

THERAPIES

HEADING : ATELIERS DE GIENS 2019 / Recherche translationnelle

Antibiorésistance : outils pour une recherche translationnelle efficace*

Antibiorésistance : outils pour une recherche translationnelle efficace

Marie-Cécile Ploy^{a,*}, Antoine Andreumont^b, Bruno Valtier^c, Claire Le Jeune^d, et les participants à la table ronde « Recherche translationnelle » des Ateliers de Giens XXXV, Catherine Dumartin^{e,f}, Didier Guillemot^{g,h}, Alain Bousquet-Melouⁱ, Christian Brun-Buisson^g, Bruno Coignard^j, Didier Concordetⁱ, William Couet^k, Romain Guillaumou^l, Cyril Guyard^m, Evelyne Jouvin-Marche^{n,o}, Solen Kerneis^{i,p}, Mohamed Khelifa^q, Mourez Michaël^r, Marie-Clémence Verdier^s

^a *University Limoges, INSERM, CHU Limoges, RESINFIT, U1092, 87000 Limoges, France*

^b *INSERM IAME UMR 1137, Paris, France*

^c *Pfizer, hospital business unit, 75014 Paris, France*

^d *Service de médecine interne, AP-HP, centre université de Paris, site Cochin, 75014 Paris, France*

^e *Centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins de Nouvelle Aquitaine (CPias NA), CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France*

^f *Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, 33000 Bordeaux, France*

^g *Inserm UMR 1181 « biostatistics, biomathematics, pharmacoepidemiology and infectious diseases » (B2PHI), Institut Pasteur, Univ. Versailles St Quentin, 75015 Paris, France*

^h *AP-HP, Raymond Poincaré hospital, 92380 Garches, France*

ⁱ *INTHERES, université de Toulouse, INRA, ENVT, 31000 Toulouse, France*

^j *Direction des maladies infectieuses, Santé publique France, 94410 Saint Maurice, France*

^k *Inserm U1070, université de Poitiers, CHU de Poitiers, 86021 Poitiers, France*

^l *Service de pharmacologie clinique et pharmacovigilance, AP-HM, 13005 Marseille, France*

^m *Institut de recherche technologique Bioaster, 69007 Lyon, France*

ⁿ *Université Grenoble Alpes, Inserm 1209, CNRS UMR 5309, institute for advanced biosciences, immunologie analytique des pathologies chroniques, site Santé, 38700 La Tronche, France*

^o *Inserm, 75013 Paris, France*

- ^p *Equipe mobile d'infectiologie, AP-HP, centre université de Paris, site Cochin, 75014 Paris, France*
- ^q *Sanofi Aventis France, 94250 Gentilly, France*
- ^r *Evotec ID Lyon, 1541 Avenue Marcel Mérieux, 69 289 Marcy l'Etoile, France*
- ^s *Université Rennes, CHU de Rennes, service de pharmacologie, Inserm, CIC 1414, 35000 Rennes, France*

Texte reçu le 26 novembre 2019 ; accepté le 2 décembre 2019

*Auteur correspondant. CHU de Limoges, centre de biologie et de recherche en santé, laboratoire de bactériologie-virologie-hygiène, rue du Pr Bernard Descottes, 87025 Limoges, France.

Adresse e-mail : marie-cecile.ploy@unilim.fr (M.-C. Ploy)

*Les articles, analyses et propositions issus des Ateliers de Giens, sont ceux des auteurs et ne préjugent pas des propositions de leur organisation

Résumé

La crise qui résulte de la montée des résistances bactériennes menace la santé humaine, animale et environnementale. L'impact sanitaire et économique de la crise est massif. Alors que l'alerte est largement donnée et que des mécanismes et des programmes d'aide à l'innovation pour lutter contre l'antibiorésistance ont été mis en place, force est de constater que les nouveaux produits antibiotiques proposés n'arrivent pas à trouver une rentabilité économique leur permettant d'atteindre le marché et d'être au service des patients et de la communauté. Par ailleurs, il est nécessaire de développer des outils/indicateurs pour définir les interventions probantes en matière de lutte contre l'antibiorésistance. Les travaux de réflexion relatés dans cet article sont concentrés sur ces deux aspects de la recherche translationnelle: - la prévention et l'impact en santé de la problématique antibiorésistance, et - les spécificités de la recherche clinique pour innover en matière de lutte contre l'antibiorésistance. Cet article, issu des réflexions d'un groupe d'experts français, propose des solutions directement opérationnelles qui pourraient être mises en place rapidement et transformer radicalement la qualité et la quantité de nos moyens de lutte.

MOTS CLÉS

Innovation ; Antibiorésistance ; Impact ; Stewardship ; Microbiote

Introduction

La crise des antibiotiques qui fait suite au développement de l'antibiorésistance est au sommet des agendas des problèmes de santé publique et nécessite la mise en œuvre de solutions urgentes. Suite à des alertes fortes dans les années 2000-2010, des initiatives nationales et internationales se sont multipliées pour y faire face. À la suite de ces initiatives, la recherche translationnelle du domaine a été singulièrement stimulée et de très nombreuses avancées ont vu le jour, aussi bien en termes de nouveaux candidats antibactériens qu'en termes de stratégies alternatives de lutte contre les bactéries antibiorésistantes [1]. Pourtant, après avoir marqué un regain d'attention pour ces développements, les industriels de la pharmacie se détournent à nouveau du domaine. Ils sont échaudés par les mauvaises performances boursières des acteurs émergents, qui ont culminé dans le pire des cas en un échec commercial sans appel – comme par exemple la société Achaogen qui a développé un nouvel antibiotique selon les préconisations en cours aujourd'hui. Ainsi, le dirigeant de CARB-X [2], un fond à but non lucratif de 500 millions de dollars dédié au développement de nouvelles solutions pour combattre la crise des antibiotiques, apparaissait pessimiste quant à l'avenir de l'innovation dans ce domaine, sauf à ce que de nouvelles règles soient définies. La recherche translationnelle dans le domaine de l'antibiorésistance doit faire le pont depuis la recherche fondamentale sur les innovations diagnostiques, thérapeutiques, ou préventives vers des essais cliniques, et jusqu'à l'implémentation en pratique médicale et clinique. Néanmoins, dans ce continuum, certaines étapes ne sont pas efficaces à ce jour, notamment le passage du pré-clinique au développement clinique, puis à la mise à disposition, notamment en raison d'un manque d'outils adéquats pour évaluer l'impact économique de ces innovations [3].

Dans cette situation, il a été jugé pertinent de réunir des acteurs français publics et privés spécialisés dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques afin de débattre des nouveaux outils qui devraient être mis en œuvre pour infléchir la situation et permettre à cette recherche de survivre et de se renouveler. La méthodologie de travail de cette table ronde a été centrée sur la problématique de la recherche translationnelle en analysant les données de la littérature internationale existante sur le sujet et en les enrichissant avec les expériences complémentaires des différents participants.

Devant la complexité du champ de cette recherche, la table ronde a centré ses analyses sur deux aspects : i) la prévention et l'impact en santé de la problématique antibiorésistance, et ii) les spécificités de la recherche clinique pour innover en matière de lutte contre l'antibiorésistance (nouvelles molécules, alternatives thérapeutiques).

Prévention et impact en santé de la problématique antibiorésistance

Constat

Pour prévenir efficacement l'émergence et la dissémination des gènes de résistance et des bactéries résistantes en médecine humaine et animale, différentes mesures ont été identifiées dans la feuille de route interministérielle de lutte contre l'antibiorésistance lancée en France en 2017 [4]. Celles-ci incluent, chez l'homme et l'animal, les programmes de bon usage des antibiotiques (« *antibiotic stewardship* ») et la surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes, tant en ville qu'en établissements de soins, ainsi que la prévention des infections (incluant la vaccination préventive et la prévention de la transmission croisée), dont les infections associées aux soins chez l'homme, et chez l'animal, l'amélioration des conditions d'élevage pour prévenir la transmission des agents pathogènes, et donc réduire le recours aux antibiotiques.

Il est également indispensable de diffuser des informations sur l'antibiorésistance auprès des citoyens et des personnels de santé pour une meilleure prise de conscience et un engagement collectif de la société civile afin que chaque individu se sente concerné.

L'analyse de la littérature montre que l'évaluation de l'impact de ces stratégies souffre de plusieurs écueils concernant (i) la qualité méthodologique des études et (ii) les indicateurs utilisés pour évaluer l'impact des interventions en santé humaine, animale et environnementale, y compris sur les microbiotes. Chez l'homme, une récente revue sur l'impact des programmes de bon usage des antibiotiques en ville et à l'hôpital a ainsi montré l'existence de nombreux biais méthodologiques dans la plupart des travaux publiés [5] : absence de randomisation, études principalement mono centriques, rétrospectives, avec peu d'évaluations de l'impact clinique, ni médico-économique. De plus, l'apport des sciences comportementales et d'implémentation (*behavioral change strategies*) [6,7] et de l'intelligence artificielle dans ce domaine a très peu été évalué à ce jour. Les outils d'intelligence artificielle permettraient de développer des algorithmes d'assistance à la décision thérapeutique ou, chez l'animal, de surveillance des élevages pour détecter au plus tôt les problématiques infectieuses et ainsi réduire le nombre d'animaux à traiter

Afin d'identifier les interventions probantes en matière de lutte contre l'antibiorésistance, il paraît donc indispensable d'établir une base de données des études incluant l'évaluation de leur niveau de preuve. La définition des standards méthodologiques pourrait s'appuyer sur les conférences de consensus [7] ou les checklists existantes, adaptées au contexte de la lutte contre l'antibiorésistance [8,9]. Une initiative dans ce sens est proposée par le Global AMR R&D HUB, une initiative issue du G20 [10].

Pour évaluer l'impact de stratégies, il est nécessaire de se doter d'indicateurs de suivi. De nombreux indicateurs ont été proposés pour mesurer, d'une part, l'usage des antibiotiques et, d'autre part, la résistance bactérienne. Un consensus européen a récemment été établi pour des indicateurs portant sur la consommation d'antibiotiques et la résistance bactérienne chez l'homme et l'animal [11]. Ces indicateurs sont très souvent quantitatifs, ce qui présente l'avantage de la facilité de collecte, mais ils souffrent d'un

manque de valence notamment clinimétrique en ce qui concerne le bon usage des antibiotiques. Ils permettent mal d'appréhender la qualité et la relation avec un résultat clinique et microbiologique individuel positif pour le patient ou les animaux. Par exemple, le recueil des quantités d'antibiotiques consommées n'est pas suffisant pour évaluer l'impact des programmes de bon usage en médecine humaine. La mesure est généralement centrée sur la ville ou sur l'hôpital et le parcours de soins n'est pas pris en compte, ni la pertinence du traitement (lié à la pathologie du patient, l'écologie locale...). Ce recueil peut être complété par un indicateur mesurant les prescriptions, qui reflète plus directement les comportements des prescripteurs [12]. De plus, le niveau d'implémentation des recommandations éditées par les sociétés savantes sur le terrain, ainsi que l'adhésion (acceptabilité sur le terrain en santé humaine d'une équipe mobile d'infectiologie, appréciation de la pertinence des recommandations) ne sont pas toujours mesurés, limitant la validité et le caractère extrapolable des études. Bien entendu, les données cliniques et qualitatives sont plus difficiles à recueillir et font appel au croisement de différentes données. Le rôle des systèmes d'information est donc primordial pour une surveillance efficace nécessitant une interopérabilité et des outils adaptés pour intégrer ses données de surveillance. Dans cet objectif, la mise en place récente de la plateforme des données de santé (Health data hub) en France pourrait avoir un rôle très facilitateur. La place des index combinés, utilisés pour résumer des informations concernant la résistance et/ou l'utilisation d'antibiotiques [9, 11-16], reste à étudier, de même que le recours à des indicateurs complémentaires comme proposé dans le rapport du programme européen Drive-AB [16-19], par exemple en prenant en compte à la fois des quantités d'antibiotiques utilisés et le nombre de patients traités. À ce jour, très peu d'études avec une méthodologie permettant de recueillir un haut niveau de preuves ont été publiées. Cette méthodologie est donc à développer aussi bien pour évaluer l'impact des programmes de bon usage des antibiotiques que pour évaluer les mesures d'hygiène mises en place pour limiter la transmission des agents pathogènes. En effet, la relation entre usage des antibiotiques et résistance bactérienne est influencée par de nombreux facteurs liés, notamment, au patient et à ses pathologies, aux bactéries considérées, aux antibiotiques utilisés chez le patient et dans son entourage, ainsi qu'aux mesures de prévention des infections et de la transmission croisée. Pour mesurer l'impact des interventions, des résultats cliniques et microbiologiques sont à privilégier et à accompagner de critères secondaires portant sur les déterminants et les processus (quantité et qualité de l'usage des antibiotiques, connaissances, adhésion, conditions d'implémentation...) [5]. La prise en compte de l'expérience patient pourrait apporter un éclairage complémentaire [20].

Le recours aux techniques de modélisation, s'appuyant sur un ensemble de données générées par les études précédentes, permettraient, en complément, d'améliorer la compréhension des interactions complexes entre mesures de prévention et antibiorésistance, de mieux prendre en compte les différents

facteurs de risque, de simuler l'impact de divers scénarii et de proposer des outils d'aide à la prescription personnalisée. Enfin, l'impact médico-économique n'a presque pas été évalué.

Recommandations

Le groupe de travail recommande de :

1. Améliorer la méthodologie des études de bon usage des antibiotiques par (i) la promotion de la réalisation d'études d'impact à haut niveau de preuve conformément aux recommandations méthodologiques (ii) le développement d'une méthodologie d'analyse médico-économique propre aux stratégies de bon usage des antibiotiques et de prévention des infections et (iii) l'intégration des sciences de l'implémentation dans les études d'évaluation.
2. Définir les indicateurs d'impact des stratégies en santé humaine, animale et dans l'environnement tant en termes de résultats cliniques et de prévention des émergences/diffusion des résistances, que de qualité de prescription, d'adhésion aux actions et d'adaptation, et en s'appuyant sur le développement des systèmes d'information pour le recueil/ génération automatique des données.
3. Développer des études médico-économiques permettant de mesurer l'impact des actions mises en œuvre.
4. Diffuser les connaissances issues d'interventions probantes par l'intermédiaire d'un *evidence-based register program* (base de données des études à haut niveau de preuve issues de la littérature scientifique et des projets de recherche en évaluation) en matière de lutte contre la crise des antibiotiques.
5. Développer des outils (intelligence artificielle, nouveaux diagnostics) d'aide à la prescription personnalisée et/ou de précision (santé humaine et animale même pour les animaux de rente).
6. Mettre en Open Access les bases de données (intégrant des biobanques, des omics, des données/échantillons de microbiome et des échantillons cliniques), en lien avec le Health data hub.

Besoins en recherche clinique pour innover en matière de lutte contre l'antibiorésistance

Constat

De nombreuses start-up ont effectué des efforts importants en recherche et ont développé différentes innovations thérapeutiques. Cependant, les difficultés liées aux exigences des agences réglementant les autorisations de mise sur le marché, ainsi que le manque de modèles économiques adaptés permettant une rentabilité suffisante ont conduit à une succession d'échecs et un désintérêt des

industriels pour ce secteur des infections bactériennes. La faillite récente de la société Achaogen en est un exemple probant. Le développement clinique d'un produit représente en effet un investissement conséquent, estimé à 850 millions de dollars en moyenne [21], et les chances d'aboutir à une mise sur le marché demeurent faibles : seul 1,5 % des molécules antibactériennes identifiées en pré-clinique vont au bout de leur développement [22].

Un des premiers écueils est le « design » des essais cliniques pour lesquels la norme actuelle est de réaliser des essais cliniques d'équivalence ou de non-infériorité. Or, cette norme ne favorise pas la mise sur le marché de nouveaux médicaments ayant une réelle supériorité d'efficacité à l'échelle de l'individu. Même si en théorie des essais de supériorité seraient souhaitables, ils seraient impossibles à réaliser pour des industriels car trop longs et coûteux, notamment par le fait de devoir inclure essentiellement des patients infectés avec des bactéries multi-résistantes, et pour lesquels il n'existe pas de traitement standard efficace ni de diagnostic rapide permettant une inclusion et une randomisation précoce. D'autres modèles doivent par conséquent être inventés en prenant en compte des critères alternatifs de jugement ou en développant des essais complémentaires post-marketing [23]. Il est urgent d'adapter les modalités d'évaluation des nouveautés thérapeutiques diagnostiques ou préventives en prenant en compte la valeur ajoutée collective des nouveaux médicaments ou alternatives, ceci aussi bien pour une utilisation humaine qu'animale. Ces nouveaux critères pourraient inclure la diminution du risque d'émergence ou de dissémination de la résistance, l'impact sur le microbiote incluant les risques d'infections secondaires associées à la dysbiose, et l'impact sur l'environnement [24], avec la nécessité de définir des indicateurs et des critères de jugement. Ainsi, en ne prenant plus en compte que le seul impact sur l'individu exposé, la dimension populationnelle deviendrait un critère d'intérêt pour accéder au marché, permettant aux innovations anti-bactériennes d'être considérées comme des éco-evo-médicaments selon un principe déjà évoqué en 2011 [25]. Cependant, les paramètres de pharmacocinétique/pharmacodynamie utilisés actuellement pour les autorisations de mise sur le marché ne permettent pas de prendre en compte l'impact de nouveaux produits sur la résistance. Des outils de modélisation existent [26] et doivent être pris en compte dans l'évaluation des innovations. Il est ainsi nécessaire d'ajouter les données d'exposition aux antibiotiques et de résistance dans les résultats des essais cliniques pour permettre ces modélisations. Enfin, les « process » actuels de développement pré-clinique et clinique et de leur évaluation sont inadaptés pour des innovations telles que les modulateurs du microbiote, les anti-biofilms, ou certains dispositifs médicaux.

Repenser les essais cliniques des produits destinés à résoudre la crise des antibiotiques avec ces nouveaux outils/critères nécessite aussi de structurer et professionnaliser la recherche clinique opérationnelle en santé humaine et animale qui y est liée.

Enfin, pour redynamiser le secteur industriel dans ce domaine, de nouveaux modèles économiques doivent aussi être inventés. Si des mécanismes, efficaces et bien dotés, appelés « Push » ont bien été développés

(CARB-X, GARDP, JPIAMR, programmes IMI, Wellcome Trust, Novo REPAIR,...) pour financer la recherche en amont et les modèles pré-cliniques ainsi que soutenir les phases de commercialisation (BPI France) [27], il manque des mécanismes type « Pull » pour permettre une aide à la mise sur le marché et un retour sur investissement aux industriels ou d'autres mécanismes économiques innovants basés sur des modalités nouvelles de remboursement tels que cela est en cours de développement en Suède [28], ou au Royaume Uni [29].

Recommandations

Le groupe de travail recommande de :

1. Réinventer des modèles économiques pour les antibactériens en établissant à l'échelle européenne une politique financière incitative de type Pull pour compléter les nombreuses initiatives Push actuellement disponibles ainsi qu'en mesurant et valorisant l'aspect « médicament écologique » des antibiotiques.
2. Améliorer le design des essais cliniques en favorisant les essais de supériorité en population pour mesurer l'efficacité populationnelle des interventions et des innovations.
3. Considérer dans les essais de non-infériorité la valeur collective pour l'added-value (breaking resistance, impact sur le microbiote, impact sur l'environnement avec définitions d'indicateurs et de critères de jugements) et ce tant en Santé humaine qu'animale et environnementale.
4. Optimiser les outils de modélisation de PK/PD (thérapeutique et résistance) dès les modèles précliniques et en utiliser les résultats pour le développement réglementaire.
5. Structurer, à partir de l'existant, des réseaux nationaux (humain et animal) opérationnels de recherche clinique contre l'antibiorésistance en vue de peser dans le décor européen, en se basant sur les réseaux existants, CLIN-Net, RENARCI, CRICS-TRIGGERSEP [30, 31, 32].

Au total, ces recommandations amèneront à un changement profond des méthodes de lutte actuelle contre la crise des antibiotiques et contre l'antibiorésistance.

Devant la complexité de la problématique antibiorésistance qui doit inclure les 3 domaines du vivant homme, animal, et environnement, il apparaît qu'une recherche translationnelle efficace ne peut se faire sans une multidisciplinarité d'acteurs : cliniciens, vétérinaires, méthodologistes, microbiologistes, chimistes, pharmacologues, pharmaciens, dentistes, biostatisticiens/bioinformaticiens, sciences humaines et sociales, économistes, éleveurs, patients, citoyens.

Il est ainsi nécessaire :

- d'intégrer les efforts de recherche en stratégies antibactériennes dans une démarche globale et coordonnée, « une seule santé », adressant les enjeux humains, animaux et environnementaux ;
- d'approvisionner le pipeline de développement en nouveaux outils thérapeutiques, préventifs ou diagnostiques innovants ;
- d'opérer un changement de paradigme et de repenser le pipeline de développement clinique pour faciliter d'une part la mise sur le marché de médicaments ou d'outils innovants mais aussi assurer leur rentabilité et leur accessibilité.

Déclaration de liens d'intérêts

AA Co-fondateur Da Volterra

Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer en lien avec cet article.

Références

- [1] Theuretzbacher U, Outterson K, Engel A, Karlén A. The global preclinical antibacterial pipeline. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Nov 19. doi: 10.1038/s41579-019-0288-0.
- [2] Carb-X. Combating antibiotic-resistant bacteria. 2019. <https://carb-x.org/>. [Consulté le 2 décembre 2019].
- [3] Tacconelli E, Peschel A, Autenrieth IB. Translational research strategy: an essential approach to fight the spread of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2889–91.
- [4] Comité interministériel pour la santé. Maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques. Novembre 2016. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf. [Consulté le 2 décembre 2019 (100 pp.)].
- [5] Schweitzer VA, van Heijl I, van Werkhoven CH, Islam J, Hendriks-Spoor KD, Bielicki J, et al. The quality of studies evaluating antimicrobial stewardship interventions: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:555-61.
- [6] Donisi V, Sibani M, Carrara E, Del Piccolo L, Rimondini M, Mazzaferri F, et al. Emotional, cognitive and social factors of antimicrobial prescribing: can antimicrobial stewardship intervention be effective without addressing psycho-social factors? *J Antimicrob Chemother* 2019 Oct 1;74(10):2844-7.
- [7] Schweitzer VA, van Werkhoven CH, Rodríguez Baño J, Bielicki J, Harbarth S, Hulscher M, et al. Optimizing design of research to evaluate antibiotic stewardship interventions: consensus

recommendations of a multinational working group. *Clin Microbiol Infect* 2019 Sep 4. pii: S1198-743X(19)30477-X. doi: 10.1016/j.cmi.2019.08.017.

[8] Tacconelli E, Cataldo MA, Paul M, Leibovici L, Kluytmans J, Schröder W, et al. STROBE-AMS: recommendations to optimise reporting of epidemiological studies on antimicrobial resistance and informing improvement in antimicrobial stewardship. *BMJ Open* 2016;6:e010134.

[9] Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ* 2014;348:g1687.

[10] Global coordination of antimicrobial resistance research and development. 2019. <https://globalamrhub.org/>. [Consulté le 2 décembre 2019].

[11] European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority Panel on Biological Hazards and EMA Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. 2017. *EFSA Journal* 2017;15(10):5017, 70 p. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5017>. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdc-efsa-and-ema-joint-scientific-opinion-list-outcome-indicators-regards>. [Consulté le 2 décembre 2019].

[12] Watier L, Cavalié P, Coignard B, Brun-Buisson C. Comparing antibiotic consumption between two European countries: are packages an adequate surrogate for prescriptions? *Euro Surveill* 2017 Nov;22(46). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.46.17-00352.

[13] World Health Organisation. AWaRe policy brief. 2019. https://adoptaware.org/assets/pdf/aware_policy_brief.pdf. [Consulté le 2 décembre 2019 (4 pp.)].

[14] Vandembroucke-Grauls CMJE, Kahlmeter G, Kluytmans J, Kluytmans-van den Bergh M, Monnet DL, Simonsen GS, et al. The proposed Drug Resistance Index (DRI) is not a good measure of antibiotic effectiveness in relation to drug resistance. *BMJ Glob Health* 2019;4:e001838.

[15] Cravo Oliveira Hashiguchi T, Ait Ouakrim D, Padget M, Cassini A, Cecchini M. Resistance proportions for eight priority antibiotic-bacterium combinations in OECD, EU/EEA and G20 countries 2000 to 2030: a modelling study. *Euro Surveill* 2019;(20). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.20.1800445.

[16] Versporten A, Gyssens IC, Pulcini C, Monnier AA, Schouten J, Milanic R, et al. Metrics to assess the quantity of antibiotic use in the outpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(suppl_6):vi59-vi66.

- [17] Le Maréchal M, Tebano G, Monnier AA, Adriaenssens N, Gyssens IC, Huttner B, et al. Quality indicators assessing antibiotic use in the outpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(suppl_6):vi40-vi49.
- [18] Monnier AA, Schouten J, Le Maréchal M, Tebano G, Pulcini C, Stanic Benic M, et al. Quality indicators for responsible antibiotic use in the inpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(suppl_6):vi30-vi39.
- [19] Stanic Benic M, Milanic R, Monnier AA, Gyssens IC, Adriaenssens N, Versporten A, et al. Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(suppl_6):vi50-vi58.
- [20] Rump B, Timen A, Verweij M, Hulscher M. Experiences of carriers of multidrug-resistant organisms: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25:274-9.
- [21] Drive AB report. Revitalizing the antibiotic pipeline. 2018. <http://drive-ab.eu/wp-content/uploads/2018/01/CHHJ5467-Drive-AB-Main-Report-180319-WEB.pdf>. [Consulté le 2 décembre 2019 (120 pp.)].
- [22] World Health Organisation. IACG discussion paper. Antimicrobial resistance: invest in innovation and research, and boost R&D and access. Juin 2018. https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_AMR_Invest_innovation_research_boost_RD_and_access_110618.pdf. [Consulté le 2 décembre 2019 (17 pp.)].
- [23] Lanini S, Ioannidis JPA, Vairo F, Pletschette M, Portella G, Di Bari V, et al. Non-inferiority versus superiority trial design for new antibiotics in an era of high antimicrobial resistance: the case for post-marketing, adaptive randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2019;pii:S1473-3099, 30284-1.
- [24] Kraemer SA, Ramachandran A, Perron GG. Antibiotic pollution in the environment: from microbial ecology to public policy. *Microorganisms* 2019 Jun 22;7(6). pii:E180. doi: 10.3390/microorganisms7060180.
- [25] Baquero F, Coque TM, de la Cruz F. Ecology and evolution as targets: the need for novel eco-evo drugs and strategies to fight antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3649-60.

- [26] Jacobs M, Grégoire N, Couet W, Bulitta JB. Distinguishing antimicrobial models with different resistance mechanisms via population pharmacodynamic modeling. *PLoS Comput Biol* 2016;12:e1004782.
- [27] Berthuin J, Miras M, BPI France. La résistance aux antibiotiques. Un enjeu de santé publique et économique. Novembre 2018. <https://www.bpifrance.fr/content/download/74294/800926/version/2/file/Note%20Bpifrance%20-%20L%27antibior%20C3%A9sistance%20un%20enjeu%20de%20sant%C3%A9%20publique%20et%20C3%A9conomique-221118.pdf>. [Consulté le 2 décembre 2019 (27 pp.).]
- [28] Folkhalsomyndigheten. Public Health Agency of Sweden. Availability of antibiotics. Novembre 2019. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/the-public-health-agency-of-sweden/communicable-disease-control/antibiotics-and-antimicrobial-resistance/availability-of-antibiotics/>. [Consulté le 2 décembre 2019].
- [29] Department of Health and Social Care. UK government. Development of new antibiotics encouraged with new pharmaceutical payment system. Juillet 2019. <https://www.gov.uk/government/news/development-of-new-antibiotics-encouraged-with-new-pharmaceutical-payment-system>. [Consulté le 2 décembre 2019].
- [30] Combacte. CLIN-Net maintains an up-to-date portfolio of clinical trial sites across Europe. This maximizes the efficiency of site selection and study performance for studies related to antimicrobial resistance. 2019. <https://www.combacte.com/about/clin-net/>. [Consulté le 2 décembre 2019].
- [31] Infectiologie. RENARCI. Réseau national de recherche clinique en infectiologie. 2019. <http://www.infectiologie.com/fr/renarci.html>. [Consulté le 2 décembre 2019].
- [32] **CRICS-TRIGGERSEP. Clinical research in intensive care and sepsis. Trial group for global evaluation and research in sepsis. F-Crin network. 2019.** <https://www.triggersep.org>. [Consulté le 2 décembre 2019].