétérinaire »⁹⁸ et représente un réel frein à l'innovation dans ce domaine⁹⁸. Il semble donc nécessaire de créer des balances bénéfice/risque pour chaque alternative, en faveur de la santé publique⁹⁸, basée sur des recommandations internationales, « en termes d'identification du danger, d'évaluation du risque, de gestion du risque et de communication »⁹⁸.

La dimension économique est tout aussi importante pour « motiver » les industries de santé. L'utilisation des antibiotiques, notamment en prophylaxie et métaphylaxie, a permis d'améliorer la production tout en réduisant son coût⁹⁸, car « il est plus économique de prévenir une maladie que de la traiter »⁹⁸, cela est vrai principalement au sein d'un troupeau. Si l'état du troupeau s'améliore avec une limitation d'apparition des pathologies infectieuses, alors le propriétaire fera des économies sur les frais vétérinaires et pourra réorienter son investissement. Si les conditions de santé de l'animal s'améliore, et donc sa performance pondérale (gain de poids) ou la production lactée, le retour économique pour le producteur est plus intéressant. On identifie donc ici une barrière pour les alternatives : celles-ci doivent se révéler aussi efficaces que les antibiotiques, avec une balance bénéfice/risque, mais aussi efficacité/coût positives pour prouver leur avantage aux prescripteurs et aux éleveurs.

Le rapport du Pew Charitable Trusts montre un réel manque de politiques publiques et d'incitations financières pour le développement de ces alternatives et notamment les promouvoir en insistant sur leurs points forts.

■ ... Conduisant à la nécessité de mettre en place des politiques publiques

L'antibiorésistance représente un risque sanitaire de santé publique qui justifie l'intervention des pouvoirs publics¹⁰². Celle-ci peut se faire à différentes échelles : instances réglementaires mondiales regroupant plusieurs Etats, instances réglementaires se limitant à un nombre de pays (Union Européenne par exemple) et politiques publiques nationales, dépendant de la législation de chaque Etat.

On retrouve aussi différentes approches et types de leviers employés à travers les politiques publiques :

- **les approches volontaires**¹⁰² (plan d'actions généralement)
- **les approches réglementaires**¹⁰² (mises en place de règlements et directives)
- **les approches économiques**¹⁰², ou encore appelées « *incentives* »

Concernant la lutte contre l'antibiorésistance, de nombreuses politiques publiques peuvent être appliquées et les axes de travail ou d'applications sont nombreux. Cette étude cible les politiques publiques orientées, à la fois vers une meilleure gestion des antibiotiques (restriction d'utilisation des antibiotiques pour les préserver à une utilisation raisonnée⁴⁵ avec des contrôles et des analyses de risque) tout en promouvant le développement de nouvelles alternatives. On évoquera aussi les mesures visant à encadrer la gestion des fermes et de la biosécurité, pouvant indirectement mais de façon importante, réduire l'utilisation des antibiotiques.

3) Classification des Politiques publiques

Etat des lieux des mesures proposées par les instances réglementaires et les pouvoirs publics

Les organisations internationales (comme au niveau national) ont pris en compte l'enjeu de l'antibiorésistance et organisent notamment des symposiums, des conférences et des « Working parties » pour proposer des solutions pour lutter contre l'antibiorésistance. La plupart de ces organisations prônent principalement une surveillance rapprochée de l'utilisation des antibiotiques pour favoriser une utilisation raisonnée, cela passe notamment par la sensibilisation des différents acteurs.

Nous citerons ici, de manière non exhaustive, les politiques publiques répondant aux critères de sélection décrits dans la partie *Matériel et Méthodes* : les politiques visant essentiellement le milieu vétérinaire, mais aussi certaines agissant au sens large sur les deux médecines vétérinaires et humaines, qui promeuvent l'innovation et la mise en place des alternatives. Elles seront répertoriées sur trois niveaux : mondial, continental (Européen) et national (Allemagne, France et Etats-Unis). Nous verrons leurs niveaux d'action, leurs objectifs et impacts. Nous verrons aussi que certaines politiques publiques sont financières et incitatives.

a) Au niveau mondial

■ L'OIE

*The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials (November 2016)*¹⁰³

L'objectif premier du **OIE** (*World Organisation for Animal Health*, Organisation Mondiale de la Santé Animale) est de « protéger les animaux pour préserver notre avenir »¹⁰⁴. Dans cette optique, en proposant des solutions pour préserver l'efficacité des antibiotiques (encore appelés « *life-saving medications* »¹⁰³ et donc leur disponibilité dans la médecine humaine et vétérinaire, l'OIE souhaite préserver notre future¹⁰³. L'OIE travaille notamment en collaboration avec la FAO et le WHO au sein de l'approche « *One Health* »¹⁰³, pour favoriser « l'interdépendance des santés : humaine, animale et des écosystèmes. »¹⁰³. Cette stratégie suit donc le plan tripartite du *Global Action Plan*¹⁰³ en « percevant les problèmes et les solutions à travers la perspective d'une collaboration multisectorielle entre les parties prenantes de tous les secteurs. »¹⁰³.

Les quatre objectifs principaux de l'OIE sont¹⁰³ (Voir Annexe 6) :

- Augmenter la conscience et la compréhension (de l'antibiorésistance)
- Renforcer la connaissance à travers la surveillance et la recherche
- Supporter une bonne gouvernance (organisation), ainsi que le renforcement de ses capacités
- Encourager l'implémentation de standards internationaux.

C'est sur ce dernier et quatrième objectif que nous insisterons, car il concerne la réglementation, la coopération multinationale et multilatérale¹⁰³. (Voir Annexe 7) L'organisation a développé notamment un nombre conséquent de standards réglementaires et de bonnes pratiques internationaux concernant les antimicrobiens¹⁰³. Elle insiste principalement sur une utilisation prudente et raisonnée, une analyse du risque, une surveillance et un contrôle du terrain et des compilations de données. Elle participe aussi à la mise en place d'un cadre réglementaire pour la recherche et le développement d'antimicrobiens. D'après l'OIE : « ces standards et directives sont le reflet du meilleur de la science et est ainsi une référence concernant une réglementation solide pour les antimicrobiens »¹⁰³, ce qui joue notamment sur la confiance des différents acteurs (éleveurs, vétérinaires, instances...). Le but de cet objectif est, à travers des standards réglementaires, d'établir un cadre solide et cohérent¹⁰³ avec une méthodologie adaptée au contexte de chaque pays membre (au nombre de 180¹⁰³). Cela leur permet de participer à un marché économique international sûr et garantit ainsi la biosécurité alimentaire¹⁰³. Cette harmonisation entre les différents secteurs, pays et régions¹⁰³ favorise un soutien et un renforcement d'un cadre réglementaire commun, notamment dans son adoption et application locale, dans le but d'un effort collectif pour la préservation de la santé animale et humaine. Néanmoins, l'OIE semble, dans ce plan, insister principalement sur l'utilisation prudente et raisonnée des antimicrobiens et non le développement d'alternatives en proposant des solutions de déblocage.

■ La **FAO**, *Food and Agriculture Organization of the United Nations*¹⁰⁵

La **FAO**, ou l'Organisation des Nations unies pour l'Agriculture et l'Alimentation, est très active dans la lutte contre l'antibiorésistance dans la production animale, notamment lors de son symposium qui a eu lieu à Rome en 2016. Dans son rapport « *Drivers, Dynamics and Epidemiology of Antimicrobial Resistance in Animal Production* »²⁰, l'organisation insiste principalement sur la transmission de la résistance aux antibiotiques entre l'homme²⁰ et l'animal et la dissémination de germes résistants dans l'environnement et donc l'impact de l'usage des antibiotiques en santé, en agriculture et dans l'industrie sur la résistance des bactéries. Cela rejoint notamment la vision « One Health », mettant en avant que les animaux de rente, les humains et l'environnement sont étroitement liés²⁰ :

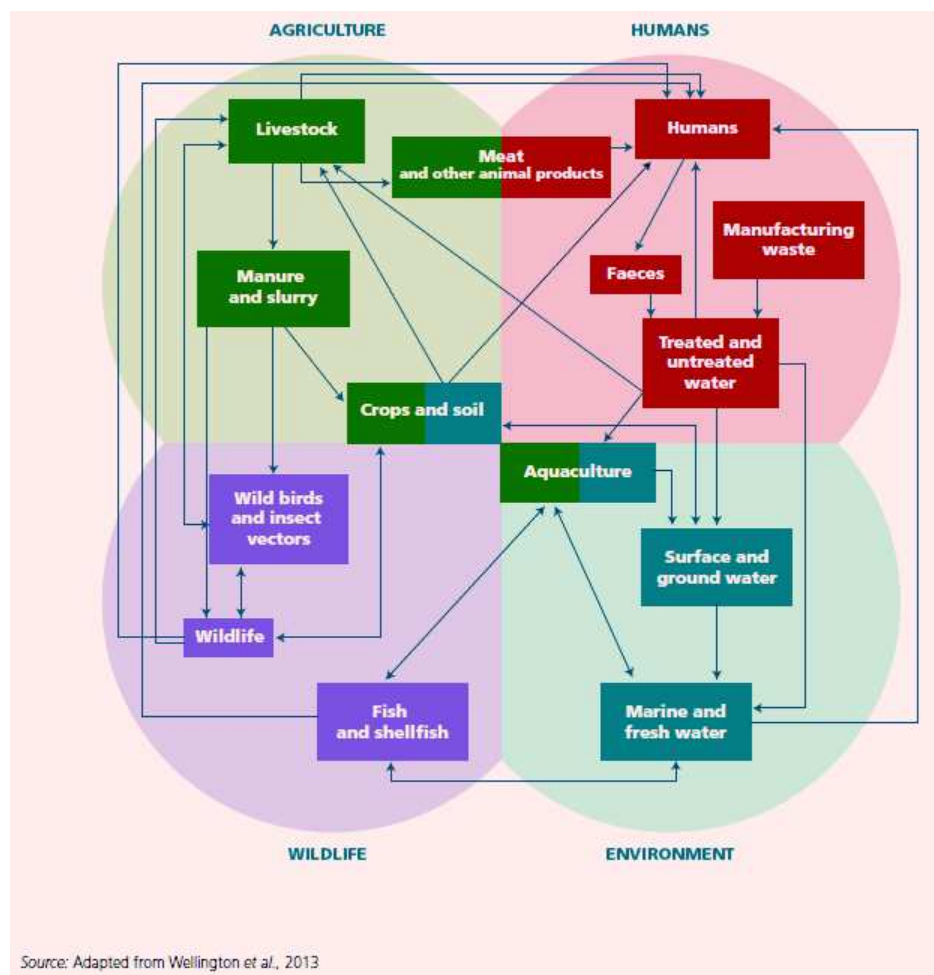


Figure 14 - Potentielles voies de transmission de bactéries, de gènes et de résidus résistants aux antibiotiques entre les différents milieux^{106,20}

Pour faire face à des dispersions de la résistance, la FAO émet plusieurs recommandations dans son rapport, à retrouver en Annexe 8. L'organisation émet notamment des recommandations concernant les solutions pour aider à la gestion du risque de développement de résistance (en évaluant par exemple la probabilité de transfert horizontal entre les écosystèmes microbiens) et certaines stratégies de management pour appréhender l'apparition et la diffusion de résistance dans l'environnement et ainsi diminuer la contamination de l'environnement. « Les bénéfices d'une meilleure nourriture, d'une meilleure eau, de la biosécurité et de standards de gestion au sein de la ferme doivent pouvoir être évalués »²⁰ pour apporter des préconisations et limiter l'exposition de l'homme à des pathogènes résistants. Elle promeut aussi la collecte et le regroupement de données pour établir des liens entre les écosystèmes et mettre ainsi en place des réseaux de surveillance et d'évaluation de la propagation de la résistance. Enfin, la FAO souhaite prioriser le développement d'antimicrobiens hautement biodégradables pour réduire la probabilité de contamination environnementale par ces antimicrobiens. En effet, certains antimicrobiens ont une longue demi-vie d'élimination dans l'environnement, c'est-à-dire qu'ils « peuvent rester dans l'environnement à de fortes concentrations et à de longues périodes »²⁰. Ainsi, le développement de futurs antimicrobiens

biodégradables pourrait aider à réduire le risque de contamination et de propagation de bactéries résistantes dans l'environnement²⁰.

La FAO, en collaboration avec l'OIE et le WHO, prône l'approche « One Health » en mettant en avant « l'importance d'améliorer l'efficacité des systèmes de recherche, de surveillance et de contrôle concernant l'antibiorésistance »²⁰. L'harmonisation des guidelines dans le contrôle de l'antibiorésistance doit être un point important pour les différentes institutions vétérinaires et humaines. Ainsi, il est primordial d'adopter « une approche One Health, avec une compréhension et des actions interdisciplinaires, concernant le système alimentaire, les moteurs du comportement humain au sein de ces systèmes et les facteurs pouvant influencer la gestion et l'utilisation des animaux de rente par la société. »²⁰.

Le WHO, *World Health Organization*

Le WHO (ou **Organisation mondiale de la Santé (OMS)**) est un acteur majeur dans la lutte contre l'antibiorésistance, en médecine humaine essentiellement, mais aussi vétérinaire. En 2015, lors de la Soixante-Huitième Assemblée mondiale de la Santé, le WHO a adopté « *l'AMR global action plan* »¹⁰⁷, un plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens, avec pour but « de maintenir le plus longtemps possible et sans discontinuer la capacité de traiter et de prévenir les maladies infectieuses au moyen de médicaments sûrs et efficaces de qualité garantie, utilisés de manière responsable et accessibles à tous ceux qui en ont besoin. »¹⁰⁸. Ce plan d'action mondial définit 5 objectifs^{108,107,109} :

- **Objectif 1** : Améliorer la sensibilisation et la compréhension de la résistance antimicrobienne au moyen de communication, d'éducation et de formation efficaces.
- **Objectif 2** : Renforcer les connaissances et les bases factuelles par la surveillance et la recherche
- **Objectif 3** : Réduire l'incidence et la prévalence de l'infection grâce à des mesures sanitaires, d'hygiène et de prévention efficaces
- **Objectif 4** : Optimiser l'utilisation (contrôlée et raisonnée) des médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale
- **Objectif 5** : Développer des arguments économiques en faveur d'investissements durables, tenant compte des besoins de tous les pays, et en augmentant les investissements dans de nouveaux médicaments, outils de diagnostic, vaccins, etc...

Ce Plan d'action globale « *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance* », dont les objectifs sont à retrouver en Annexe 9, met en avant l'appui du WHO dans la complémentarité et les collaborations entre les différents acteurs¹¹⁰, entre les pays développés et en cours de développement¹¹⁰, mais aussi dans les différents partenariats : *Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR)*, *Biomedical Advanced Research and Development Au-*

thority (BARDA), and the *Innovative Medicines Initiative (IMI)*...¹¹⁰. Cette organisation permet notamment :

- « **d'identifier les priorités** dans les nouveaux traitements, méthodes de diagnostic et vaccins dans la lutte contre les pathogènes résistants »¹¹⁰,
- **d'encadrer les investissements** de ces nouvelles alternatives pour mieux « les sécuriser et les manager »¹¹⁰, tout en les soutenant à l'aide d'incentives¹¹⁰,
- de « **mettre en place des modèles collaboratifs** de R&D pour faciliter l'accès à la finalité de ces recherches »¹¹⁰.

Cela revient à accompagner des stratégies et projets scientifiques sur le court et le long terme¹¹⁰ et ainsi élaborer un « business plan » complet sur 2016 orienté sur les traitements antimicrobiens.

Pour cela, le WHO participe notamment à la mise en place de plans d'action nationaux pour assister les pays dans la phase initiale de développement ou de mise à jour de ces plans, en ligne avec les objectifs du « Global Action Plan »¹⁰⁷. C'est dans ce cadre que le WHO a publié, avec la FAO et l'OIE, un manuel regroupant une série d'outils¹⁰⁹ pour la mise en place de ces plans.

■ Le **TAFTAR**, *Transatlantic taskforce on Antimicrobial Resistance*¹¹¹

Le **TAFTAR**, créé en 2009¹¹¹, émet des recommandations pour la mise en place d'une collaboration entre les USA et l'Union Européenne¹¹¹ pour faire face à la montée de l'antibiorésistance¹¹¹. Le but de cette organisation est « d'identifier de manière urgente les problèmes de l'antibiorésistance, pour mieux les traiter par une coopération renforcée entre les Etats-Unis et l'UE dans les trois domaines suivants »¹¹¹ :

- **Utilisation thérapeutique** appropriée des médicaments antimicrobiens en médecine humaine et vétérinaire¹¹¹,
- **Prévention des infections** résistantes aux antibiotiques (*HAIs Healthcare Associated Infections*)¹¹¹,
- **Stratégies** pour améliorer le portefeuille de nouveaux médicaments antimicrobiens¹¹¹.

Cette coopération a permis la mise en place de nombreux séminaires et consultations, d'où ont émergé 17 recommandations¹¹¹, à retrouver en Annexe 10. L'axe III de ces recommandations concerne les stratégies pour améliorer le pipeline pour de nouveaux médicaments antibactériens¹¹¹, regroupant les axes de travail suivants :

- **Mettre en place des *incentives*** par les législateurs (levée de fonds) pour favoriser le développement de nouveaux médicaments antibactériens en médecine humaine

- **Favoriser la recherche** pour encourager le développement de nouveaux antibactériens en augmentant considérablement la communication entre les centres de recherche des US et l'UE pour identifier des problématiques communes et mieux y répondre ensemble ; tout en mettant en place des moyens de financement pour ces centres de recherche
- **Faciliter les approches réglementaires** pour les nouveaux produits antibactériens : faciliter les usages pour les programmes de développement clinique pour répondre aux exigences des Agences ; mise en place de séminaires réguliers de concertation entre les deux Agences FDA et EMA pour traiter les problématiques communes lors du développement de médicaments antibactériens d'un point de vue réglementaire, faciliter le partage des données et informations dans le développement de ces médicaments.

Ces recommandations émises par le TAFTAR en 2011 ont essentiellement pour but de renforcer la communication entre les agences européenne et américaine pour mieux favoriser la coopération dans la lutte contre l'antibiorésistance.

b) Au niveau européen

■ L'EMA

Stratégie CVMP pour les antimicrobiens 2011-2015 et 2016-2020

Le **CVMP** (*Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*) est le comité de l'EMA chargé des médicaments vétérinaires¹¹². Le CVMP fait partie du plan stratégique de l'UE sur les antimicrobiens¹¹³ et dans le cadre de l'approche One Health, il participe notamment au TAFTAR¹¹³ et à différents groupes de travail des organisations internationales (WHO, OIE, Codex Alimentarius)¹¹³. Dans le plan stratégique « *CVMP Strategy on antimicrobials 2016-2020* »¹¹⁴ émis le 6 Octobre 2016, le CVMP souhaite « assurer la disponibilité de médicaments antimicrobiens pour le traitement de maladies infectieuses chez les animaux, tout en minimisant le risque pour les animaux et les humains dans leurs utilisations »¹¹⁴.

Il évoque la « nécessité de trouver des traitements antimicrobiens efficaces pour toutes les espèces »¹¹³, en travaillant notamment sur différentes directives¹¹³ (par exemple, révision de la guideline sur les études d'efficacité des médicaments vétérinaires antimicrobiens ou encore sur l'évaluation du risque pour la santé publique) et en émettant des avis scientifiques¹¹³ (par exemple, sur le développement de nouvelles alternatives ou encore sur l'impact sur la santé publique de la consommation des antibiotiques).

Les axes de cette stratégie 2016-2020 ont été définis, en cohérence avec les objectifs implémentés par le VICH (*Veterinary International Conference on Harmonisation*)¹¹⁵, mais aussi pour répondre avec les trois objectifs suivants émis par l'EMA¹¹⁶ :

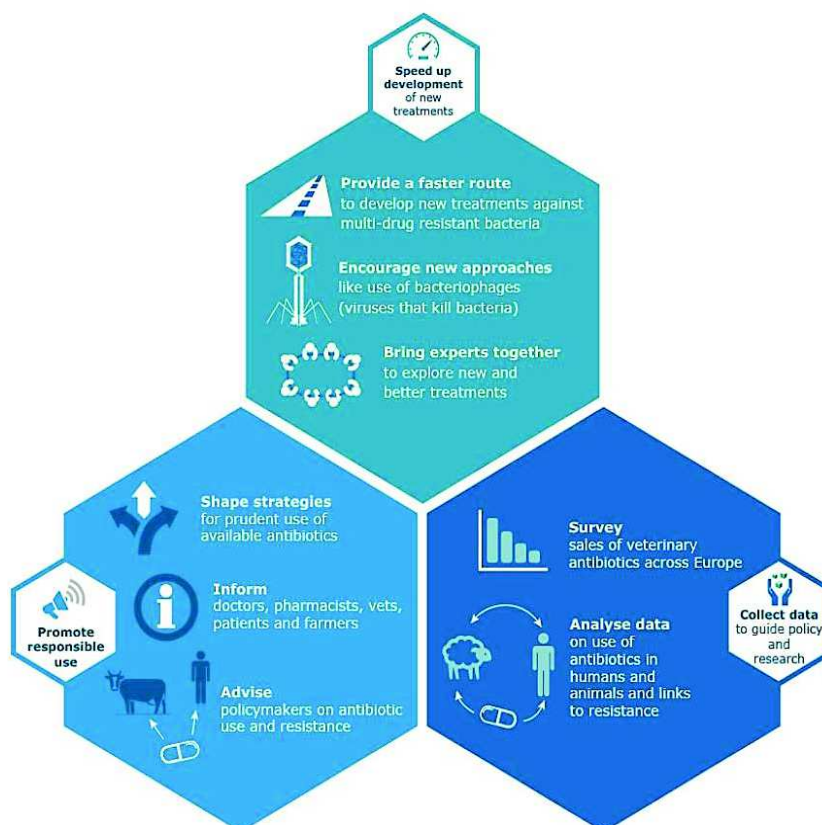


Figure 15 - Axes d'action de l'EMA pour lutter contre l'antibiorésistance¹¹⁶

En bas à gauche, le premier axe évoqué par l'EMA est la promotion d'une utilisation raisonnée des antibiotiques, en faisant appel à des stratégies de communication pour pouvoir prévenir et informer les différents acteurs : vétérinaires, pharmaciens, éleveurs/propriétaires. L'EMA cherche aussi à rationaliser les antibiotiques existants en ciblant les indications pertinentes, en adaptant les posologies, en révisant les recommandations d'usage par exemple... Le deuxième axe est le contrôle : la surveillance de l'existant, de la réalité (enquête des ventes d'antibiotiques en Europe...) par une collecte et une analyse de ces données pour pouvoir orienter les politiques publiques et la recherche. Ce qui amène au troisième point, qui nous intéresse principalement ici : le développement (surtout son accélération) de nouveaux traitements, de nouvelles alternatives. L'EMA propose 3 axes d'actions :

- Proposer des **voies plus rapides** pour le développement et la mise en place de nouveaux traitements pour lutter contre les bactéries résistantes.
- Encourager et favoriser de **nouvelles approches/alternatives** aux antibiotiques (grâce à des « *incentives* »)
- Favoriser le **regroupement d'experts et de comités** pour appuyer la recherche de nouvelles alternatives.

On voit bien ici que ce sont des axes d'actions et non pas des politiques publiques à mettre en place directement. Dans ce sens, les actions proposées par le CVMP sont regroupées au sein de 6 objectifs pour 2020 :



Figure 16 - les 6 objectifs de la stratégie 2016-2020 du CVMP¹¹³

Les 6 objectifs sont décrits dans le plan 2016-2020, dont la page concernée est extraite et à retrouver en Annexe 11.

Les trois points concernant notre étude sont :

- **Objectif 1 (*Authorisation*)** : émettre des avis concernant l'autorisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens, (et donc d'alternatives) tout en assurant la gestion du risque avec une assurance de l'efficacité et de la sécurité du produit. La description de cet objectif est à retrouver en Annexe 12.
- **Objectif 4 (*Develop New*)** : encourager le développement de nouveaux (ou d'existants) produits vétérinaires antimicrobiens (dont les alternatives), pour répondre notamment aux échecs thérapeutiques dus à l'apparition de résistance ou aux thérapies personnalisées, en « boostant » le développement d'alternatives aux antibiotiques. Cet objectif, primordial pour notre étude est décrit, avec ses actions, en Annexe 13.
- On peut aussi évoquer **l'objectif 6** qui semble important dans le développement des alternatives : la résistance acquise aux antibiotiques étant une menace globale pour la santé publique, une coopération internationale entre les instances réglementaires internationales, les différentes organisations de santé, la commission européenne mais aussi les industries pharmaceutiques vétérinaires et agricoles (d'élevage principalement) semble indispensable pour émettre des directives communes sur l'utilisation raisonnée des antibiotiques et l'orientation vers des alternatives à ceux-ci. Cela permettra une réglementation organisée, directe et commune à tous les secteurs et permettra alors, avec un effort commun, à faire face à l'antibiorésistance.

Naturellement, le CVMP promeut une utilisation raisonnée des antibiotiques et pour cela «supporte le développement de produits vétérinaires pouvant réduire l'utilisation d'antimicrobiens, dits alternatives, telles que les vaccins »¹¹³. Pour cela, le CVMP souhaite faciliter les voies réglementaires pour les produits d'innovation (les alternatives) en émettant des directives avec différentes instances, lors du ITF (*Innovation Task Force*) par exemple. Le rapport « *CVMP strategy on antimicrobials 2016-2020* »¹¹⁴ met en avant l'importance de continuer de travailler avec des experts d'instances réglementaires internationales et des parties prenantes (industries pharmaceutiques notamment) lors de «*Working party* »¹¹³ (voir Annexe 14) pour mettre en place (et maintenir !) un cadre réglementaire harmonisé.

L'EMA propose aussi un autre type de programme, le programme ADVENT (*Ad Hoc Expert Group on Veterinary Novel Therapies*), qui est un comité spécifique aux médicaments vétérinaires qui travaille sur les guidelines scientifiques concernant les requis pour l'autorisation des produits vétérinaires innovants sur le marché¹¹⁷. Ce groupe de travail met en place actuellement des lignes directrices, sous forme de Réponses aux Questions (*Questions&Answers*) pour aider les laboratoires, grâce à une consultation publique des conseils scientifiques, à résoudre des problématiques liées à l'innovation. Ainsi, ils assistent les laboratoires dans le développement et la mise sur le marché de nouvelles thérapies en médecine vétérinaire en proposant de nouvelles guidelines.

c) Au niveau local/national

■ ANSES/Ministère santé français

Depuis plusieurs années, la France est très active contre l'antibiorésistance, en médecine humaine avec une sensibilisation des personnes (la publicité phare « les antibiotiques, ce n'est pas automatique ») et la rationalisation auprès des prescripteurs. En médecine vétérinaire, l'ANSES (L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) est fortement impliquée dans l'évaluation des risques sanitaires liés à l'antibiorésistance pour pouvoir éclairer la décision publique et la mise en place d'actions.

En ce qui concerne les politiques publiques nationales de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire en France, nous détaillerons ici le plan ECOANTIBIO, piloté par la DGAL au niveau national (Direction Générale de l'Alimentation)¹¹⁸, et de la DRAAF au niveau régional (Directions Régionales de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt)¹¹⁸ dépendant du ministère français de l'Agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt¹¹⁹. Pour cela, nous nous appuierons sur le Bulletin Officiel du Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation, du 07 Mars 2018 (Note de service : DGAL/SDSPA/2018-178 du 07/03/2018)³⁵.

Ce plan, représentant l'engagement de la France dans la lutte contre l'antibiorésistance³⁵, est co-construit avec des partenaires publics (autres administrations et ANSES) et privés (les représentants nationaux des industriels, des vétérinaires, des éleveurs, de l'industrie du médicament vétérinaire)³⁵. Un Comité de suivi du plan Ecoantibio est mobilisé chaque semestre pour évaluer les étapes d'avancées des actions du plan.

Le premier plan EcoAntibio 1, s'étalant de 2012 à 2016 inclus, a été, d'après cette note³⁵, qui statue le bilan de ce plan, un succès selon les données fournies par l'ANSES :

- En termes de réduction du recours aux antibiotiques (« baisse de l'exposition des animaux aux antibiotiques de 37% sur la période 2012-2016, pour un objectif initial de - 25% » ³⁵),
- Concernant la baisse importante de consommation des antibiotiques critiques (« moins 75% pour les fluoroquinolones et moins 81% pour les céphalosporines de dernières générations (données 2016 comparées à 2013) » ³⁵.

Il y a donc un réel dépassement des objectifs établis par les acteurs en 2012 et cela « est le fruit de la mobilisation et de l'engagement des parties prenantes, privées et publiques, et notamment du binôme éleveur-vétérinaire ».

La France fait aussi figure d'exemple dans l'Union Européenne en consommant environ deux fois moins d'antibiotiques (70 mg/kg d'animal) que la moyenne européenne (135.5 mg d'antibiotiques par kg d'animal) et en ayant réduit l'usage d'antibiotiques vétérinaires de manière considérable, 48% en 2015 par rapport à 2010, contre une moyenne européenne de 13.8%.

Le rapport évoque même une évolution de l'antibiorésistance, avec une tendance globale à la baisse depuis 2006, même si des nuances existent selon les antibiotiques, les espèces animales, les bactéries et les familles d'antibiotiques.

Ces bons résultats s'expliquent aussi par :

- **Une forte mobilisation publique** : campagnes de communication adaptée aux interlocuteurs (voir Figure 17, auprès des destinataires métiers, diffusée dans la presse, radios, réseaux sociaux, etc... ; formations continues des acteurs ; visites sanitaires obligatoires sur l'antibiorésistance lors de campagnes ; organisation de colloques...) ;



Figure 17 - campagnes de communication Ecoantibio 1 “logé, nourri, vaccine” en filière bovine, “les antibiotiques, pour nous non plus, ce n’est pas automatiques” à visée des propriétaires d’animaux de compagnie³⁵

- **Une promotion active du plan Ecoantibio** au niveau Européen et à l’international ;
- **Un financement** : 7.7 millions d’euros entre 2013 et 2016 de projets de recherche appliquée et d’actions ;
- **Des actions législative et réglementaire**, en lien avec la loi Avenir (du 15 octobre 2014) auprès des différents acteurs pour assurer un suivi : interdiction des rabais et remises sur les antibiotiques, le retrait des antibiotiques de la liste positive des médicaments vétérinaires à visée préventive, prise en considération de l’antibiotique dans le code de déontologie vétérinaire, publication d’un guide de bonnes pratiques d’emploi des antibiotiques en médecine vétérinaire, et un encadrement de la prescription et de la délivrance d’antibiotiques d’importance critique avec une obligation de déclarer les antibiotiques cédés.

Au vu de ces résultats très satisfaisants du premier plan Ecoantibio, un deuxième plan Ecoantibio (Ecoantibio2) a été mis en place en 2017 dans cette continuité jusqu’en 2021 inclus, avec de nouveaux objectifs : « évaluer les impacts du premier plan, en valoriser les résultats et poursuivre la dynamique en consolidant les acquis et en poursuivant les actions précédemment engagées »³⁵.

Les quatre nouvelles stratégies du plan Ecoantibio2 :

- **développer les mesures** de prévention des maladies infectieuses et faciliter le recours aux traitements alternatifs ;
- **communiquer et former** sur les enjeux de lutte contre l’antibiorésistance, sur la prescription raisonnée des antibiotiques et sur les autres moyens de maîtrise des maladies infectieuses ;
- **mettre à disposition des outils** d’évaluation et de suivi du recours aux antibiotiques, ainsi que des outils pour leur prescription et administration ;
- **s’assurer de la bonne application des règles** de bon usage au niveau national et favoriser leur adoption aux niveaux européen et international.

Cette note de service met en avant que, contrairement au plan Ecoantibio 1, le plan Ecoantibio 2 définit des mesures plus incitatives que réglementaires. Aucun objectif chiffré global de réduction de l'exposition des animaux aux antibiotiques n'a été établi, même si l'objectif général est de poursuivre ceux du plan Ecoantibio1, c'est-à-dire « le maintien de la tendance à la baisse »³⁵. On peut noter toutefois deux chiffres : l'exposition des animaux de rente (porcs, volailles, bovins) à la colistine doit être réduite de moitié, il en est de même pour la prévalence des E. Coli BLSE lors de prélèvement sur de la viande de poulet de chair. Comme pour le premier plan Ecoantibio, l'un des moyens utilisés pour promouvoir cette politique publique est la communication avec un nouveau message-clé : « Les antibiotiques, c'est comme il faut, quand il faut » à destination des éleveurs de bovins, de porcins, de volailles, de caprins et d'ovins.

Il est important de noter ici qu'un des axes de travail de ce plan est la prescription d'antibiotiques hors examen biologique (diagnostic spécifique, antibiogramme...), savoir maîtriser et contrôler cette pratique.

Pour mettre en œuvre cette stratégie, des plans d'action locaux sont mis en place à l'aide d'un réseau pilote de plusieurs vétérinaires référents

et de colloques régionaux, et parfois sous forme d'inspection de « pharmacie vétérinaire » pour faire respecter les règles de prescription, de délivrance et d'usage des antibiotiques par les vétérinaires, les pharmaciens et les éleveurs (actions régionales incitatives et contrôles des pharmacies en département).

L'ANSES est donc fortement impliquée dans la lutte contre l'antibiorésistance. Elle a récemment publié, en Février 2018, un « Etat des lieux des alternatives aux antibiotiques en vue de diminuer leur usage en élevage »⁸⁰, qui présente un état des lieux des alternatives aux antibiotiques avec une évaluation de leur efficacité et innocuité. Ce rapport met en avant les alternatives les plus prometteuses, utilisées « à la place » des antibiotiques dans le contrôle des maladies bactériennes. Ce rapport influence aussi de manière importante la réglementation nationale et européenne. En effet, le groupe de travail de l'ANSES, même s'il confirme que certains produits relèvent de la réglementation et du statut de médicament de part leur présenta-



Figure 18 - Exemple d'affiches destinées aux éleveurs bovins et ovins.

tion et fonction, émet aussi des recommandations sur le statut réglementaire des produits plus « borderline ». L' ANSES recommande donc de « créer un statut réglementaire spécifique à ces produits sans les considérer comme des médicaments vétérinaires »⁸⁰. Les auteurs proposent trois pistes de classification :

- **selon la réglementation des additifs pour aliments des animaux**⁸⁰, avec une nouvelle catégorie d'additifs (additifs zootechniques), en modifiant le règlement européen sur les additifs 1831/2003⁸⁰,
- **selon la réglementation sur les objectifs nutritionnels particuliers** ou allégations diététiques⁸⁰,
- **selon les allégations de l'article 13 du règlement 767/2009**⁸⁰ « aliments pour animaux », en tant qu'allégations portées sur des matières premières ou aliments pour animaux⁸⁰.

En décrivant ces réflexions pour inciter et faciliter le développement de ces alternatives, l'ANSES ne souhaite pas alléger la réglementation mais plutôt l'adapter au produit. Ainsi, les autorités françaises ont la réelle volonté d'être moteur sur ce sujet et d'accompagner ainsi les laboratoires dans leur démarche.

■ Le DART 2020, Plan d'action allemand

Le **DART 2020** (*Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie*)¹²⁰ est le plan stratégique allemand pour la lutte contre l'antibiorésistance. Il existe depuis 2008 et regroupe les mesures implémentées en Allemagne. L'Allemagne est fortement présente dans le « *Global Action Plan* » du WHO pour le contrôle de l'antibiorésistance, c'est un exemple dans la proposition et la mise en place de solutions. Le but de ce plan stratégique est d'élargir les méthodes de diagnostic, d'intensifier les mesures de prévention, d'établir une coopération régionale, nationale et internationale sur le long terme et d'encourager la collaboration interdisciplinaire en R&D pour que nouvelles alternatives soient possibles dans un futur proche¹²⁰. Le rapport DART 2020 mentionne notamment les nouvelles cibles d'antibactériens en cours de recherche. Pour favoriser les études cliniques, une meilleure cohésion est organisée en Allemagne pour regrouper les acteurs scientifiques : chercheurs, épidémiologistes et cliniciens au sein du *German Centre for Infection Research* (DZIF)¹²⁰. Le ministère en charge de la Recherche apporte donc une grande aide pour capitaliser les résultats de recherches avec une aide de financement proposée pour compléter les études. Les pouvoirs publics allemands, très actifs dans la lutte contre l'antibiorésistance, sont moteurs et novateurs dans son soutien et ses propositions en aide à la recherche et au développement d'alternatives.

Qu'en est-il des Etats-Unis?

Les USA sont eux aussi très acteurs dans la lutte contre l'antibiorésistance. Bien que ces Etats fassent partie aujourd'hui de nombreux symposiums et plans d'action dans la lutte contre l'antibiorésistance, cela n'a pas toujours été le cas. Depuis les années 1950, la FDA (Food & Drug Administration) a longtemps autorisé l'utilisation d'antibiotiques dans la production animale afin de « stimuler la croissance, la prise de poids et le rendement du bétail »¹²¹. Lorsque la FDA a tenté d'interdire cette mauvaise utilisation des antibiotiques, suite à l'alerte des scientifiques concernant l'émergence croissante de l'antibiorésistance, elle s'est retrouvée confrontée à de nombreuses pressions contradictoires¹²¹ : d'une part, les experts scientifiques alertant les pouvoirs publics, tout en pointant leurs responsabilités en termes de santé publique¹²¹ et le lobbying des industries agricoles et pharmaceutiques d'autre part.

Néanmoins, elle a tenté de s'imposer dans la lutte contre l'antibiorésistance¹²¹ en proposant différents textes de loi :

- En 2003, avec la loi sur l'utilisation des antibiotiques pour les animaux (*Animal Drug User Fee Act*)¹²¹, pour recueillir des données sur l'utilisation des antibiotiques pour les animaux et déterminer le nombre d'utilisations exactes ;
- En 2012, elle émet une nouvelle loi, après l'échec de celle de 1977 pour interdire l'usage de la pénicilline et de la tétracycline face aux trop fortes pressions industrielles¹²¹, concernant la promotion de l'usage raisonné des antibiotiques et des règles pour définir cet usage. Cette loi est précurseur de la loi de 2017. A cette occasion, la FDA émet trois guides au registre fédéral¹²¹ :
 - *The Judicious Use of Medically Important Antimicrobial Drugs in Food-Producing Animals*, destiné aux industriels,
 - un deuxième destiné aux industries pharmaceutiques, pour notamment les inciter réglementaire à revoir l'étiquetage des antibiotiques en enlevant la mention « Promoteurs de croissance » et préciser l'indication de ceux-ci
 - un dernier document à destination des vétérinaires, pour préciser leur responsabilité lors de la prescription et de l'utilisation de certains antibiotiques ;
- Ce n'est qu'au 1er janvier 2017 que la FDA a imposé l'interdiction d'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance¹²², en interdisant leur vente en vente libre¹²² et en rendant obligatoire l'intervention d'un professionnel vétérinaire¹²².

Les Etats-Unis accusent un sévère retard dans la lutte, par rapport à d'autres pays de l'Union Européenne. Ces lois arrivent bien après la directive de l'Union Européenne concernant l'interdiction de l'utilisation de la pénicilline dans l'alimentation dans les exploitations animales¹²¹ et surtout dans l'interdiction de l'utilisation des antibiotiques pour accélérer la croissance des animaux, 6 ans après la loi de 2006 en Europe¹²².

Néanmoins, depuis 2012 et encore de nos jours, les Etats-Unis sont très actifs dans cette lutte, notamment avec le programme BARDA et le « *Gain Act* ».

Le programme BARDA, *Biomedical Advanced Research and Development Authority*¹²³, au sein du département de la Santé américain, permet « une approche intégrée et systématique du développement et de la recherche de vaccins, médicaments, thérapies et outils de diagnostic nécessaires pour les urgences médicales de santé publique »¹²⁴. Ce plan s'est étendu de 2011 à 2016 et comporte cinq objectifs¹²³ (voir Annexe 15), mais majoritairement ce programme met en avant la nécessité de gérer efficacement les ressources, de renforcer les partenariats public-privé et de proposer des solutions pour la protection de la santé publique. Le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance rentre dans ce scope¹²⁴.

The Generation Antibiotic Incentives Now, GAIN¹²⁵, est une loi mise en application par le président Barack Obama¹²⁵ en 2012 et est partie intégrante du *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act*¹²⁵. Cette législation a essentiellement pour but :

- **d'étendre l'exclusivité pour les nouveaux antibiotiques**¹²⁵ en prolongeant la durée d'exclusivité du brevet de 5 ans¹²⁵ pour des médicaments indiqués dans le traitement d'infections graves ;
- **d'accélérer le développement et l'évaluation des nouveaux antibiotiques**¹²⁵ en donnant un statut « *fast track and priority review* »¹²⁵ pour accélérer la revue réglementaire par la FDA, et donc une obtention d'AMM plus rapide ;
- **de mobiliser la FDA** en mettant en place de nouvelles guidelines pour les études cliniques pour clarifier, simplifier la voie de développement pour les fabricants de médicaments et en émettant une liste de pathogènes, qualifiés de réelles menaces pour la santé publique¹²⁵.

Depuis octobre 2013, au moins 16 antibiotiques ont été catégorisés dans ce programme GAIN¹²⁵, ce qui leur a permis de bénéficier d'*incentives*¹²⁵ et de prolongation de commercialisation. Ce projet *GAIN Act* est une première étape importante pour tous les acteurs¹²⁵ : pour la santé publique en assurant la sécurité des antibiotiques, pour les laboratoires pharmaceutiques en simplifiant le processus d'AMM et pour les patients en leur proposant de nouveaux antibiotiques plus rapidement. Une orientation du programme, tournée vers une nouvelle voie réglementaire pour les antibactériens spéciaux (alternatives), pourrait encourager le développement de nouvelles solutions¹²⁵ et répondre aux besoins des différents acteurs.

On peut aussi noter que les industriels pharmaceutiques s'organisent en syndicats pour être les interlocuteurs privilégiés des politiques publiques lors de la mise en place des plans d'actions pour lutter contre l'antibiorésistance, : on retrouve des regroupements comme l'Animal Health en Europe, autrefois l'IFAH Europe (*Representing the European Animal Health Industry*), le SIMV (Syndicat des Industries du Médicaments Vétérinaire), fortement représenté

en France... Ces syndicats d'industriels permettent de soutenir une opinion et de rassembler les besoins en une parole auprès des pouvoirs publics et faire prendre en compte leurs contraintes dans les décisions.

4) Autres formes de politiques publiques : les politiques publiques financières

On peut envisager un rapprochement entre la médecine vétérinaire et la médecine humaine en ce qui concerne le modèle économique. La mise en place d'une mutuelle spécialisée pour les alternatives permettrait le financement d'un produit alternatif aux antibiotiques chez l'animal (cela rendrait le marché attractif pour les vétérinaires et éleveurs). Cette mutuelle pourrait proposer différents services :

- **un « package de soins »** qui regrouperait une association de produits et une ligne directrice à suivre en fonction de l'utilisation souhaitée ;
- **un pack de prévention-diagnostic,**
- **un pack de méthodes diagnostic-curative** à utiliser sur le terrain...

Cette mutuelle permettrait de centraliser la gestion des coûts et réguler ceux-ci lors de la mise sur le marché de l'alternative, garantissant ainsi un meilleur accès des acteurs en aval.

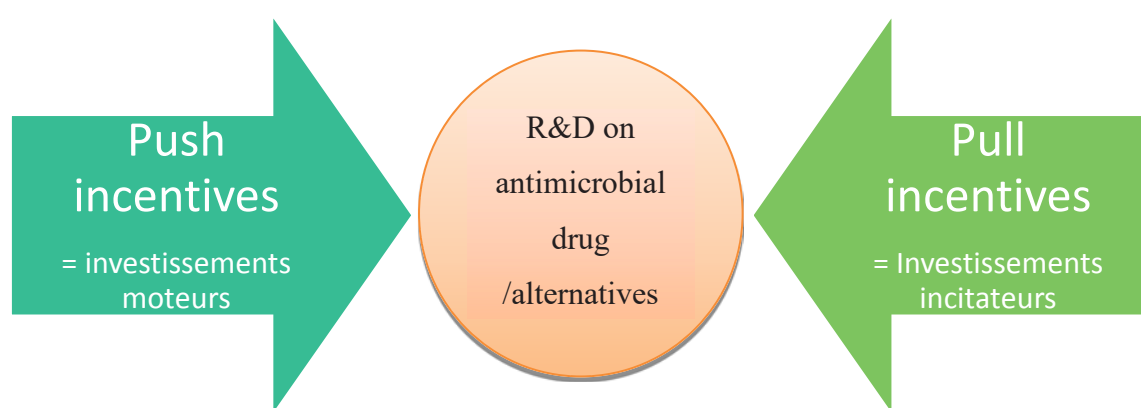
Les brevets et complémentaires de protection sont une forme de politique publique financière qui peuvent encourager les laboratoires à investir dans ce domaine. En effet, les industriels réclament ce type de protection plus longue pour permettre de freiner l'arrivée des génériques. Ce milieu moderne et novateur rend incertain l'avenir des investissements des entreprises, notamment pour la durée de la R&D par rapport à la durée de commercialisation protégée. Il n'y a pas de « standard » en termes de délais et on ne peut pas généraliser avec d'autres types de médicaments. Ainsi, un allongement de la durée de protection pour freiner l'arrivée des génériques permettrait de rassurer les laboratoires dans leur investissement dans les alternatives, et les inciter dans la recherche de ces nouvelles formes de thérapies.

Les politiques « *Pay or Play* » peuvent être une façon d'influencer économiquement vers les alternatives. D'après l'English Oxford dictionary¹²⁶, la méthode Pay or Play est « une situation ou un système dans lequel les options sont soit de participer, soit de payer une pénalité financière ou autre. » Pour inciter les laboratoires à investir dans leur R&D pour mettre en place de nouveaux antimicrobiens, les politiques publiques peuvent appliquer cette méthode, plutôt radicale, mais pouvant être nécessaire pour « booster » le marché. Soit le laboratoire participe à la R&D d'alternatives, soit il paie une contrepartie financière.

a) Les *incentives*

Pour répondre à ce besoin d'accès pour tous à des nouveaux antimicrobiens, les politiques doivent donc proposer des « packages », des « boîtes » à *incentives* correspondant à leur structure de santé et leurs besoins⁸¹. Mais qu'est-ce que les *incentives* ? « *Incentive* » est un terme anglophone, provenant du latin *incentivum* « quelque chose qui définit la direction ou incite », signifiant littéralement « stimulant », qui désigne « une chose qui motive et qui encourage quelqu'un à faire quelque chose »¹²⁷.

D'une manière générale, ce terme désigne les différents moyens pouvant encourager la motivation et les performances des acteurs¹²⁸, ici les laboratoires pharmaceutiques, les investisseurs etc... Deux types de classification et de stratégie existent pour ces « *incentives* » :



Les « <i>Push incentives</i> » → Investissements moteurs en amont du projet	Les « <i>Pull incentives</i> » → Investissements incitateurs en aval du projet (récompense)
« Mécanismes qui réduisent le coût de recherche et de développement de nouveaux médicaments pour les entreprises en répartissant les dépenses entre plusieurs parties » ⁸¹	« Mécanismes récompensant la recherche et le développement d'un médicament en augmentant ou en assurant des futurs revenus » ⁸¹
• Rendent le secteur de la R&D plus attractif pour les entreprises en diminuant le coût de développement d'un médicament⁸¹. • Diminuent les « barrières d'entrée »⁸¹, notamment pour compenser le risque élevé de financement. • Facilitent l'accès à un domaine spécifique de la R&D. • Mettent en avant qu'un soutien financier à des stades précoces de la R&D est équivalent à une « <i>pull incentive</i> »⁸¹ (agissant en aval) • Permettent ainsi d'aligner l'investissement et les objectifs du développeur sur les politiques publiques⁸¹.	De deux types : • « <i>outcome-based pull strategies</i> » : se basent sur une compensation, une récompense, une subvention future à un projet fructueux, et donc à un stade avancé de celui-ci avec déjà des retours. → motivateur pour maximiser les efforts et l'efficacité des entreprises⁸¹ • « <i>lego-regulatory pull strategies</i> » : une politique émise par un gouvernement, qui indirectement, facilite un meilleur retour sur investissement pour les entreprises⁸¹ → Récompense uniquement les R&D avec des résultats visibles, et maintient l'effort des entreprises en maximisant l'efficacité et la motivation des développeurs⁸¹ tout en présentant les avantages d'un encadrement réglementaire. Ceci diminue les facteurs de risques, la sensation de risque pour les investisseurs et les entreprises, et les coûts de financement...

Impulsions intrinsèques et externes qui stimulent et dirigent l'effort, les besoins, les motivations, et les valeurs ¹²⁹	Incentives, buts, objectifs ¹²⁹
Encore appelés « moteurs » (drives), envies, les impulsions basées sur les besoins intérieurs peuvent être considérées comme une force « poussante » à l'intérieur d'un système ¹³⁰	Encore appelés « incitateurs », « stimulants extérieurs », ils agissent en faisant appel aux besoins et en stimulant les envies de manière externe à un système pour aider dans des actions ¹³⁰
<i>Exemples :</i> Augmenter l'accès à la recherche ⁸¹ Donner des subventions à la recherche ⁸¹ Réduire les taxes pour faciliter une démarche ⁸¹ Etablir des liens publics-privés en R&D ⁸¹ ⇒ Voir Annexe 16	<i>Exemples :</i> Récompenses basées sur les résultats (obtention AMM avancée, achats de brevets (accès) ⁸¹ Sous forme de politiques publiques législatives ou réglementaires (accélérer l'obtention d'AMM, d'élargir les droits de commercialisation augmenter les prix de remboursement) ⁸¹ ⇒ Voir Annexe 16
Approche hybride (synergie entre <i>incentives push and pull</i>) :	
Cette approche vient compenser le fait qu'aucune de ces « <i>pull and push incentives</i> » ne semble être LA solution adaptée et qu'une seule approche n'est pas suffisante ⁸¹ . Elle vient donc regrouper des avantages de plusieurs <i>incentives</i> pour en compenser les inconvénients et diversifier les critères d'investissements en s'inspirant de plusieurs <i>incentives</i> pour limiter les risques d'investissement.	
<i>Exemples :</i> Antibiotic Conservation Effectiveness Program ⁸¹ Options Market for Antibiotics ⁸¹ ⇒ Voir Annexe 16	

L'Annexe 16 reprend une liste non exhaustive des différentes *incentives push, pull* et hybrides existantes. Cette liste reprend quarante-sept stratégies (*incentives*) de la littérature pour « promouvoir la recherche d'antibiotiques en évoquant leurs avantages et inconvénients »⁸¹. Elle est tirée de l'article « *A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics* »⁸¹, écrit par Matthew J. Renwick, David M. Brogan et Elias Mossialos.

Cette étude des *incentives* nous montre qu'une seule solution n'est pas envisageable pour rendre attractive la R&D de nouvelles alternatives antimicrobiennes, mais bel et bien la conjugaison de plusieurs *incentives* pour combiner les éléments favorisant un environnement de développement et un marché attractifs, adaptés et favorables à l'investissement. Pour cela, une ligne directrice émise par les institutions publiques, notamment par le biais d'un cadre réglementaire et de politiques publiques, est nécessaire pour orienter les investissements et répondre à la demande des industriels⁸¹. Cela permet ainsi l'implémentation d'un environnement favorable aux entreprises et aux investisseurs, tout en respectant les orientations gouvernementales⁸¹ dans un objectif de santé publique.

Pour illustrer cette démarche, au niveau européen, on notera deux types *d'incentives* :

■ MUMS (*MINOR USE MINOR SPECIES*)¹³¹

MUMS est une politique publique implémentée par l'EMA, spécialement adaptée au milieu vétérinaire « pour pouvoir répondre à un manque de médicaments vétérinaires dans le traitement des espèces animales mineures et des maladies rares chez les principales espèces animales. »

- **MINOR SPECIES** correspond à une « catégorie d'animaux non compris dans les espèces majeures et communes (animaux de rente et de compagnie) »¹³¹.
- **MINOR USE** correspond aux « médicaments destinés aux espèces majeures, communes, mais dans le traitement de maladies rares, peu fréquentes, ou géographiquement localisée »¹³¹.

Elle a été mise en place dans le but d'assister, de guider dans les démarches et d'inciter les industriels pharmaceutiques à développer et soumettre des demandes d'AMM pour des produits avec un marché limité, de petite taille ou peu défini, avec pour objectif ultime de stimuler le développement de nouveaux médicaments antibactériens (avec un faible retour sur investissement dans les conditions normales du marché).

■ Commission IMI (Innovative Medicines Initiative)¹³²

La **Commission IMI** constitue le « plus important partenariat public-privé au monde dans le domaine des sciences du vivant »¹³³, pour financer la recherche en santé et l'innovation. Elle permet le développement rapide de médicaments (mais aussi d'alternatives innovantes) sûrs et efficaces à disposition des patients¹³². La commission IMI soutient divers projets innovants et a notamment mis en place un programme « *New Drugs for Bad Bugs* » (ND4BB)¹³⁴, pour favoriser la mise en place de nouveaux médicaments aux caractéristiques innovantes pour combattre les pathogènes néfastes, telles que les bactéries résistantes aux antibiotiques¹³⁴. Cette initiative a pour but de faire tomber les barrières et les obstacles¹³⁴ liés à la découverte et au développement de nouveaux médicaments antibactériens, notamment grâce à la collaboration entre les acteurs¹³⁴. Il permet donc d'améliorer la santé publique en accélérant le processus de développement¹³², en participant à la recherche scientifique¹³² et en développant des ressources¹³² qui permettent l'accès des patients aux médicaments innovants, et répondre aux besoins médicaux et sociaux non satisfaits¹³³.

b) Les modèles de delinkage

D'autres nouveaux modèles semblent apparaître tels que la « proposition française pour un **Modèle Européen de Delinkage (MED)** » par Pierre LE COZ¹³⁵. Ce modèle a pour but de « créer un fonds européen et un environnement réglementaire pour le développement de produits de lutte contre l'antibiorésistance »¹³⁵. Dans sa présentation, Pierre LE COZ invite à repenser le modèle économique de futurs produits innovants de trois types : les antibiotiques, les alternatives et les adjuvants. Ce système suppose l'implication des différents acteurs :

- Les pouvoirs publics : accompagnement du plan de financement par les institutions, versement d'une aide à chaque étape clé du développement (pour permettre de couvrir le coût de la recherche), une prime de ROI « *Return of investment* »... ;
- Des industriels : Mise à disposition des autorités de l'ensemble des données de développement pour l'évaluation continue du projet, la garantie de produit à prix fabricant pendant un nombre d'années défini, surveillance de la consommation du produit...

P. Le Coz met en avant les avantages et inconvénients de ce système¹³⁵ :

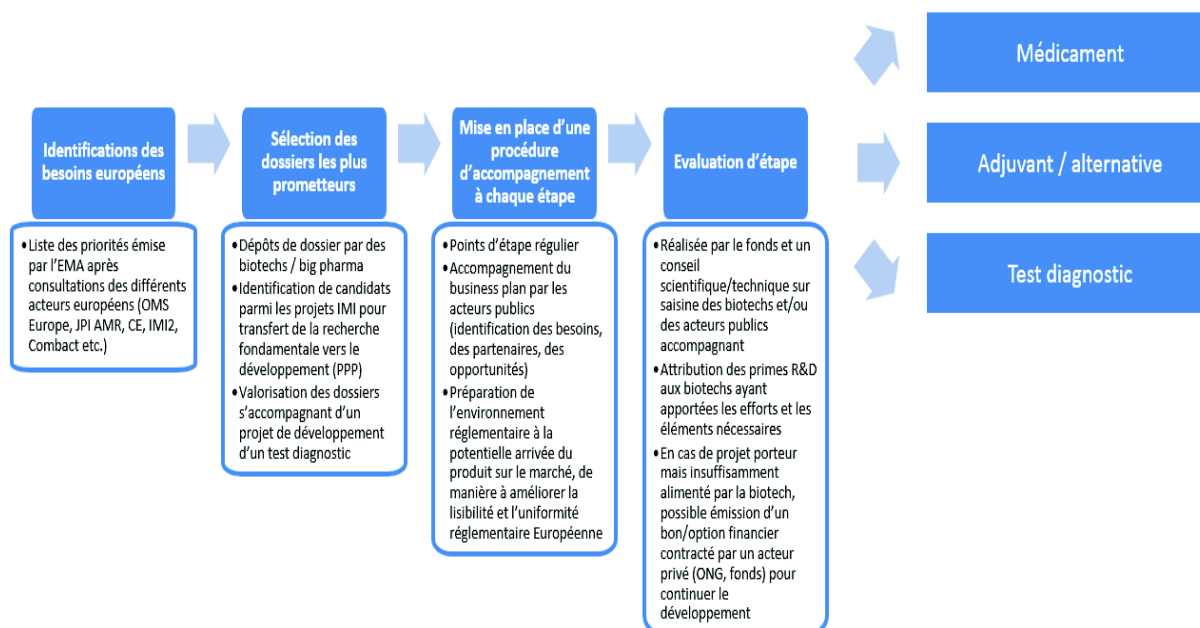
 Partage du risque entre acteurs privés et institutions publiques Evolution bénéfique pour les deux parties du cadre réglementaire et économique Mise à disposition plus rapide du produit auprès des patients Modèle économique supportable pour les systèmes de santé Protection de l'efficacité du produit dans le temps Limite l'efficience et le report sur d'autre projets	 Définition de la liste entrant dans cette catégorie (quel type d'alternatives?) Possible biais d'information Principal risque de perte pour le fond Risque d'arrêt de production à long terme par les génériqueurs = baisse de la concurrence Difficultés à évaluer les options et les primes (fixe ou en fonction des projets?)
--	---

Figure 19 - Avantages et inconvénients du modèle de délinkage

Les avantages s'inscrivent totalement dans la réflexion de cette thèse et des bénéfices apportés aux différents acteurs en répondant aux attentes précises des acteurs et en diminuant la notion de risque en promouvant un environnement réglementaire favorable. En ce qui concerne les inconvénients, nous retrouvons à nouveau cette difficulté à limiter le cadre des alternatives antimicrobiennes et le manque de fixité dans leurs définitions : « Médicaments ? Adjuvants ? Diagnostic ? Alternatives ? »¹³⁵.

Dans sa présentation, Pierre Le Coz évoque le Modèle Européen de Delinkage en fonction du type d'alternatives : médicament, adjuvant, alternative à visée antibactérienne¹³⁵ ou test de diagnostic. Nous ne représenterons ici que la représentation graphique générale¹³⁵ :

Figure 20 - Représentation graphique générale du Modèle Européen de Delinkage (MED)¹³⁵ avec l'autorisation de Pierre LE COZ



Cette représentation reprend les différentes politiques publiques à différents stades de la vie du dossier de l'alternative. Une réglementation mouvante et adaptative est nécessaire pour un bon fonctionnement avec une réactivité des acteurs publics tout au long de la chaîne. Ce cadre favorable permet une meilleure approche économique et une meilleure gestion des fonds d'investissement. Tout cela dans le but de limiter le risque pour les industriels (et les institutions) et de répondre ainsi aux différentes attentes (laboratoires, institutions, praticiens, patients).

Pour que le modèle mis en place par une collaboration entre la commission Européenne et l'industrie pharmaceutiques soit opérationnel et efficient, il doit pouvoir répondre aux critères suivants :

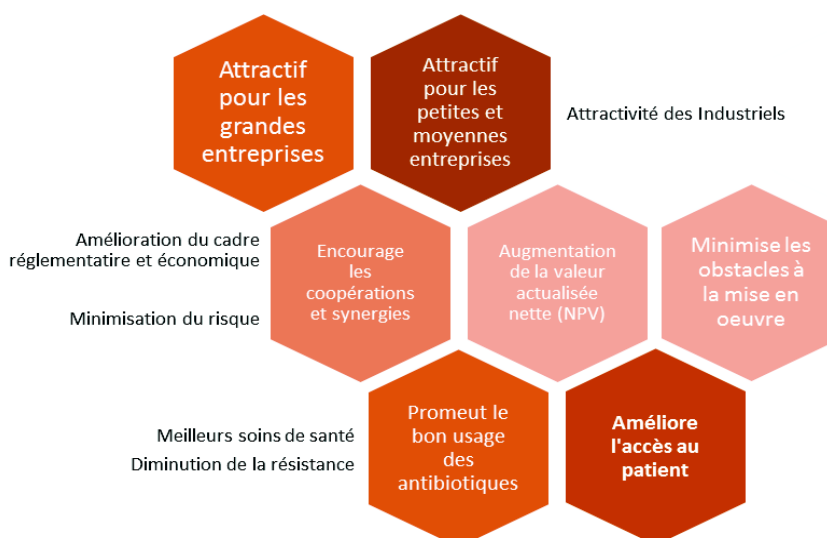


Figure 21 - Critères d'attractivité d'un modèle (selon M. Renwick et al.)⁸¹

5) ...Vers une autre forme de Réglementation

La réglementation actuelle contient des standards, des critères qualité (GMP, *Good Manufacturing Practices*) et prérequis cliniques qui sont adaptés aux médicaments actuels, dits conventionnels. La réglementation doit évoluer pour s'adapter à ces médicaments « exceptionnels ». Elle doit prendre en compte la gestion du risque et appuyer les démarches pour promouvoir les biens de santé et faciliter l'innovation. La réglementation doit devenir dynamique, voire proactive pour s'adapter aux nouvelles spécificités. Ainsi, au sein des instances de santé, de nouvelles idées semblent se profiler à différents niveaux :

- **Concernant la préparation du dossier d'AMM** et de son dépôt : de manière générale, une adaptation des requis aux besoins de la molécule et une meilleure accessibilité des comités pour obtenir des avis scientifiques favoriseraient déjà cette longue étape initiale. Une harmonisation de la réglementation entre les pays et les autorités permettrait la simplification du procédé réglementaire pour les laboratoires. On peut aussi envisager le développement de « *toolkits* », de modes d'emploi et un processus prédéfinis, entre les autorités et les différents industriels. Cela permettrait notamment un accompagnement par les autorités, mais aussi par des entreprises de conseils (*consulting*) avant le dépôt, pour une préparation adaptée à ces nouvelles innovations. Cela favoriserait un plan de développement global, en réunissant différents acteurs pour centraliser et faciliter l'accès à l'information tout au long du développement de ces innovations. Nous avons vu que pour ces alternatives, la recherche et le développement est coûteux en temps, et risqué en termes de résultats. Ainsi, pour garder la motivation et l'implication des industriels, les autorités pourraient proposer des dépôts phasés de dossiers. Les données demandées par les autorités seraient fournies « *step-by-step* » en lieu et place d'une soumission finale. Ainsi, les premières données de qualité, d'efficacité et de toxicité pourraient être fournies dès que les études de laboratoire aboutissent, et une évaluation au compte-goutte peut alors être faite. Cela représente un réel gain de temps dans l'évaluation, dans les réponses aux questions des autorités et donc dans l'obtention de l'AMM au final. L'approbation devient donc séquentielle et en parallèle à l'évolution du développement du produit. La communication avec les autorités est de fait très étroite ce qui permet aux laboratoires d'avancer dans la bonne direction, en répondant toujours à la juste demande des autorités. Pour les autorités, cela leur permet d'avoir une vision globale des innovations dès le début de leur développement et d'avoir accès à l'évolution rapide des connaissances sur telle ou telle famille d'alternatives. On peut très bien imaginer aussi un rôle de médiateur des pouvoirs publics, informé des différentes études en cours sur les alternatives. Il rapprocherait les industriels pour un partage des méthodes et des connaissances. Ces différentes

hypothèses permettront une nouvelle offre aux entreprises, une nouvelle attractivité et permettront alors le lancement de « petites et moyennes » entreprises, de start-ups dans ce secteur, et l'élargissement des connaissances et savoir-faire.

- **Au niveau de l'évaluation** : une évaluation rapide de la part des comités serait souhaitable puisque le besoin en santé publique est bien réel. On pourrait donc imaginer une procédure d'évaluation accélérée applicable aux médicaments vétérinaires, comme cela se fait pour la procédure des médicaments orphelins en médecine humaine par exemple. Les instances réglementaires pourraient également diminuer les taxes lors des dépôts des dossiers de nouvelles alternatives et de leurs évaluations, ce qui inciterait les laboratoires à investir dans ce secteur. D'une même manière, un avis scientifique gratuit de la part des instances faciliterait le partage des connaissances et donc l'avancée dans l'innovation pour débloquer telle ou telle alternative. De manière générale, les instances réglementaires pourraient supporter les laboratoires pharmaceutiques dans leur développement en mettant à disposition leurs comités scientifiques et d'évaluation. La consultation des instances en serait facilitée et un suivi du dossier du début jusqu'à l'évaluation pourrait être réalisé par un comité spécialisé. Des comités de « *trouble shooting* » pourraient être mis en place pour centraliser les problèmes et questions des laboratoires (points bloquants concernant l'efficacité, la sécurité,... ou un point manquant de la réglementation) et ainsi favoriser la mise en place de solutions et adapter spécifiquement la réglementation. Pour aller plus loin dans cette idée, nous pourrions même envisager un suivi accompagné en parallèle d'une mise en place, d'une adaptation en temps réel de la réglementation, spécifique à l'alternative. La réglementation devient alors modulable, « légère » et permettrait ainsi de répondre à toute spécificité sans en être un frein. Elle deviendrait proactive et complémentaire au développement du produit. La réglementation serait la réponse aux questions des laboratoires lors de leur développement.
- **Concernant l'approbation** : pour mettre sur le marché des alternatives plus rapidement des solutions sont aussi imaginables à ce niveau, comme des licences pour des circonstances exceptionnelles : une approbation conditionnelle, modulable et évolutive en fonction de l'alternative et des données disponibles à fournir aux autorités.

Des idées pour **faciliter la communication** sont aussi mises en avant :

- **Entre les instances réglementaires** : un partage transnational de données, entre les instances réglementaires, au-delà de la réglementation locale pourrait faciliter la R&D des industries. Un nouveau système de modélisation avec le partage des avis des comités scientifiques, lors des évaluations et approbations, serait basé sur les démarches de

reconnaisances communes entre les instances, dans le prolongement de l'ICH (et VICH) pour « fluidifier » l'évaluation et la commercialisation entre les Etats.

- **Entre les laboratoires développeurs** : aujourd'hui, il existe un réel gap entre les laboratoires publics et les laboratoires privés, avec peu de partenariat et d'échanges lors des développements. Cela crée notamment des problèmes de réattribution et de financement inégaux. Une incitation des politiques publiques à faire converger les différents acteurs vers un même but serait bénéfique : en créant des partenariats entre le public et le privé par exemple, en favorisant la place des start-ups auprès des centres de recherche pour partager les outils et résultats et permettre le financement par des laboratoires de taille plus importante... A nouveau, la présence des pouvoirs publics, via l'action des instances, pourrait regrouper les compétences et faire le lien de médiateur pour les projets clés, et établir des liaisons entre les recherches. Cela serait synonyme de meilleurs résultats et un gain en rapidité et en faisabilité.
- **Entre les médecines** : dans le cadre du projet *One Health*, un lien entre les pratiques humaines et vétérinaires permettrait d'avancer dans la démarche de recherche et de mise en place. Même si la démarche de financement est radicalement différente avec le remboursement en humaine, des approches économiques pourraient être semblables pour l'activité vétérinaire, comme décrit précédemment dans la partie « politiques publiques financières ». Ces approches économiques orientées favoriseraient, comme en santé humaine avec la Sécurité Sociale et les mutuelles, une gestion différente et extérieure aux acteurs de la R&D qui permettrait d'encadrer le financement et les prix. Au-delà de la pratique économique, des similarités en termes de gestion et d'utilisation des alternatives peuvent être appliquées aux médecines humaine et vétérinaire.
- **Au sein de la médecine vétérinaire** : une harmonisation des méthodes et du contrôle de la prescription à la base, auprès des vétérinaires sur le terrain, localement mais aussi entre les pays faciliterait les méthodes de communication des pouvoirs publics. Ceux-ci pourraient alors parler d'une même voix, au-delà des frontières et harmoniser les méthodes pour optimiser les enjeux de la production animale.

De manière générale, une simplification de la procédure à tout niveau est nécessaire : cela permettra de gagner en rapidité et en communication entre les instances et les laboratoires, et de diminuer alors le risque lors de l'investissement. La balance Bénéfice/Risque sera donc positive et facile à promouvoir auprès de la société : l'évolution de ces modalités diminuera alors le frein de l'innovation. Pour faire face à cet immense challenge, les acteurs doivent aborder le sujet avec une approche interdisciplinaire, permettant ainsi de s'inscrire pleinement dans la démarche *One Health*.

■ DISCUSSION

1. Etat des lieux des alternatives aux antibiotiques existants pour un usage vétérinaire

Le travail de cette thèse a montré que de nombreuses alternatives (29) sont envisageables pour limiter l'utilisation des antibiotiques et ainsi réduire l'apparition de gènes de résistance chez les bactéries. L'étude a montré aussi que des alternatives aux antibiotiques sont de provenances diverses et variées, laissant de nombreuses possibilités de découverte. Ces alternatives sont disponibles dans les trois catégories d'action identifiées aujourd'hui pour les antibiotiques : facteurs de croissance (nécessité de remplacer les antibiotiques dorénavant interdits dans certains pays), dans la prévention des maladies et dans le traitement de celles-ci. Cette répartition quasi-équitable des alternatives selon les 3 actions permet de segmenter le marché et de privilégier le développement de telle ou telle alternative, mais c'est aussi un réel avantage pour la réglementation, qui peut s'adapter à l'usage recherché. Même si certaines ne sont pas utilisables dans un futur proche et sont encore au stade précoce de développement, certains espoirs sont réellement portés sur les alternatives analysées dans la partie *Résultats*, notamment les alternatives ayant deux types d'activités (facteurs de croissance et/ou prévention et/ou traitement).

Nous pouvons mettre en avant ici une alternative antibactérienne prometteuse, non réellement exploitée en tant que telle mais pourtant bien connue : les vaccins. En effet, les vaccins, utilisés depuis très longtemps chez l'homme et l'animal ont largement fait la preuve de leur efficacité, notamment en diminuant considérablement la prévalence des maladies virales. Cependant, nous constatons des carences sur le marché vétérinaire pour certaines pathologies bactériennes. Outre la difficulté à développer un vaccin efficace (identifier le bon antigène et formuler un produit permettant une réponse immunitaire appropriée), les vaccins nécessitent une constante surveillance de leur efficacité sur le marché en raison de l'évolution naturelle des populations bactériennes. Les coûts liés à la surveillance post-marketing et les risques d'échec en cas de perte d'efficacité après la mise sur le marché sont certainement des motifs expliquant pour partie la réticence des laboratoires à développer des vaccins pour certaines pathologies. La réglementation doit s'élargir aussi aux vaccins antibactériens pour définir des standards d'efficacité et de sûreté spécifiques.

La diversité des informations collectées dans le tableau en Annexe 2 sur les alternatives, tant dans leur nature que dans leur spécificité, montre notamment la volonté des laboratoires de recherche pharmaceutiques d'innover tout en profitant des connaissances acquises du milieu naturel. Nous avons pu constater que la plupart de ces alternatives sont des **agents biolo-**

giques, ce qui signifie que la physiologie animale et bactérienne est source d'inspiration pour développer des solutions de lutte contre les infections bactériennes. A l'état primaire, un animal a la capacité de se défendre contre un envahissement bactérien. C'est le plus souvent la condition physiologique de l'animal (état de nutrition, stress, gestation, allaitement, etc...) ou l'environnement dans lequel il est élevé (température extérieure, hygrométrie, qualité des sols, de l'eau, alimentation, transport, sevrage, troupeau, etc...) qui favorise la pathologie. Par exemple, les modulateurs de l'immunité non-spécifiques sont des alternatives prometteuses car, en stimulant le système immunitaire de l'animal, elles lui permettent de trouver dans ses ressources naturelles les moyens de lutter contre l'infection.

Nous avons aussi pu percevoir au cours de ce travail de recherche que beaucoup d'alternatives visent à agir **sur la flore digestive**, que ce soit pour améliorer la croissance et la production animale ou pour lutter contre les maladies bactériennes résultant d'un dérèglement de la flore digestive. Les pathologies digestives sont en effet des pathologies très fréquemment rencontrées notamment chez les veaux et les porcelets, et causes de morbidité/ mortalité avec pertes économiques dans les élevages. Ces pathologies peuvent résulter d'une mauvaise gestion du troupeau (surface disponible par animal insuffisante, méthode de sevrage, transport,...) et des pratiques d'élevage (température extérieure, hygrométrie, qualité des sols, de l'eau, alimentation...) qui créent un stress important chez l'animal et facilite la contamination virale ou bactérienne. Une alternative, indirecte et générale (touchant l'ensemble du troupeau) serait ici d'optimiser, en amont, les conditions d'élevage du troupeau pour favoriser sa croissance dans des conditions naturelles adaptées.

Cela souligne **l'importance de l'environnement, des pratiques de management et d'alimentation** dans la survenue des pathologies bactériennes chez les animaux de rente. Celles-ci deviennent alors des alternatives aux antibiotiques à part entière. Le développement de pathologies dans les élevages, et par conséquent l'usage des antibiotiques, n'a fait que croître avec le développement de l'élevage intensif. C'est pourquoi la lutte contre l'antibiorésistance passe en premier lieu⁴⁵ par des mesures plus générales et indirectes. Les méthodes de gestion des troupeaux et de la ferme, l'amélioration des conditions d'hygiène et de sécurité ont un impact sur la prévalence des maladies bactériennes. Même si ces conditions d'hygiène et de biosécurité sont majoritairement impliquées dans la prévention des maladies, elles améliorent indirectement la santé animale, le gain de poids. Elles diminuent la fréquence et prévalence des maladies en empêchant l'introduction de pathogènes dans le troupeau⁴⁵. Les auteurs du rapport *Pew Charitable Trusts* mettent en avant qu'une « approche compréhensive comprenant des produits alternatifs combinés à des pratiques d'amélioration du management de la ferme est probable d'être plus efficace que de se baser uniquement sur une alternative ou

sur une seule approche de gestion de la santé et de la prévention des maladies. »^{45,136}. La mise en place de la biosécurité dans les fermes, la gestion améliorée des troupeaux (sélection génétique, transport, allotement, etc...) sont de nos jours communément acceptées comme efficaces et nécessaires pour prévenir et contrôler les maladies dans le troupeau. Ces conditions de management et de biosécurité sont indépendantes des espèces, des systèmes de production et des pathogènes⁴⁵. Ces actions peuvent se décliner sous forme de politiques publiques et être identifiées comme alternatives indirectes aux antibiotiques. Par exemple, les mesures d'hygiène et de bonne gestion des troupeaux favorisent le bon fonctionnement du système immunitaire des animaux et limitent l'introduction et la diffusion de pathogènes dans l'environnement⁴⁵ et dans la population du troupeau⁴⁵. Les preuves d'efficacité des mesures d'hygiène et de bonne gestion des troupeaux ont permis d'augmenter la confiance et la motivation des producteurs vers cette démarche de biosécurité, qui est de nos jours, considérée comme « un prérequis à tout succès dans le management du troupeau »⁴⁵.

2. Etat des lieux des mesures proposées par les instances réglementaires et les pouvoirs publics concernant les alternatives aux antibiotiques

1) Historique - Importance des antibiotiques pour les laboratoires

Comme démontré tout au long de cette thèse, les antibiotiques ont été pendant de nombreuses années un atout majeur en termes de santé, permettant notamment de guérir des maladies autrefois mortelles en l'absence de traitement. De manière économique, cette classe thérapeutique a été une source de croissance importante pour les laboratoires, se situant dans le trio de tête des classes les plus vendues pour le marché vétérinaire depuis plusieurs décennies¹³⁷. L'investissement en R&D dans ce domaine été colossal pour les laboratoires qui ont largement bénéficié de retours sur investissement en élargissant leur portefeuille thérapeutique de cette classe. Le lien entre les investisseurs (et donc les laboratoires) et les antibiotiques a été pendant longtemps très significatif. Néanmoins, l'émergence de la résistance à certains antibiotiques a conduit les législateurs et les autorités à émettre des cadres pour réguler la consommation d'antibiotiques. La mise en place de lois comme la Loi EcoAntibio ou encore l'interdiction d'utilisation des antibiotiques dits critiques en 2016 ont réduit considérablement l'utilisation de certaines classes d'antibiotiques. En France et en Europe par exemple, l'utilisation des fluoroquinolones et des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations est devenue interdite. Certains pays, notamment les pays d'Europe du Nord (Finlande, Danemark, Pays-Bas) ont limité l'utilisation des antibiotiques de manière générale et drastique. Par voie de conséquence, cela a créé un impact important sur les chiffres et les ventes des antibiotiques. Ladiminution de moitié de la vente des anti-infectieux, entre 2014 et 2015, selon

l'AEIMV (Association Interprofessionnelle d'Étude du Médicament Vétérinaire) est due au changement des conditions de vente¹³⁷, obligeant ainsi les laboratoires à reconsidérer leur portefeuille-produits et parfois à réorienter les investissements de la R&D. Cela explique en partie la diminution de l'apparition de nouvelles molécules. Le cadre actuel visant à limiter l'utilisation d'antibiotiques pour diminuer l'émergence de résistance a donc grandement contribué à une réorientation des stratégies des laboratoires. Trois possibilités autour des antibactériens, se sont présentées aux entreprises :

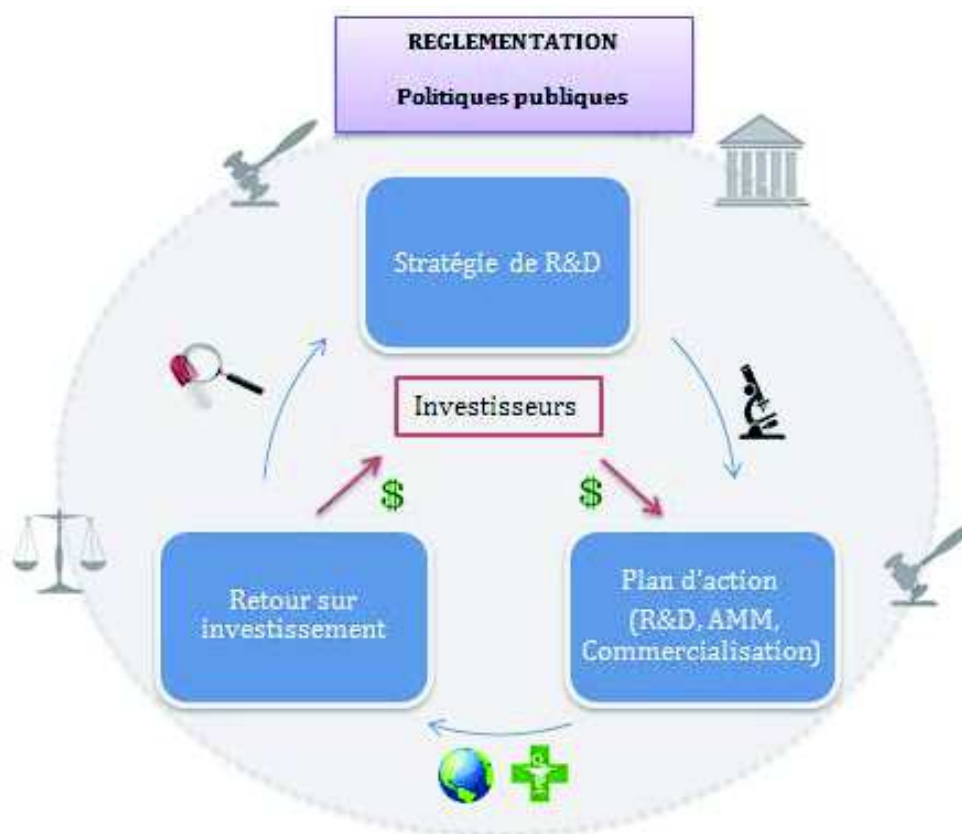
- **Continuer à investir** dans la classe des antibiotiques, mais cerner uniquement les médicaments à spectre étroit, c'est-à-dire, les molécules situées en dehors du cadre de limitation et de régulation de la prescription. Dans cette catégorie, ils essaient également d'élargir les portes feuilles et les stratégies complémentaires : présentations différentes, médicaments à libération prolongée/longue action, tests de diagnostic rapide...
- **Sortir totalement de ce cadre** : garder les antibiotiques historiques du laboratoire sans aucun impact sur le portefeuille. Le laboratoire se base uniquement sur le turn-over de ses antibiotiques mais ne cherche pas à investir d'avantage dans cette classe. Toutefois, il va investir majoritairement dans de nouvelles formes d'antibactériens ne créant pas de résistance : les alternatives aux antibiotiques, pour pouvoir ainsi innover et présenter des solutions sur ce marché
- **Une solution intermédiaire**, qui est majoritairement appliquée par les laboratoires, est de continuer à investir dans les classes d'antibiotiques non restreintes par la réglementation tout en investissant dans les alternatives.

Nous avons vu que de nombreuses alternatives et stratégies existent pour remplacer les antibiotiques dans des applications précises pour face à l'antibiorésistance. Mais nous pouvons nous poser la question de savoir pourquoi rien ne semble se débloquent ? Pourquoi peu d'actions concrètes sont appliquées ? Pourquoi peu d'alternatives émergent sur le marché ? L'offre (le nombre d'alternatives) est importante, la demande (lutter contre l'antibiorésistance) est nécessaire, mais la mise en place de mesures semble bloquée... Des solutions existent, des fonds peuvent être dégagés, des coopérations entre les acteurs peuvent exister, mais quels sont les éléments réellement bloquants pour engager de manière significative l'émergence d'alternatives ? Existe-t-il un (ou plusieurs) risques potentiels qui représenteraient un frein à la mise en place d'alternatives ?

2) Besoin d'alternatives → Nécessité d'avoir un cadre réglementaire pour diminuer le risque

Les professions de pharmacien et de vétérinaire sont des professions fortement réglementées car elles ont un impact sur la santé publique. Pour la pharmacie vétérinaire, la législation conditionne les processus d'AMM, le lancement d'un nouveau produit ou le maintien d'un ancien, mais aussi la distribution, la publicité et la promotion des médicaments, etc.... Toutes les étapes de la vie du médicament vétérinaire (mais aussi humain) sont régulées par la législation. L'environnement juridique peut donc agir directement sur le marché et sur les ventes d'un médicament, en contrôlant, induisant ou interdisant. Il conditionne mais peut aussi être un levier d'action pour les laboratoires, notamment dans l'innovation.

Dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance, les instances réglementaires ont créé des mesures restrictives, régulatrices de la consommation des antibiotiques, présentées alors comme un réel frein pour les industries pharmaceutiques dans la vente de ces médicaments. Pour orienter l'innovation vers des alternatives aux antibiotiques, les laboratoires ont besoin d'investisseurs d'une part mais essentiellement d'un contexte, d'un environnement réglementaire pour encadrer le risque de ces investisseurs. Il existe un flux, décrivant l'environnement de l'industrie pharmaceutique :



- l'entreprise choisit une « voie d'investissement » : elle met en avant les secteurs d'innovation vers lesquels elle se tourne et ses objectifs de marché et de ventes
- les investisseurs/actionnaires, convaincus par la stratégie de l'entreprise, lèvent les fonds pour l'entreprise et la soutient financièrement dans sa direction
- l'entreprise met le plan d'action en œuvre (maille en années)
- suit ensuite un retour sur investissement, grâce notamment à la commercialisation suite à l'AMM, pour l'entreprise et les investisseurs (dans l'idéal égal ou supérieur aux prévisions des acteurs) qui permet alors à l'entreprise de planifier un nouveau plan d'investissement et aux investisseurs de soutenir une nouvelle voie d'innovation.

Grâce à ses ventes et ses bénéfices, l'entreprise peut donc réinvestir dans de nouveaux objectifs et ainsi convaincre les investisseurs à nouveaux de la suivre. Le cycle reprend. Au sein de cette « roue de l'investissement », un levier important existe : la réglementation. Elle cadre et délimite cette roue, l'inscrit dans un processus contrôlé et « rassurant » pour l'entreprise et les investisseurs, à tous les stades. L'existence d'un cadre réglementaire, notamment via une politique publique, de standards, permet de cadrer la direction de l'investissement des acteurs, la stratégie de l'entreprise et de diminuer le risque pour les investisseurs. Une politique publique (mesures pécuniaires ou non) permet une meilleure visibilité pour l'entreprise et les actionnaires : elle appuie la direction à suivre dans un but de santé publique et est un levier indissociable entre les deux autres acteurs. Elle intervient à tout instant.

C'est ce qui semble bloquer les laboratoires dans l'investissement des alternatives. Il existe « empiriquement » un lien entre les alternatives et les politiques publiques : nous l'avons vu précédemment, des plans d'actions existent pour promouvoir la baisse de consommation des antibiotiques et favoriser la mise en œuvre d'alternatives. Certaines entreprises pharmaceutiques se sont lancées dans les alternatives mais d'autres sont encore freinées par ce manque de réglementation, pas assez « personnalisé » aux alternatives. La réglementation actuelle répond aux médicaments dits « conventionnels », or les alternatives ne semblent pas rentrer dans ce cadre par leurs particularités et leurs différenciations. Il faudrait donc adopter un nouveau type de cadre réglementaire, adapté à ces médicaments « exceptionnels », innovants que sont les alternatives, avec de nouveaux standards et prérequis. Le cadre réglementaire serait alors un réel avantage compétitif pour telle ou telle alternative. Les instances législatives sont donc attendues par les laboratoires et les investisseurs pour initier cette démarche : les politiques publiques existent pour répondre à une problématique. Les instances doivent donc créer un lien entre les alternatives et les investisseurs en mettant en place un cadre réglementaire limitant le risque d'investissement.

Actuellement, l'avancée dans l'innovation et dans les alternatives « directes » aux antibiotiques existe (cf *Partie III. 1) Résultats alternatives*). Tout comme la volonté des instances réglementaires, via de nombreuses propositions (cf *Partie III. 2) Résultats Politiques publiques*) et idées lors de symposiums, de substituer les utilisations des antibiotiques non contrôlées ou non adaptées, qui facilitent l'émergence de l'antibiorésistance. Ces propositions sont néanmoins plus « indirectes ». C'est le lien entre les deux qui semble difficile à établir : Où sont les politiques publiques promouvant le développement des alternatives ? Comment mettre en application les recommandations et plans d'actions des instances et Etats et les décliner dans chaque pays en fonction de la réglementation ? Comment établir des politiques publiques « directes » en adéquation avec la mise en œuvre de mesures « directes » pour limiter l'utilisation des antibiotiques ?

Cette situation peut aussi s'expliquer par le fait que le domaine des alternatives est très novateur et, bien qu'il existe de nombreuses substitutions à l'utilisation des antibiotiques, celles-ci n'ont pas encore démontré de manière évaluable leur efficacité. La nécessité de prendre du recul sur ces résultats de potentiel d'efficacité des alternatives est nécessaire pour les instances afin de pouvoir indiquer une direction à prendre pour émettre une politique publique. En revanche, les instances, en régularisant la consommation des antibiotiques via diverses mesures, ont poussé les laboratoires à investir dans la R&D d'alternatives aux antibiotiques, mais sans réelle visibilité... Les instances ne peuvent pas établir de politiques publiques incitant telle ou telle sorte d'alternative car ce milieu est trop incertain : la direction à suivre n'est pas unique, ni incontestable. Il existe donc un réel gap entre ces deux « mondes », qui peut s'expliquer par la loi du marché. Pour faire de la R&D, les laboratoires ont besoin de fonds et donc d'investisseurs. Pour cela, ils doivent les intéresser, les motiver à prendre des risques financiers. Or, la R&D des alternatives se déroule dans un milieu incertain, mis-à-part l'objectif : trouver une alternative pouvant remplacer les antibiotiques dans certaines utilisations. Le manque de politiques publiques ne rend pas le milieu plus incitateur, plus rassurant. Le cycle de l'investissement, comme évoqué précédemment, ne peut donc pas être fluide et continuer de tourner pour promouvoir l'innovation. Comme la connaissance sur les alternatives n'est pas (encore) certifiée en termes de résultats d'efficacité et de sécurité, peu de politiques publiques sont facilement mises en place et donc les laboratoires investissent dans une R&D parfois floue, avec peu de visibilité, ce qui freine considérablement les investisseurs à lever des fonds dans ce domaine. La mise en place d'un cadre réglementaire semble donc être la clé pour mettre de « l'huile dans les rouages » et permettre ainsi aux laboratoires d'être confortés dans la recherche et le développement d'alternatives tout en limitant la prise de

risque des investisseurs. Alors la roue peut tourner à nouveau. Pour cela, l'implication et la participation de tous les acteurs est indispensable.

3) Mobilisation des différents acteurs : Implication + Participation

Pour faire fonctionner cette roue de l'innovation et donner accès aux produits au niveau national, il faut donc travailler sur les trois axes, les trois types d'acteurs. Leurs implications et participations, individuelles mais aussi collectives est nécessaire pour favoriser un cadre propice à l'innovation. On verra tout d'abord l'environnement propice à l'innovation qu'il faut mettre en place, avec la nécessité d'une « mise en confiance » des investisseurs que l'on abordera dans un second temps. Et pour finir, nous évoquerons le rôle des Etats et des instances, qui est central, voire initiateur, pour favoriser la mise en place d'un environnement propice à l'implication de chaque acteur.

a) Améliorer le cadre actuel de l'innovation par les politiques publiques

Dans la suite de la logique évoquée précédemment, l'environnement du développement de l'innovation pour les industries, pour les investisseurs ou pour les instances, doit être propice. Or, cet environnement est avant tout dicté par les lois du marché. Ce marché doit être bien évidemment favorable pour les industries pharmaceutiques : une utilisation importante des produits (liée à une nécessité reconnue), avec une prévision des ventes positives (idéalement une augmentation) et une marge importante sur les produits. L'environnement de marché pour les alternatives regroupe ces éléments : les alternatives répondent à un besoin et peuvent s'inscrire dans ces critères. Elles peuvent se différencier sur le marché par cette nécessité de « remplacer » les antibiotiques dans certaines utilisations. Les alternatives peuvent être spécifiques, c'est-à-dire indiquées dans une indication bien précise et ainsi donc se différencier des antibiotiques mais aussi entre elles. Elles peuvent donc se discriminer et remplir une part du marché dont le besoin est actuellement non satisfait. Les alternatives en elles-mêmes sont une solution pour le marché. Avec des politiques publiques et des plans d'action majoritairement restrictifs dans l'utilisation des antibiotiques, les alternatives représentent donc un tournant majeur pour les entreprises pharmaceutiques, et un pari gagnant pour celles-ci dans la lutte contre les infections bactériennes. Pour cela, il faut aussi identifier quelles sont les alternatives qui accorderont et cibleront le marché. En effet, on ne catégorisera pas de la même façon les « alternatives strictes », ayant pour but de remplacer les antibiotiques dans des utilisations curatives, que les « *alternatives like* », qui peuvent substituer les antibiotiques dans une indication différente ou prévenir l'utilisation des antibiotiques. Telle ou telle utilisation d'alternatives sera promue par telle ou telle politique publique, pour pouvoir répondre à une demande précise. Les *incentives* vont dans ce sens pour privilégier un secteur prometteur et ainsi inciter les entreprises à investir et innover.

Aujourd'hui, nous avons vu qu'un nombre important de recherches ont été menées et que c'est l'étape de « finition », d' « aboutissement » qui semble bloquer. Certaines solutions pour favoriser l'environnement d'investissement sont alors à envisager. Il faut encourager les capacités et les réactivités des acteurs pour tester les différentes idées concernant les alternatives. Pour cela, il faut des « coups de pouce » en amont et en aval. En amont, il faut pouvoir générer des financements, c'est le stade d'amorçage : les alternatives sont des produits nouveaux pour lesquels il faut faire preuve également d'innovation dans le financement. On peut citer ici le *crowdfunding*, nouvelle forme de levée de fonds consistant en un financement participatif, limité pour le moment à des projets et des structures de petite taille. D'après le site du financement participatif en France¹³⁸ : « Le financement participatif est un outil de collecte de fonds opéré via une plateforme internet permettant à un ensemble de contributeurs de choisir collectivement de financer directement et de manière traçable des projets identifiés. » On peut aussi parler de la place (de plus en plus importante) des partenariats : cela mobilise un nombre significatif d'entreprises, indépendamment de leurs tailles. De petites et moyennes entreprises, telles que des start-ups, peuvent alors mettre à profit leurs expertises auprès de grands laboratoires, permettant de poursuivre leurs R&D encouragées par les financements de ces laboratoires. Cela permet de regrouper des experts et des professionnels entre la phase amont et la phase aval où l'objectif est le même mais les besoins et coûts sont différents. Cette mutualisation et ce partage des données permettent souvent de faire le lien entre la recherche fondamentale et le développement clinique, permettant ainsi à de nombreux projets d'aboutir.

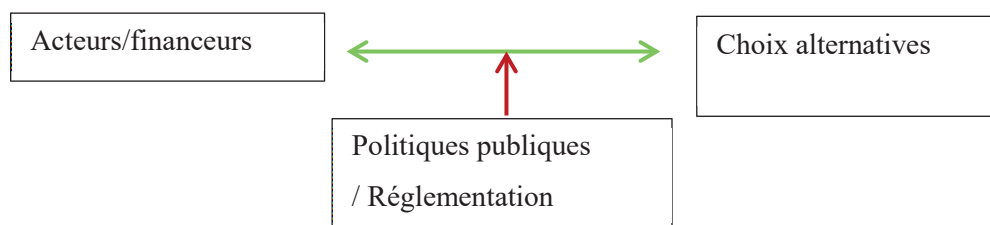


Figure 22 - La réglementation peut être la clé de voûte pour faire le lien entre les attentes des acteurs et les alternatives pour les guider dans la direction à suivre et établir un cadre pour l'investissement.

L'amélioration de l'environnement de l'innovation par la réglementation revient à déterminer des modèles, propices à chaque alternative et à chaque financement. Il faut donc spécialiser plus précisément un segment de marché. La politique publique, avant tout adaptable aux circonstances, aura pour but de lever des freins et stimuler les points insuffisants, notamment dans la réglementation elle-même. Elle aura pour but aussi de définir la finalité de l'alternative, représentée par le dossier d'AMM et le brevet. En adaptant la réglementation au produit et en envisageant la définition de nouvelles catégories ou allégations pour les alternatives (comme proposé par l'ANSES dans son rapport de Février 2018⁸⁰), les autorités peuvent inciter, promouvoir et accompagner les laboratoires dans le développement d'alternatives. En facilitant la révision des dossiers ou en écourtant les temps d'évaluations de ceux-ci,

l'alternative sera plus rapidement mise sur le marché et donc offrira au laboratoire une rentabilité plus immédiate. La mise en place de commission d'évaluation ou d'avis scientifique de la part des instances de santé tout au long du développement permet de gagner en attractivité pour les entreprises. On peut aussi évoquer la protection des données et ou une prolongation des brevets pour inciter les entreprises à investir. Une harmonisation entre les pays et les réglementations locales permettrait une meilleure appréhension des enjeux de la production animale. De nombreuses solutions (cf partie III. 2) *Résultats politiques publiques*) sont donc envisageables pour « alléger » la réglementation, la faire devenir proactive dans l'identification des problématiques : scientifiques, légales, réglementaires, sociétales... La réglementation intervient comme un « coup de pouce » en devenant prospective, en offrant des services spécifiques et en accompagnant les laboratoires pharmaceutiques. Cela leur permet alors d'évoluer dans un environnement propice à l'investissement et de rendre le marché des alternatives plus attractif.

En revanche, ce « coup de pouce » n'est pas forcément 'extraordinaire' et la solution est souvent proche. Un processus réglementaire plus simple et facile, et donc plus rapide, peut être source d'incitation pour les entreprises à investir. Certains leviers sont simples et peuvent apporter beaucoup. Le rapprochement des alternatives avec d'autres mesures (de prévention, de diagnostic ou environnementales...) permet de présenter un panel de solutions aux laboratoires et de rendre l'environnement motivant et stimulant.

En favorisant un cadre réglementaire propice et sécurisant, cela augmentera la confiance des différents acteurs dans leurs actions et ainsi augmenter la facilité d'appréciation et de lancement de certaines alternatives. On tendra alors vers une réglementation « personnalisée », « spécifique » à un type de produit, demandant un haut niveau d'expertise et de risque, ce qui permettra de répondre à un besoin et d'apporter plus facilement une solution à un manque.

b) Implication économique des acteurs / Financement des investisseurs

Un cadre propice à l'innovation est avant tout un cadre moteur, propice au regroupement d'acteurs et de financement. Ce cadre doit être attractif pour les multiples acteurs, de manière directe ou indirecte. Les éléments cités ci-dessus, notamment la réglementation, permettant alors aux acteurs de se lancer et d'oser dans ce secteur.

C'est notamment le cas des investisseurs. En « rassurant » le cadre d'évolution des industries et en harmonisant les guidelines, cela permettra de limiter le risque pour les investisseurs et augmenter leur confiance vis-à-vis de l'avenir des alternatives. Cela leur donnera une meilleure visibilité quant au futur et à la probabilité de ces innovations.

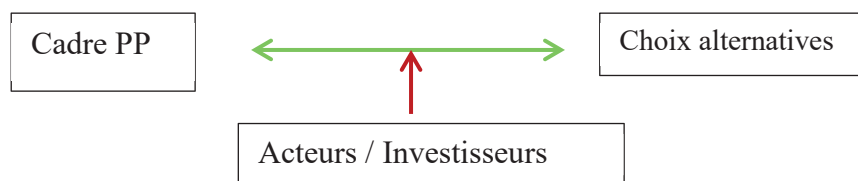


Figure 23 - Pour répondre au mieux à leurs attentes, les acteurs deviennent alors promoteurs auprès des instances et viennent alors influencer celles-ci dans leurs décisions.

Nous avons vu précédemment qu'un cadre réglementaire, via les politiques publiques, est un levier pour « conforter » les investisseurs dans les choix des alternatives à soutenir. Cela permet de guider leurs décisions et les rassurer dans leurs investissements : il y a une limitation du risque pour eux. Pour évaluer, et diminuer au possible ce risque, ils émettent une pression importante auprès des instances (lobbying) pour influencer les prises de décision et donc, par voie de conséquence, les politiques publiques. C'est le rôle des *Business angels*, des *Ventures capitalists*, des banques de fonds d'investissement, etc... Cette pression peut être émise en amont mais aussi en aval des décisions des organisations réglementaires. En amont, ils établissent une forte relation avec les instances lors des groupes de travail pour délimiter le cadre réglementaire qui promeut une ou plusieurs classes d'alternatives particulières. Ils s'assurent ainsi que la prise de décision de l'entreprise dans sa direction à investir va être encadrée par la réglementation. En aval, ils vont plutôt attendre la définition d'un cadre réglementaire par les instances pour se manifester et valoriser telle ou telle alternative auprès des laboratoires pharmaceutiques. Par exemple, si les instances émettent une réglementation favorisant le développement et la mise sur le marché d'une alternative particulière, ils vont appuyer le laboratoire qui avait commencé sa R&D pour cette alternative en investissant d'avantage.

Ils vont donc émettre des pressions et faire du lobbying pour limiter le risque pour eux comme pour l'entreprise pharmaceutique, en garantissant un nombre important de ventes de l'alternative (en lien avec une utilisation importante rendue nécessaire suite à un besoin non satisfait) et une marge importante assurant un retour sur investissement.

Ils vont donc suivre telle ou telle politique publique tout au long de son processus pour évaluer son impact réglementaire et financier en suivant les ventes et la promotion de l'alternative. En fait, via l'impact réglementaire, ils sont réactifs et/ou proactifs en fonction des répercussions et des conséquences sur l'ensemble du secteur touché : impact économique et rentabilité des industriels et actionnaires, booster de l'innovation, surveillance épidémiologique, impact sur la santé publique...

Le médicament vétérinaire est un bien particulier : il a un coût et rentre dans les considérations économiques à la fois des industriels pharmaceutiques, mais aussi des propriétaires des animaux de rente et de ferme. Le médicament devient donc un outil de production, utilisé au quotidien avec le service du professionnel vétérinaire et synonyme de rentabilité. Lors de son utilisation, l'alternative (comme tout médicament vétérinaire) doit apporter des bénéfices en :

- **améliorant la production** par une meilleure santé des animaux (meilleure qualité de vie des animaux, meilleure qualité des produits (gain de poids et meilleur lait...) et,
- **en évitant les pertes** en guérissant des infections bactériennes (et donc baisse des décès des animaux...).

Ces deux bénéfices des alternatives permettent une meilleure rentabilité pour l'éleveur, qui doit assurer un bilan positif pour pouvoir investir dans d'autres équipements et installations et garantir une productivité durable. Il devra donc trouver toujours la solution la moins onéreuse pour maintenir la durabilité des bonnes conditions de son élevage. On rappelle alors ici que, contrairement au médicament humain, le médicament vétérinaire est soumis à la loi des prix et de la concurrence : n'étant pas pris en charge par une sécurité sociale, son prix est libre et fixé par les industriels. Pour l'éleveur, il est donc incontournable de trouver un coût de revient des alternatives moindre qu'avec les antibiotiques en termes d'achat, mais aussi de rentabilité (efficacité concernant les bénéfices susdits). Dans une même logique, on citera ici un autre coût, qui survient de manière indirecte : les antibiotiques possèdent réglementairement un temps d'attente pour les consommables des animaux (viandes, lait, œufs...). Les alternatives peuvent elles-aussi devenir compétitives sous cet aspect-là : le coût de revient pour l'éleveur est plus important si l'animal est moins malade, mais aussi si le temps d'attente est moindre car il pourra alors vendre les consommables plus rapidement.

Du côté du praticien vétérinaire, on retrouve cette notion de rentabilité des alternatives. Il faut que celle-ci soit un gain logique en terme d'efficacité pour qu'ils puissent l'utiliser en remplacement (ou en complément) d'un antibiotique, mais aussi en terme de rapidité (temps d'action, d'administration), simplicité d'administration/utilisation, diminution du risque (pour lui, l'éleveur et le troupeau) de rechute... Tout cela dans le but d'assurer une meilleure observance et donc une meilleure efficacité du médicament chez l'animal. Le vétérinaire doit avoir confiance dans la ou les alternatives lors de sa prescription, celle(s)-ci doit(vent) pouvoir répondre à ses attentes (et celles du propriétaire) lors de son utilisation.

Les antibiotiques ont longtemps eu un rôle majeur comme antibactériens dans la production animale. Les alternatives doivent donc elles-aussi s'imposer, peu à peu, en termes d'efficacité, de reproductibilité, de rapidité, de facilité d'utilisation et d'approvisionnement auprès des

vétérinaires et des éleveurs. Elles doivent être représentées de manière courante et avoir une image de confiance et de rentabilité auprès de ces acteurs, qui se tourneront alors vers une utilisation raisonnée et ciblée des antibiotiques en complément des alternatives dans leurs utilisations respectives.

On constate donc qu'il y a une interdépendance entre les acteurs : ils peuvent tous devenir des leviers et tous « boosters » du système en fonction de leurs attentes. Ils doivent donc coopérer et se compléter pour favoriser la mise en place d'un environnement novateur et ainsi accélérer la mise sur le marché d'alternatives aux antibiotiques. On peut maintenant se poser la question du rôle de l'Etat dans ces actions pour « regrouper » des opinions et objectifs divers et variés.

4) Bénéfice social et rôle de l'Etat (coût du médicament/des fermes) : mise en place de politiques publiques

En parallèle du cadre réglementaire dessiné par les instances, on peut évoquer l'importance du rôle des Etats et de l'Union Européenne (par exemple). La politique sociale émise par ces Etats est en étroite connexion avec leur responsabilité sociale. Les Etats et l'Union Européenne ont en commun avec les instances de Santé nationales et internationales la notion de cadre de régulation dans un but social. Favoriser l'innovation des alternatives, guider les acteurs dans leurs démarches d'investissement, créer un cadre réglementaire (etc...) auront une action directe sur la santé des citoyens et sera alors considéré comme un bien social. Or, tout bien social a en corrélation une diminution des coûts de l'Etat à long terme et de manière durable, même si cela implique dans un premier temps un investissement considérable. Actuellement, les antibiotiques représentent un réel coût, direct et indirect, pour l'Etat, celui-ci doit donc se tourner vers ces nouvelles solutions apportées. Tant qu'il n'y a pas de cadre réglementaire, les laboratoires pharmaceutiques et les organisations privées continueront à soutenir la vente des antibiotiques. L'Etat et l'Union Européenne ont donc un réel rôle à jouer, en dehors du cadre des politiques publiques. Ils doivent soutenir les instances pour limiter l'utilisation inappropriée des antibiotiques et assurer la pérennité des alternatives. Ce soutien est retrouvé en amont et en aval des décisions des structures centrales que sont les commissions et les instances. En effet, ils émettent aussi des orientations pour soutenir les entreprises, lobbies et financeurs privés.

Dans un premier temps, les instances et commissions émettent un cadre réglementaire avec les laboratoires pharmaceutiques, souvent en collaboration avec les Etats. Ce cadre est ensuite décliné au sein des Etats, qui « investit » à son tour en prenant position : soutenir financièrement, lever des fonds ou émettre à son tour des directives et des réglementations.

Ils sont aussi présents tout au long de la mise en place de politiques publiques pour assister et contrôler les mécanismes de mises en place et les adapter aux besoins de leur société et acteurs. Par différents moyens, l'Etat assure le contrôle sur son territoire : il propose et met en

place des méthodologies de financement avec les laboratoires, partage alors la prise de risque, crée des partenariats entre le public et le privé pour multiplier les ressources et optimiser les résultats.

Par exemple, les mesures de biosécurité font l'objet de mesures et de politiques publiques basées essentiellement sur la communication locale. En France, on retrouve par exemple des visites d'élevages réalisées par les vétérinaires pour auditer les fermes et ainsi évaluer les dispositions d'élevage. Aujourd'hui, ces audits sont payants et à la charge des éleveurs. Une politique publique de prise en charge de ces audits par l'Etat serait une mesure efficace dans la lutte contre l'antibiorésistance. Ces mesures peuvent être communiquées par le biais de formations adressées aux acteurs : formation des éleveurs sur le terrain (et accompagnement), communication sur les outils existants, sensibilisation des futurs éleveurs dès le lycée agricole, etc... Ces mesures auront un impact indirect mais non négligeable sur l'état de santé des animaux et donc sur la diminution de l'utilisation des antibiotiques.

Ils obtiendront alors des bénéfices directs d'une part, en favorisant l'investissement et la collaboration des différents acteurs pour aller dans une même direction ; et indirects d'autre part, en réduisant les frais de santé et améliorant ainsi la santé des citoyens, sur le court et le long terme.

3. Vers une solution robuste et pérenne dans le déploiement de politiques publiques pour favoriser la mise en place d'alternatives aux antibiotiques...

Nous constatons ainsi que l'environnement stratégique pour la mise en place d'alternatives est innovant et complexe. La mobilisation de tous les acteurs est nécessaire pour la mise en place de solutions robustes et pérennes.

Nous nous orientons avant tout vers une nouvelle approche de la médecine en production animale, avec une médecine curative dite « ciblée », plus personnalisée et individualisée à un petit nombre d'animaux. Le cadre réglementaire tend donc vers le développement d'alternatives principalement en prophylaxie et en métaphylaxie pour pouvoir maintenir l'efficacité des antibiotiques dans le traitement curatif. Des stratégies prometteuses telles que la promotion des stratégies de vaccination, les solutions et avancées dans la biosécurité et le management des fermes ainsi que l'utilisation des antibiotiques « green » deviennent des leviers pour lutter contre l'antibiorésistance. Cette nouvelle façon d'aborder la maladie, en la prévenant par des mesures « externalisées » à celle-ci permet de focaliser l'action des antibiotiques et de conserver leur grande valeur sur la pathologie en question. Les technologies et progrès dans les méthodes de diagnostic sont aussi un levier pour orienter la prescription. Ils permettent « d'organiser » la médecine et de compléter le lien entre la médecine préventive (prophylaxie et métaphylaxie) et la médecine curative. Cette approche a aussi un intérêt éco-

nomique, représenté notamment par un gain de temps : le diagnostic est décentralisé, directement fait à la ferme, au plus proche du terrain pour une décision et une prescription immédiate.

La sensibilisation des différents acteurs (industries pharmaceutiques, lobbys, prescripteurs vétérinaires, éleveurs...) et la détermination des politiques publiques d'aller dans le sens d'une médecine moderne et ciblée chez les animaux en production est primordiale. C'est une approche nouvelle qui nécessite un cadre réglementaire pour orienter les esprits et les décisions, et ainsi déterminer un nouveau modèle de soins vétérinaires. Cela aura de nombreux impacts bénéfiques : pour les industries pharmaceutiques comme pour les animaux de la ferme ; pour les différents acteurs de terrain comme pour le consommateur, qui sera ainsi moins exposé aux antibiotiques.

Il faut voir encore plus loin dans la réflexion : profiter des innovations offertes par les alternatives (au sens large, de la gestion de la ferme au traitement en passant par le diagnostic) pour conserver l'action bénéfique et ciblée des antibiotiques : cela reviendra à une meilleure efficacité des traitements, un gain économique pour tous les acteurs, une meilleure utilisation des progrès scientifiques, une meilleure visibilité du cadre réglementaire proposé pour rassurer, encadrer et répondre aux attentes des différents acteurs. La diminution des résistances des bactéries aux antibiotiques et la promotion d'une meilleure santé des êtres vivants conduira vers un même but : « *One Health* ».

CONCLUSION

De nombreuses issues, alternatives antimicrobiennes et pratiques de management, semblent exister pour répondre au besoin important de substituer les antibiotiques dans certaines de leurs utilisations, en curatif et en préventif. Bien que certaines de ces alternatives soient prometteuses dans un avenir proche, notamment celles qui ont la double action d'augmenter la productivité animale et de prévenir les infections bactériennes, d'autres produits encourageants sont encore au stade expérimental et des études supplémentaires sont nécessaires pour s'assurer qu'elles représentent des réels substituts à l'action des antibiotiques en pratique clinique. Leur efficacité, leur sécurité, leur facilité d'utilisation ou encore leur coût doivent également être évalués pour s'assurer des résultats positifs avec des conditions réalistes et une adéquation aux pratiques du terrain. Il est primordial d'associer ces alternatives directes à des approches indirectes, comme les mesures de biosécurité et de management de la ferme. Ces solutions sont donc utilisables dans de nombreuses situations et sont considérées à part entière comme une réponse au programme de management de la santé du troupeau. Elles permettent ainsi de réduire l'utilisation des antibiotiques en agriculture animale et préserver ceux-ci uniquement dans les conditions où ils sont absolument nécessaires, et garantir de leur efficacité.

Pour cela, nous avons vu la nécessité de l'implication des autorités et des politiques publiques et la nécessité à prioriser les axes de travail sur le développement et la généralisation de ces alternatives. Les actions publiques doivent devenir des leviers auprès des différents acteurs pour favoriser l'implémentation des différentes solutions pour ainsi réduire l'utilisation des antibiotiques. Certaines instances sont réellement présentes auprès des laboratoires pour appuyer leur démarche de recherche et de développement, mais également répondre à leurs besoins en termes de requis réglementaires. Les démarches économiques et réglementaires sont donc indissociables pour lutter contre l'antibiorésistance et représentent un tournant dans l'innovation.

Une mobilisation de tous les acteurs, une meilleure approche de la stratégie de la ferme et un cadre réglementaire incitatif global apparaissent comme étant les priorités pour répondre au défi de préserver la santé humaine, animale et environnementale.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS. Résistance aux antibiotiques.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/fr/>. Accessed March 15, 2017.
2. Dictionnaire LAROUSSE. Définition Antibiorésistance.
<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/antibiorésistance/3958?q=antibiorésistance#380979>. Accessed March 15, 2017.
3. Jean-Michel ALONSO, Jacques BEJOT PF. Bactéries. In: *Encyclopædia Universalis*. ; on line.
4. Pascale LESSEUR P. Antibiotiques : mode d'action, mécanismes de la résistance. Développement et Santé. <https://devsante.org/articles/antibiotiques-modes-d-action-mecanismes-de-la-resistance>. Accessed March 16, 2017.
5. SANOFI. Les bactéries : découverte et classification. Antibio-responsable.
<https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/classification>. Published 2015.
6. Wikipedia. Flagelle. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Flagelle>. Accessed July 20, 2002.
7. Dictionnaire LAROUSSE. Commensal. Dictionnaire LAROUSSE.
<http://www.larousse.fr/encyclopedia/medical/commensal/12111>. Accessed July 20, 2002.
8. Dictionnaire LAROUSSE. Pathogène. In: *Dictionnaire LAROUSSE*.
9. Philippon, A. ; Nassif X. Relations hôte-pathogène.
10. Le mode d'action des antibiotiques. <http://www.antibiotique.eu/le-mode-daction.html>. Accessed March 16, 2017.
11. Passeportsanté. Les antibiotiques sont utilisés depuis des siècles.
<http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=7-verites-sur-les-antibiotiques>. Accessed March 15, 2017.
12. Wikipedia. Antibiotique. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Antibiotique>. Accessed March 15, 2017.
13. Antibiotiques L. M. Archambaud Laboratoire Bactériologie-Hygiène CHU Rangueil Toulouse. In: ; 2009. [www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/bacteriologie/atb action 2009.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/bacteriologie/atb%20action%202009.pdf).
14. Sanofi. Les familles d'antibiotiques. Antibio-responsable. <https://www.antibio-responsable.fr/antibiotherapie/familles-antibiotiques>. Published 2015. Accessed March 16, 2017.
15. 123bionet-biologie&Recherche. Les différentes classes d'antibiotiques.
<http://www.123bio.net/cours/antibio/sulfamides.html>. Accessed March 15, 2017.
16. BEJOT J. Résistance bactérienne. In: *Encyclopædia Universalis*. ; on line.

17. ANSM. *Liste Des Antibiotiques Critiques - Actualisation 2015*. France; 2016.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/91feadb5d6bf2cbc3dbe9de9ca7bec06.pdf.
18. HAS. *Principes Généraux et Conseils de Prescription Des Antibiotiques En Premier Recours*. France; 2014. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils_prescription_antibiotiques_rapport_d_elaboration.pdf.
19. Trieu-Cuot P, Courvalin P. Antibiotique - Résistance bactérienne aux antibiotiques. In: *Encyclopædia Universalis*. 1993, Volu ed. ; 1993:570-571.
20. Wall BA, Mateus A, Marshall L, Pfeiffer DU. *DRIVERS, DYNAMICS AND EPIDEMIOLOGY OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN ANIMAL PRODUCTION*. Rome; 2016. doi:10.1177/1357034X14561341
21. Wikipedia. Résistance aux antibiotiques.
https://fr.wikipedia.org/wiki/Résistance_aux_antibiotiques#Origines_et_causes_de_la_r.C3.A9sistance_aux_antibiotiques. Accessed March 15, 2017.
22. Passeportsanté. Les antibiotiques posent un grave problème de résistance.
<http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=7-verites-sur-les-anitibiotiques-les-antibiotiques-posent-un-grave-probleme-de-resistance>. Accessed March 15, 2017.
23. Wikipedia. Transformation (génétique).
24. Yvon Michel-Briand. La résistance aux β -lactamines les plus récentes : les mécanismes d'apparition et de diffusion de la résistance chez les entérobactéries. Bulletin Académie Nationale de Médecine.
25. Naas T. Les modes de transmission des résistances bactériennes. In: *Colloque - L'antibiorésistance Chez l'homme et l'animal*. ; 2014.
26. Sanders P. Résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale - Actions en cours dans le secteur vétérinaire. *Med Sci*. 2010;26:930-935.
27. Comité interministériel pour la santé. *1ère RÉUNION DU COMITÉ INTERMINISTÉRIEL POUR LA SANTÉ - MAITRISER LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES*.; 2016.
28. Pr. Laurent Gutmann. Résistance aux antibiotiques. INSERM.
29. CYMES M, Carrère d'Encausse M. Enquête de Santé - Abus d'antibiotiques : une catastrophe annoncée. 2016.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic / Antimicrobial resistance.
31. European Commission. Antimicrobial Resistance. Health and Food Safety.

32. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations the Review on Antimicrobial Resistance. 2016;(May). doi:10.1016/j.jpha.2015.11.005
33. Organisation Mondiale de la Santé. Les antibiotiques sont-ils encore “automatiques” en France? *Bull l'Organisation Mond la Santé*. 2011;89(Bull. l'Organisation Mond. la Santé):1-80.
34. ANSES. *CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EN FRANCE: SOYONS CONCERNÉS, SOYONS RESPONSABLES!* France; 2017.
https://www.anses.fr/fr/system/files/2017_Brochure_Antibioresistance.pdf.
35. Ministère de l'Agriculture. *ORDRE DE SERVICE D' ACTION - NOTE DE SERVICE DGAL/SDSPA/2018-178*. France; 2018. file:///C:/Users/martine.canu/Downloads/2018-178_final.pdf.
36. Passeportsanté. Une surconsommation des antibiotiques.
<http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=7-verites-sur-les-anitibiotiques-l-usage-des-antibiotiques-est-totalement-inconsidere>. Accessed March 15, 2017.
37. AFSSA. Usages vétérinaires des antibiotiques , résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. *Afssa*. 2006.
38. Legifrance. Article L5143-4 - Code la Santé Publique.
39. Wikipedia. Observance thérapeutique.
40. ECDC; EFSA; EMA. *ECDC/EFSA/EMA Second Joint Report on the Integrated Analysis of the Consumption of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Humans and Food-producing Animals*. Vol 15. EUrope; 2017. doi:10.2903/j.efsa.2017.4872
41. EFSA. Rapport de l'UE: preuves supplémentaires du lien entre utilisation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques.
<https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/170727-0>. Published 2017.
42. Ministère de l'Agriculture. Maîtrise des produits phytosanitaires - Limites maximales de résidus (LMR). Alim'agri. <http://agriculture.gouv.fr/maitrise-des-produits-phytosanitaires-limites-maximales-de-residus-lmr>. Published 2013. Accessed May 16, 2018.
43. Maler T. EU report shows more evidence of link between antibiotic use, resistance. Animal Pharm.
<https://animalpharm.agribusinessintelligence.informa.com/AP012798/EU-report-shows-more-evidence-of-link-between-antibiotic-use-resistance>. Published 2017.

44. Natural Livestock Farming. One Health. Natural Livestock Farm.
<http://www.naturallivestockfarming.com/portfolio-items/one-health-4/>. Published 2015.
45. Urahn SK, Coukell A, Jungman E. *Alternatives to Antibiotics in Animal Agriculture*. Vol 4.; 2017. doi:10.3390/pathogens4010001
46. Seal BS, Lillehoj HS, Donovan DM, Gay CG. Alternatives to antibiotics: a symposium on the challenges and solutions for animal production. *Cambridge Univ Press*. 2013;14(1):78-87. doi:10.1017/S1466252313000030
47. Turgeon, J. Savard J-F. Politique Publique. In: Ecole Nationale d'administration publique, ed. *Dictionnaire Encyclopédique de l'administration Publique*. Ecole Nationale d'administration publique; 2012:1-4.
48. Boussaguet L. Leçon 1 : Politique publique et analyse des politiques publiques. In: *Politiques Publiques*. Rouen: Université Numérique Juridique Francophone; :1-10.
49. Pierre Muller. *Les Politiques Publiques - Volume 2534 "Que Sais-Je?"* 11th ed. (Presses universitaires de France, ed.). Paris; 2015.
50. Pierre Muller, Yves Surel. *L'analyse Des Politiques Publiques*. (Montchrestien, ed.); 1998.
51. Dye TR. *Understanding Public Policy*. Engelwood. (Prentice-Hall, ed.); 1978.
52. THOENIG J-C. *Dictionnaire Des Politiques Publiques*. (Presse de la fondation nationale des sciences politiques, ed.). Paris; 2004.
53. William leuan Jenkins. *Policy Analysis : A Political and Organisational Perspective*. (Martin Robertson, ed.). London; 1978.
54. Meny Y, THOENIG J-C. *Politiques Publiques*. Collection. (Presses universitaires de France, ed.). Paris; 1989.
55. Jobert B, Muller P. *L'Etat En Action. Politiques Publiques et Corporatismes*. Presses Un. Paris; 1987.
56. Lowi TJ. Four Systems of Policy , Politics , and Choice. *Public Adm Rev*. 1972;32(4):298-310. doi:10.2307/974990
57. Charles O. Jones. *An Introduction to the Study of Public Policy*. 3rd ed. (Brooks/Cole Publishing Company, ed.). Michigan; 1984.
58. Boussaguet L. Leçon 3 : L'analyse séquentielle des politiques publiques. In: *Politiques Publiques*. Rouen: Université Numérique Juridique Francophone; :1-10.
59. Padioleau JG. *L'Etat Au Concret*. Presses Un. Paris; 1982.
60. Pierre Favre. *L'émergence Des Problèmes Dans Le Champ Politique*. L'Harmatta. Paris; 1992.

61. Boussaguet L. Leçon 7 : La question de la temporalité. In: *Politiques Publiques*. Rouen: Université Numérique Juridique Francophone; :1-6.
62. Boussaguet L. Leçon 2 : Qui sont les acteurs des politiques publiques? In: *Politiques Publiques*. Rouen: Université Numérique Juridique Francophone; :1-8.
63. Grémion C. *Profession, Décideurs. Pouvoir Des Hauts Fonctionnaires et Réforme de l'Etat*. Gauthier-V. Paris; 1979.
64. Boussaguet L. Leçon 4 : Quelle influence de la politique sur les politiques publiques? In: *Politiques Publiques*. Rouen: Université Numérique Juridique Francophone; :1-10.
65. Boussaguet L. Leçon 10 : Des politiques publiques internationales. In: *Politiques Publiques*. Rouen: Université Numérique Juridique Francophone; :1-6.
66. Boussaguet L. Leçon 9 : L'Européanisation des politiques publiques. In: *Politiques Publiques*. Rouen: Université Numérique Juridique Francophone; :1-6.
67. Palier B, Surel Y. *L'Europe En Action - L'eupéanisation Dans Une Perspective Comparée*. (L'Harmattan, ed.); 2007.
68. BORZEL TA., RISSE T. *When Europe Hits Home: Europeanization and Domestic Change*; 2000. doi:EUI RSC; 2000/56
69. Petiteville F, Smith A. Analyser les politiques publiques internationales. *Rev Française Sci Polit*. 2006;56(3):176. doi:10.3917/rfsp.563.0357
70. Parisien A, Allain B, Zhang J, Mandeville R, Lan CQ. Novel alternatives to antibiotics : bacteriophages , bacterial cell wall hydrolases , and antimicrobial peptides. *J Appl Microbiol*. 2007;104:1-13. doi:10.1111/j.1365-2672.2007.03498.x
71. Stanley M, Wisniewski A. Les big pharma face à la crise - USA. *Pharm Mag*. April 2009:18-20.
72. Coface. Les laboratoires pharmaceutiques en Europe : quelles perspectives après la crise ? *Coface - Communiqué de presse*. November 2014:1-3.
73. Antoine Abbundo. Qu'est-ce que le « pharmerging », nouvelle stratégie des laboratoires européens ? *La Croix*.
74. Sadi Nacer-Eddine ; Arsia Amir-Aslani. La biotechisation de l'industrie pharmaceutique n'est-elle qu'un mythe ? *L'USINE Nouv*. September 2013.
75. Dictionnaire LAROUSSE. Définition Lobby/Groupe pression.
76. Dictionnaire LAROUSSE. Définition lobbying.
77. Wikipedia. Le lobby pharmaceutique.
78. Barthelot B. Lobbying. Définitions Marketing.

79. EMA. Safety and residues: antimicrobials.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000829.jsp&mid=WC0b01ac0580a74c89.
80. ANSES. *Etat Des Lieux Des Alternatives Aux Antibiotiques En Vue de Diminuer Leur Usage En Élevage - Elaboration d'une Méthode d'évaluation Des Publications Scientifiques et Résultats*. Maisons-Alfort; 2018.
81. Renwick MJ, Brogan DM, Mossialos E. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *J Antibiot (Tokyo)*. 2016;69(2):73-88. doi:10.1038/ja.2015.98
82. Rath NC, Makkar S, Packialakshmi B, Donoghue AM. Egg shell membrane improves immunity of post hatch poultry : a paradigm for nutritional immunomodulation. In: *2nd International Symposium on Alternatives to Antibiotics (ATA) - Challenges and Solutions in Animal Production - OIE*. Paris; 2016:9.
83. Commission Européenne. Interdiction des antibiotiques comme facteurs de croissance dans les aliments pour animaux. Base de données des communiqués de presse. doi:IP/05/1687
84. US FDA. FDA Reminds Retail Establishments of Upcoming Changes to the Use of Antibiotics in Food Animals.
<https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/CVMUpdates/ucm507355.htm>. Published 2016.
85. Allen HK, Trachsel J, Looft T, Casey TA. Finding alternatives to antibiotics. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1323(1):91-100. doi:10.1111/nyas.12468
86. Harvey. *Alternatives to Antibiotics in Animal Agriculture*.; 2017.
<http://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/reports/2017/07/alternatives>.
87. Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea : a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Can Med Assoc J*. 2006;175(4):7. doi:10.1503/cmaj.051603
88. Huyghebaert G, Ducatelle R, Immerseel F Van. An update on alternatives to antimicrobial growth promoters for broilers. *Vet J*. 2011;187(2):182-188. doi:10.1016/J.TVJL.2010.03.003
89. Suryanarayana MVAN, Suresh J, Rajasekhar M V. Organic acids in swine feeding -A Review. *Agric Sci Res Journals*. 2012;2(9):523-533. <http://www.resjournals.com/ARJ>.
90. Vondruskova H, Slamova R, Trckova M, Zraly Z, Pavlik I. Alternatives to antibiotic growth promoters in prevention of diarrhoea in weaned piglets: A review. *Vet Med (Praha)*. 2010;55(5):199-224. <http://www.vri.cz/docs/vetmed/55-5-199.pdf>.

91. Mandal MD, Mandal S. Honey: Its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2011;1(2):154-160. doi:10.1016/S2221-1691(11)60016-6
92. Bayer. *Zelnate*.; 2014. <https://bayer.naccvp.com/product/basic/view/1040158>.
93. CVMP. *RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT : IMRESTOR*.; 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/000076/WC500060917.pdf.
94. Wikipedia. Anticorps. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Anticorps>.
95. Wikipedia. Polypeptide. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Polypeptide>.
96. Pherecydes Pharma. Les phages naturels. Bactériophages, un traitement d'avenir. <http://fr.pherecydes-pharma.com/phages-naturels.html>.
97. Yannick Tremblay, Hathroubi S, Jacques M. Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique. *Can J Vet Res*. 2014;78(2):110-116. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962273/pdf/cjvr_04_110.pdf.
98. Sanders P. L'antibiorésistance en médecine vétérinaire : enjeux de santé publique et de santé animale Antibiotic resistance in veterinary medicine : 2005;(1):137-143.
99. Germain M. Une source inédite d'antibiotiques. *Recherche*. 2015;497:8-10. https://issuu.com/larecherche/docs/feuilletage__497/5.
100. Ling L, Tanja Schneider, Peoples A, Al E. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*. 2015;(517):455-459. doi:10.1038/nature14098
101. Toutain P., del Castillo JR., Bousquet-Mélou A. The pharmacokinetic–pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Res Vet Sci*. 2002;73(2):105-114. doi:10.1016/S0034-5288(02)00039-5
102. Lhermie G, Raboisson D, Krebs S, Dupraz P, Paper W, Lereco S. Facteurs déterminants et leviers de réduction de l'usage des antibiotiques en productions animales. *Econ Rural*. 2015;348(July-August):3-22.
103. OIE. *The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials*.; 2016. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/pdf/PortailAMR/EN_OIE-AMRstrategy.pdf http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/pdf/PortailAMR/EN_OIE-AMRstrategy.pdf <http://www.oie.int/antimicrobial-resistance>.
104. OIE. Organisation mondiale de la santé animale. <http://www.oie.int/fr/>.
105. FAO. *Food and Agriculture Organization of the United Nations*. <http://www.fao.org/3/a-i6209e.pdf>.
106. Wellington EM, Boxall AB, Cross P, et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(2):155-165. doi:10.1016/S1473-3099(12)70317-1

107. World Health Organisation. *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance.*; 2015.
http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf.
108. OMS. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens.
Résistance aux antimicrobiens. <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/fr/>.
109. FAO, OIE, WHO. *Antimicrobial Resistance.*; 2016.
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204470/9789241549530_eng.pdf;jsessionid=F7AB606B8DE165DEF8797B2D113A6D49?sequence=1.
110. World Health Organization. *INVESTING IN THE DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS AND THEIR CONSERVATION: A PROPOSAL FOR A GLOBAL ANTIBIOTIC RESEARCH AND DEVELOPMENT FACILITY.*; 2015.
111. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance. *Recommendations for Future Collaboration between the U.S. and EU.*; 2011.
http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/TATFAR/Documents/210911_TATFAR_Report.pdf.
112. EMA. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000262.jsp&mid=WC0b01ac0580028dd8.
113. EMA. AMR : actions taken by VICH SC members and observers related to AMR management for registration of VMPs - CVMP strategy on antimicrobials. In: ; 2017:23.
114. European Medicines Agency. *CVMP Strategy on Antimicrobials 2016-2020*. Vol 44.; 2016.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/10/WC500214901.pdf.
115. VICH. Veterinary International Conference on Harmonisation.
<http://www.vichsec.org/>.
116. EMA. Axes d'actions de l'EMA pour lutter contre l'antibiorésistance. In: EMA, ed. *Antimicrobial Resistance.* ; :2015.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/11/WC500196710.pdf.
117. EMA. Novel therapies - ADVENT.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001016.jsp&mid=WC0b01ac05809f3f1a.

118. DGAL. DGAL - Direction Générale de l’Alimentation.
http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/documents/alimentation/DGAL-RAPDAC-ENBREF-2013-Francais-WEB_cle486939.pdf.
119. Ministère de l’Agriculture et de l’Alimentation. Administration centrale.
<http://agriculture.gouv.fr/mots-cles/dgal>. Published 2018.
120. The Federal Government. *Dart 2020*. Germany; 2017.
https://www.bundesregierung.de/Content/EN/Artikel/2015/05_en/2015-05-13-kabinett-dart-2020.html.
121. Camerlynck C, Martial A. La FDA renforce la réglementation sur l’utilisation des antibiotiques dans l’alimentation animale. Office for Science & Technology of the Embassy of France in the United States. <https://www.france-science.org/La-FDA-renforce-la-reglementation.html>. Published 2012.
122. La FDA(1) restreint la distribution des antibiotiques à destination des animaux de production aux États-Unis. Plein champ.
[https://www.pleinchamp.com/elevage/actualites/la-fda-1-restreint-la-distribution-des-antibiotiques-a-destination-des-animaux-de-production-aux-etats-unis/\(folder\)/906444](https://www.pleinchamp.com/elevage/actualites/la-fda-1-restreint-la-distribution-des-antibiotiques-a-destination-des-animaux-de-production-aux-etats-unis/(folder)/906444). Published 2017.
123. Biomedical Advanced Research and Development Authority. *BARDA Strategic Plan 2011-2016*.; 2011. doi:10.1016/S1319-6103(10)00039-6
124. Public Health Emergency. Biomedical Advanced Research and Development Authority. <https://www.phe.gov/about/BARDA/Pages/default.aspx>.
125. The Pew Charitable Trusts. GAIN: How a New Law is Stimulating the Development of Antibiotics. *Pew Charit Trust*. 2013;(November 7, 2013).
<http://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2013/11/07/gain-how-a-new-law-is-stimulating-the-development-of-antibiotics#0-why-is-this-legislation-needed>.
126. English Oxford Living Dictionaries. Pay or Play.
<https://en.oxforddictionaries.com/definition/us/pay-or-play>.
127. English Oxford Living Dictionaries. Incentives.
<https://en.oxforddictionaries.com/definition/incentive>.
128. e-marketing. Définition Incentives. <http://www.e-marketing.fr/Definitions-Glossaire/Incentive-238221.htm#ID4cbB025waUuhaB.97>.
129. Park HM. Public Management Incentives and Motivations. In: *Public Management & Policy Analysis Program*. Japan; 2017. <http://slideplayer.com/slide/7674008/>.

130. Jim Foley. Chapter 11 : Motivation and Work. In: *Psychology.* ; 2013.
<http://slideplayer.com/slide/6254653/>.
131. EMA. Minor Uses / Minor species. Minor uses / minor species and limited markets.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001762.jsp&mid=WC0b01ac058002d89f.
132. IMI. Innovative Medicines Initiative. 2015. <https://www.imi.europa.eu/>.
133. Intranet Servier. Commission IMI. <http://wips.part.grs.net/fr/group-news/Pages/PARADIGM,-an-EU-public-private-partnership-for-better-patient-engagement.aspx>. Published 2018. Accessed August 20, 2005.
134. IMI. New Drugs for Bad Bugs - IMI's response to a major public health threat. IMI's response to a major public health threat. <https://www.imi.europa.eu/news-events/press-releases/new-drugs-bad-bugs-imis-response-major-public-health-threat>. Published 2015.
135. LE COZ P. Proposition française pour un Modèle Européen de Delinkage (MED). In: EMA; 2017:10.
136. J.P. Dahiya et al. Potential Strategies for Controlling Necrotic Enteritis in Broiler Chickens in Post-Antibiotic Era. *Anim Feed Sci Technol.* 2006;129(1):60-88.
137. SIMV. Publication des statistiques AIEMV de l'année 2015. SIMV Actualités.
<http://www.simv.org/actualite/publication-des-statistiques-aiemv-de-lannée-2015>. Published 2016.
138. Financement Participatif France. Financement participatif ?
<http://financeparticipative.org/financement-participatif/>.
139. Wikipedia. Pierre Muller. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Pierre_Muller_\(universitaire\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pierre_Muller_(universitaire)).
140. Drown D. Co-transmission of genomes.

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 - Tableau des antibiotiques (mis à jour en Janvier 2018)¹⁴

Annexe 2 - Qualification et classement des alternatives selon les paramètres de caractérisation

Annexe 3 - “*Efficacy of products varies accross animal species and reason fur use*”,
Harvey. *Alternatives to Antibiotics in Animal Agriculture.*; 2017 ⁸⁶

Annexe 4 - Fiche technique ZELNATE, Bayer Health Care⁹²

Annexe 5 - Fiche technique IMRESTOR, ELANCO Animal Health (ELI LILLY and COMPANY Ltd)⁹³

Annexe 6 - Objectifs principaux de l’OIE¹⁰³

Annexe 7 - 4^{ème} objectif de l’OIE¹⁰³

Annexe 8 - Recommandations FAO¹⁰⁵

Annexe 9 - Objectifs du *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*,WHO¹¹⁰

Annexe 10 - Plan d’action TAFTAR, *Transatlantic taskforce on Antimicrobial Resistance*¹¹¹

Annexe 11 - Les 6 objectifs de la stratégie 2016-2020 du CVMP¹¹³

Annexe 12 - Objectif 1 (*Authorisation*) du plan 2016-2020¹¹³

Annexe 13 - Objectif 4 (*Develop New*) du plan 2016-2020¹¹³

Annexe 14 - *Working Party / Joint interagency opinions on AMR*¹¹³

Annexe 15 - Les 5 objectifs du BARDA, *Biomedical Advanced Research and Development Authority*¹²³

Annexe 16 - Liste des quarante-sept *incentives*, extraite de l’article: « *A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics* », de Matthew J. Renwick, David M. Brogan, Elias Mossialos ⁸¹



	FAMILLE				DCI	
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES ENVELOPPES BACTÉRIENNES	BÊTA-LACTAMINES	PÉNICILLINES	Pénicillines du groupe A		Amoxicilline Amoxicilline + Acide clavulanique Ampicilline Ampicilline + Sulbactam	
			Pénicillines du groupe G ET V		Benzathine benzylpenicilline Benzathine pénicilline (forme long retard) Benzathine phenoxyméthylpenicilline Pénicillines G = benzylpénicilline sodique Pénicilline V	
			Pénicillines du groupe M		Cloxacilline Oxacilline	
			Carboxypénicillines		Ticarilline Ticarilline + Acide clavulanique	
			Urédopénicillines		Pipéracilline Pipéracilline + Tazobactam	
			Aminidopénicillines		Pivmécillinam	
			Témocilline		Témocilline	
		CARBAPÉNÈMES				Ertapénem Imipénem + Cilastatine Méropénem
		MONOBACTAME				Aztréonam
		CÉPHALOSPORINES	Céphalosporines de 1 ^{ère} génération (C1G)	Céfaclor Céfadroxil Céfalexine Céfalotine Céfazoline Céfradine		
				Céfamandole Céfoxitine Céfuroxime sodique Céfuroxime axétil		
			Céphalosporines de 3 ^{ème} génération (C3G)	C3G orales	Céfixime Cefpodoxime proxétil Céfodiam hexétil	
				C3G injectables	Céfépime Céfotaxime Cefpirome Ceftazidime Ceftriaxone	
	FOSFOMYCINE				Fosfomycine Fosfomycine trométamol	
	GLYCOPEPTIDES				Teicoplanine Vancomycine	
	LIPOPEPTIDE				Daptomycine	
	POLYMYXINES				Polymyxine E ou colistine	
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES	AMINOSIDES				Amikacine sulfate Gentamicine Neomycine (associée) Nétilmycine Spectinomycine Streptomycine Tobramycine	
	MACROLIDES ET APPARENTÉS	MACROLIDES VRAIS			Amphotericine B Azithromycine Clarithromycine Érythromycine Josamycine Midécamycine Roxithromycine	
		LINCOSAMIDES			Clindamycine Lincomycine	
		KÉTOLIDES			Télithromycine	
		SYNERGISTINES			Pristinamycine	
	PHÉNICOLÉS				Thiamphénicol	
	CYCLINES				Chlortetracycline Doxycycline Lymécycline Méthylénecycline Minocycline Tigécycline	
	ACIDES FUSIDIQUES				Acide fusidique	
	OXAZOLIDINONES				Linézolide Tedizolid	
	INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES ACIDES NUCLÉIQUES	QUINOLONES	QUINOLONES URINAIRES	QUINOLONES 1 ^{ÈRE} GÉNÉRATION		Acide pipémidique Fluméquine
FLUOROQUINOLONES				Énoxacine Loméfloxacine Norfloxacine		
QUINOLONES SYSTÉMIQUES			FLUOROQUINOLONES		Ciprofloxacine Ofloxacine Péfloxacine	
			QUINOLONES ANTIPNEUMOCOCCIQUES		FLUOROQUINOLONES	Lévofloxacine Moxifloxacine
QUINOLÉINES				Hydroxyquinoléine		
MUPIROCINE				Mupirocine		
AUTRES				Rifamycine		



	FAMILLE		DCI
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE FOLIQUE	SULFAMIDES		Sulfadiazine Sulfadiazine + Pyriméthamine Sulfaméthizol Sulfafurazole + Érythromycine Sulfaméthoxazole + Triméthoprine (Cotrimoxazole)
	PRODUITS NITRÉS	NITROFURANES	Nitrofurantoïne Nifuroxazide
NITRO-IMIDAZOLES		Métronidazole Ornidazole Tinidazole	
MÉCANISMES COMPLEXES OU MÉCONNUS	ANTITUBERCULEUX		Éthambutol Isoniazide Isoniazide + Rifampicine Pyrazinamide Pyrazinamide + Isoniazide + Rifampicine Rifabutine Rifampicine

Toute prescription d'antibiotique a un impact sur les résistances bactériennes, elle doit être justifiée.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Annexe 2 - Qualification et classement des alternatives selon les paramètres de caractérisation (4 tableaux)

	Probiotiques et microbiosomes Probiotics et microbiosomes			Phages				
	PRO, PRE and symbiotics			Bacteriophages et endosymbionts Bacteriophages and their lysins				
	Probiotiques et microbiosomes Probiotics et microbiosomes	Probiotiques Probiotics	Symbiotiques Symbiotics	Bacteriophages et lysins Bacteriophages and their lysins	Endosymbionts Endosymbionts	Lysosymbionts et autolysines Lysosymbionts and autolysins	Virion-associated peptidoglycan hydrolases (VAPHs)	
Nature de l'alternative What is it? (General context)	+ live cultures of microorganisms (yeast, fungi and bacteria) + microorganisms which, administered live and in adequate amounts, confer a benefit to the health of the host	+ organic compounds, are indigestible by animals but are broken down by certain beneficial microorganisms in the gut → selectively stimulates these and other microorganisms' growth + non-digestible (by the host) food ingredients, with a beneficial effect through their selective metabolism in the intestinal tract	+ joint preparations of probiotics and prebiotics (dual role of them)	+ Viruses that are parasitic on bacteria only → attacks bacteria + Bacteriophage is a virus of bacteria	Endosymbiont is an endosymbiont, that degrades peptidoglycans, main constituent of the bacterial cell wall, and thereby kills bacteria commonly referred to as viriolytins	Lysosymbiont is an endosymbiont, that degrades peptidoglycans, main constituent of the bacterial cell wall, and thereby kills bacteria Virozymes is an important component of the innate immune system, naturally present in the skin + secreted into saliva, urine, milk, and other bodily fluids + hydrolases generated by eukaryotic organisms (animals and plants)	+ a kind of phage lysates with antibacterial activities	
Date de découverte When was it discovered?	Since 1960	X	X	Scientists in the Soviet Union began developing phage therapies in the 1920s Discovered in 1915 by Twort and Herell identification of virus infecting bacteria → Bacteriophages Used in 1887 to treat infections Largely used before antibiotics discovery	X	X	X	
Nom de l'inventeur Who? Which company/research centre is working on it?	Boehringer Ingelheim Animal Health (beginning of 2017) + Novozymes	X	X	US firms : Enbionix + Flanco PhagBurn Phos Eligo Biosciences	Pharmaceutical company LYSANDO	X	X	
Territoire géographique Where? Where can you find it?	Worldwide	Worldwide	Worldwide	Abundant in nature Everywhere (sewerage, ground, sewers) 10 ¹⁰ particles in the biosphere naturally occurring and common in the environment	In nature Can be derived from a number of different sources (bacteriophages, animals, plants, bacteria, insects)	In nature Can be derived from a number of different sources (bacteriophages, animals, plants, bacteria, insects) hydrolases generated by eukaryotic organisms	High presence in nature naturally occurring and common in the environment	
Voie d'administration Administration route	number of routes depending on the context : - oral route : food products + lyophilized powdered products, chewable tablets - Nasal administration - Sub-lingual administration - Sub-cutaneous - Vaginal capsules → (mostly) added to the diet+++ / food products	oral route +++ (mucosal route) → (mostly) added to the diet+++ / food products	oral route +++ (mucosal route) → (mostly) added to the diet+++ / food products	Intranasal, intragastral, intratracheal Parenteral route (most successful for systemic infections) ++ Oral delivery : gastrointestinal infections Local delivery : topical infections/inhalation	depending on the context : - oral route : respiratory infections - systemic route : IV	depending on the context - oral route : respiratory infections - systemic route : IV	Parenteral route (most successful for systemic infections) ++ Oral delivery : gastrointestinal infections Local delivery : topical infections/inhalation	
Procédé de fabrication Obtaining method Process method	from yeast, fungi or bacteria high heated process	Organic compound from yeast, fungi or bacteria high heated process	Organic compound from yeast, fungi or bacteria high heated process	Protein with phagic origin Based on planned transduction : injection of phage DNA → phage reproduction and packaging → cell lysis → Transduction of planned DNA	generated by bacteriophages (at the late phage lytic cycle) : bacteriophages generate endosymbionts at specific stages of their life cycle, shortly before the virus destroys the bacterial cell. Endosymbionts aid in the release of the newly generated bacteriophages.	from eukaryotic organisms (animals and plants)	Generated by bacteriophages (Gram+ and Gram- depending on therapeutic use)	
Intérêt - Principal avantage thérapeutique Why? Why is it interesting? (therapeutic properties, effects, context)	- Improve gut health - Improve gastrointestinal microbial environment - Improve the balance of microbial communities in the gastrointestinal tract	- Improve gut health - Promote immune functions - Show anti-viral activity - Indirectly inhibit pathogens : favor beneficial bacteria → pathogens outcompeted	- Improve gut health - Improve gastrointestinal microbial environment - Enhancement of immune function - Indirectly inhibit pathogens : favor beneficial bacteria → pathogens outcompeted	Target bacteria : infect and kill bacteria Efficient on Gram-positive bacteria, sensitive or multi-resistant to ATB each type of phage attacks only one type of bacterium → treatments less harmful (or beneficial) bacteria → targets only the pathogenic bacteria	- degrades peptidoglycan of the bacterial cell wall → kill bacteria - High stability/lasting process : - Specifically engineer endosymbionts with the desired host spectrum? → Target peptidoglycan of the bacterial cell wall - kills bacteria	- degrades peptidoglycan of the bacterial cell wall → kill bacteria - degrading bacterial peptidoglycan to facilitate the release of new phages from the infected bacteria	Target the specific bacteria Phage encoded lytic enzymes that locally degrade the peptidoglycan (PG) of the bacterial cell wall during infection	
Mécanismes d'action How does it work? (Mechanism of action)	Destroy pathogenic microorganisms by producing antimicrobial compounds Indirectly inhibit pathogens : favor beneficial bacteria → pathogens outcompeted	Promote mineral absorption and regulate metabolism Indigestible by animals, but are broken down by certain beneficial microorganisms in the gut → favor the presence of beneficial microorganisms in the intestine → lack on studies on mechanism of action	Can selectively proliferate in intestinal bacteria Indirectly inhibit pathogens : favor beneficial bacteria → pathogens outcompeted Indigestible by animals, but are broken down by certain beneficial microorganisms in the gut → favor the presence of beneficial microorganisms in the intestine	Replicate in host cells to produce new lytic phages to keep pace with mutation of pathogens Go through the cell membrane, on the peptidoglycan (lign) + specific Activity → α-N-acetyl muramidase (lysozyme) - D - alanine amidase → Inhibition of transcription initiation → Inhibition of transcription elongation	depends on two distinct functions : binding to specific sites in the bacteria cell wall and cleaving the bonds between the peptidoglycans in the cell wall → degrades peptidoglycan of the bacterial cell wall - kills bacteria	break down the carbohydrate component of the peptidoglycan layer of bacteria degrades peptidoglycan of the bacterial cell wall - kills bacteria	Hydrolyse bacterial peptidoglycan to assist the entry of phages into the bacterial cells	
Avantages Advantages/positiv aspects	Intestinal positive effects : - adherence to intestinal mucosa - preventing attachment of pathogens and competing for nutrient with them - stimulate the intestinal immune responses - improve digestion and absorption of nutrients	- stable compounds with no residue - does not induce resistance - wide variety of sources	- Improvement of average daily gain and digestibility - Significant promotion of the animal performance - Reduction of diarrhea morbidity and mortality - Ease of wearing stress response	Curative method : can be used in highly targeted way with minimal unintended impacts on other bacteria and the host : only attacks one type of bacterium antibiotic resistance does not interfere with the bacteriophage's ability to infect and kill the bacterium bacteriophages multiply in the bacteria they infect, therefore a reasonably broad dosage range can be effective - Safety trials : no adverse events → seems SAFE (treatments leave harmless (or beneficial) bacteria unaffected)	Therapeutic efficacy : - Can quickly kill susceptible strains - Activity easy to detect : mechanism of action fully described - Relatively narrow spectrum (it target a pathogene/inducing no resistance - Highly thermostable → assure product integrity in the feed processed at high temperatures +++ - Specifically engineer endosymbionts with the desired host spectrum? → Target a bacteria/specific treatment Example : Actilytix : Gram+ and gram- bacteria No cytotoxicity No resistance development selective ++ : leaves the natural, supportive bacterial flora intact (no side effects)	Therapeutic efficacy : - Effective against some antibiotic-resistant pathogens → target the pathogens - Able to trigger widespread bacterial resistance mechanisms - Specificity of actions - VAPHs from gram- bacterial phages → specific host bacteria (targeted bacteria + targeted therapy) - VAPHs from gram- bacterial phages → broad antimicrobial spectrum (large action + large therapy) Production/Use stability : - Thermal stability		
Inconvénients Negative points / Disadvantages	- relative therapeutic reliance : - side effects +++ : animal poisoning, allergies diarrhea after use, adverse effects (destroy the normal flora in the body) - harmful +++ to immunodeficient animals - cannot withstand low pH in gastric intestine + bile - Administration of live cultures : associated risks (potential unintended, undesired and detrimental changes in the microbial balance of the gut) Process problem : - difficult to reach high enough number of viable cells to colonize in the intestine - Problem of transport/storage and administration + manufacturing (high heat inactivate probiotics) → not steady	lack of studies on the mechanism of action/efficacy : - not clear between structure and physiological function - efficacy variable with different animal species, ages, and physical conditions - Probiotics ineffective in "old cattle" : quick digestion with fully formed rumen → Limited to chickens, poultry and young calves Process problem : - high cost of production++	Obtaining process + Efficacy? Mixing proportion of probiotics/prebiotics for the majority of synbiotics are inadequate - result : non-synergistic effect + synergy mechanism? Mechanism of action? - Obtaining process + storage : - May rapidly degrade in the environment - Barely known pharmacokinetic characteristics - Difficult to prepare : low temperature + not stable → Many obstacles : ethical, psychological, regulatory matters...	Due to its therapeutic action : - Strict host specificity : narrow range of bacterial strains they can infect → infection needs to be determined before the use - Lack of rapid and accurate diagnostics (necessary) → risk of phage inactivation by host immune response + rapid emergence of resistant bacterial strains Extremely time sensitive : efficient +++ at the early stage of the disease / 1st after infection : therapy failure Can cause treatment failure : - Can "mutate" (transfer their DNA between cells) → leading of new microbes or resistant microbes - Bacteria can become resistant to bacteriophages (mutation) - Ability to spread antibiotic resistant genes - Can be potential invader → eliminated or inactivated by defense system - Side effects : release of toxins + inherent safety +++ Obtaining method + storage : - May rapidly degrade in the environment - Barely known pharmacokinetic characteristics - Difficult to prepare : low temperature + not stable → Many obstacles : ethical, psychological, regulatory matters...	Therapeutic use : - Should be use with full dose - Scope limited of application : really narrow spectrum of bacteria - against which they are effective - Not effective against all bacteria : differences in the bacteria cell wall → limited efficacy against Gram-negative bacteria potential adverse immune responses Manufacturing process : - Complicated to produce, cost+++ - Easily degraded and lost activities during use/storage	Many limitations to production : - Complicated to produce, cost ++ - Stability during storage? Still in research stage → can be large spectrum if coming from gram- phages → development of resistance?	Therapeutic use : - Can cause treatment failure : - Difference of actions depending on the origin of the VAPHs : can be specific and target a bacteria if coming from gram- phages → need of diagnosis before, need to know which bacteria before to act → can be large spectrum if coming from gram- phages → development of resistance?	
Exemples de produits Examples	Examples : bacillus, lactobacillus paraseps, lactococcus, streptococcus	Examples : yagun, oligosaccharides (extraits du lait de bovins, fructo-oligosaccharides, mannane), polysaccharides	X	Example : phage treatment Example : for decontamination of inactivated area : ListerShield [®] , Intactix	Example : Actilytix : Targeting Peptide & Linker + Endosymbiont + Actilytix (Presentation : "Actilytix : Novel antibacterial tools for industrial animal protein production", Company LYSANDO) + glucosidase, amidase, endopeptidase	X	X	
Utilisation et indications Use of the alternative How would it be used?	- As feed additive : enhance performance and reduce the need for antibiotic use - As growth promoter : increase production efficiency (use in young calves to improve productivity and healthy growth promoters in swine) - As prebiotics : prevent diseases in cows, effectively prevent diarrhea + reduce mortality due to infections with E. Coli in piglets	- As feed additives - As growth promotion - As preventatives (disease prevention)	- As feed additives - As growth promotion - As preventatives (disease prevention)	for infections associated with burns Therapy + phage cocktails → for disease prevention and treatment (promoting results)	against Pseudomonas aeruginosa → for disease prevention and treatment (promoting results)	for infections associated with bacteria and viruses + other pathogens → for disease prevention and treatment (promoting results)	→ can be used in highly targeted way but also on really large therapy → for disease prevention and treatment	
Situation actuelle de l'alternative Today's situation?	already and widely used in food animal operations → in growth promotion and to prevent diseases (nearly 30% of US dairy operations use probiotics to prevent disease)	already and widely used in food animal operations → in growth promotion and to prevent diseases (nearly 30% of US dairy operations use probiotics to prevent disease)	In studies stage ++ Already used? Soon as an alternative?	Still in research stage : works well in laboratory → Hardly used in Europe/USA → phage therapies used ++ in the East of Europe (+ former Soviet countries continue the tradition/NATURE). Really expensive, but more and more in Europe (research++, clinical++) → Have been used the longest in the clinic	still in research stage development Actilytix	still in research stage works well in laboratory	Still in research stage Limited research but could be a promising alternative	
Réglementation nationale à usage/développement/communication Is there a regulation applicable?	No regulation Access to market is not organized : defective supervision and management of probiotic production + cannot be labelled with proper dose, indicated in suitable animal target	many probiotic products are not authorized as feed additives because probiotics themselves cannot feed + kill pathogens + large quantity of probiotics may cause bloating, diarrhea, adverse reactions...	Actual regulation not really applicable → No regulation	Regulatory loopholes +++ : no standards, no regulatory context, no approval process in place → Hardly use in Europe/USA due to lack of regulation → phage therapies used ++ in the East of Europe Protection of bacteriophage by intellectual property → one patent for one phage as cocktail of phages	Lack of regulation	lack of regulation	lack of regulation	
Politiques locales Is there a specific public policy?	X	X	X	US national Institute of Allergy and Infectious Diseases (Maryland) → now lists phages as a research priority for addressing the ATB crisis	X	X	X	
Présence sur le marché des pays On the market?	On the market : - since 1960s (approx. 42 probiotics list 1989 (US FDA) - 2000 : total sale of feed probiotics : 1.8 billion dollars - Widely used in US food animal operations : (FAO report) → probiotics have significant positive effects on the productivity and health of poultry - used on commercial swine/piglets operations in the US - effective growth promoters in swine and piglets - widely used commercially in cattle (20% of US dairy operations use probiotics to prevent disease in dairy cows + improve health and productivity in dairy calves + prevent/treat diseases in beef (FAO) Poultry probiotic by Boehringer/Novozymes	On the market : - Application as feed additives in the late 1980s - Used commercially in chickens and turkeys for growth promotion and disease prevention + improve overall gut health - Addition of some probiotics to milk replacers : promote growth and prevent disease in young dairy calves + improvement in gut health	X	Still in research stage but promising Early stage of commercialization ++ Not in all countries → Western patients go to phage therapy clinics in Eastern Europe	still in research stage	still in research stage	still in research stage	
Résumé d'études d'efficacité/d'impact Studies results	Number of scientific studies have quantified the efficacy of probiotics for growth promotion and disease prevention - Piglets : growth promotion (over 7%) - Chickens and turkeys : significantly decrease the prevalence of digestive disorders + mortality rates (low study) - Newly hatched birds : Reduce mortality (around 20%), similar effect/comparable results with antibiotics (colloids, longophore) - Egg production : increase productivity - Calves : Reductions of 40% of the incidence rate of post-weaning diarrhea But better results than in-feed enzymes BUT lack of standards for the studies + contradictory results : some studies failed / results not always satisfactory	→ Number of scientific studies have quantified the efficacy of probiotics for growth promotion and disease prevention - pigs : positive growth promoting effects (increases average daily gains up to 8%) after weaning → Effective at promoting growth and reducing disease (EMA + EFSA report) BUT : - efficacy variable : some products more effective than others - lack of studies : efficacy's mechanism of action? - inconsistent efficacy when used as growth promoters and for disease prevention → Some studies failed to show significantly impact on growth → Efficacy determined by a variety of factors : type of probiotic, animal age and species, animal health status, housing type, management practices, etc...	lack of studies (mechanism?)	Still in research stage / very early stage of commercialisation Several clinical trials in phases (II) in Europe Safety trials : no adverse events → seems SAFE Used as phage cocktails (several different bacteriophages strains) +++ Clinical trial planned by a consortium of EU countries (Summer 2015) - In chickens : promising results against respiratory disease after experimental infection with E. Coli - In chickens : similar efficacy than antibiotic enrofloxacin (for the mortality) in the treatment for colibacillosis - In day-old broiler chicks : Salmonella infection was successfully treated by a phage cocktail, specific to salmonella enteritidis - Piglets and calves : promising results : significantly reduce the prevalence of diarrhea caused by E. Coli - Pigs : successful treatment of diarrhea caused by E. Coli BUT : - Lack of data obtained from large-scale clinical trials / real life - Still very specific treatment/individual treatment - Not efficient in ETEC diarrhea Used as phage cocktails but efficacy for treatment of pathogenic organisms seems limited	No published clinical studies efficacy data specific for the use of endosymbionts remained scarce Actilytix is efficient on +/76 tested Pseudomonas aeruginosa strains, including antibiotic resistant and biofilm forming strains Actilytix degrades bacteria cell envelope → cell lysis upon Actilytix treatment → 99.9% of pseudomonas aeruginosa are killed within 5 minutes after treatment with Actilytix	still in research stage First results : large spectrum of action → effective against bacteria, viruses and other pathogens More studies to be done	limited research / still in research stage First promising results and interesting way of actions More studies to be done	→ DISEASE TREATMENT
Perspectives futures pour l'avenir Future prospects	→ Already widely used to enhance and increase production efficiency/enhance performance and reduce the need for antibiotic use → Work for disease prevention + better production performance / growth promotion +++ → Most promising probiotics : multifunctional oligosaccharides and acidifiers BUT : - Regulatory aspect : probably no adequate corresponding regulations and standards - Protection/Patent : Difficult to protect, possible patent? Status? Drug medicine? → potential challenge : species, storage, manufacturing and administration : environmental safety? → variable efficacy depending of factors : difficulties to show real beneficial effects → can cause potential unintended, undesired and detrimental changes in the microbial gut → cannot prevent or treat bacterial infections as ATB but help to reduce the use	→ Already widely used to enhance and increase production efficiency/enhance performance and reduce the need for antibiotic use → Work for disease prevention + better production performance / growth promotion +++ → Most promising probiotics : multifunctional oligosaccharides and acidifiers BUT : - Regulatory aspect : probably no adequate corresponding regulations and standards - Protection/Patent : Difficult to protect, possible patent? Status? Drug medicine? → potential challenge : species, storage, manufacturing and administration : environmental safety? → variable efficacy depending of factors : difficulties to show real beneficial effects → can cause potential unintended, undesired and detrimental changes in the microbial gut → cannot prevent or treat bacterial infections as ATB but help to reduce the use	→ Already widely used to enhance and increase production efficiency/enhance performance and reduce the need for antibiotic use → Work for disease prevention + better production performance / growth promotion +++ → Most promising probiotics : multifunctional oligosaccharides and acidifiers BUT : - Regulatory aspect : probably no adequate corresponding regulations and standards - Protection/Patent : Difficult to protect, possible patent? Status? Drug medicine? → potential challenge : species, storage, manufacturing and administration : environmental safety? → variable efficacy depending of factors : difficulties to show real beneficial effects → can cause potential unintended, undesired and detrimental changes in the microbial gut → cannot prevent or treat bacterial infections as ATB but help to reduce the use	Seems safe and efficient for the patient → Use efficiently with a reasonably broad dosage range → Can be used in highly targeted way with minimal unintended impacts on other bacteria and the host? → Seems efficient in the treatment for infections with multidrug-resistant bacteria BUT : - Can only reduce but not completely eliminate - In real life, seems a little bit complicated : cocktails of different phages to have a real precise action (how to define the association?) - Regulation content really late++, not appropriate - Environmental safety? Potential risk of resistance? → DISEASE PREVENTION AND TREATMENT	→ more difficult for bacteria to develop resistance against them (narrow spectrum) → Targeted therapy : it may be possible to specifically engineer endosymbionts with the desired host spectrum Limited application/limited use → narrow spectrum → DISEASE PREVENTION AND TREATMENT of certain bacterial infections	→ Actively against a broad spectrum of bacteria → Effective against viruses and other pathogens BUT : - Promising alternatives but also some limitations Still further research needed/indication to determine	→ Alternative source for bacterial lysates BUT : - Still further research needed/indication to determine → DISEASE TREATMENT	

	Peptides antimicrobiens Antimicrobial Peptides			Inhibiteurs de la pathogénicité Inhibitors targeting pathogenicity		
	Peptides antimicrobiens naturels Natural Antimicrobial peptides (AMP) → classification depending on the peptide synthesis mechanism		Autres peptides Other peptides	Inhibiteurs de la virulence bactérienne Bacterial virulence inhibitors		Inhibiteurs du biofilm Biofilm inhibitors
	Peptides synthétiques non ribosomiques Non ribosomally synthesized AMPs	Peptides synthétiques ribosomiques Ribosomally synthesized AMPs		Inhibiteurs du quorum sensing Quorum sensing inhibitors	Inhibiteurs virulence bactérienne / Inhibiteurs adhésion bactérienne Bacterial virulence inhibitors / adhesion inhibitors	
Nature de l'alternative What? What is it? (General context)	= short molecules with antibacterial properties → toxic to certain bacteria Peptides (from amphibians and reptiles)	= short molecules with antibacterial properties → toxic to certain bacteria = classified according to the sources of the peptides (mammals, amphibians...) Peptides (from amphibians and reptiles)	= derived from host defense peptides → Innate Host Defense → Immune modulators	= Inhibitors targeting QS can block the functions of QS system → prevent bacterial virulence regulated by QS system = Inhibition of bacterial chatting/language → classified three groups : - non-peptide small molecule - peptide (AIPs homologs) - protein QisS	= development of compounds inhibiting the function and transmission of bacteria toxins	= structured consortium of bacteria, embedded in a self-produced polymer matrix consisting of polysaccharide, protein and DNA → protein synthesis inhibitors → cell membrane and wall active antibiotics → inhibitors for DNA and RNA synthesis
Date de découverte When was it discovered?		1920 : substance in white egg able to kill bacteria : lysozyme 1950-60 : microbial activity discovered in blood cells 1960-70 : description of antimicrobial peptides from amphibians, insect, corn 1980-90 : discovery of defensins and cathelicidins		X	X	X
Nom de l'inventeur Who? Which companies/research centre is working on it?	X	X	X	X	X	X
Territoire géographique Where? Where can you find it?	High presence in nature bacteria, microorganisms plants, animals and fungi make peptides (small proteins) to destroy bacteria	High presence in nature (proteinaceous nature) bacteria, microorganisms plants, animals and fungi make peptides (small proteins) to destroy bacteria	Peptides derived from innate host defense	X	X	X
Voie d'administration Administration route		Invasive and noninvasive routes : oral (-), nasal, ophthalmic, buccal, vaginal, transdermal and pulmonary routes Oral route not precised: destruction of the AMP in the intestinal tract		oral / IV ?	oral / IV ?	oral/inhalation/IV routes ?
Procédé de fabrication Obtaining method Process method	Mainly produced by bacteria, microorganisms → peptides from amphibians and reptiles synthesized by peptide synthetases and/or structural modifications to increase their potency	Mainly produced by bacteria, microorganisms Produced also by both Gram-negative and Gram-positive bacteria Ribosomally synthesized/by peptide synthetases and/or structural modifications to increase their potency Peptides (from amphibians and reptiles)	Innate immune defenses host defense peptides generated by many species including mammals	X	X	X
Intérêt - Principal avantage thérapeutique Why? Why is it interesting? (therapeutic properties, effects, context)	Two types of actions : - Direct antimicrobial action - "Indirect" action : immunomodulators → Play with/Modulate the expression of the two types of activities, depending on the peptide Antimicrobial action = inhibition of angiogenesis effective in epithelial cell cultures + healing wounds in mice	Different Strategies of therapeutic use : - As feed additives that stimulate endogenous production of HDPs → activate the immune system defense (chemokines, macrophages) - As markers for breed selection - As alternatives to antibiotics based on HDPs → several other positive effects : antimicrobial, immunomodulatory effects...	Interfere in the potential of bacterial communicationMONNET to prevent bacterial virulence regulated by QS system Anti-virulence approach ++ not active against the bacteria but again the virulence factors produced by the infection of a bacteria → Block the ability of bacteria to harm the host by inhibiting bacterial virulence factors	Directly affect the harmful microbes and block key functions they need to survive and infect → Block the ability of bacteria to harm the host by inhibiting bacterial virulence factors (blocks the toxicity of Lethal factor and Edema factor)	Inhibit biofilm formation (bacterial communication system that plays an important part in the infection process) → block the ability of bacteria to spread →block the ability of bacteria to spread	
Mécanismes d'action How? How does it work? (Mechanism of action)	Anti bacterial properties : act by causing structural damage of the membranes (electrostatic adsorption) Act by membrane rupture, pore formation, leakage of cellular component, membrane potential breakdown	Have multi-functions and properties : anti-bacterial, anti-mycotic, anti-prototozal, anti-viral, anti-neoplastic Mode of action : Pore forming / cell-membrane target Active against bacteria which are closely related to the producing strains	Curativ effect : Target bacteria - kill directly the pathogen Microbostatics and/or microbicides = cell penetrating peptides : membrane perturbators of prokaryotes cells As feed additives : stimulate endogenous production of HDPs	- Disrupt biofilm formation, a bacterial communication system that plays an important part in the infection process1 - Interfere with the synthesis of QS signal molecules/or the binding to the receptors - Degrade signaling molecules - Show host modulators	- Inhibition of bacterial adhesion - regulating the expression of bacterial virulence (interfering bacterial QS) - Inhibition of the downstream effects of toxin - Prevent bacteria from forming pill (to adhere to animal cells)	biofilm forming bacteria may cause chronic infections → disrupt biofilm formation by different ways : - inhibit the bacteria cell adhesion - interfere with the QS regulation - stop the biofilm maturation
Avantages Advantages/positiv aspects	- Play with/Modulate the expression of the two types of activities, depending on the peptide → many possible actions/therapies - Wide compatibility with other medicines / feed additives	Therapeutic efficacy : - Many distinct mechanisms of action → different way of killing - Good bactericidal effects - Non-cytotoxic (usually) - Easily digested by bodies without adverse effect to the taste of feed or pollution of environment Production properties : - Stability at extreme pHs and temperatures → easy to produce and use in the food	Therapeutic efficacy : - Several positive effects - Rapid action - Broad specificity Manufacturing properties : - Easy to find : present in all organisms	effective in vitro & various animal models	Therapeutic use : - disrupting the bacterial toxins - modulate the host responses to the toxins - Do not disrupt the health balance in the gut1 è they DO NOT directly inhibit bacteria → causing no bacteria resistance selection pressure è they act only on the bacteria functions, on their pathogenic activities1 → stop the virulence of the bacteria	Therapeutic use : - Effective by different ways of action - They DO NOT inhibit bacterial growth or kill bacteria → they interfere with its biofilm formation, which is essential for its spread and virulence - No resistance, no selection pressure?
Inconvénients Negative points / Disadvantages	Therapeutic use : - considerable difference in the types of bacteria they are active against - different types of mechanism of action → differences in the potential emergence of resistance - variable efficacy across species	Therapeutic use : - Some AMPs (melittin, bathotensin) : potentially toxic to eukariotic cells (hemolytic effects) - Narrow antibacterial spectrum → effective only to the related bacterial species - Still gain of resistance for the bacteria (mutation...) → Variable efficacy between species - Unknown mechanism of action → need to be precised Manufacturing process : - High production cost+++ / Very expensive - Process really complex+++ - Unstable during transportation and storage	- Limited repertoire of molecules - Adverse effect?	Limitations when studied in vivo : - toxicity to eukaryotic cells (carcinogenic toxicity) - still possible for bacteria to develop new resistance - problem of stability (hydrolysis) → development/production of synthetic anti-QS analogs - difficult to find a broad spectrum QSs - degradation of QS signaling molecules can affect the normal activities of the host intestinal flora - action largely unknown	Therapeutic use : - Difficult to know when to exactly use it : - Must be simultaneously feeding of inhibitors and lethal amount. If delayed è failure of the treatment - If treatment interrupted : bacteria may produce toxins and exhibit virulence again è the treatment must be carefully prescribed and followed - action largely unknown	Therapeutic use : - Inhibit biofilm formation : as they do not inhibit bacterial growth or kill bacteria, real efficacy? - Important time schedule : treatment following : if discontinued treatment → bacteria will produce biofilm again to protect themselves against the adverse environmental conditions - action largely unknown1
Exemples de produits Examples	= gramicidin, polymyxin, bacitracin and sugar peptid Antimicrobial peptide 'nisin' Squalamine : from dogfish shark Squalus acanthias	Example : bacteriocins (Gram- bacteria (enterobacteriaceae) → Microcins (class I et classe II) et gram- bacteria (Bacilli) , enterocins DD14 and DD28 Example : peiganan, peptide from frog skin [Presentation : "Bacteriocins as alternatives to antibiotics : the case of enterocins DD14 and DD28", Pr. Djamel DRIDDER, Lille University Sciences and Technology, France]	Example : Defensins, cathelicidins [Presentation : "Immunomodulators derived from host defence peptides", Albert van Dijk, Department of Infectious Diseases and Immunology, Faculty of Veterinary medicine, Utrecht University, The Netherlands]	Examples : Benzamide-Benzimidazole (BB) as an inhibitor of MvRf (giving acute/Chronic infections) [Presentation : "Bacterial Anti-virulence Strategy as an Alternative To Antibiotics", Damien Maura, Center for Surgery, Innovation & Bioengineering, Massachusetts General Hospital & Harvard Medical School, Boston, USA]	X	X
Utilisation et indications Use of the alternative How would it be used?	Antimicrobial peptide 'Nisin' in the prevention and treatment of udder infections → for growth promotion, disease prevention → Use as treatment?	strong killing and suppressive effects on a variety of pathogens/resistant pathogens to treat diabetic foot ulcers → for growth promotion, disease prevention → for treatment	Large therapeutic use : antimicrobial (alternative to ATB), immunomodulatory (feed additive), markers (breed selection)... C-CATH2 : protective against different pathogens, protective in different species, prophylactic use → for growth promotion, disease prevention → for treatment	In Pseudomonas aeruginosa : 3 QS systems in P. aeruginosa : LasR, RhlR, Mvf (Multiple Virulence Factor Regulator) → for treatment (antivirulence) → for disease prevention ?	→ for treatment (anti-infective)	→ for treatment (use as anti-infective) → As a combination with ATB or other alternative?
Situation actuelle de l'alternative Today's situation?	still in research stade - development of "Nisin" works well in laboratory	Still in research and clinical stades phase III clinical trials	Still in research and clinical stades (phase II/III)ALMANACH Limited research but could be a promising alternative	still in research stades lack on data for safety and efficacy1	still in research stades : experimental data limited lack on data for safety and efficacy1 unclear but promising alternative	still in research stades lack on data for safety and efficacy1 unclear but promising alternative
Réglementation associée à son usage/développement/commercialisation Is there a regulation applicable?	lack of regulation	only a few and limited authorized uses in food	Regulatory challenges for immunomodulators : Non-conventional medicines → effect of immunomodulators is borderline?	lack of regulation	lack of regulation	lack of regulation
Politiques locales Is there a specific public policy?	X	X	X	X	X	X
Présence sur le marché de nos jours On the market?	Not commercially used in the US broiler production still in research stade	very little number on the market still in research and clinical stade	Still in early research and clinical stade	in vitro studies → positive results still in research stades	Still in research stades	Still in research stades
Résumé d'études d'efficacité disponibles Studies results	Variable efficacy across species : - Chickens : Positive scientific results as growth promotion (daily weight gains of 7%) (EMA + EFSA) → general gut health1 - decrease the prevalence of intestinal pathogens in broiler chickens - Chickens : Promising alternatives for growth promotion + disease prevention1 - Pigs : potential value of antimicrobial peptides (weight gain + disease prevention) → health-protective effect - Dairy cows : Antimicrobial peptide called 'nisin' for prevention + treatment of udder infections BUT : - efficacy variable 1 : variable efficacy across species - more studies need to be done	Several in clinical trial phase III to treat diabetic foot ulcers (frog peptides, peiganan) NATURE many reports : protective effect of AMPs on humans/animals poor studies in vivo : PD, PK and stability still unclear + mechanism of action still unclear Variable efficacy across species stade effect in vitro → prophylactic use → protective against different pathogens → protective in different species → adjunct to vaccines	• Zoetis project (NL) : Injection in ovo of 'Chicken cathelicidin 2' (CATH-2) and inoculation in chicks : - Reduction of lesions score due to infection by salmonella - Decrease the mortality by 50% - Diminution (by 69%) of the chicks with clinical symptoms • Model in the fish Zebra (Albert van Dijk, Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University, NL) : D-CATH2 via in ovo route of administration - 30% decreased mortality - 52% reduction in number of birds with clinical symptoms - 64% decrease in average lesion scores - 93% reduction of E. coli colonisation in air sacs → protective against different pathogens → protective in different species → prophylactic use → adjunct to vaccines	Effective in vitro & various animals models : - Diminution of the acute virulence - Decrease of the chronic virulence (antibiotic tolerance/biofilms/relapsing infection) è BB compounds + potential to be next generation anti-bacterial drugs for Pseudomonas infections BUT more data are needed +++ safety and efficacy data are largely lacking1	studies still really limited - lack of experimental data → data on safety and efficacy are largely lacking1 BUT : - action largely unknown - Toxicity? - more data, research needed → new interesting path : act on the pathogenic activities of the bacteria, not bacteria itself (so no resistance)	studies still limited → data on safety and efficacy are largely lacking1 BUT : - ...long one! - action largely unknown - more data, studies needed → TREATMENT
Perspectives offertes pour l'avenir Future prospects	► Many possible actions/therapies possible → play with the expression of the two types of activities ► Wide compatibility with other medicines / feed additives → Combine antimicrobial peptides and probiotics è synergistic effect? BUT : - The action must be specifically determined - More research on the strategy of use needed → GROWTH PROMOTION AND DISEASE PREVENTION1 → TREATMENT	► Broad application prospects ► Different way of the two types of bactericidal effects → Future +++ → Combine antimicrobial peptides and probiotics → synergistic effect? - Variable efficacy - Difficult to produce and market (supply chain) - Very expensive to develop → GROWTH PROMOTION AND DISEASE PREVENTION → TREATMENT	► Many strategies of use (cathelicidin-derived peptides) : - Feed additives that stimulate the endogenous production of HDPs - Use HDPs as markers for breed selection - ATA based on HDPs - Prophylactic use : Immunomodulation in ovo, Post-natal immunomodulation, as adjunct to vaccines - Therapeutic use : Direct antimicrobial activity (not systemic), indirect as adjunct to antibiotics, protective against different pathogens, in different species Stand-alone or combination? depending on the use → DISEASE PREVENTION → TREATMENT ?	► Anti-virulence efficacy on a broad range of bacteria pathogens + disease prevention → potential applications? ► Important/Promising alternatives → growing number of patents + extensive research ► Bacteria more sensitive to the ATB when the ATB are used in combination with QSs → combination: enhance the antimicrobial effects and prevent the bacterial resistance BUT : - more data are needed on efficacy and safety - toxicity? - more research to be done → Anti-virulence approach : many advantages over antibiotics → "disarming" bacterial pathogens from their ability to cause infection (...) without affecting bacterial growth or viability" → Decrease of the selective pressure + decrease resistance and tolerance to treatment → TREATMENT → DISEASE PREVENTION ?	► New anti-infective/anti-virulence strategy → Acts on the "consequences" of the infection è stop the bacteria properties to infect ► Not on the bacteria itself → no resistance ► Disease prevention? BUT : - action largely unknown - Toxicity? - more data, research needed → new interesting path : act on the pathogenic activities of the bacteria, not bacteria itself (so no resistance) → TREATMENT	► Promising alternative as a combination therapy : ATB with biofilm inhibitor ► Disease prevention ? → promising way... BUT : - action largely unknown - more data, studies needed → TREATMENT

[illegible]

Annexe 3 - “Efficacy of products varies accross animal species and reason fur use”, Harvey.
 Alternatives to Antibiotics in Animal Agriculture; 2017 ⁸⁶

Table 2

Alternatives to Antibiotics for Use in Animal Agriculture

Efficacy of products varies across animal species and reason for use

	Cattle			Swine	Chicken*	Turkey
	Milk-fed calves	Dairy cows	Beef cattle			
Probiotics	●●	●●	●●●	●●●	●●	●●
Prebiotics	○○	●	●	○○	●●	●●
Organic acids		○○	○○	●○	●●	○○
In-feed enzymes		●	●	●○	●●	●
Antimicrobial peptides	○○	○○○ [†]	○	○○	○○	
Phytochemicals (e.g., essential oils)	●○○	○	○	○○	●○	○○
Copper, zinc, and other heavy metals	● [§]	○○ ^{††}	●○ [†]	●○	●	○
Immune modulators	●	● ^{††}	●	●○○	●●	○○
Vaccines	●	●	●	●● ^{§§}	●	●
Bacteriophages, endolysins, lysozyme, and other hydrolases	○	○○		○○○	○○	○○

● Growth promotion, strong scientific evidence for efficacy and commercially used

● Disease prevention, strong scientific evidence for efficacy and commercially used

● Disease treatment, strong scientific evidence for efficacy and commercially used

● Evidence suggesting lack of efficacy

○ Growth promotion, some scientific evidence suggests potential efficacy

○ Disease prevention, some scientific evidence suggests potential efficacy

○ Disease treatment, some scientific evidence suggests potential efficacy

DNA Immunostimulant



For Intramuscular Administration to Cattle

FOR VETERINARY USE ONLY

02293

READ IN FULL

DESCRIPTION

ZELNATE™ is a bacterial-produced plasmid DNA with a liposome carrier that stimulates the innate immune system in cattle. The innate immune system has been shown to provide a potent, rapid, nonspecific, protective response to infectious agents, such as those that can lead to Bovine Respiratory Disease (BRD). BRD is a serious condition that commonly causes lung lesions, reduced lung capacity and mortality.

The freeze-dried (desiccated) product is packaged with two different sterile diluents. The First Sterile Rehydrator (vial 1) is used to reconstitute the desiccated cake (vial 2), and then transferred to the Final Sterile Solution (vial 3) to achieve the proper concentration for administration.

INDICATION

ZELNATE™ is indicated for use as an aid in the treatment of Bovine Respiratory Disease due to *Mannheimia haemolytica* in cattle 4 months of age or older, when administered at the time of, or within 24 hours after, a perceived stressful event.

IMPORTANT STORAGE CONDITIONS

Store Refrigerated
2°C to 8°C (35°F to 46°F)
DO NOT FREEZE.

STUDY DATA

In Study A, 3- to 4-month-old steers were randomly allocated to receive either ZELNATE™ or a negative control (N=32 per group). On Day 0, each group of healthy calves was intramuscularly administered their respective treatment and challenged (intratracheally) with *Mannheimia haemolytica*. Lung lesion scores were obtained on Day 5. ZELNATE™ significantly ($p<0.05$) reduced lung lesion scores compared to the control group (Figure A).¹

In Study B, 3- to 4-month-old steers were randomly allocated to receive either ZELNATE™ or a negative control (N=40 per group). On Day 0, each group was challenged (intratracheally) with *Mannheimia haemolytica*. Twenty four hours post-challenge (i.e., Day 1), BRD morbidity was observed to be 67.5%. At this time, each group was intramuscularly administered their respective treatment (i.e., in the face of clinical BRD). Lung lesion scores were obtained on Day 5. Among calves that lived until Day 5, ZELNATE™ numerically reduced lung lesion scores compared to the control group (data not shown). The cumulative incidence of death, associated with BRD, was 11.3%. The lung lesion scores among dead calves and those living to Day 5 were observed to be 55.3% and 17.6%, respectively. ZELNATE™ significantly ($p<0.05$) reduced mortality compared to the control group (Figure B).²

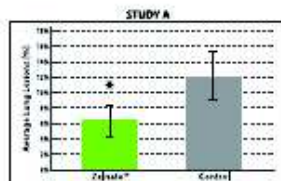


Figure A: Average lung lesion scores between calves receiving either ZELNATE™ or a negative control at the same time as an intratracheal *Mannheimia haemolytica* challenge. Lung lesion scores reflect those observed on Day 5 post-challenge.

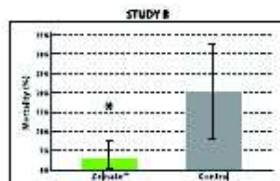


Figure B: Cumulative incidence of mortality between calves receiving either ZELNATE™ or a negative control 24 hours after an intratracheal *Mannheimia haemolytica* challenge. Mortality estimates reflect those observed from the Day of challenge (Day 0) to Day 5 post-challenge.

* = statistically significant reduction ($p<0.05$)

In conclusion, ZELNATE™, as a stand-alone therapy, has been shown to: 1) significantly reduce lung lesion scores associated with BRD when administered in the face of disease challenge (Study A), and 2) significantly reduce the risk of mortality when administered in the face of clinical BRD (Study B).

¹Data on file. Bayer HealthCare Animal Health.

²Data on file. Bayer HealthCare Animal Health.

METHOD OF ADMINISTRATION

Inject 2 mL intramuscularly at the time of, or within 24 hours after, a perceived stressful event (for example: weaning, shipping, commingling or adverse environmental conditions). Use entire contents of vial once first opened.

PRECAUTION

Do not administer within 21 days of slaughter.

OTHER INFORMATION

Contains no antibiotics and no preservatives.

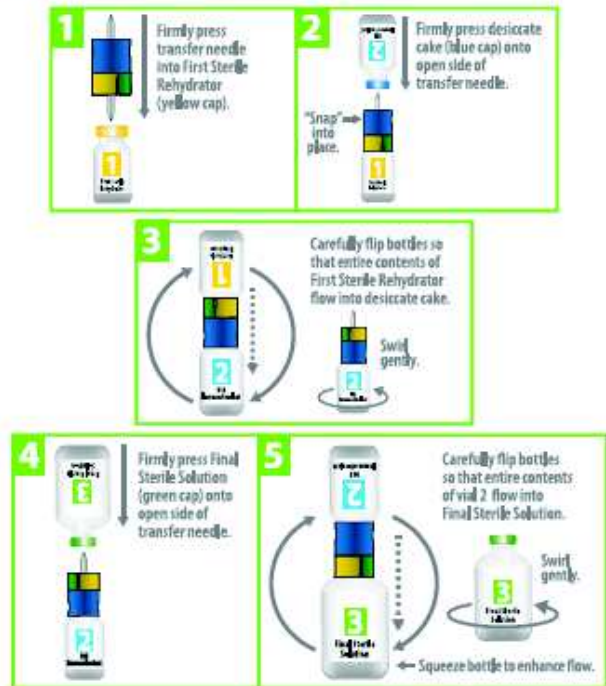
ZELNATE™ has shown no detectable lesions at the site of intramuscular injection.

HOW SUPPLIED

Vials of 5, 10 and 50 doses.



Mixing process must be completed in the appropriate order. Transfer needle must be fully inserted to prevent spillage.



ZELNATE™ is ready for use.



DIAMOND

MANUFACTURED BY:
Diamond Animal Health, Inc.
Des Moines, IA 50337
U.S. Veterinary License No. 213
Made in U.S.A.



DISTRIBUTED BY:
Bayer HealthCare LLC,
Animal Health Division
P.O. Box 390
Shawnee Mission, KS
66201 U.S.A.
1-800-633-3796

Bayer

83944708, R.O. 83944722, R.O. 83944730, R.O.

This product is based on technology developed by Janssen Biotech and is patent protected. Animal health applications are being exclusively developed by Bayer HealthCare Animal Health and are protected by Bayer patent applications.

©2014 Bayer HealthCare LLC, Animal Health Division, Shawnee Mission, Kansas 66201 U.S.A.

Bayer (reg'd), the Bayer Cross (reg'd) and ZELNATE™ are trademarks of Bayer.

524058

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Imrestor 15 mg solution injectable pour bovins

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie de 2,7 ml contient :

Substance active :

Pegbovigrastim (Facteur de stimulation pégylé des colonies de granulocytes bovins [PEG bG-CSF])
15 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution transparente, incolore à jaune pâle

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèce cibles

Bovins (vaches laitières et génisses).

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Dans le cadre du programme de gestion de troupeau de vaches laitières, aide à la réduction du risque de mammite clinique chez les vaches laitières et les génisses périparturientes pendant les 30 jours qui suivent le vêlage.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Dans un essai terrain européen, l'incidence des mammites cliniques observées dans le groupe traité était de 9,1 % (113/1235) et de 12,4 % (152/1230) dans le groupe témoin, montrant une réduction relative de l'incidence des mammites de 26,0 % ($p=0,0094$). L'efficacité a été testée simultanément aux pratiques habituelles de gestion des troupeaux de vaches laitières. La mammite clinique était définie comme un changement dans l'apparence du lait ou du quartier ou à la fois du lait et du quartier.

Sur la base de tous les essais terrain, la proportion de mammites évitées grâce au traitement du troupeau avec Imrestor (fraction préventive) est de 0,25 (avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,14 – 0,35).

L'utilisation du produit doit être basée uniquement sur une évaluation du rapport bénéfice/risque au niveau du troupeau par le vétérinaire.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Administration sous-cutanée uniquement.

Lors d'une étude d'innocuité sur des vaches Jersiaises, la marge de sécurité de ce produit était de 1,5 x la dose maximale recommandée (une surdose de 60 µg/kg était administrée à trois reprises) (voir aussi la section 4.10). Ne pas dépasser la dose indiquée.

Comme attendu, du fait du mode d'action de la substance active, les données d'innocuité montrent qu'une augmentation légère et transitoire de la concentration en cellules somatiques peut être observée chez certaines vaches.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

En cas d'auto-injection accidentelle, des maux de tête et des douleurs osseuses et musculaires peuvent survenir. D'autres effets tels que nausées et irritation cutanée, réactions d'hypersensibilité (difficultés respiratoires, hypotension, urticaire et angio-œdème) peuvent également se produire. Demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquetage.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au pegbovigrastrim doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

Un équipement de protection individuelle constitué de gants doit être porté lors de la manipulation de seringues cassées ou endommagées. Retirer les gants et se laver les mains et la peau exposée après utilisation.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Lors des études cliniques, des réactions anaphylactiques non typiques ont été observées de façon peu fréquente. Les vaches présentaient un gonflement des muqueuses (notamment au niveau de la vulve et des paupières), des réactions cutanées, une fréquence respiratoire et une salivation accrues. Dans de rares cas, l'animal peut s'effondrer. Ces signes cliniques apparaissent habituellement entre 30 minutes et 2 heures après la première dose et se résolvent dans les 2 heures. Un traitement symptomatique peut être nécessaire.

L'administration sous-cutanée du produit peut induire localement un gonflement transitoire au niveau du site d'injection ainsi que des réactions inflammatoires qui se résolvent dans les 14 jours après le traitement.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante :

- très fréquent (effet(s) indésirable(s) chez plus d'1 animal sur 10 au cours d'un traitement)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000, y compris les cas isolés)

4.7 Utilisation en cas de grossesse, de lactation ou de ponte

Peut être utilisé au cours de la gestation et de la lactation.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de substances altérant la fonction immunitaire (par ex. anti-inflammatoires corticostéroïdes ou non stéroïdiens) pourrait réduire l'efficacité du produit. L'usage concomitant de ces produits devrait être évité.

Aucune information n'est disponible concernant l'innocuité et l'efficacité de ce produit lorsqu'il est utilisé avec des vaccins.

4.9 Quantités à administrer et voie d'administration

Administration sous-cutanée.

Le protocole de traitement consiste en l'administration de deux seringues. Le contenu total d'une seule seringue préremplie doit être injecté par voie sous-cutanée à une vache laitière/génisse 7 jours avant la date prévue du vêlage. Le contenu d'une deuxième seringue préremplie doit être injecté par voie sous-cutanée dans les 24 heures après le vêlage. L'intervalle entre les deux administrations ne doit pas être inférieur à 3 jours ni supérieur à 17 jours.

Une seule seringue délivre une dose de 20-40 µg/kg de pegbovigrastim chez la plupart des vaches en fonction du poids vif : par exemple, une dose de 21 µg/kg de poids vif pour une vache de 700 kg ou 33 µg/kg de poids vif pour une génisse de 450 kg.

L'agitation excessive de la seringue pourrait entraîner l'agrégation du pegbovigrastim, réduisant son activité biologique. La solution doit être visuellement examinée avant utilisation. N'utiliser que les solutions transparentes sans particules.

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Des données établies sur des substances actives similaires chez l'homme suggèrent que l'administration accidentelle d'une dose supérieure à celle autorisée pourrait entraîner des réactions indésirables liées à l'activité du pegbovigrastim.

Le traitement doit être symptomatique. Il n'existe pas d'antidote connu.

Lors d'une étude d'innocuité sur des vaches Jersiaises, avec une surdose de 60 µg/kg, administrée à trois reprises (1,5x la dose maximale recommandée), des ulcères abomasaux ont été observés.

4.11 Temps d'attente

Viande et abats : zéro jour.

Lait : zéro jour.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique : Facteurs de stimulation des colonies.

Code ATCvet : QL03AA90

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La pegbovigrastim est une forme modifiée de la cytokine naturelle immuno-régulatrice, facteur de stimulation des colonies de granulocytes bovins (bG-CSF). Le facteur de stimulation des colonies de granulocytes bovins est une protéine naturelle produite par les leucocytes mononucléés, les cellules endothéliales et les fibroblastes. Les facteurs de stimulation des colonies régulent la production et les activités fonctionnelles des cellules immunitaires. Les activités immunorégulatrices du facteur de stimulation des colonies de granulocytes concernent notamment les cellules de la lignée granulocytaire

neutrophile qui portent des récepteurs membranaires pour la protéine. Le produit augmente le nombre de neutrophiles circulants.. Il a aussi été prouvé qu'il augmente la capacité bactéricide de la myeloperoxydase dépendante de peroxyde d'hydrogène et d'halogénures des neutrophiles. Au-delà de son action sur les neutrophiles, le bG-CSF possède des effets supplémentaires directs ou indirects sur d'autres types et récepteurs cellulaires ainsi que sur les voies de signalisation associées aux cytokines. Aucune information n'est disponible concernant une possible réaction immunitaire contre le produit ou la molécule endogène (bG-CSF) après une utilisation répétée du produit chez les vaches.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Aucune information n'est disponible sur la pharmacocinétique du pegbovigrastim chez les bovins.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté.
Chlorhydrate d'arginine.
Arginine.
Eau pour injections.

6.2 Incompatibilités

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments vétérinaires.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 2 ans.
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : utiliser immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
Sensible à la lumière. À conserver dans l'emballage d'origine
Le produit peut être conservé à 25 °C pendant un maximum de 24 heures.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

2,7 ml de solution injectable dans une seringue incolore préremplie en polypropylène munie d'un bouchon de chlorobutyle siliconé et d'une aiguille en acier inoxydable avec garde-aiguille.

Les seringues sont emballées dans des boîtes en carton comme suit ;

10 seringues.
50 seringues.
100 seringues.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly and Company Limited
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire RG24 9NL
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/2/15/193/001-003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : <{JJ/MM/AAAA}>

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site web de l'Agence européenne des médicaments (<http://www.ema.europa.eu/>).

The OIE strategy on Antimicrobial Resistance (AMR) and the Prudent Use of Antimicrobials

Protecting animal health and welfare by supporting global efforts to combat antimicrobial resistance

Improve AMR awareness and understanding



Targeted communication

Advocacy materials



Member countries

Strengthen knowledge through surveillance and research

AMR National Action Plans



Monitoring and surveillance systems



Report trends in antimicrobial use



Emergence of organisms with AMR characteristics

GLOBAL THREAT

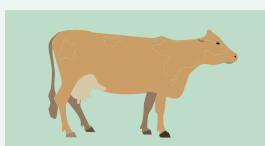


Support good governance and capacity building



Well trained veterinarians

Improve animal health and welfare



Stewardship of antimicrobial products



Veterinary Services play a critical role



Encourage implementation of international standards

OIE International Standards

Science-based
& adopted by 180 Member Countries



Improving worldwide



Production



Circulation



Monitoring



Use in animals

of antimicrobials



Objective 4: Encourage implementation of international standards

OIE standards and guidelines reflect the best available science and provide a global benchmark for consistent regulation of antimicrobials, for promoting responsible and prudent use, for risk analysis, surveillance and monitoring, and for reporting⁸. These activities are critical to building trust and confidence in livestock sectors and to achieving the objective of slowing the emergence and spread of AMR.

The OIE standards provide a framework to achieve consistent outcomes using equivalent methodologies adapted to local contexts. The

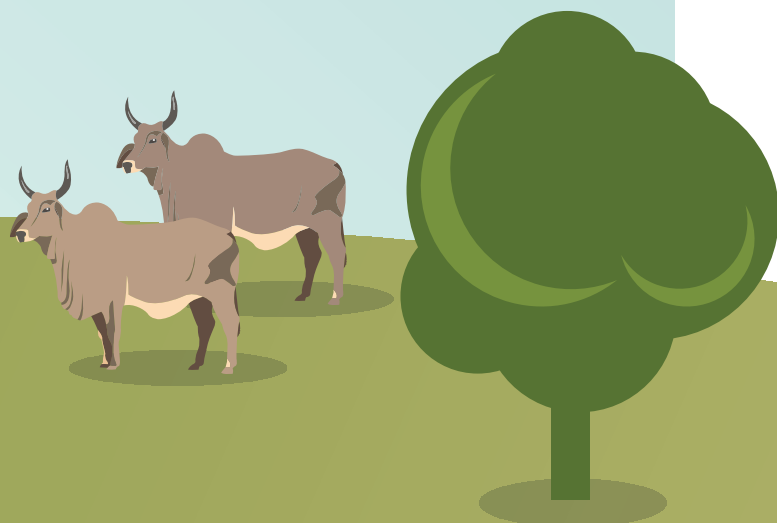
adoption of OIE standards and their implementation enables Member Countries to improve biosecurity, to support animal health and welfare, and to support public health. Further, this enables Member Countries to participate in safe international trade for economic and food security benefits.

Harmonisation between sectors, countries and regions ensures we generate comparable data, are able to turn it into information that improves our understanding of risks and opportunities, and can report progress towards the objectives of the Global Action Plan.

WORKPLAN



- **Support individual Member Countries in their efforts to implement OIE international standards** for prudent use of antimicrobials and to combat AMR in animals taking into account their respective social, economic and cultural circumstances.
- **Disseminate and encourage adoption of the recommendations** in the OIE List of Antimicrobials of Veterinary Importance⁹.
- **Strengthen multilateral support** for implementation of OIE standards among policymakers, our cooperation partners and donors to contribute to a well-coordinated international effort in the fight against AMR.
- **Build on the success of the OIE standards development work programme** to continue to advance for the animal sectors our comprehensive framework of quality, science-based standards that support the Global Action Plan on AMR.
- **Collaborate with WHO and FAO to support the development of a comprehensive and aligned framework** of international standards and guidelines across human health, animal health, agriculture and the food chain.



RECOMMENDATIONS

Finally, we present a set of specific recommendations to address the knowledge gaps highlighted in this technical paper:

- The extent of transfer of resistance genes between bacteria in the gut environment of humans and animals should be investigated to quantify the impact of AMU on bacterial populations.
- The dynamics and interactions of genes and microbes within microbiota, microbiomes and different scales of microbial ecosystems, and the transfer of resistance within those, need to be better understood. This will require use of data generated by molecular techniques such as metagenomics together with epidemiological data in an integrated analysis. Databases of molecular sequences are expected to improve over time as usage increases, and bioinformatics techniques need to be developed in order to keep pace with the data challenges associated with the outputs of emerging new sequencing techniques.
- Antimicrobial resistance genes and ICEs can be horizontally transferred between different microbial ecosystems. Being able to better predict the emergence and spread of resistant bacterial clones in the environment and human-agriculture interfaces will help to inform risk-assessment and management strategies. Molecular sequencing and epidemiological studies of resistant bacteria and resistance determinants are required to support risk assessment and simulation (modelling) studies.
- Standardized approaches should be used to create databases of resistance genes and mobile elements encoding resistance traits, and information should be shared freely, such as via the EU project COMPARE (COMPARE, 2015).
- Pharmacodynamic and pharmacokinetics studies are required to assess how antimicrobials interact with microbial populations, particularly in the context of treatment of infections, in order to improve the efficacy of therapy and minimize the risk of AMR emergence. Studies involving sampling prior, during and post systemic antimicrobial exposure of livestock and aquatic animals are needed. This also should be applied to humans and to environments where contact between environmental, commensal and pathogenic bacteria is likely to occur (e.g. sewage).
- Changes in the human intestinal microbiome as a result of ingestion of low levels of antimicrobial residues in food can be studied using metagenomic and analytical chemistry approaches, in combination with bioinformatics. This will enable improved risk assessment for maximum residue limits in foods.
- The association between AMU on farms and AMR among food-borne bacteria, as well as the relationship between AMR in livestock and the incidence of resistant infections in humans, need to be quantified as a priority. This should include the direction and extent of transfer of resistance determinants and resistant strains occurring between and among animals, humans and the environment. There is an urgent need for improved data collection in this regard, especially from LMICS. In order to improve data collection there is a need for robust infrastructure and capacity – currently lacking in many countries – to monitor and investigate AMU and AMR.
- Surveillance for AMR should include more emphasis on epigenetics (using molecular techniques and bioinformatics) to allow tracing the origin of emergence. Integrated surveillance should be conducted for AMU and AMR in food-producing animals and humans. Furthermore,

AMR should also be assessed in food of both animal and non-animal origin. Wildlife species should be investigated as sentinels in surveillance programmes for resistance determinants and resistant bacteria in the environment. Further studies are needed to collect data on the extent and diversity of the resistance gene pool present in the environment. Priority should be given to the development of lab capacity and the training of veterinary and lab staff in LMICs to carry out novel molecular sequencing techniques, in order to support the establishment of AMR surveillance programmes in LMICs.

- Selection pressure is observed even when antimicrobials are used responsibly, in compliance with current recommendations and guidelines. It is therefore important that the risk of AMR is assessed in the context of all antimicrobial usage practices, including usage that is compliant with legislation and recommendations.
- Antimicrobial residues in the environment should be monitored regularly in the same way as other hazardous substances.
- Water treatment is an important control point for selection pressure and human/animal exposure. This aspect should be included in all strategies to reduce AMR risk.
- Development of highly biodegradable antimicrobials should be prioritized in order to reduce the pressure of environmental contamination with antimicrobial residues.
- The use and misuse of biocides should be considered when assessing AMR risk. Further research is needed to assess the impact of biocides and heavy metals on AMR emergence in bacteria. Further in-field surveillance of biocide and heavy metal use, and research into potential causal relationships, is warranted.
- Intensive livestock production methods should be improved by identifying the most efficient systems with regards to minimizing environmental contamination with antimicrobial residues and resistant pathogens, taking into account local conditions and needs, and ensuring sustainability. The benefits of better feed, water, biosecurity and management standards need to be assessed.
- Epidemiologically and cost-effective hygiene practices must be applied within all farming systems and food sectors wherever possible to reduce human exposure to (resistant) pathogens. Use of HACCP protocols is strongly recommended in environments where food is processed and handled.
- A “One Health” approach is essential to improve the efficiency of AMR research, surveillance, prevention and control systems. Harmonized responses and guidelines for AMU and AMR emergence investigation/tracing should be formulated with the integration of animal and human health systems and institutions. Using a “One Health” approach requires a deeper, interdisciplinary understanding of food systems, the drivers of human behaviour within these systems, and the factors which influence how society uses livestock.



Strategic objectives

27.

The overall goal of the action plan is to ensure, for as long as possible, continuity of the ability to **treat and prevent infectious diseases with effective and safe medicines** that are quality-assured, used in a responsible way, and accessible to all who need them.

28.

To achieve this overall goal, five strategic objectives have been identified. These are set out below with the corresponding actions for Member States, the Secretariat (including actions for FAO, OIE and WHO within the tripartite collaboration), and international organizations and other partners, in the tables following paragraph 50. It is expected that countries will develop their own national action plans on antimicrobial resistance in line with the global plan.

Objective 1: Improve awareness and understanding of antimicrobial resistance through effective communication, education and training

29.

Steps need to be taken immediately in order to raise awareness of antimicrobial resistance and promote behavioural change, through public communication programmes that target different audiences in human health, animal health and agricultural practice as well as consumers. Inclusion of the use of antimicrobial agents and resistance in school curricula will promote better understanding and awareness from an early age.

30.

Making antimicrobial resistance a core component of professional education, training, certification, continuing education and development in the health and veterinary sectors and agricultural practice will help to ensure proper understanding and awareness among professionals.

Objective 2: Strengthen the knowledge and evidence base through surveillance and research

31.

Actions and investments to tackle antimicrobial resistance should be supported by clear rationales of their benefit and cost-effectiveness. National governments, intergovernmental organizations, agencies, professional organizations, nongovernmental organizations, industry and academia have important roles in generating such knowledge and translating it into practice.

32.

Particularly important gaps in knowledge that need to be filled include the following:

- ▶ Information on: the incidence, prevalence, range across pathogens and geographical patterns related to antimicrobial resistance is needed to be made accessible in a timely manner in order to guide the treatment of patients; to inform local, national and regional actions; and to monitor the effectiveness of interventions;
- ▶ Understanding how resistance develops and spreads, including how resistance circulates within and between humans and animals and through food, water and the environment, is important for the development of new tools, policies and regulations to counter antimicrobial resistance;
- ▶ The ability rapidly to characterize newly emerged resistance in microorganisms and elucidate the underlying mechanisms; this knowledge is necessary to ensure that surveillance and diagnostic tools and methods remain current;

- ▶ Understanding social science and behaviour, and other research needed to support the achievement of Objectives 1, 3 and 4, including studies to support effective antimicrobial stewardship programmes in human and animal health and agriculture;
- ▶ Research, including clinical studies conducted in accordance with relevant national and international governance arrangements, on treatments and prevention for common bacterial infections, especially in low resource settings;
- ▶ Basic research and translational studies to support the development of new treatments, diagnostic tools, vaccines and other interventions;
- ▶ Research to identify alternatives to nontherapeutic uses of antimicrobial agents in agriculture and aquaculture, including their use for growth promotion and crop protection;
- ▶ Economic research, including the development of models to assess the cost of antimicrobial resistance and the costs and benefits of this action plan.

33.

WHO's global report on surveillance of antimicrobial resistance¹¹ also revealed many gaps in information on antimicrobial resistance in pathogens of major public health importance. International standards on harmonization of national antimicrobial resistance surveillance and monitoring programmes were adopted by OIE's members in 2012, but there are no internationally agreed standards for collection of data and reporting on antibacterial resistance in human health, and no harmonizing standards across medical, veterinary and agricultural sectors. In addition, there is no global forum for the rapid sharing of information on antimicrobial resistance.

34.

In 2013, some Member States of the European Union published a strategic research agenda on antimicrobial resistance through a joint programming initiative.¹² This initiative, which includes some countries outside the European Union, could provide an initial framework for further development of a global strategic research agenda.

Objective 3: Reduce the incidence of infection through effective sanitation, hygiene and infection prevention measures

35.

Many of the most serious and difficult-to-treat antibiotic-resistant infections occur in health care facilities, not only because that is where patients with serious infections are admitted but also because of the intensive use therein of antibiotics. Although the development of resistance in such situations may be a natural consequence of necessary antimicrobial use, inadequate measures to prevent and control infection may contribute to the spread of microorganisms resistant to antimicrobial medicines.

36.

Better hygiene and infection prevention measures are essential to limit the development and spread of antimicrobial-resistant infections and multidrug-resistant bacteria. Effective prevention of infections transmitted through sex or drug injection as well as better sanitation, hand washing, and food and water safety must also be core components of infectious disease prevention.

37.

Vaccination, where appropriate as an infection prevention measure, should be encouraged. Immunization can reduce antimicrobial resistance in three ways:

¹¹ Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.

¹² Strategic Research Agenda: Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance. The Hague, JPIAMR, 2013.

- ▶ Existing vaccines can prevent infectious diseases whose treatment would require antimicrobial medicines;
- ▶ Existing vaccines can reduce the prevalence of primary viral infections, which are often inappropriately treated with antibiotics, and which can also give rise to secondary infections that require antibiotic treatment;
- ▶ Development and use of new or improved vaccines can prevent diseases that are becoming difficult to treat or are untreatable owing to antimicrobial resistance.

38.

Much antibiotic use is linked to animal production. Antibiotics are sometimes used to prevent infections, to prevent the spread of diseases within a herd when infection occurs, and as a growth stimulant, and are often administered through feed and water. Sustainable husbandry practices, including the use of vaccines, can reduce infection rates and dependence on antibiotics as well as the risk that antibiotic-resistant organisms will develop and spread through the food chain.

Objective 4: Optimize the use of antimicrobial medicines in human and animal health

39.

Evidence that antimicrobial resistance is driven by the volume of use of antimicrobial agents is compelling. High antibiotic use may reflect over-prescription, easy access through over-the-counter sales, and more recently sales via the Internet which are widespread in many countries. Despite measures taken by some Member States, antibiotic use in humans, animals and agriculture is still increasing globally. The projected increase in demand for animal food products may lead to yet further increases in antibiotic use.

40.

Data on antibiotic use are collected and analysed in many high- and middle-income countries and OIE is developing a database on antibiotic use in animals. However, data are lacking on antibiotic use in human beings at the point of care and from lower-income countries.

41.

More widespread recognition of antimicrobial medicines as a public good is needed in order to strengthen regulation of their distribution, quality and use, and encourage investment in research and development. In some cases, industry spending on promoting products is greater than governmental investment in promoting rational use of antimicrobial medicines or providing objective information.

42.

Decisions to prescribe antibiotics are rarely based on definitive diagnoses. Effective, rapid, low-cost diagnostic tools are needed for guiding optimal use of antibiotics in human and animal medicine, and such tools should be easily integrated into clinical, pharmacy and veterinary practices. Evidence-based prescribing and dispensing should be the standard of care.

43.

Regulation of the use of antimicrobial agents is inadequate or poorly enforced in many areas, such as over-the-counter and Internet sales. Related weaknesses that contribute to development of antimicrobial resistance include poor patient and health care provider compliance, the prevalence of substandard medicines for both human and veterinary use, and inappropriate or unregulated use of antimicrobial agents in agriculture.



Objective 5: Develop the economic case for sustainable investment that takes account of the needs of all countries, and increase investment in new medicines, diagnostic tools, vaccines and other interventions

44.

The economic case must reflect the need for capacity development, including training in low-resource settings, and the need for the evidence-based use of interventions across human and animal health care systems including medicines, diagnostic tools and vaccines.

45.

Economic impact assessments are needed on the health and broader socioeconomic burden of antimicrobial resistance, and should compare the cost of doing nothing against the cost and benefit of action. Lack of such data hindered implementation of the 2001 Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance.¹³ The few studies on the economic cost of antimicrobial resistance are limited chiefly to developed countries.

46.

Investment in the development of new antimicrobial medicines, as well as in diagnostic tools and vaccines, is needed urgently. Lack of such investment reflects, in part, fears that resistance will develop rapidly and that returns on investment will be limited because of restrictions in use. Thus research and development of new antibiotics is seen as a less attractive business investment than that of medicines for chronic diseases. Currently most major pharmaceutical companies have stopped research in this area, a situation described by WHO's Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination¹⁴ as "a serious market failure" and "a particular cause for concern". New processes are needed both to facilitate renewed investment in research and development of new antibiotics, and to ensure that use of new products is governed by a public health framework of stewardship that conserves the effectiveness and longevity of such products. The cost of investment in research and development may need to be de-linked from price and the volume of sales to facilitate equitable and affordable access to new medicines, diagnostic tools, vaccines and other results from research and development in all countries. Many forums have been created in recent years to discuss these issues.¹⁵

47.

Antibiotics must also be supplemented by affordable, point-of-care diagnostic tools to inform health practitioners and veterinarians of the susceptibility of the pathogens to available antibiotics. The applicability and affordability of these techniques in low- and middle-income countries must be considered.

¹³ Implementation workshop on the WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2003.

¹⁴ Research and development to meet health needs in developing countries: strengthening global financing and coordination. Report of the consultative expert working group on research and development: financing and coordination. Geneva: World Health Organization; 2012.

¹⁵ Several existing initiatives were reviewed at WHO's Technical Consultation on Innovative Models for New Antibiotics' Development and Preservation (Geneva, 13 May 2014) (http://www.who.int/phi/implementation/consultation_imnadb/en/, accessed 20 November 2014).

TATFAR recommendations for future collaboration

I. Appropriate therapeutic use in human and veterinary medicine

Opportunity for collaboration	Recommendation
Antimicrobial stewardship in human medicine	Develop common structure and process indicators for hospital antimicrobial stewardship programmes
Surveillance of antimicrobial use in human and veterinary communities	Convene a joint EU/US working group to propose standards for measuring antimicrobial use in hospital settings
	Collaborate in collection of data on sales and use of veterinary antimicrobials in food-producing animals
Risk analysis on foodborne antimicrobial resistance	Collaborate on implementation of the Guidelines for Risk Analysis of Foodborne Antimicrobial Resistance prepared by Codex Alimentarius
	Enhance information sharing on approaches to promoting appropriate use in veterinary communities
Campaigns to promote appropriate use in human medicine	Establish an EU–US working group to assess the evidence for effectiveness of communications tools in promoting behaviour change to increase appropriate use and to develop joint priorities

II. Prevention of drug-resistant infections

Surveillance of drug resistance	Consultation and collaboration on a point-prevalence survey for healthcare-associated infections (HAIs)
	Develop a process for transatlantic communication of critical events that may signify new resistance trends with global public health implications
	Encourage efforts to harmonise, to the extent possible, epidemiological interpretive criteria for susceptibility reporting of bacterial isolates across surveillance programmes in the US and EU
Prevention strategies	Convene a workshop bringing together public health experts from the US and EU to develop consensus evaluation tools for hospital infection control programmes
	Develop a transatlantic strategy to facilitate vaccine development for HAIs

III. Strategies for improving the pipeline of new antimicrobial drugs

Incentives to stimulate the development of new antibacterial drugs in human medicine	Policymakers should strongly consider the establishment of significant incentives to stimulate antibacterial drug development
Research to support the development of new antibacterials	Increase communication between US and EU research agencies to identify common scientific challenges that may represent opportunities for collaboration
	Publicise funding opportunities to EU, US research communities
Regulatory approaches for antibacterial products	FDA and EMA intend to discuss ways to facilitate the use of the same clinical development programme to satisfy regulatory submissions to both Agencies
	Establish regular meetings between FDA and EMA to discuss common issues in antibacterial drug development and regulation
	Exchange information on possible approaches to drug development for bacterial diseases where limited drugs are available

The CVMP's vision is to ensure the availability of effective antimicrobial medicines for the treatment of infectious diseases of animals while, at the same time, minimising the risks to animals or humans arising from their use.

Summary of the CVMP strategy on antimicrobials 2016-2020

- Aim 1: To provide opinions for the **authorisation of effective antimicrobial veterinary medicinal products** ensuring that the necessary **risk management measures** are applied so that products can be used safely and sustainably.
- Aim 2: To consider and advise on the **risk to public health** that could arise from the use of antimicrobials in animals, and to balance this against the need to protect animal health. To provide advice in a One Health context, considering the interaction between humans, animals and the environment as sources of antimicrobial resistance genes.
- Aim 3: To **maintain the effectiveness** of antimicrobial substances that are **already authorised in veterinary medicinal products** by monitoring and analysing their **sales and usage**, encouraging **surveillance for changes in susceptibility** of target pathogens and zoonotic bacteria, and subsequently **reviewing the authorisation** of substances and/or products, especially when there is evidence that there may be a related change in the benefit-risk of the authorisation.
- Aim 4: To encourage the **development of new and existing antimicrobial veterinary medicinal products** (particularly those in the AMEG's category 1)⁴ and **alternatives to antimicrobials**. To encourage the development of these products especially to **fill therapeutic gaps** and for **minor uses and minor species**.
- Aim 5: To support the **responsible use** of antimicrobials both in accordance with Marketing Authorisations and under the **cascade**.
- Aim 6: Recognising that **AMR is a global problem** affecting both animal and human health, to work in partnership with the European Commission and its agencies, competent authorities in the Member States, international regulatory bodies, human and animal health organisations and the pharmaceutical and livestock industries to provide science led guidance on the responsible use of antimicrobials in animals.

It is the CVMP's responsibility to provide clear guidance on the data required to support applications for marketing authorisations for antimicrobial veterinary medicinal products (VMPs). In updating its **Guideline for the demonstration of efficacy of veterinary medicinal products containing**

³ OIE definition "Antimicrobial agent": "means a naturally occurring, semi-synthetic or synthetic substance that at in vivo concentrations exhibits antimicrobial activity (kill or inhibit the growth of micro-organisms). Anthelmintics and substances classed as disinfectants or antiseptics are excluded from this definition" (http://www.oie.int/eng/normes/mcode/en_glossaire.htm#rubrique_definitions).

⁴ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/07/WC500170253.pdf

CVMP'S Strategic aims and proposed actions in relation to antimicrobials 2016-2020

1. Provide opinions to support the authorisation of effective antimicrobial veterinary medicinal products with measures ensuring safe and sustainable use

The CVMP's **guideline on the conduct of efficacy studies for antimicrobial VMPs** has recently undergone extensive revisions to address the need for product development to be consistent with the principles of responsible use of antimicrobials and to take advantage of advancements in areas such as dose-finding. The revised guideline highlights that indications for VMPs should be justified in the context of the need to reserve critically important antimicrobials for certain conditions, as already outlined in the CVMP's reflection papers, for example on fluoroquinolones and 3rd- and 4th- generation cephalosporins. This context should also be taken into account in the design of the supporting studies. The dose and duration of treatments must be supported by pre-clinical and clinical data with consideration given to both efficacy and the need to minimise AMR development.

The revised guideline also introduces guidance on study design for claims for **metaphylaxis and prevention**⁸ of disease. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) data from 2013 showed that premix, oral powder and oral solution formulations made up 91.5% of antimicrobial sales (mg/PCU) for livestock. Although some of this use is for treatment of clinically ill animals, it is also recognised that a high proportion will be for prevention or metaphylaxis of disease in groups of animals. The need for metaphylaxis to minimise the consequences on herd health from diseases which are highly contagious and severe is recognised; however, claims for such indications should always be fully justified on clinical and epidemiological grounds.

Claims for **preventive use** of veterinary antimicrobials should only be considered in situations where the risk for infection from an identified pathogen is very high and the consequences are severe; or as part of recognised eradication programmes. Systematic preventive use of antimicrobials should be phased out as soon as possible. Antimicrobials should never be used to compensate for the impact of husbandry systems or a lack of biosecurity.

A discussion of further risk management measures is included under Aim 3.

CVMP's proposed actions:

- The CVMP will finalise and implement the revisions to the **guideline on the demonstration of the efficacy** of antimicrobial VMPs.
- We will provide precise and thorough information in the **SPC** about the extent and limits of the benefits that can be expected to arise from **metaphylactic treatment** in a flock/herd to give the product user realistic expectations and thereby reduce unnecessary antimicrobial use.
- We will provide **training to assessors** in the application of CVMP guidance documents relating to antimicrobial VMPs.

⁸ Prevention: Administration of a VMP to healthy animals to prevent infection if the risk for infection is very high and the consequences severe (EMA/CVMP/627/2001 Rev-1).

consumption of antimicrobials in animals, in line with responsible use principles. In order to achieve this, a holistic approach should be taken as outlined in the EC's [proposed] Animal Health Law which focuses on prevention of disease in order to reduce the reliance on antimicrobials (e.g. through Salmonella control programmes). Use of vaccination and husbandry measures to promote animal health and improve biosecurity are also vital.

CVMP's proposed actions:

- The CVMP will ensure that when assessing veterinary medicinal products authorisations, best use is made of available data from across the EU on the **susceptibility of target pathogens**.
- The CVMP will consider the need for **post-authorisation data** to be provided and reviewed (e.g. as outlined in CVMP's reflection paper on AMR surveillance as post-marketing authorisation commitment¹² in order to ensure that the benefit-risk balance remains positive with respect to the possible development of AMR.
- The CVMP will support the collection of data on antimicrobial consumption (sales and use) under **ESVAC** and take into consideration the findings of the analysis of these data and data from **EFSA's** surveillance programmes for zoonotic pathogens and indicator bacteria from humans, animals and food when providing opinions.
- The CVMP will review the Marketing Authorisations of existing antimicrobial VMPs, by means of **referral procedures**, where there is evidence of a change in the benefit-risk that requires new risk mitigation measures to be applied, or changes to dosing regimens etc. Through these procedures, CVMP will provide scientific assessment for long-used antimicrobial products to enable **harmonisation and updating of the SPCs and aim to avoid loss of older antimicrobials from the market where these are still useful**.
- The CVMP will continue to provide **reflection papers** on topics relating to the need, use and development of resistance to veterinary antimicrobials and will make recommendations based on these papers
- The CVMP will consider the potential benefits to veterinarians and to animal health of routinely establishing veterinary **clinical break-points**¹³ for antimicrobials. CVMP will consider the practical arrangements, the potential impact on data requirements and the implications for new and existing marketing authorisations.

4. Encourage the development of antimicrobial veterinary medicinal products, especially for minor uses and minor species, and foster the development of alternatives to antimicrobials

In 2015, although resistance in veterinary pathogens is acknowledged as an increasing problem, there are a limited number of important infections in the major veterinary species in the EU where there are no, or very restricted, treatment options due to AMR. Examples provided by stakeholders of indications for which new antimicrobials are needed include *Brachyspira hyodysenteriae* in pigs, methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in dogs and certain coliform infections (AMEG, 2014). Despite this, the CVMP supports the **development of new antimicrobial VMPs** as the availability of antimicrobials from a range of different classes will help to reduce the over reliance on a small number of substances which may accelerate the development of resistance. For all new

¹² Antimicrobial-resistance surveillance as post-marketing authorisation commitment (EMA/CVMP/SAGAM/428938/2007). See http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500005150.pdf

¹³ Clinical breakpoints are the concentrations of an antimicrobial at which a microorganism can be classified as clinically susceptible, intermediate or resistant, so allowing to predict the likelihood of treatment success or failure.

antimicrobial VMPs, authorisation should be based on a benefit-risk assessment that demonstrates that there is an acceptable risk to public health, taking into account the benefit to animal health and welfare. The revisions to the Antimicrobials Efficacy guideline and introduction of the CVMP's Risk Assessment guideline for antimicrobial VMPs are aimed at reducing the regulatory uncertainty that acts as a barrier to the development of new antimicrobial products.

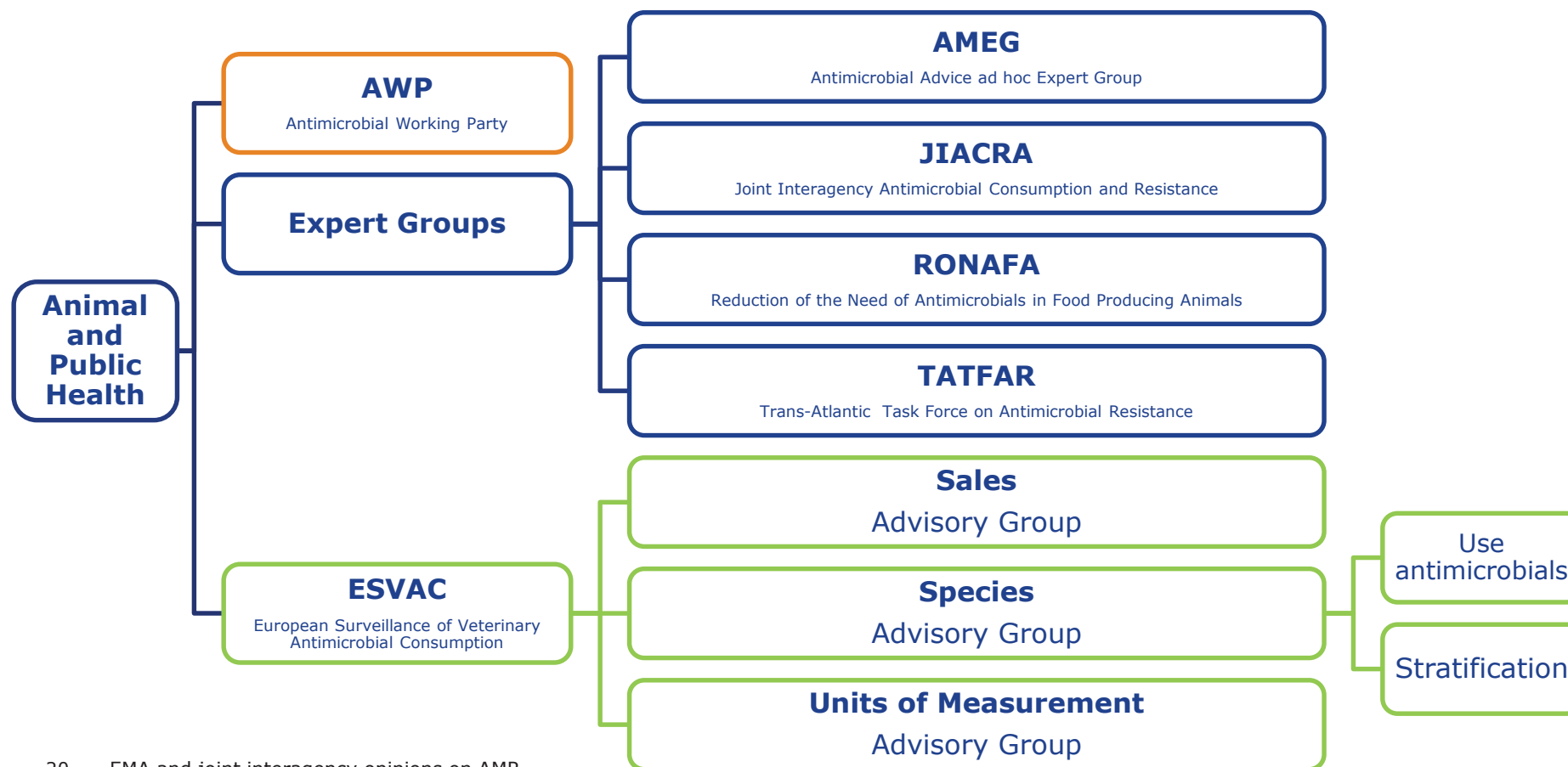
The regulatory path for "novel" products including **alternatives to antimicrobials** is also supported through the Innovations Task Force and the CVMP's ADVENT (Ad Hoc Expert Group on Veterinary Novel Therapies) group.

Although the prospect of new antimicrobial classes for use in veterinary medicine seems limited, the CVMP recognises that there could be an opportunity to develop **new indications** and **new formulations for older category 1 narrow spectrum antimicrobials** that would be suitable for veterinary patients and carry a reduced risk to health due to AMR. Such products could reduce the use of critically important antimicrobials that results solely due to the access and easier compliance associated with modern formulations, and lack of availability of a category 1 product with the required indication. In addition, although there is a need for effective antimicrobials to treat certain minor uses and minor species, this could most often be met by expanding indications for existing products, or developing new products based on old antimicrobial classes. The CVMP will promote that the regulatory environment facilitates the development of these types of products.

CVMP's proposed actions:

The CVMP wishes to contribute to a predictable regulatory environment that encourages investment in developing veterinary antimicrobials by producing guidance clarifying as far as possible the requirements that will need to be met to bring new veterinary antimicrobials to market. In addition to new and updated GLs already mentioned, the CVMP will:

- Provide regulatory guidance through the **Innovation Task Force** and **ADVENT** group, and **scientific advice** on request from marketing authorisation applicants on the development of new antimicrobial products, new formulations of older Category 1 narrow spectrum antimicrobials and alternatives to antimicrobials for the treatment of microbial infections
- The CVMP will reflect further on measures that could be taken to promote the development and access to market of alternatives to antimicrobials, giving particular attention to **vaccines** (novel and improved) as part of the current initiative to promote availability of products that can reduce the need for antimicrobial treatment within the EU.
- The CVMP will consider the benefits of developing a list of minor uses and minor species indications for which there are currently therapeutic gaps and for which development of antimicrobial or alternative products should be encouraged.
- The CVMP will continue to take into consideration the **minor uses and minor species guidelines** when reviewing marketing authorisation applications for designated products and consider if this guidance can be revised to include specific advice for antimicrobials.
- In particular, and taking into account the AMR risk, the CVMP will support expanding of indications, species and formulations for existing products, especially those including antimicrobial substances included in **Category 1**.



Goals and Strategies

GOAL 1

An advanced development pipeline replete with medical countermeasures and platforms to address unmet public health needs, emphasizing innovation, flexibility, multi-purpose and broad spectrum application, and long-term sustainability

Since its inception, BARDA has prioritized the development and procurement of medical countermeasures for the highest risk threats, including pandemic influenza and terrorist use of chemical, biological, radiological, or nuclear materials. The Pandemic and All-Hazards Preparedness Act additionally called for the public health and medical needs of at-risk individuals to be taken into account in developing a national stockpile of medical countermeasures. Consistent with statutory requirements, BARDA supports the advanced development of medical countermeasures for all populations, with the goal of making them available for use as needed during public health emergencies.

BARDA's CBRN programs have focused on developing medical countermeasures to meet the requirements determined to be necessary to address the 13 Material Threats identified by the DHS in accordance with Project BioShield. BARDA's influenza program has contributed to pandemic preparedness by supporting the development of improved and/or next-generation influenza vaccines, antiviral medications, ventilators, and other non-pharmaceutical countermeasures; stockpiles of pre-pandemic vaccines and antiviral medications; and increased domestic influenza vaccine manufacturing capacity. More recently, BARDA has begun to address the threat of antimicrobial resistance, emerging infectious diseases, and other novel threats by initiating programs supporting the development of broad-spectrum antimicrobials and technologies and platforms with multi-use potential. BARDA will maintain this three-pronged focus on CBRN threats, pandemic influenza, and emerging infectious diseases, modifying its current portfolio as

needed to (1) ensure that the medical countermeasure needs of all populations are addressed and (2) enhance long-term sustainability of our preparedness posture.

GOAL 1 STRATEGIES

- Promote development and acquisition of needed medical countermeasures by
 - Maintaining and where appropriate expanding the portfolio of medical countermeasures against CBRN threats and pandemic influenza
 - Establishing a program to support the development of platforms and countermeasures to address the threats of emerging infectious diseases and antimicrobial resistance
 - Supporting the development of medical countermeasures suitable for use in special populations such as children, pregnant women, the elderly, and persons with compromised immune systems, prioritizing and supporting projects that provide benefits to all populations where possible and exploring focused development projects or studies where necessary.
 - Improving processes governing the solicitation, review, and award of medical countermeasure contracts
- Promote the development of flexible, multiproduct platforms and countermeasures with broad-spectrum activity and application by
 - Expanding BARDA's Broad Spectrum Antimicrobials and Innovations programs to develop a robust portfolio of countermeasures to address an array of known and unknown threats

- Investing in the development of host-directed therapeutics, such as small molecule immune modulators, anti-inflammatory agents, and regulators of innate immunity
- Invest more strategically by
 - Supporting the development of robust diagnostic capabilities in order to improve surveillance, facilitate earlier treatment, and minimize medical countermeasure wastage
 - Engaging in more proactive outreach, identifying candidate technologies and innovations that promise greater sustainability or that BARDA wishes to see advance because of portfolio requirements
 - Establishing a medical countermeasures Strategic Investor that will pursue the strategic objectives of the PHEMCE while acting as, and providing all the services and benefits of, a venture capital firm

GOAL 2

A capability base to provide enabling core services to medical countermeasure innovators

Considerable expertise and capabilities are required to overcome the technical, regulatory, manufacturing, commercialization, and business challenges inherent in the development of innovative medical countermeasure candidates. Over the past ten years, innovative companies developing CBRN medical countermeasures have encountered many challenges moving products along the process development, manufacturing, and regulatory pathways. BARDA already provides an array of services to manufacturers and innovators of medical countermeasures but has observed that many of these companies would benefit from additional support in moving from laboratory to commercial scale production and clinical evaluation through the regulatory approval process.

GOAL 2 STRATEGIES

- Provide core product development services by
 - Establishing the Centers for Innovation in Advanced Development and Manufacturing (CIADM), which will have the capability to support analytical testing, scale-up manufacturing, manufacturing process optimization; provide regulatory and quality expertise and analytical and process validation support; and produce clinical investigational lots, engineering lots, process validation lots, and commercial-scale lots for stockpiling
 - Developing and qualifying animal models through the new Animal Models Development Program
 - Performing GLP efficacy evaluation and testing of CBRN countermeasures in qualified animal models
- Provide biotechnology firms working on medical countermeasures access to financial and business services by establishing a medical countermeasures Strategic Investor that will serve as a non-profit venture capital firm
- Reduce regulatory barriers and clarify regulatory pathways by
 - Assisting private sector partners in the development of regulatory strategies and design and execution of clinical studies for needed medical countermeasures
 - Involving FDA experts in providing technical assistance on projects supported by CIADM
 - Contributing to the development and implementation of a PHEMCE regulatory science agenda
- Promote the development of a highly trained biopharmaceutical workforce by:
 - Incorporating training in biopharmaceutical science and other workforce development opportunities into the day-to-day functions of the CIADM

GOAL 3

Agile, robust and sustainable U.S. manufacturing infrastructure capable of rapidly producing vaccines and other biologics against pandemic influenza and other emerging threats

The 2005 *National Strategy for Pandemic Influenza* established a commitment to making vaccine available for all Americans within six months of the emergence of a virus with pandemic potential. BARDA has made significant progress towards increasing and securing domestic manufacturing capacity for pandemic influenza vaccine development. However, the recent response to 2009 H1N1 shows that we are still hampered by the limits of current technology. The first domestic cases of 2009 H1N1 influenza were identified in April and the pandemic peaked about six months later, in late October. Despite an intensive effort to develop a pandemic vaccine, the 2009 H1N1 vaccine arrived too late to have a significant effect on the dynamics of the fall disease wave. Influenza vaccines licensed in the U.S. use egg-based technology that is more than 50 years old and a substantial portion of the manufacturing capacity is based overseas.

Consistent with recommendations from the President's Council of Advisors on Science and Technology in its August 2010 *Report to the President on Reengineering the Influenza Vaccine Production Enterprise to Meet the Challenges of Pandemic Influenza* BARDA is working with several partners to develop more modern platforms for manufacturing influenza vaccines and this investment is beginning to pay off. In 2011, two manufacturers plan to file Biologic License Applications (BLAs) for cell-based influenza vaccines, with new vaccines based on recombinant technologies to come in following years. Products based on these newer, faster, more scalable technologies will move the field forward and significantly increase the flexibility, surge capacity, and reliability of influenza vaccine production increasing and securing domestic manufacturing capacity for pandemic influenza vaccine development.

GOAL 3 STRATEGIES

- Speed the delivery of pandemic influenza vaccines following the emergence of an influenza virus with pandemic potential by
 - Developing improved vaccine seed strains, sterility tests, and potency reagents and testing
 - Expanding the number of FDA-licensed influenza vaccines, to include cell-based products
 - Supporting the development of faster, more scalable next-generation recombinant influenza vaccines
 - Completing the development and evaluation of adjuvanted pandemic influenza vaccines
 - Optimizing the BARDA emergency manufacturing response
- Increase domestic manufacturing surge capacity for pandemic influenza by
 - Supporting the construction or retrofitting of influenza vaccine manufacturing facilities
 - Supporting the development of next-generation manufacturing processes
 - Securing the availability of essential vaccine supplies and services by enhancing domestic fill finish networks and ensuring a year-round supply of eggs for pandemic vaccine surge production
 - Requiring CIADM awardees to maintain a capability to manufacture pandemic influenza vaccine
- As in GOAL 2, promote the development of a highly trained biopharmaceutical workforce to ensure commercial-scale manufacturing capacity by
 - Incorporating training in biopharmaceutical science and other workforce development opportunities into the day-to-day functions of the CIADM
 - Sponsoring academic training programs in bio-manufacturing techniques as part of a broader initiative to build influenza vaccine manufacturing capacity in developing countries

GOAL 4

Responsive and nimble programs and capabilities to address novel and emerging threats

The Pandemic and All-Hazards Preparedness Act charges BARDA with the advanced development of medical countermeasures for emerging infectious disease threats, which come in many forms. New and lethal infectious diseases, such as MRSA, Dengue, Ebola, SARS, and Nipah virus, continue to emerge in nature. The extensive use of antiviral and antibacterial agents has resulted in the propagation of drug-resistant strains of bacteria and viruses and promoted the evolution of extensively drug-resistant strains of many common pathogens. As has been the case with past influenza pandemics where secondary infections with resistant organisms accounted for a significant proportion of deaths, drug-resistant strains are likely to complicate the treatment of CBRN-caused illnesses. Where deliberate threats are concerned, advances in genetic engineering and synthetic biology may provide a means for bioterrorists to generate more dangerous pathogens through the insertion of virulence factors or drug-resistance genes.

Preparing for the threat of previously unknown emerging diseases, whatever the source, requires a different approach than preparing for known threats or pathogens. To address these evolving threats to public health, acquisition of broad spectrum antibiotic and antiviral medications and new classes of antimicrobials, including host-directed therapeutics and small molecule immune modulators, will be a major focus of BARDA's efforts in coming years.

Over the next five years, building on the experiences of the CBRN, Influenza, and Strategic Science and Technology Divisions, BARDA will enhance its efforts to provide solutions to the growing problem of emerging pathogens and antimicrobial resistance. In the near term, BARDA is developing programs to address the threat posed by multidrug-resistant pathogens and future unknown biological threats. A key element of this effort is identifying and supporting the development of broad spectrum antimicrobials. In addition, BARDA's next-generation influenza antiviral drug advanced development program is pursuing new classes of drugs and innovative candidate antiviral therapies that will be less susceptible to viral resistance.

GOAL 4 STRATEGIES

- Develop a formal methodology to identify medical countermeasure projects that are appropriate for inclusion in the BARDA Emerging Infectious Diseases portfolio
- Implement a long-term strategy to address previously undefined threats by
 - Expanding BARDA's Broad Spectrum Antimicrobials and Innovations programs
 - Emphasizing the development of multi-purpose and/or broad-spectrum products
 - Investing in capabilities (platforms and facilities) for the rapid development and production of countermeasures
 - Investing in the development of host-directed therapeutics, such as small molecule immune modulators, anti-inflammatory agents, and regulators of innate immunity
 - As in GOAL 1, establishing a medical countermeasures Strategic Investor that will pursue the strategic objectives of the PHEMCE while acting as, and providing all the services and benefits of, a venture capital firm
- Combat the growing problem of antimicrobial resistance through development of new antimicrobials and innovative therapeutics by pursuing new classes of drugs and innovative antimicrobial therapies that will be less susceptible to drug resistance

GOAL 5

A ready capability to develop, manufacture and facilitate distribution of medical countermeasures during public health emergencies

Ensuring the availability of safe and effective medical countermeasures during public health emergencies is BARDA's core mission. Supporting the scientific development of vaccines, therapeutics, and diagnostics is only one aspect of BARDA's role in promoting pandemic influenza and public health preparedness. The 2009 H1N1 pandemic underscored the critical importance of advanced development, manufacturing, and distribution planning. During the pandemic, BARDA worked in coordination with the NIH, FDA and CDC to procure, test, license and deliver the vaccines and antiviral drugs deployed as part of the U.S. Government response.

Ultimately, 138 million doses of licensed 2009 H1N1 vaccine were produced and distributed for use by the U.S. civilian population, 2.7 million doses for DoD, and 16.9 million doses for international assistance. As part of a contingency-based public health response, BARDA also purchased supplies of adjuvants to be used, if necessary, as part of a pandemic vaccine and additional supplies of antiviral medications to replenish treatment courses that were distributed from the Strategic National Stockpile, focusing on pediatric formulations to address critical needs for this population. BARDA's collaborations with domestic vaccine manufacturers and coordination with the response activities of CDC and industry partners to ensure effective and timely distribution of pandemic countermeasures within regional, state, and tribal jurisdictions were critical enablers of the overall response to the pandemic.

GOAL 5 STRATEGIES

- Refine BARDA planning and readiness capabilities by drawing on the many lessons learned during the pandemic
- In concert with the ASPR Office of Preparedness and Emergency Operations and in close coordination with CDC, FDA, and other U.S. Government departments and agencies, develop comprehensive plans that will facilitate the response to future pandemics, CBRN events, and emerging epidemics by
 - Establishing mechanisms for interfacing with medical countermeasure manufacturers and distributors during a public health emergency
 - Establishing mechanisms for positioning BARDA medical countermeasure production subject matter experts in manufacturing plants as needed
 - Providing a framework for developing and validating emergency funding requests
 - Facilitating the prompt evaluation of investigational products for emergency use authorization as warranted.
- Exercise these readiness capabilities plans to ensure that they are fully consistent with existing ASPR and HHS response plans as well as the overarching National Response Framework

Table 1 Evaluation of incentive strategies: advantages and disadvantages

Strategy	Advantages	Disadvantages
Push strategies		
Supporting open access to research	Lowers antibiotic research costs⁶⁰ Allows early identification of feasible targets⁶¹ Facilitates collaboration among developers⁶¹ Creates a knowledge commons that minimizes research duplications and speeds dissemination of new information and technology¹²	Relies on goodwill of researchers, industry and universities¹² Patent culture may prohibit open source contributions⁶¹ Few open source tools that go beyond online data repositories Does not address the core bottleneck of the R&D process
Grants for scientific personnel	Lowers competition for skilled researchers¹² Can complement other collaborative efforts such as open access to research	Research interest does not guarantee tangible results¹² Funded scientists not committed to antibiotic R&D¹² Long lead time for investment⁶⁴
Direct funding	Lowers early R&D costs that prohibit participation of SMEs¹² Allows direct targeting of R&D towards specific priorities¹² Expert technical and managerial help useful to SMEs with less experience	Risk of project failure placed on funder¹² Prone to problems of transparency and principal-agent discrepancies¹² Risk of changing political agenda¹² Not well suited to support late stages of development⁶⁹
Conditional grants	Adds element of antibiotic stewardship to the incentive of direct funding¹³ See advantages of direct funding	Challenge to ensure developers honour their conservation commitments See disadvantages of direct funding
Funding translational research	Promotes synergy across the value chain¹²	Potential for conflicts of interest⁷¹ May impose perverse incentives to researchers⁷¹ Requires new IP laws to address subsequent innovation born from collaboration
Tax incentives	Easy to implement and familiar to governments; lower administration costs¹² Reduces problems of information asymmetry⁷³ Market remains in charge of determining where investment is profitable; government dictates broad goals Allows firms to innovate in ways that suit their particular strengths⁷³ Lowers incentive for firms to direct R&D towards high profit, short sighted projects¹² Can be tailored to specifically benefit SMEs over large cap firms⁷⁴ Allow knowledgeable firms, not governments, to dictate the allocation of R&D investments²⁷ Promotes participation of SMEs³⁹ See advantages of tax incentives	No mechanism to control cost incurred by government⁷⁴ Government is not able to direct R&D into areas of high social return; less transparent than direct funding³² Risk borne by government that funded R&D projects will fail¹² Incentive to employ creative accounting to maximize tax claim⁷⁷ Firms that make low revenues, generally SMEs, do not benefit from tax incentives^{78,79}
Refundable tax credits	See advantages of tax incentives	See disadvantages of tax incentives
Product development partnerships	Allows sponsor to set the target product profile and guide development⁷⁷ Non-profit PDPs reduce need to maximize profit through sales¹² Spread funder risk over a portfolio of projects¹² PDPs pool expertise from all aspects of the development process⁸¹ Appeal to large cap firms that value a project as too risky or because the potential market will be too small¹² Appeal to SMEs that lack the capital to overcome early-stage development barriers⁸²	Financial risk borne by sponsor that a funded project may fail³² Challenge to manage the interests of multiple stakeholders³² Prone to problems of transparency and principal-agent discrepancies⁴⁰ Government may not be best suited to determine viability a project⁴⁰
Pull strategies		
<i>Outcome-based pull strategies</i>		
Lump sum monetary prize	Rewards only successful antibiotics¹² Promotes clear communication between funder and developer; avoids principal-agent problems¹² Requires minimal additional infrastructure or regulation Can be offered by nongovernmental organizations as well as governments Strong incentive for developers to carry drug R&D through phase III clinical trials¹²	Does not help SME overcome initial R&D barriers⁴¹ All risk borne by developers⁴¹ Difficult to set optimal scope of reward¹² Sets a maximum value for the drug thus limiting the level of R&D into the drug Prone to changing political agenda⁴¹ Challenge to determine how to reward follow-on innovators⁸³
Milestone monetary prizes	Allow funder to direct R&D¹² Pull SMEs through the entire R&D process¹² See advantages of lump sum monetary prizes	Risk of funding projects that ultimately fails¹² See disadvantages of lump sum monetary prizes
Pay-for-performance	Prescribers and developers have a direct incentive to minimize overuse¹² Can be implemented within existing regulatory frameworks Allows government to establish clear stewardship goals and rewards¹²	Technically challenging to monitor antibiotic effectiveness, resistance, and appropriate use Difficult to use as a direct incentive to stimulate research Measures may provide perverse incentives to game the system¹²
Patent buyout	Funder gains control over antibiotic price and volume; supports conservation and access goals¹² Rewards only successful development¹² Promotes clear communication regarding antibiotic characteristics; avoids principal-agent problem¹² Funder can license out IP¹²	All development risk borne by developer⁴¹ Requires large financial outlay from funder¹⁰ High cost to buyout makes political support challenging Industry barriers to public ownership of IP^{41,58} Risk of funding suboptimal drug; little remaining funding to purchase drug improvements^{41,84} New agency may be needed to manage acquisition of IP^{41,63} Pricing buyout technically difficult^{10,41} Requires annual renegotiations of licenses; expensive transaction cost¹⁰ Minimal R&D incentive over other mechanisms¹⁰ Pricing license technically difficult Risk of changing political agenda All development risk borne by developer
Payer license	Funder gains control over antibiotic price and volume; supports conservation and access goals¹⁰ Permits competitive pricing for license if multiple players¹⁰ Rewards only successful development¹² Not committed to rolling over license if drug becomes suboptimal¹⁰	Requires annual renegotiations of licenses; expensive transaction cost¹⁰ Minimal R&D incentive over other mechanisms¹⁰ Pricing license technically difficult Risk of changing political agenda All development risk borne by developer
Optional reward	Maintain patent ownership with developer⁵⁸ Gives developer greater flexibility with regards to revenue source¹³ See advantages of patent buyout	If developer chooses to keep the patent then there remains significant incentive to over-market the antibiotic¹³ See disadvantages of patent buyout

Table 1 (Continued)

Strategy	Advantages	Disadvantages
Research tournament	Competition may stimulate an increase in quality of submissions ⁸⁵ Tournaments with multiple rounds allow for selection of a few promising ideas ⁸⁵ Attracts developers that believe they have a competitive advantage or a promising molecule ¹²	Collusion degrades the quality of submissions ³⁰ Winner not incentivized to produce and distribute product ¹² Risk of funding failed projects Tournaments are not well suited to promote new drug development in the expensive and risky late stages of R&D ¹² SMEs may not have the resources to compete with large cap firms, limiting the effect of competition ¹² Challenging to set drug specifications beforehand ¹² Maintains artificially high prices in some countries; limits patient access ¹² Government commitment to purchase may lead to acquiring inferior products ^{12,13} No guarantee on volume means developer revenues are still highly dependent on sales volume ¹²
Advanced market commitment	Only rewards successful development ¹² Price guarantee lowers risk for developer ¹² Prices are set based on a country's ability to pay; improves patient access ⁸⁶ Does not require significant changes in regulatory statutes or laws; reward determined through the market ⁴²	Original AHIF would be voluntary; undermines conservation incentives of the AHIF ⁴³ Requires substantial upfront payments Does not provide any push for developing new antibiotic; particularly a problem for SME International coordination complicated New global agency needed to manage AHIF ⁴³ Industry barriers to public ownership of IP ^{41,87} Global surveillance and assessment of health impact pose significant cost and technical challenge ^{41,87} Significant uncertainty over health impact reduce R&D incentive ⁴¹ Challenge to determine which drugs meet the criteria for inclusion
Antibiotic Health Impact Fund	Antibiotics offered at marginal cost; improve access ⁴³ Reward based on health impact encourages firms to provide access to the poor or in developing countries where impact would likely be greatest ⁴³ Profitability of projects tied to global public health impact; aligns firm incentive with global priorities ⁴³ Fewer patent litigations as generic distribution would increase developer profits ⁴³ Incentive for developer to limit unnecessary use; opportunity to coordinate with hospitals and patients ⁴³ Funder only pays for health impact; cost effective use of public resources ⁴³ Global solution to a global problem; based on an internationally coordinated action plan ⁴³	Decouples profits from sales volume; reinforces conservation efforts ⁴⁴ Decouples profits from prices; improves equity of access ⁴⁴ Encourage open sharing of relevant information, materials, and technology ⁴⁴ Global solution to a global problem; based on an internationally coordinated action plan ⁴⁴ Consumption fee helps self-sustain the fund and encourage appropriate use ⁴⁴ Payments throughout development chain encourage SME participation ⁴⁴
Antibiotic Innovation Funding Mechanism	Decouples profits from sales volume; promotes conservation efforts ³¹ Acts as insurance policy against growing AMR, pandemics or bioterrorism ^{10,14} See advantages for patent buyout and payer license	Tax may hinder appropriate use at point of care ⁶² Monetary prizes must be significant to incentivize R&D ¹² Milestone prizes place risk on funder ¹² High cost to buyout makes political support challenging ¹² Difficult to set optimal scope of reward ¹² International coordination and politics complicates the management of the fund Industry barriers to public ownership of IP ^{58,63}
Strategic Antibiotic Reserve	Partially decouples profits from sales volume; promotes conservation efforts ³¹ Acts as insurance policy against growing AMR, pandemics or bioterrorism ³¹ Shift responsibility of long-term patient access to the antibiotic to the developer ³¹ Reimburses the developer for all the ancillary services required for delivery of antibiotics, particularly in emergencies ³¹ The premiums can be linked to mutually agreed key performance and conservation indicators ³¹	Exceptionally high public cost to buy first-in-class drug ¹⁰ Risk of cross-resistance undermining drug effectiveness without benefit from use ⁶⁵ See disadvantages for patent buyout and payer license Developer still incentivized to maximize sales before end of patent Challenge to determine an appropriate size of annual fee Difficult to incorporate key performance indicators linked to annual payments
Service-availability premiums	Partially decouples profits from sales volume; promotes conservation efforts ³¹ Acts as insurance policy against growing AMR, pandemics or bioterrorism ³¹ Shift responsibility of long-term patient access to the antibiotic to the developer ³¹ Reimburses the developer for all the ancillary services required for delivery of antibiotics, particularly in emergencies ³¹ The premiums can be linked to mutually agreed key performance and conservation indicators ³¹	May compromise safety and efficacy of approval process ^{67,68} Slows approval process for non-antibiotic drugs ¹² Does not benefit SMEs that have difficulty reaching the clinical trial assessment stages ¹² Increase public cost to expedite review and fund quickly released antibiotics High prices limit patient access and place significant financial burden on the health system ⁷⁰ Reduces pressure to develop new drugs ¹² Developer incentive to maximize sales before end of patent ¹² Delay generic entry and competition ³²
Lego-regulatory pull strategies Accelerated assessment and approval	Low cost of developing antibiotics ¹² Speeds up access to antibiotics ⁶⁶	May compromise safety and efficacy of approval process ^{67,68} Slows approval process for non-antibiotic drugs ¹² Does not benefit SMEs that have difficulty reaching the clinical trial assessment stages ¹² Increase public cost to expedite review and fund quickly released antibiotics High prices limit patient access and place significant financial burden on the health system ⁷⁰ Reduces pressure to develop new drugs ¹² Developer incentive to maximize sales before end of patent ¹² Delay generic entry and competition ³²
Market exclusivity extensions	Developer can recoup R&D costs that may not have been covered by a patent's effective life Monopoly prices can reduce inappropriate use of antibiotics ⁴⁶ An indefinite patent could place the responsibility of an antibiotic's long-term sustainability with developer ⁷⁰ Flexible reward that can be tailored to the stage of innovation the government wishes to incentivize ⁷² Only rewards completed projects ¹² Sale of TIPR allows SMEs to benefit ¹² Makes developers financially accountable for antibiotic resistance ⁴⁶ Aligns industry profit goals with public antibiotic stewardship goals See advantages of market exclusivity extensions	No mechanism to ensure efficacy of new antibiotic ⁴⁷ Transfers a rent to consumers of blockbuster drugs TIPR are applied to ⁴⁷ Distorts market signals by attaching reward to unrelated drug ⁷⁵ Requires expensive monitoring of antibiotic effectiveness Maintains artificially high prices; limits patient access and places significant financial burden on the health system ¹² Does not prevent resistance outside the implementing country ⁷⁶ Cross-resistance can reduce effectiveness through no fault of developer ⁶⁵
Wild-card extensions/ transferable intellectual property rights	Extends liability protection beyond those needed for national defense may instigate a slippery legal slope Insulation from liability may incentivize companies to be more reckless and push for broader indications for usage; may require closer government monitoring ⁸⁰	Extends liability protection beyond those needed for national defense may instigate a slippery legal slope Insulation from liability may incentivize companies to be more reckless and push for broader indications for usage; may require closer government monitoring ⁸⁰
Conservation-based market exclusivity	Incentivizes antibiotics for bioterrorism that are difficult to thoroughly test ¹² No upfront costs to the government ¹² Promote R&D of rare bacterial pathogens that may have little financial return to the developer without exposing themselves to potential lawsuits ¹²	Extends liability protection beyond those needed for national defense may instigate a slippery legal slope Insulation from liability may incentivize companies to be more reckless and push for broader indications for usage; may require closer government monitoring ⁸⁰
Liability limitations	Incentivizes antibiotics for bioterrorism that are difficult to thoroughly test ¹² No upfront costs to the government ¹² Promote R&D of rare bacterial pathogens that may have little financial return to the developer without exposing themselves to potential lawsuits ¹²	Extends liability protection beyond those needed for national defense may instigate a slippery legal slope Insulation from liability may incentivize companies to be more reckless and push for broader indications for usage; may require closer government monitoring ⁸⁰

Table 1 (Continued)

Strategy	Advantages	Disadvantages
Anti-trust waivers	Encourages developers to hold antibiotics in reserve until needed ¹² Allows developers to cooperate to limit resistance ¹²	Discourages competition and entry of generics; maintains high prices and lowers access ¹² Lack of threat of generic entry may stifle innovation ⁴⁷ Once a single drug in a class loses its patent, the ability of developers to control resistance through collusion fails ⁷⁰
Sui generis rights	Makes developers financially accountable for antibiotic resistance ¹² Encourage developers to be more conservative with indications and volume ¹²	Maintains high prices; hinders patient access and places significant financial burden on the health system Unclear how this would affect the patent system as a whole ¹² Lack of threat of generic entry may stifle innovation ⁴⁷
Value-based reimbursement	Natural incentive for R&D into novel and high priority antibiotics ⁴⁶ Society pays for what it benefits from and values ¹⁴ Higher prices can minimize inappropriate use of antibiotics ^{14,45} Dis-incentivizes low value knock-on R&D Opportunity for re-evaluation of reimbursement rates to reflect changes in antibiotic effectiveness ¹⁴	Requires a substantial increase in reimbursement rates ¹⁴ Requires expensive and slow health technology assessment of many drugs on the market ¹⁴ Does not directly provide early-stage capital infusion needed by SMEs to overcome R&D barriers ¹² Strong link between developer revenue and sales volume; incentive to overmarket and promote antibiotics
The Generating Antibiotics Incentives Now Act	Government provides guidance and resources to developers to clarify authorization requirements and lego-regulatory processes ^{12,61} See advantages of market exclusivity extensions and accelerated assessment and approval	Eligibility definition is slow, inflexible and does not specify standards for safety and efficacy ^{10,88} Does not include any provisions for antibiotic conservation and appropriate use of new antibiotics ⁸⁹ GAIN market exclusivity extensions run concurrently with patent protection, and may not provide benefit to drugs that have a substantial period of exclusivity through their patent extension ⁵⁰ See disadvantages of market exclusivity extensions and accelerated assessment and approval
Limited Population Antibacterial Drug approval	Improves antibiotic access for patients ³⁸ Lowers development costs ⁹⁰ Regulatory body can monitor a LPAD's safety and efficacy ³⁸ Encourages firms to R&D drugs that combat rare pathogens and newly resistant strains of bacteria ⁹⁰ Narrow indication encourages LPAD antibiotics to be prescribed conservatively ⁹¹	Difficult for physicians to administer an LPAD in accordance with its labeled indication as diagnostic services remain slow ⁹⁰ High prices on LPADs can prohibit patient access ⁹⁰
Priority review vouchers	Facilitates faster patient access to drugs expedited with vouchers ⁹² Ability to sell to other firms allows SMEs to benefit from the program ¹² Possibility for voucher application to blockbuster drugs draws large cap firms to antibiotics market	Creates competition uncertainty in the entire pharmaceutical market ^{32,92} In the United States, requirement for holders to inform the Food and Drug Administration 1 year in advance of filing for a new drug application greatly diminishes value of a priority review voucher ³² May compromise safety and efficacy of approval process ^{67,68} Reduced incentive to bring the antibiotic to market after the voucher has been sold ⁴⁹ Vouchers in the European Union are complicated by the decentralized regulatory system ¹²
New technology add-on payment	Lowers revenue uncertainty by ensuring patient access ⁵⁰ NTAP rewards only successful, novel innovation ⁵⁰ Program has resulted in a decrease in Medicare spending ⁵¹	Program's eligibility definition lacks clarity ⁵¹ NTAP payments may be too low and do not provide enough of a mark-up to sufficiently incentivize developers ⁵¹ Increased hospital reimbursement removes hospital efficiency incentives to conserve use of an antibiotic ¹⁰ See disadvantages of NTAP
Developing an Innovative Strategy for Antimicrobial Resistant Microbes Act	Reduces the reimbursement risk for the developer ⁵³ Only successfully developed antibiotics are funded ⁵³ Reimbursement is attached to antibiotic stewardship ⁵³ Brings together key stakeholders to find a solution See advantages of NTAP	
21st Century Cures Act	Integrates an additional funding source that can be used for push incentives See advantages of LPAD approval and TIPR	Donation requirement may discourage firms from purchasing TIPR from successful antibiotic developers See disadvantages of LPAD approval and TIPR
Hybrid strategies		
Special drug designation status	Orphan drug designation already exists in the United States and European Union ¹² Historically effective at stimulating R&D of drugs with poor reimbursement prospects Push funding promotes participation from SMEs ³² See advantages of accelerated assessment and approval, market exclusivity extensions, direct funding, and tax incentives	Funding only covers clinical phases; minimal funding for necessary preclinical research ⁹³ Current orphan drug legislation focuses on long-term/chronic diseases; broad spectrum antibiotics not suitable for this designation High prices limit patient access and place significant financial burden on the health system ¹² Developer incentive to maximize sales ¹² See disadvantages of accelerated assessment and approval, market exclusivity extensions, direct funding and tax incentives
Options market for antibiotics	Allows countries to pool resources together and with nongovernmental organizations to incentivize R&D ¹⁵ Funders can diversify their risk across developers and between drugs at different stages of development ¹⁵ SMEs can receive the needed early funding to overcome initial R&D barriers ¹⁵ Potential for secondary market that brings needed capital and liquidity to market ¹⁵ Allow previously benched antibiotics to be reinstated based on improved profitability prospects ¹⁵ Funder's purchase commitment controls some sales volume; promotes conservation efforts ¹⁵ Options strike price can be set at the drug's marginal cost that delinks profit from sales volume ¹⁵	Does not completely delink developer profit from sales volume unless the strike price is set at marginal cost Early investment places significant risk on the investor ¹⁵ Prone to principal-agent problems as developers may try to game the system to secure more funding ¹⁵ Does not directly encourage follow-on innovation unless multiple projects are funded in early stages ¹⁵ Technically challenging to price the call options ¹⁵

Table 1 (Continued)

Strategy	Advantages	Disadvantages
Office of Health Economics' model	Shares risk between funder and developer ⁵⁵ Partially delinks sales volume from developer profit; promotes conservation efforts ⁵⁵ Flexible local pricing allows price to reflect variation in resistance across regions ⁵⁵	Challenge to determine an appropriate size of annual fee to generate investment Local pricing may be difficult to implement in a free trade zone or within a single country Unclear how follow-on innovation will be incentivized Difficult to incorporate conservation criteria linked to annual payments Significant public cost from regulatory changes and monitoring See disadvantages of conservation-based market exclusivity, anti-trust waivers and value-based reimbursement
Antibiotic Conservation Effectiveness Program	Integrates well into existing quality reporting metrics ¹⁴ See advantages of conservation-based market exclusivity, anti-trust waivers and value-based reimbursement ¹⁴	Difficult to incorporate conservation criteria linked to annual payments Significant public cost from regulatory changes and monitoring See disadvantages of conservation-based market exclusivity, anti-trust waivers and value-based reimbursement
Project BioShield Act	Creates a guaranteed market to fill federal stockpile needs and establish a credible purchasing agreement ⁹⁴ Milestone payments help SMEs with early development costs ¹² Allows access to antibiotics not yet approved by Food and Drug Administration in times of emergency ⁹⁴ See advantages of accelerated assessment and review, milestone prizes, direct funding and AMCs	Political indecision over purchase commitments has increased uncertainty for developers ^{32,53} Annual funding makes long-term planning difficult ¹² Contracts have generally been too small to attract large cap firms ³² Not specifically targeted at antibiotics useful to the public Poor liability protection limits the effectiveness of the incentive ³² See disadvantages of accelerated assessment and review, milestone prizes, direct funding, and AMCs
Rewarding Antibiotic Development and Responsible Stewardship Program	All key components of program already exist in the United States (NTAP and Project BioShield) ⁵⁶ Only rewards successful development Reduces reimbursement risk for developer ⁵⁶ Delinks revenue from volume and price (if guarantee large); reinforces conservation efforts and equity of access ¹⁰	Higher prices afforded by NTAP erode the conservation efforts of the guarantee ¹⁰ NTAP removes stewardship incentive of lower-priced diagnostic-related groups ¹⁰ Hospital-based and United States centric; difficult to scale up Long period of NTAP risks overpaying for suboptimal drug in the future ¹⁰
Antibiotics as Public Goods	Decouples profits from sales volume; reinforces conservation efforts ¹⁰ Involves developing countries in R&D of antibiotics ⁵⁷ Focuses on early-stage development; lowers barriers of entry for SME ⁵⁷ Open source approach encourages collaboration among all stakeholders (particularly developing countries) ⁹⁵ Public ownership allows marginal cost pricing; improves equity of access ^{10,57} Global solution to a global problem; based on an internationally coordinated action plan	Early stage patent buy-out places high risk on funder ⁹⁷ Scientific risk with emphasizing only natural products as a source of new antibiotics ⁹⁶ Requires large financial outlay from funder Industry barriers to public ownership of IP New global agency required to publicly manage acquisition of patents ⁵⁷ Pricing buyout technically difficult International coordination and politics complicates the management of the fund
LPAD Plus	Decouples profits from sales volume; reinforces conservation efforts ¹⁰ See advantages of LPAD Approval	Can increase uncertainty of developer revenue ¹⁰ Pricing conservation incentive technically difficult ¹⁰ See disadvantages of LPAD Approval
WHO Global Consortium	Funder gains control over antibiotic price and volume; supports conservation and access goals ^{10,13} Push incentives encourage crucial participation of SMEs ^{12,27} Push funding through entire value chain ³⁶ Public funding of clinical trials increases transparency and sharing of important clinical data ^{36,37} Purchase commitments give strict control over volume and generic distribution ³⁶ Global solution to a global problem; based on an internationally coordinated action plan ³⁶	Pricing buyout technically difficult ¹² Almost all risk borne by public ³⁵ Challenge to generate significant international funding for such as consortium ³⁵ Industry barriers to public ownership of IP ⁵⁸ New entity may be needed to manage the entire supply chain ³⁵ Risk funding projects which fail ¹² Pushback from animal sector ^{35,98} Prone to principal-agent problem ¹²
GlaxoSmithKline Delinkage Model	Funder gains control over antibiotic price and volume; supports conservation and access goals ¹⁰ License negotiated before critical late-stage trials; reduces developer risk ⁵⁸ Funder not forced to roll over license if antibiotic becomes suboptimal ¹⁰ Push incentives encourage crucial participation of SMEs ⁵⁸	Strategy not fully formulated ¹⁰ Requires annual renegotiations of licenses; expensive transaction cost ¹⁰ Pricing license technically difficult Early funding places financial risk on funder ¹² Enables developer inefficiency ¹² Prone to principal-agent problem ¹²
Mechanisms to fund incentives		
Fast-track option for funding	Flexible funding to finance multiple types of incentives ⁵⁹ Efficiency gains for both the developer and the public ⁵⁹ Allows developers that do not wish to participate in antibiotic development to contribute funds ⁵⁹	Only a funding mechanism and does not directly incentivize R&D Fast regulatory review may compromise safety ^{41,67,68} May require new auction system ⁵⁹
Antibiotic Corporate Bond	Flexible funding to finance multiple types of incentives ³¹ Allows developers that do not wish to participate in antibiotic development to contribute funds Patent extensions could be offered to nonpharmaceutical industries ³¹	Only a funding mechanism and does not directly incentivize R&D Offering patent extensions to nonpharmaceutical industries raises legal issues ³¹ Creates competition uncertainty in the markets patent extensions are offered Creates inequity in the patent system by allowing wealthy firms to outbid SMEs for patent extensions ³¹ High prices associated with market exclusivity limit patient access and place significant financial burden on the health system ³¹ Only a funding mechanism and does not directly incentivize R&D Tax may hinder appropriate use at point of care ⁶²
Antibiotic Innovation and Conservation fee	Induces conservation of antibiotics through higher prices ⁴⁰ Fee can be adjusted to reflect value and risk of use of antibiotic ⁴⁰ Helps to sustain R&D funding programs and stewardship programs ⁴⁰	

Abbreviations: AHIF, Antibiotic Health Impact Fund; AMC, Advanced Market Commitment; AMR, antimicrobial resistance; GAIN Act, Generating Antibiotic Innovation Now Act; IP, intellectual property; LPAD, Limited Population Antibacterial Drug; NTAP, new technology add-on payment; PDP, product-development partnership; R&D, research and development; SME, small- and medium-sized enterprises; TIPR, transferable intellectual property rights; WHO, World Health Organization.

- *Lump sum monetary prize* – a large financial reward for the successful development of a novel antibiotic^{12,13,41}
- *Milestone monetary prizes* – incremental monetary rewards paid at various stages of the development process^{12,13,41}
- *Pay-for-performance (P4P)* – developers receive rewards for achieving quality goals relating to the antibiotic's consumption and resistance levels¹⁰
- *Patent buyout* – large end prize given in exchange for the intellectual property (IP) rights to a successfully developed antibiotic^{10,12}
- *Optional reward* – the developer can choose between a patent buyout reward or maintaining the patent for that antibiotic¹³
- *Payer license* – developer sells an annual license for unlimited access to an antibiotic at marginal cost¹⁰
- *Research tournament* – competitive milestone prizes awarded to the first developer(s) to reach certain checkpoints¹³
- *Advanced market commitment (AMC)* – an agreement to purchase a set volume of antibiotic for a pre-specified price upon successful development^{12,42}
- *Antibiotic Health Impact Fund (AHIF)* – antibiotics registered in the AHIF would receive annual retrospective payments proportional to their share of health impact across the fund's registered drugs⁴³
- *Antibiotic Innovation Funding Mechanism (AIFM)* – a combination of monetary payments for licensing patents and a demand-side user fee to fund the prizes⁴⁴
- *Strategic Antibiotic Reserve* – a single or group of governments buy or license the patent for an important first-in-class antibiotic to keep the drug from being marketed^{14,45}
- *Service-availability premiums* – akin to an annual insurance premium, which is paid to a developer to ensure an antibiotic can be adequately produced and delivered when needed³¹

Figure 3 Outcome-based pull strategies.

- *Accelerated assessment and approval* – fast track programs and priority reviews that reduce the length of drug registration and market approval for antibiotics that meet certain specifications¹²
- *Market exclusivity extensions* – increase the period of IP and data exclusivity offered for an antibiotic^{12,46,47}
- *Wild card extensions/ transferable intellectual property rights (TIPR)* – extended IP protection that can be transferred to other drugs in a portfolio^{12,47}
- *Conservation-based market exclusivity* – market exclusivity of an antibiotic is tied to meeting effectiveness targets^{14,46}
- *Liability limitations* – legal protection against litigation in the event of injury or death related to antibiotics targeting bioterrorism and pandemic diseases¹²
- *Anti-trust waivers* – relaxing anti-trust laws to allow developers to collude in order to prevent further resistance arising; alternatively, may allow developers to sell on-patent IP to other developers that result in a monopoly over a group of similar antibiotics¹²
- *Sui generis rights* – offers market exclusivity to a firm for IP that has come off patent¹²
- *Value-based reimbursement* – Setting reimbursement prices for antibiotics based on health technology assessment of the drug's value to society^{12,46}
- *The Generating Antibiotics Incentives Now (GAIN) Act* – a US bill ratified in 2012, which provides five years of additional market exclusivity, priority review and fast track approval, and Food and Drug Administration guidance for antibiotic development⁴⁸
- *Limited Population Antibacterial Drug (LPAD) approval* – a streamlined clinical trial process for novel antibiotics that allows the drug's safety and efficacy to be studied based on substantially smaller, faster, and less expensive trials³⁸
- *Priority review vouchers* – vouchers for accelerated regulatory review awarded post-approval to developers of an antibiotic and can be sold or transferred to other products within the developers portfolio^{12,13,32,49}
- *New technology add-on payment (NTAP)* – a US hospital reimbursement plan that pays over and above the diagnostic related group category for a particular treatment^{50,51}
- *Developing an Innovative Strategy for Antimicrobial Resistant Microbes (DISARM) Act* – a proposed US bill that would build on NTAP by offering permanently higher payments for qualified antibiotics to those hospitals participating in the Antimicrobial Use and Resistance Module of the National Healthcare Safety Network^{52,53}
- *21st Century Cures Act* – a proposed US bill with provisions that offers qualified antibiotics a streamlined LPAD approval process and the option for up to twelve months of transferable market exclusivity; purchasers of this transferable market exclusivity are required to donate a portion of gross sales to AMR research and patient access programs⁵⁴

Figure 4 Lego-regulatory pull strategies. AMR, antimicrobial resistance; IP, intellectual property; US, United States.

and effective incentive package. Given the serious market failures outlined earlier, the key goal of any antibiotics incentive package is the creation of an attractive and supportive environment for investment. To achieve this, the following market criteria must be met:

1. Improve the overall net present value (NPV) for new antibiotic projects.
2. Enable greater participation of SMEs.

3. Encourage participation by large pharmaceutical companies.
4. Facilitate cooperation and synergy across the antibiotic market.

Improve the overall NPV for new antibiotic projects. Net present value is the sum of all costs and revenues of a given project adjusted for the time value of money and risk of failure. It is a general measure of the profitability of a project. Sharma and Towse³² estimated the current



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.