

Sauver les antibiotiques !

Que faire pour prévenir un désastre annoncé : propositions pour favoriser le développement de nouveaux antibiotiques.

F.Trémolières *, **R. Cohen ****, **R.Gauzit *****, **D.Vittecoq ******,
J.P.Stahl *****,

* *MD* - Médecine Interne - Hôpital François Quesnay 78300 Mantes la Jolie. Membre de la commission de la transparence,

** *MD* - Pédiatre - Hôpital Intercommunal, 94000 Créteil. Président du GTA, membre de la commission d'AMM -

*** *MD* - Anesthésiste réanimateur - Hôtel Dieu 75004 Paris. Membre du GTA,

**** *MD*- Infectiologue – Hopital Paul Brousse –94804 Villejuif- Président de l'a commission d'AMM

***** *MD* - Infectiologue – CHU de Grenoble 38000. Président de la SPILF. Membre de la commission de la transparence et du GTA

Auteur correspondant : François Trémolières ftremo@orange.fr

Actes d'une réunion organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), membre de la Fédération Française d'Infectiologie (FFI).

Les auteurs sont membres de diverses institutions, mais leur réflexion n'engage en rien ces institutions.

Résumé :

Les besoins d'antibiotiques nouveaux, rendus nécessaires par l'accroissement des résistances bactériennes, ne seront satisfaits dans les années à venir que si de profonds bouleversements des méthodes de développement, d'évaluation, d'usage et de financement sont mis en place. Depuis dix ans, différentes réflexions et quelques actions ont vu le jour. L'optimisation de l'usage (type « Plan antibiotique » en France) était indispensable, elle n'est pas achevée, elle ne représente qu'une partie du problème. Des questions majeures comme les améliorations à envisager dans les procédures de développement de nouveaux antibiotiques, l'optimisation des méthodes diagnostiques, des modalités de financement innovantes, ou le sauvetage de « vieux » antibiotiques menacés, sont régulièrement abordées. La réunion organisée en septembre 2009 par la présidence Suédoise de l'UE a permis de conforter des recommandations déjà en

place. Mais les conclusions restent encore imprécises. Les propositions qui sont présentées ici, à l'issue d'une réunion de travail, se veulent plus détaillées et innovantes, même si elles sont discutables, voire parfois provocatrices.

Mots clés : antibiotique, méthode d'évaluation, essais clinique,

Summary

New antibiotics are needed because of the increasing resistance of bacteria but they will be available in years to come only if drastic changes are implemented in development strategies, evaluation, use, and financing. Over the last decade, various opinions were stated and limited action was undertaken. Optimizing antibiotic use (as the “antibiotic plan” in France) was indispensable, but the process is still on going, and this is only part of the problem. Major questions are recurrently raised such as improvement of development procedures for new antibiotics, optimizing diagnostic methods, innovating financing modalities, or rescue of “old” antibiotics at risk of being withdrawn from the market. The symposium organized in September 2009 by the Swedish EU presidency helped to support previous recommendations. But conclusions remain unspecific. The propositions which are made here, after a work session, have for aim to be more detailed and innovating, even if they can be discussed, or even provocative.

Keywords: antibiotic, assessment method, clinical trial,

Le contexte

L'arrivée des antibiotiques au début des années quarante, a transformé l'histoire des hommes. Des maladies fréquentes et souvent mortelles sont devenues « bénignes », et pendant un demi-siècle, cette révolution fut considérée comme définitivement acquise faisant oublier l'extraordinaire adaptabilité du monde bactérien. Mais, depuis 15 ans, les résistances bactériennes ont évolué beaucoup plus vite que l'innovation, en particulier pour les bactéries à Gram négatif. Ainsi la survenue d'infections intraitables par des antibiotiques n'est plus une simple menace mais une réalité (1,2). Parallèlement, si de nouvelles molécules ont continué à voir le jour, les succès attendus ne sont plus au rendez-vous comme l'illustre par exemple le développement avorté des quinolones anti-pneumococciques. Par ailleurs on a pu constater, en sus, les effets pervers d'une méthodologie qui se voulait plus rigoureuse, mais dont l'inadaptation aux objectifs est devenue flagrante. Depuis 10 ans, notre incapacité à valoriser de petits progrès, des développements à minima sur des standards périmés, dans des indications hétéroclites non justifiées, ont bloqué la mise à disposition de nouvelles molécules. Dans le même temps nous n'avons pas encore bien compris qu'il ne fallait pas seulement contrôler les modalités de la prescription d'antibiotiques mais les bouleverser (3, 4, 5).

Cette situation est en partie liée à un système, où un retour sur investissement positif conditionne en grande partie les axes de recherche de molécules innovantes, où l'économie est le mot d'ordre premier des payeurs, où la commodité d'emploi remplace la réflexion sur les nécessités d'usage et de protection de ce « **bien durable** » que sont les antibiotiques.

La conjonction de ce déficit en nouvelles molécules et de l'évolution de la résistance bactérienne, autant à l'hôpital que dans la communauté (avec des frontières de plus en plus difficiles à cerner) s'apparente à un « **état d'urgence** »

La méthode

Ce texte est le compte-rendu d'une réunion de travail organisée par la SPILF le 9 Octobre 2009 ayant pour objet principal d'apporter des propositions **complémentaires** concrètes aux suggestions de la réunion qui a eu lieu à Stockholm sous l'égide de la présidence Suédoise de l'UE le 17 septembre 2009. Lors de cette réunion dont le titre était « Innovative incentives for effective antibacterials », on a pris acte du « call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the E.U, and the development of new antibacterial agents ». Trois groupes de travail ont présenté des axes de réflexions entendus par les ministres (ou leurs représentants) présents de quatre pays de l'UE, et actés par des représentants exécutifs de l'European Medicines Agency (EMA), de la Commission Européenne, de l'European Centre for

Disease Prevention and Control (ECDC). Pour intéressantes qu'elles soient, ces réflexions sont restées générales, d'où l'idée qu'il fallait réfléchir à des propositions précises complémentaires plus précises.

Pour cette journée de travail nous avons sollicité des experts, issus de la pratique clinique, microbiologique et pharmacocinétique, de l'industrie, de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), de la Haute Autorité de Santé (HAS), de la Direction Générale de la Santé (DGS, plan antibiotique), de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et de l'assurance maladie. Des spécialistes de méthodologie, de chimie, des modèles animaux, ont aussi apporté leurs concours. La réflexion a été menée essentiellement au cours de quatre ateliers, dont les travaux avaient été préparés par les organisateurs, chacun responsable d'un de ces ateliers.

Dix propositions ont servi de base à notre réflexion.

Trois font déjà l'objet d'actions concrètes en France, notamment grâce au plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques et au programme national de lutte contre les infections nosocomiales :

- améliorer le bon usage et la prescription des antibiotiques.
- suivre l'évolution des résistances bactériennes.
- prévenir la transmission des bactéries résistantes.

Trois mériteraient une réflexion, et des actions concrètes :

- mettre en place des études permettant l'évaluation des conséquences cliniques et thérapeutiques de la résistance bactérienne (données de morbi-mortalité, relevé des impasses thérapeutiques, stratégies de recours éventuelles),
- suivi actualisé des molécules antibiotiques en cours de développement avec estimation critique prédictive sur les promesses de chaque molécule, ceci indépendamment de l'industrie,
- développer des alternatives au traitement antibiotique (vaccins, immunothérapie non spécifiques, inhibiteurs de la virulence, génomique, peptides antibactériens, bactériophages...).

Quatre ont été les thèmes directeurs des ateliers de cette réunion :

- sauvegarder de vieilles molécules menacées de disparition. Quels antibiotiques seraient concernés et selon quels critères ?
- proposer de nouvelles méthodes d'évaluation des antibiotiques destinées au traitement d'infections graves à bactéries résistantes ;

- optimiser les procédures de diagnostic (clinique et microbiologique) pour limiter les traitements inutiles ;
- aborder la problématique des coûts allant du développement au traitement en envisageant toutes les incitations permettant de relancer la recherche et le développement de nouvelles molécules anti-infectieuses.

Les trois derniers sujets constituaient les thèmes des ateliers de la réunion de Stockholm où ils étaient intitulés :

- Regulatory possibilities to enhance the development, approval procedure and availability of new antibacterials. Chair : Dr Tomas Salmonson (EMA);
- Financial and legislative options. Chair : Dr Richard Laing (WHO);
- Research strategies towards new drugs targets and compounds for treating bacterial infections as well as new diagnostic tools. Chair: Dr Ragnar Norrby (Sweden).

Les propositions du groupe de travail

A) Sauvegarder de vieilles molécules menacées de disparition. Quels antibiotiques seraient concernés et selon quels critères ?

Certaines molécules bien qu'anciennes ont toujours une place prépondérante (amoxicilline, vancomycine, ceftazidime, ceftriaxone), d'autres sont menacées de retraits d'AMM car elles ne servent qu'à quelques malades, bien qu'elles soient souvent indispensables (streptomycine, cotrimoxazole, aztréonam), d'autres enfin, tombées en désuétude, redeviennent indispensables (colimycine, sulbactam). Le caractère imprévisible de l'évolution des résistances fait qu'il est difficile de prévoir quelles molécules s'avèreront indispensables dans les années à venir.

Un travail préliminaire sous l'égide de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et de la DGS, en 2007, avait permis de cibler 11 molécules à protéger.

Au cours de l'atelier, plusieurs questions ont été posées :

- 1) sur quels critères faut-il garder les antibiotiques « anciens » ?
- 2) quelles mesures réglementaires doivent être envisagées pour garder les antibiotiques lorsque la firme qui les commercialise veut en obtenir l'abrogation ?
- 3) quel est le rôle des génériques ?
- 4) quelle valorisation de ces vieux antibiotiques ?
- 5) quelle information/formation des prescripteurs ?

6) quel impact sur les pays francophones lorsque l'abrogation a été obtenue ? La démonstration du caractère indispensable d'un ancien antibiotique est difficile à apporter : il s'agit de molécules qui ont été commercialisées avec des niveaux de preuves ne correspondant pas aux exigences actuelles. C'est la résistance aux familles d'antibiotiques récents qui a relancé l'intérêt pour certaines molécules plus anciennes. Les critères qui doivent être pris en compte sont d'ordre microbiologique (spectre, mécanisme d'action), pharmacocinétique, clinique (antibiotique de niche et indication ciblée même pour quelques malades, dernier représentant de la classe et absence d'alternative). Il faut, de plus, avoir présent à l'esprit que la situation initiale de « niche » peut évoluer si la fréquence de survenue d'infections à bactéries résistantes devient plus importante.

L'agence d'enregistrement a la possibilité de s'opposer au retrait d'une molécule lorsqu'elle est la dernière représentante de sa classe sur le marché, mais en sachant que le maintien d'une AMM sans commercialisation d'une molécule aboutit automatiquement à une abrogation administrative au bout de trois ans. Se pose alors la question de trouver un repreneur, les pouvoirs publics devant être partie prenante dans cette démarche.

Il s'agit donc d'identifier avec le maximum de fiabilité les molécules susceptibles de devenir indispensables dans les années à venir, y compris sur des indications ciblées.

B) Nouvelles méthodes d'évaluation des antibiotiques destinées au traitement d'infections graves à bactéries résistantes

Le développement actuel des antibiotiques se fonde essentiellement sur des essais de non-infériorité ; il n'est pas satisfaisant car généralement réalisé dans le cadre d'indications qui ne sont pas celles où ils devraient être utilisés plus tard. Actuellement, dans les essais de phase III, il n'y a qu'un très faible nombre des patients inclus (quelques dizaines au plus) qui sont infectés par des pathogènes résistants. Ainsi de tels dossiers ne permettent souvent pas l'octroi d'AMM « sans réserve » sur les bactéries les plus résistantes car aucune extrapolation n'est possible à partir d'essais cliniques non pertinents.

Si l'essai clinique randomisé comparatif de non infériorité sur un grand collectif de patients est apparemment rassurant sur un plan statistique, il peut souvent ne pas être contributif à la démonstration d'efficacité sur les bactéries multi-résistantes.

Un accompagnement et une demande d'avis scientifique auprès des autorités d'enregistrement (européennes et/ou nationales) dès les premières étapes du développement d'une nouvelle molécule sont indispensables. Cet avis pourrait orienter précocement la recherche et le développement, non seulement dans le domaine de l'efficacité mais aussi de la tolérance. Les connaissances

accumulées sur les relations structure-activité, structure-toxicité devraient pouvoir éviter des impasses du futur développement.

Aux Etats-Unis, la FDA effectue systématiquement un accompagnement au développement pour tout médicament. Le projet d'un accompagnement précoce, pour le développement européen des antibiotiques, figure dans les propositions de la réunion de Stockholm. Ce conseil scientifique est possible à deux niveaux. Au niveau européen auprès de l'EMA, il est payant et contraignant ce qui parfois inquiète l'industriel. Au niveau national auprès de l'ANSM, le conseil est gratuit. Il a le mérite de la souplesse et le défaut de ne pas se situer au niveau de la nécessaire collégialité européenne. Il est indispensable si un accès pré-AMM est envisagé.

La synthèse des pré-requis microbiologiques, pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et de la relation PK/PD est indispensable pour explorer aussi loin que possible la présomption d'efficacité d'un antibiotique dans la phase préclinique du dossier d'évaluation. Des données de cinétiques tissulaires peuvent être utiles dans certaines circonstances. Les standards d'efficacité proposés dans la littérature doivent être considérés comme un minimum et ne sont pas toujours adaptés aux patients les plus graves. Les modèles animaux doivent être développés avec trois objectifs : démontrer l'efficacité clinique et microbiologique dans des infections à germe sensible, évaluer et donner des orientations préalables sur l'efficacité in vivo dans des infections à germe résistant, enfin contribuer à déterminer les doses efficaces (ce qui n'est pratiquement pas possible dans le cadre des essais cliniques chez l'homme). Ces deux points sont essentiels pour déterminer de quels essais cliniques on peut faire l'économie parce que la présomption d'efficacité est suffisante.

L'organisation des essais cliniques devra être le fruit d'une concertation entre les firmes et les autorités d'enregistrement à partir des données ci-dessus.

Nous affirmons que l'essai de phase III de non infériorité est contre productif pour le développement de ce type de produit, et doit, sauf exception, être abandonné. L'essai randomisé, comparatif à grands effectifs, pierre angulaire des développements de médicaments jusqu'à ce jour, ne doit plus être un dogme incontournable. Les essais versus placebo n'ont aucune place pour les patients présentant des infections graves à germe multi-résistant. L'application rigoureuse des méthodes, en recherche clinique a pour objectif essentiel d'assurer « **la confiance** » dans la qualité, la pertinence et la validité des données qui sont présentées à l'analyse.

Ainsi certains méthodologistes considèrent que l'étude de quelques cas ou d'une cohorte peut être suffisante, dans la mesure où les diagnostics clinique et microbiologique sont certains, les critères d'évaluations robustes, l'histoire naturelle de la maladie grave et connue, et que l'on puisse contrôler la qualité

irréprochable des informations apportées. Cette situation est déjà connue en pratique avec les procédures d'enregistrement de médicaments orphelins et pourrait s'appliquer au développement de certains antibiotiques. Il peut être intéressant d'envisager des approches par méthode Bayésienne intégrant l'ensemble des informations recueillies au cours du développement. Il y a d'autres approches statistiques possibles : le choix d'un risque alpha différent de 0,05, par exemple 0,10 (on est moins exigeant sur l'acceptation d'un nouveau traitement) ; comparaison par rapport à un effet « théorique » pour le calcul du nombre de sujets, même dans un essai comparatif ; utilisation de critères quantitatifs plutôt que qualitatifs pour l'évaluation.

Par contre la poursuite d'essais dans des infections difficiles à définir, aux composantes multiples (infections de la peau et des parties molles, infections intra-abdominales) expose à mélanger des pathologies extrêmement diverses de gravité variable dont une grande partie n'a d'ailleurs pas besoin d'antibiothérapie mais de chirurgie.

En raison de la difficulté à repérer et à inclure ces patients rapidement, il est nécessaire de modifier la réglementation de l'organisation des essais cliniques, afin d'optimiser le recrutement des patients concernés par l'indication.

Dans la situation épidémiologique actuelle des résistances, ces essais vont concerner principalement des patients hospitalisés, y compris en milieu de réanimation. Mais les bactéries multi-résistantes touchent déjà la population extrahospitalière, en particulier dans les infections (encore appelées communautaires) des voies urinaires.

Si de telles modifications sont mises en place, l'évaluation de la tolérance ne sera possible que sur des effectifs beaucoup plus réduits. Ceci conduit à une appréciation différente de la balance bénéfice/risque, compte tenu de la gravité des infections en cause. On devrait, dans ces cas, aboutir à des AMM conditionnelles et à un suivi de cohorte sur l'efficacité et la tolérance. Un plan de gestion de risque (PGR) est de toute façon prévu avec l'octroi des AMM.

Si un nouvel antibiotique est le seul actif sur une bactérie hautement résistante il s'agit alors d'une antibiothérapie de sauvetage qui justifie l'octroi d'une ATU si possible de cohorte. En effet, l'ATU de cohorte permet d'obtenir des informations sur la tolérance. Un essai compassionnel permettrait de recueillir des données d'efficacité et a l'avantage de fournir des données utilisables dans le cadre de l'enregistrement.

C) Optimiser les procédures de diagnostic pour limiter les traitements inutiles

L'incertitude diagnostique entre infections bactérienne et virale est un motif fréquent de prescriptions d'antibiotiques inutiles (6). Tout ce qui peut contribuer à diminuer cette incertitude a un effet positif sur les prescriptions d'antibiotiques. Ainsi, l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques et surtout leur diffusion ainsi que leur appropriation par les praticiens est fondamentale. L'utilisation des tests de diagnostic rapide (TDR, dispositif marqué CE conformément à la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.) réalisables directement par le praticien, existent déjà sur le marché depuis de nombreuses années. Ils ont induit une diminution sensible de la prescription d'antibiotiques : il s'agit non seulement du TDR destinés à la recherche du streptocoque du groupe A déjà mis gratuitement à la disposition gratuite des médecins français depuis 2004, mais aussi des TDR de la grippe et des bandelettes urinaires de dépistage des infections urinaires, non encore remboursés par les systèmes de couverture sociale (7, 8). D'autres tests sont aussi disponibles ou en cours de développement, à la fois pour les patients ambulatoires (CRP, procalcitonine ...) et hospitalisés (antigènes urinaires légionelles et pneumocoques, PCR spécifiques pour la recherche des entérovirus, du virus herpès, du méningocoque, du bacille de la coqueluche...). Il ne s'agit pas toujours, loin s'en faut, de « docteur-tests » mais la rapidité de l'obtention du résultat fait qu'ils peuvent avoir un impact considérable sur le nombre de prescriptions, sur le choix de l'antibiotique utilisé (spectre étroit versus spectre large) et/ou la durée des prescriptions antibiotiques. Les techniques bactériologiques classiques (l'examen microscopique direct à l'état frais ou à la coloration de Gram notamment), peuvent orienter, si elles sont correctement utilisées, la prescription d'antibiotiques (initiation, nature de l'antibiotique, durée...). L'avenir pour les patients hospitalisés passe par des techniques de détection rapide de germes particuliers et résistants comme *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), *Mycobacterium tuberculosis* résistant à l'isoniazide et à la rifampicine, ou les entérocoques résistants à la vancomycine. La spectrométrie de masse et l'utilisation de biopuces apparaissent comme des tests prometteurs dans un avenir proche pour une identification rapide des bactéries et de certains mécanismes de résistance. Il faut cependant garder à l'esprit qu'aucun test de diagnostic ne peut se substituer à la clinique. La biologie fait suite à l'examen clinique, elle ne doit pas le précéder. La décision médicale de prescrire un antibiotique, même dans un contexte ressenti urgent, ne dépend pas d'un seul résultat de test mais d'une expertise prenant en compte plusieurs critères et réalisant un faisceau d'arguments. L'analyse clinique prend en compte un ensemble de paramètres épidémiologiques (rôle des réseaux de surveillance comme celui de la grippe), anamnestiques et cliniques pour aboutir à une probabilité pré-test qui permet d'interpréter correctement le résultat de l'examen

biologique. Les scores cliniques comme ceux de l'angine ou des méningites ne sont pas assez connus, et donc peu utilisés. Un effort de formation des prescripteurs doit être réalisé et porter sur la méthodologie de l'interprétation d'un résultat d'examen biologique (intégration des données telles que la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives et surtout les probabilités pré-test ainsi que les rapports de vraisemblance) mais aussi des paramètres susceptibles d'influer sur les résultats du test comme la qualité du prélèvement, le respect des procédures ainsi que la notion de probabilité pré-test. Les TDR doivent être intégrés dans la stratégie d'analyse clinique et leur coût dans celui de la prise en charge.

La diffusion des TDR ne doit pas occulter les examens de biologie classique réalisés dans les laboratoires où sont réunis, outre un plateau technique, des compétences particulières (logistique des prélèvements, contrôle de qualité, permanence des soins...) Les TDR utilisés au lit du patient ont une valeur d'orientation immédiate très utile dans une démarche de santé publique, mais ne sont en règle pas soutenus par une démarche qualité qui permet leur classification comme examen biologique. Seule une plate-forme de biologie délocalisée accréditée peut permettre d'atteindre ce standard, en particulier au sein des services hospitaliers.

Il faut enfin rappeler que le concept de dépistage ou de diagnostic rapide ne réside pas uniquement dans la rapidité de la technique elle-même, mais aussi dans celui de la qualité du prélèvement, de la rapidité du transport et du traitement de l'échantillon, et enfin de la rapidité de transmission des résultats.

D) Incitations permettant de relancer la recherche et le développement de nouvelles molécules anti-infectieuses

L'absence de nouveauté dans la recherche et le développement des antibiotiques, en particulier pour les bactéries à Gram négatif, représente un risque réel et imminent de voir survenir une crise de santé publique. On estime aujourd'hui à 25 000 le nombre de patients qui décèdent en Europe, tous les ans, d'une infection nosocomiale intraitable (9).

Le désintérêt de l'industrie pharmaceutique pour la recherche et le développement des antibiotiques s'explique par le fait que, dans le système actuel, **les antibiotiques ne sont pas « rentables »** au regard du coût de leur développement, avec un retour sur investissement faible. Les raisons de cet état de fait sont nombreuses : (i) le faible volume de prescription, pour des durées courtes de traitement (par opposition aux traitements des maladies chroniques) (ii) la législation et la politique des génériques, (iii) la volonté légitime de préserver l'efficacité des nouvelles molécules en les réservant pour le traitement des infections à BMR, (iiii) l'espérance de vie relativement courte des nouvelles molécules face à l'évolution rapide des résistances, (iiiiii) le prix fixé par les

agences de régulation, qui ne reflète pas l'efficacité des antibiotiques sur la réduction de la morbidité et de la mortalité des infections.

L'antibiothérapie apparaît comme un domaine où la **politique des génériques** atteint ses limites. Dans son principe, le but est de diminuer le prix d'un médicament pour en favoriser l'usage. Pour les antibiotiques, favoriser l'usage des génériques va à l'encontre du souhait d'une maîtrise de leur utilisation...qui ne doit « plus être automatique ». La mise à disposition excessive de génériques antibiotiques (il y a 3 ans près de 25 spécialités génériques de céphalosporines orales de 1ère génération étaient disponibles sur le marché) et le principe d'une politique du « tout générique » ont un risque d'effets pervers de banalisation de l'utilisation des antibiotiques. Pour les industriels, cette politique a très probablement joué un rôle négatif sur la recherche de vraies innovations, alors qu'il faut prévoir dès aujourd'hui, des produits actifs sur les bactéries résistantes de demain (10).

A partir de ce constat, il est possible de proposer un certain nombre d'incitations permettant de relancer la recherche et le développement des anti-infectieux. Aucune proposition isolée ne permettra, à elle seule, de faire évoluer la situation. Un panachage et **une association de ces différentes propositions sont nécessaires**. Le développement (et la mise sur le marché) des médicaments étant devenu mondial, le problème doit être traité de façon globale avec concertation entre les autorités (et les pouvoirs politiques) européennes, nord-américaines et d'Asie du sud-est.

La pierre angulaire de ces incitations repose sur une **diminution du coût du développement et de l'enregistrement** des nouvelles molécules. Les nouvelles méthodes d'évaluation des antibiotiques et les propositions d'accompagnement du développement par les agences (évoquées au paragraphe B) doivent limiter ce coût, ainsi que les risques pris par l'industriel.

Augmenter le prix des antibiotiques semble être la solution la plus facile, surtout pour les molécules de « niche ». Cette proposition à laquelle les organismes payeurs ne peuvent adhérer, pourrait rapidement devenir un choix de société, devant le constat d'une augmentation à grande échelle de la mortalité liée aux maladies bactériennes.

Il est aujourd'hui difficile, pour un industriel, de négocier un prix élevé si celui du comparateur utilisé dans une étude de phase III est bas. Le prix d'une nouvelle molécule pourrait être modulé en fonction des besoins réels de son utilisation. Ce problème est surtout marqué pour les molécules de « niche », dont le prix devrait évoluer selon les besoins épidémiologiques. De la même façon, pour éviter un risque de « sur-paiement », le prix devrait être différent si la commercialisation fait suite ou non à un rachat de brevet.

L'alignement sur le prix européen le plus bas après 5 ans d'utilisation, pour les molécules en rétrocession, doit être reconsidéré et réfléchi dans l'optique de la préservation de ce patrimoine antibiotique.

Le prix des **anciennes molécules** doit être réévalué, surtout celles qui ont été jugées indispensables. Une renégociation du prix des molécules à marge négative est nécessaire et il faut sans doute accorder une augmentation de prix pour les antibiotiques « essentiels » et ceux pour lesquels une suppression d'AMM a été refusée. Une modulation du prix doit, également, exister si les circonstances écologiques imposent une augmentation d'utilisation d'une ancienne molécule.

A un niveau national, l'appréciation du service médical rendu et de son amélioration devrait prendre en compte ces situations de besoin lié à la gravité des patients et de leurs infections.

Des **modifications de la législation** sont également nécessaires. Il paraît indispensable de prolonger la durée des brevets et de la protection des indications de l'AMM. Cette augmentation de protection pourrait être différente selon le volume de vente prévisionnel et être adaptable dans le temps (par exemple une molécule initialement de « niche » qui obtiendrait de nouvelles indications ou dont l'utilisation deviendrait importante en raison d'une nécessité écologique).

Une autre possibilité est de donner aux antibiotiques **un statut à part** qui pourrait s'inspirer de celui des médicaments orphelins (exclusivité commerciale pour un nombre d'années donné, modalités d'évaluation et rémunération particulières)

D'autres incitations peuvent être proposées dans deux autres domaines, le **développement de subventions** et la modification des **taxes et des impôts**

La mise en place de subventions, ciblées sur les traitements antibiotiques, pourrait favoriser le développement de la recherche académique et de la bio-technologie. Ces subventions doivent être pérennes dans le temps. Elles peuvent également favoriser le développement de partenariats publics/privés (les PHRC publics/privés sont souvent refusés de principe, sur l'idée que l'industriel n'a qu'à payer).

Dans le cadre des mesures d'accompagnement proposées pendant le développement d'une molécule, des avances sur résultats en fin de phases 1 et 2 pourraient favoriser la poursuite d'un développement initié dans un cadre académique et/ou de bio-technologie.

Les possibilités de subventions gouvernementales doivent être étudiées de façon plus large.

Il pourrait être utile de créer des bibliothèques, d'accès libre, regroupant les molécules à fort potentiel anti-infectieux, issues de la recherche académique, de la bio-technologie, voire de l'industrie.

Des réductions ou des crédits d'impôts et de taxes, pour les laboratoires investissant dans la recherche en antibiothérapie, devraient être envisageables. Pour ne pas favoriser la « tentation marketing », elles doivent plutôt précéder l'AMM que la suivre. Ils pourraient dépendre des revenus potentiels, être progressifs si les résultats permettent un passage de la phase I à la phase II, puis à la phase III ; varier selon le contexte écologique et le spectre d'activité de la molécule ; enfin être réévaluées si la nouvelle molécule s'accompagne de l'émergence rapide de résistances.

Conclusions

La prise de conscience européenne actuelle est propice à l'élaboration de propositions, ce d'autant que sur un plan politique une proposition législative avec des recommandations du Conseil de l'Union Européenne en antibiothérapie, et sur un plan scientifique une révision de la recommandation européenne sur le développement des antibiotiques au niveau de l'EMA, sont en cours de discussion.

Références

1. Bad bugs, no drugs: as antibiotic R&D stagnates, a public health crisis brews. Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, **2004**.
2. Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. Norrby SR, Nord CE, Finch R. *Lancet Infect. Dis.* **2005**; 5:115–9.
3. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. *Clin. Infect. Dis.* **2007**; 44:159–77.
4. European Academics Scientific Advisory Council (EASAC). Tackling Antibiotic Resistance in Europe: European Academics Scientific Advisory Council, 2007.
5. Power E. Impact of antibiotic restrictions: the pharmaceutical perspective. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006;12(Suppl 5):25-34.
6. 6 - Cohen R. Approaches to reduce antibiotic resistance in the community. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006 ;25:977-80
7. - Ayanruoh S, Waseem M, Quee F, Humphrey A, Reynolds T. Impact of Rapid Streptococcal Test on Antibiotic Use in a Pediatric Emergency Department. *Pediatr. Emerg. Care.* 2009 Oct 27. [Epub ahead of print]
8. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics.* 2003;112:363-7
9. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=444

10. Trémolières F. Génériques et antibiotiques : questions pour une classe thérapeutiques pas comme les autres
Med. Mal. Infect. 2002 32 (S2) : 97-102;

Ont participé à la réflexion, à titre personnel et sans que leur présence engage leur institution, les personnes suivantes :

ALFANDARI Serge (Hygiène/Infectiologie, CH Tourcoing)

ARVIS Pierre (Bayer)

BALTER Ivana (Infectiologie St Mande)

BELEGAUD ALLUE Delphine (AFSSAPS)

BERTHELOT Philippe (Hygiène CHU Saint Etienne)

BLONDEL Céline (Bayer Santé)

BODY Clémentine (LEEM)

BONNET Eric (Infectiologue CHU Toulouse)

BOUVET Anne (Microbiologie Hotel Dieu Paris)

BRET Philippe (Pfizer)

BRUNEEL Fabrice (réanimation, CH Versailles)

BRYSKIER André (microbiologie)

CAMBAU Emmanuelle (Microbiologie, CHU Saint Louis)

CARLET Jean (HAS)

CARPENTIER Anne (LEEM)

CAVALLO Jean Didier (Microbiologie, CH Bégin)

CHARLIER-BRET Natacha (Biologiste, AFSSAPS)

CHAVANET Pascal (Infectiologie CHU Dijon)

COIGNARD Bruno (INVS)

COURCOL René (Microbiologie, CHU Lille)

CUZIN Emmanuel (Journaliste « Pharmaceutiques »)

D'AVOUT Claire (Bayer Schering Pharma)

DECAZES Jean Marie (member du GTA)

DOCOCOMPTTE Thanh (Infectiologie CHU Nancy)

EDEN Aurélie (Infectiologie CH Perpignan)

EL HAJJ Lise (Infectiologie UMIT 28- Eaubonne)

FALISSARD Bruno (Méthodologiste) INSERM

GALPERINE Tatiana (Infectiologie, CHU Tenon)
GARAFFO Rodolphe (Pharmacologie, CHU Nice)
GARO Bernard (Infectiologie, CHU Brest)
GUERY Benoit (Infectiologie CHU Lille)
JANUS Catherine (Sanofi Aventis)
JOUAN FLAHAULT Chrystel (LEEM)
LASSALE Catherine (LEEM)
LE BONHEUR Niveditha-Devi (AFSSAPS)
LEPAPE Alain (Réanimation, CHU Lyon Sud)
LEVENÉ Françoise (Sanofi Aventis)
LORROT Mathie (Pédiatrie, Hôp. Robert Debré)
MAGNIN Catherine (Sanofi Aventis)
MIARA Alain (Janssen Cilag)
MIMOZ Olivier (Réanimation CHU Poitiers)
MONIOT-VILLE Nathalie (Sanofi Aventis)
MONTRAVERS Philippe (Réanimation CHU Bichat)
MORGENSZTEJN Nathalie (AFSSAPS)
NOET Gérard (Biologiste libéral)
OZIOL Eric (CH Béziers)
PECAULT Rémi (CNAMTS)
PELLANNE Isabelle (AFSSAPS)
PORTE Lydie (SMIT Hôp. Purpan)
RABAUD Christian (Infectiologie, CHU Nancy)
ROBLOT France (Infectiologie CHU Poitiers)
ROGER Pierre Marie (Infectiologie CHU Nice)
SIBILLE Sophie (Sanofi Aventis)
SOUSSY Claude-James (Microbiologie CHU Créteil)
VARON Emmanuelle (Microbiologie, HEGP)
VITTECOQ Daniel (AFSSAPS)
ZELLER Valérie (GH Diaconnesse)