

INTRODUCTION

Faut-il développer de nouveaux antibiotiques ?

Poser cette question laisse entendre qu'on pourrait ne plus en développer :

- Parce que on a tout ce qu'il faut
- qu'il n'y en plus besoin

Sauf à optimiser encore le ½ siècle d'âge d'or des antibiotiques.

- Parce que c'est devenu trop difficile
- Parce que ça n'est plus rentable

développer de nouveaux antibiotiques – ça veut dire quoi ?

Chercher

- de nouvelles molécules
- De nouvelles familles
- De nouveaux modes d'action
- De nouvelles indications
- De nouvelles stratégies
- De nouveaux modes de validation, d'évaluation

Avec deux grandes lignes directrices

- Rester actif sur des pathogènes de plus en plus résistants
- Induire le moins possible de nouvelles résistances.

En réalité il y a deux étapes **complémentaires**

- Faut-il développer ?
- Comment développer ?

Quels besoins de nouvelles molécules aujourd'hui et d'ici 10 à 20 ans

- En milieu communautaire (y compris les pays en voie de développement)

Louis Bernard

- En milieu hospitalier, particulièrement en réanimation.

Jean Pierre Sollet

- Résistances acquises aux antibiotiques : un passé, un avenir ?

Jean-Didier Cavallo

Du miracle au désarroi

Eclairages de l'histoire sur la question

F. Trémolières

Question incongrue il y a à peine plus de dix ans :

On développait de nouveaux antibiotiques

Les médecins peu préoccupés des résistances comptaient sur la source inépuisable des « nouveautés ».

L'industrie pharmaceutique gérait le « pactole »

Les systèmes de santé étaient trop contents d'un présent au beau fixe.

Les maladies infectieuses (en tout cas bactériennes) étaient vaincues

L'âge d'or a duré ½ siècle

- Mais la chute est rapide, et en mars 2005 la revue « **La recherche** » peut titrer :



Pages 54-57

Que c'est-il Passé ?

Les résistances bactériennes

- Débutent dès l'utilisation de la pénicilline G – 1948
- Deviennent un vrai problème hospitalier à partir de 1970
- Quittent l'hôpital à la fin des années 80

Mais seuls les spécialistes agitent une menace peu prise au sérieux ailleurs

Durant la décennie 90

On met en place « timidement » et
« lentement »

- Des procédures pour lutter contre la transmission des bactéries résistantes
- Des démarches pour limiter la consommation des antibiotiques, et leur mal-prescription.

D'ailleurs des mesures d'encadrement des prescriptions sont prises à l'encontre d'antibiotiques plein d'avenir et qu'on souhaite préserver

- Les nouvelle quinolones en sont l'un des meilleurs exemples
- C'est aussi vrai, en France pour les carbapénems
- Et à l'hôpital tout ce qui va devenir en distribution « contrôlée ».

Mais on ne sait pas encore que le filon antibiotique est
en train de s'épuiser
Il faudra plus de DIX ans pour s'en apercevoir

- Des molécules promises aux triomphes d'antan ne seront que des ½ succès, voire de franches désillusions
Céfépime, cefpirome, méropénème,
ticarcilline + acide clavulanique, aztréonam, isépamicine
- Disparition de produits redondants : 12 DCI de C3G
début 90 – 5 aujourd'hui
Céfotaxime ceftriaxone, ceftazidime et cefépime - cefpirome
- Perte d'intérêt :
C1G, orales – parentérales (antibioprophylaxie)
C3G orales,
macrolides

L'IP se rend compte que le retour sur investissement devient une gageure

- Chemin de croix des quinolones
(hors des USA)
- Situation commerciale difficile de értapénème, linezolide, télithromycine, dalfopristine-quinupristine.

Explications

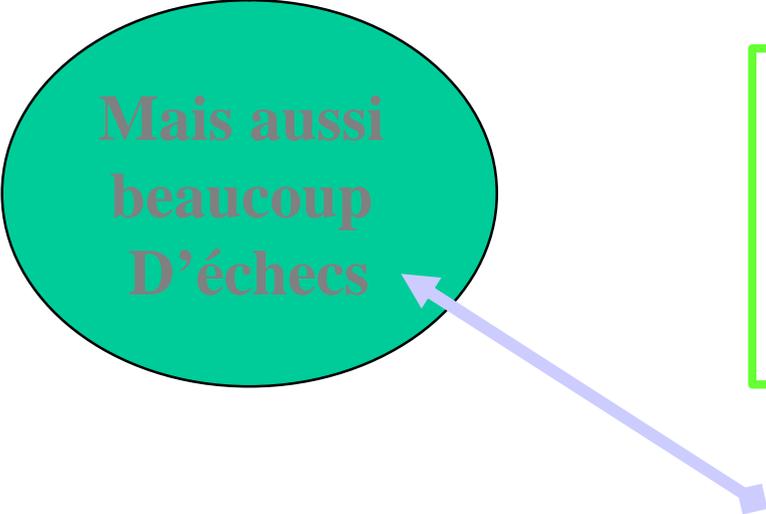
De 1941 à 1990

→ 1/2 siècle « âge d'or »

- Plus de 120 molécules
- 17 familles
- Des centaines de spécialités

L'histoire des commercialisations de 1980 à 2001 est édifiante :

**Mais aussi
beaucoup
D'échecs**



De 1980 à 1993

Il y a eu 28 spécialités nouvelles
a 14 en réserve hospitalière
a 14 pour ville + hôpital

De 1994 à décembre 2001

Il y a eu 5 spécialités nouvelles :

**4 en réserve hospitalière : (Isépamicine, Synercid[®],
2 f. lipidique d'Ampho B)**

1 pour ville et hôpital : lévofloxacine (Tavanic[®])

Certes depuis 2001 il y a eu d'autres nouveautés → 2005

Fluoroquinolones	Moxifloxacine	Izilox®
Ketolides	Telithromycine	Ketek®
Oxazolidinones	Linezolide	Zyvoxid®
Carbapénem	Ertapénem	Invanz®
Azols	Voriconazole	Vfend®
Echinocandines	Casposfongine	Cancidas®

Promesses :

Autres Quinolones
Autres kétolides
Autres oxazolidinones
Autres

Les promesses de la génomiques
restent floues
Et en tout cas sans aucune date

Les peptides antibactériens
De même

10 juin 2005

Faut-il développer de nouveaux antibiotiques ?

14

On commence à peine à réaliser les ambiguïtés du médicament au moindre coût

- Le générique casse la dynamique des nouveaux produits
- Mais la folie du moindre coût met en danger le générique lui-même

Peut-être peut-on se passer de Ceftizoxime, cefménoxime, apalcilline, latamoxef, sisomycine, nétromicine, midécamycyne ?

Mais qu'en serait-il de : Céfotaxime, thiophénicol, colymycine, streptomycine ?

Abandon de molécules en développement

- gémifloxacine (GSK),
- garénoxacine (BMS),
- un kétolide : ABT 773 (Abbott),
- un glycopeptide le LY 333328 (autrefois Eli-Lilly),
- une autre oxazolidinone : l'éperezolide (U 100592 - Pharmacia, devenu Pfizer),
- evernimicin (SCH 27899 - Shering-Plough) seul représentant de l'éphémère classe des everninomicines, et en pourrait encore ajouter des exemples.

Alors !!!

La disparition des antibiotiques semble programmée ?

Sur environ 500 essais déclarés

Site FDA mars 2005

Rubrique « infections »

23 essais seulement concernent des Antibiotiques

Dont DEUX molécules

non encore enregistrées

(Tigécycline & Télavancine)

Cette conjoncture n'est pas vraiment une surprise

- Il y eu les alarmes de Stuart Levy :
« Cette situation (➔ des résistances) fait naître l'hypothèse stupéfiante que le temps viendra où les antibiotiques ne seront plus qu'un fait d'intérêt historique »

The antibiotic paradox –

How miracle drugs are destroying the miracle.

Plenum Ed. 1992 page 183.



Antibiotics are no longer effective against new resistant bacteria. "The End of Antibiotics" (Newsweek March 28, 1994)

What is NPV and Why is it Killing My Research?

ICAAC 2003, Chicago, Illinois

“Net Present Value” is The value of future cash flow
after discounting to today's money $NPV = x(1+k)^n$

Steven J. Projan, Ph.D.
Asst. V.P, Protein Technologies
Wyeth Research

Mise en sommeil de la recherche

- Quel laboratoire - en dehors des effets d'annonce - a encore un vrai projet de développement
- De quoi d'ailleurs ?
- Avec deux risques
 - Incapacité à valoriser l'innovation
 - Recherche trop longue et incertaine

Aujourd'hui lorsqu'une firme lance un nouvel antibiotique ; il y a deux situations possible I

✚ Ou il a une « niche » particulière possible

:

- Infections à entérocoques vanco R, ou autre bactérie résistante à tout :

ex : dalfopristine-quinupristine ; linezolide

- Terrains très fragiles :

ex : formulations lipidiques de l'amphotéricine B

Mais ce sont souvent des produits quasi « orphelins » et leur coût est très élevé

Ou c'est une molécule intéressante
mais sans niche obligatoire

➔ Trois conséquences

- ✚ Risque des fluoroquinolones
- ✚ Difficulté de valoriser une innovation réelle, mais pas majeure – télithromycine
- ✚ Extension peu raisonnable des indications – linézolide

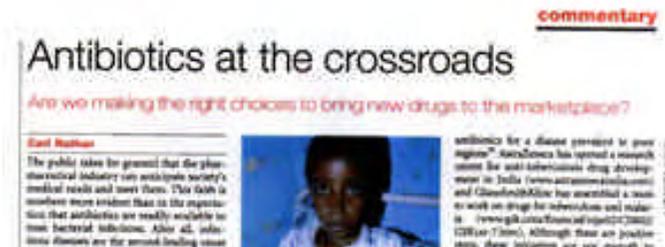
Deux articles
sont parus le 21 octobre 2004 (pages 892-893 & 899-902)
dans la revue « **Nature** ».



A shot in the arm

Les antibiotiques sont en panne,
et l'industrie a stoppé tout
nouveau développement.
Les maladies (infectieuses) vaincues
vont-elles revenir nous hanter ?

Martin Leeb propose un plan
pour prévenir cette crise



Antibiotics at the crossroads

Sommes nous en train de faire
les bons choix pour que
de nouveaux antibiotiques
soient mis sur le marché ?

Carl Nathan

Bad Bugs, No Drugs

As Antibiotic Discovery Stagnates . . .

A Public Health Crisis Brews

Rapport de l'IDSA July 2004 <http://www.idsociety.org>

Résumé des Conclusions :

On ne peut prédire quand une épidémie due à une bactérie résistante aux antibiotiques surviendra, mais nous savons qu'elle arrivera

Le temps de parler est passé, il est temps d'agir...

Le problème des mauvais microbes, sans médicaments devient de plus en plus grave...

Il faut des incitations pour encourager la recherche et réfléchir à la réduction des coûts de la découverte et du développement de nouveaux antibiotiques.

Ce document propose diverses solutions pour promouvoir une meilleure qualité des antibiotiques et de leur développement.

DRUGS



ica

July 2004

Alors faut – il développer de nouveaux antibiotiques ?

- Nous allons tenter d'apporter des éléments à ce débat
- Pour plus tard il faudra se demander comment ?

Des aménagements

- des méthodes de validation,
- Et d'évaluation
- sont indispensables.