

Développer de nouveaux antibiotiques
est nécessaire.
Réévaluer les anciens est indispensable

Symposium

- » L'antibiothérapie demain
- » L'antibiothérapie autrement

François Trémolières
Hôpital François Quesnay
Mantes la Jolie.

- Développer de nouveaux antibiotiques est nécessaire.
- **réévaluer les anciens est indispensable**

Deux affirmations répondant aux questions implicites

- Faut-il développer de nouveaux antibiotiques ?
- Que faire des anciens ?

Les maladies infectieuses sont plus vivantes que jamais

- En 1969 le *US surgeon general* (un certain William Stewart), un équivalent du DGS en France déclarait :
« **qu'il était temps de fermer le livre des maladies infectieuses** »
- La suite a montré la pertinence de cette proposition :
 - Du SIDA à la peste aviaire, en passant par le chikungunya, le SRAS,
 - les bactéries du bioterrorisme (charbon et peste en tête),
 - les streptocoques tueurs, les entérocoques multirésistants, les angoissants méningocoques, les épidémies prometteuses de shigelles, de salmonelles, les légionelles,
 - la résurgence de la syphilis, de la coqueluche, la persistance du bacille de Koch,
 - L'apparition d'helicobacter, de borréliose, de bartonellose
 - sans oublier les infections nosocomiales vécues comme un scandale
- nos concitoyens sont abreuvés de microbes, alors qu'après Pasteur et Flemming, en principe ils avaient été vaincus.

En 1975 on attendait de nouveaux antibiotiques

On en a eu :

- Entre 1965 et 1975 résistances :
 - SARM (et genta R)
 - B G – R à Pénic à large spectre, et autres abt de l'époque
- Deux solutions transitoires :
 - Réhabilitation de la vancomycine
 - Utilisation extrême de la colimycine, de l'acide nalidixique
- Nouveautés
 - Uréido & carboxypénicilines
 - Céphalosporines de 3^e Génération
 - Carbapénems + monobactams
 - Fluoroquinolones
 - Inhibiteurs de β -lactamases

De 1975 à 1994
On a vu naître
une trentaine de
Nouvelles molécules

Depuis 1994 les nouveautés sont devenues rares

Mis à part les antifongiques

- Revers du développement des **Quinolones**
- Découverte de l'antibiotique orphelin : **dalfopristine-quinupristine**
- **La télithromycine** est une innovation fondée ; mais sa place dans les stratégies actuelles n'est pas toujours évidente.
- **Le linézolide** est une nouveauté réelle ; on voudrait prendre le temps d'identifier les bonnes façons de l'utiliser et de le réserver !!!

Des nouveautés en cours, il y en a pourtant

- Lipopeptide : **daptomycine**
- Glycylcycline : **tigécycline**
- Glycolipopeptides : **télavancin & dalbavancin**
- Céphalosporine : **ceftobiprole**
- Carbapénème : **doripénem**
- Un inhibiteurs de la DHFR (déhydrofolate réductase) **Iclaprim** (cousin du triméthoprim)

Un signe d'activité d'une nouvelle molécule : le nombre d'essais cliniques en cours ?

- Vancomycine 22 essais en cours
- Télithromycine 12 essais en cours
- Moxifloxacin 10 essais en cours
- Linezolid 8 essais en cours
- Télavancin 5 essais en cours
- Daptomycine 5 essais en cours
- Tigécycline 4 essais en cours
- Ceftobiprole 3 essais en cours

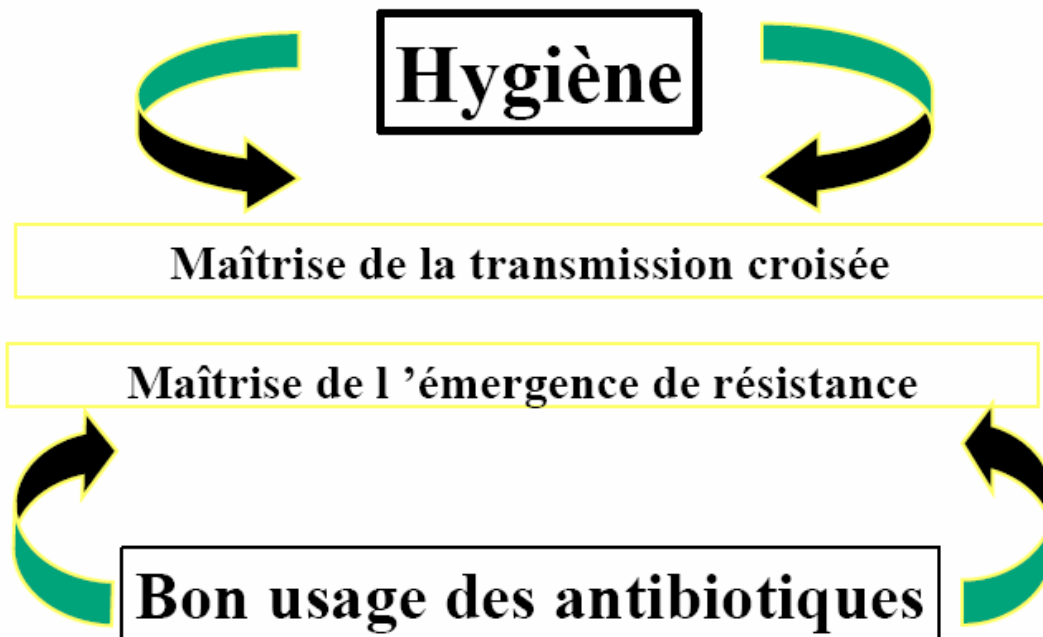
- Iclaprim 3 essais en cours
- Colimycine 3 essais en cours
- Doripénem 2 essais en cours
- Dalbavancine 1 essai en cours
- Ertapénem 1 essai en cours
- Synercid 1 essai en cours
- Teicoplanine 1 essai en cours

Relevé sur le site de la FDA en avril 2006

Ça n'est guère enthousiasmant

D'aucun disent que l'avenir passe
par autres chose que les seuls
antibiotiques.

Conclusions ...Prévention



JP Sollet JNl Nice 2005

- **Abord non antibiotique des infections**

- **Immunothérapie**

- » Vaccins

- » Sérum

- **Contrôle des produits bactériens Cytokines, médiateurs, toxines**

- **Inhibiteurs**

- **Chélateurs**

- **Neutralisants**

- **Facteurs anti-virulence**

- **Abord microbiologique**

- **Phages**

- **Probiotiques**

- **Amélioration du diagnostic**

- **laboratoire sur puce**

- **Amélioration des biomatériaux**

- **Facteurs physiques** (pression, température, laser...)

- Le traitement des maladies infectieuses à l'ère post-antibiotique.

- *Les antibiotiques ont-ils atteint leur limite?*

- *Atelier de l'Institut des maladies infectieuses et immunitaires. Vancouver, mars 2005*

Malgré ces réflexions,

- L'évolution des résistances,
 - l'usure des anciens antibiotiques
 - Le scandale que constituerait un retour en arrière
-
- Confirment qu'il en faut des nouveaux

Il n'est d'ailleurs que de voir la presse

?????/7-O-Malonyl Macrolactin A(MMA)

????????????????????????????????????

????????????????????????????????????

????????????????????????????????????

????????????????????????????????????

????????????????????????????????????

??? (**Bacillus subtilis**) ????????????????

????????????????

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, May 2006, p. 1701-1709, Vol. 50, No. 5

7-O-Malonyl Macrolactin A, a New Macrolactin Antibiotic from *Bacillus subtilis* Active against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-Resistant Enterococci, and a Small-Colony Variant of *Burkholderia cepacia*

We report here the discovery, isolation, and chemical and preliminary biological characterization of a new antibiotic compound, 7-O-malonyl macrolactin A (MMA), produced by a *Bacillus subtilis* soil isolate

LA VIE

Tygacil : le marché américain accueille un nouvel antibiotique

Source : [France-science](#), le 06/07/2005 à 14h00

La [Food and Drug Administration](#) (FDA) vient d'attribuer à la société Wyeth Pharmaceuticals une autorisation de mise sur le marché pour un [antibiotique](#) d'une nouvelle catégorie, la première depuis plusieurs années.

Ce médicament à large spectre, baptisé Tygacil (classe des glycylicyclines) et administrable par voie intraveineuse, est indiqué pour le traitement d'infections intra-abdominales compliquées et d'infections [pathologiques](#) de la peau chez l'adulte.

La [molécule](#) du Tygacil (la tigecycline) a été synthétisée en 1992 et les [essais cliniques](#) ont débuté en 1997. L'arrivée d'un nouvel antibiotique est un événement rare, d'où son importance.

Depuis quelques années, la FDA a de moins en moins l'occasion d'homologuer de nouveaux antibactériens, très chers à développer ; la mise au point de ces agents et leur approbation a ainsi décliné de 56 % au cours des 20 dernières années. Et pourtant, la multiplication des

Et très récemment dans Nature

In this issue (18 May 2006)

Antibiotic faces uncertain future

It can kill superbugs — but may never get used.

Helen Pearson

Microbiology: Antibiotic stops 'ping-pong' match p293

As bacteria become resistant to existing drugs, there is a need for antibiotics **with new modes of action**. Such a compound has been found, and it works by binding to an intermediate in the catalytic cycle of its target.

Eric D. Brown

Platensimycin is a selective FabF inhibitor with potent antibiotic properties

Jun Wang et al (37 signataires)

Here we report the discovery of platensimycin, a previously unknown class of antibiotics produced by *Streptomyces platensis*.

le mode d'action, parlons en

Pour l'ensemble des molécules inventées depuis cinquante ans, il n'y a que quatre mécanismes d'action sur les bactéries :

- inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne,
 - inhibition de synthèse protéique,
 - inhibition de la synthèse des acides nucléiques,
 - activité comme anti-foliques ;
- Inventer de nouvelles cibles d'action pour les anti-infectieux (meilleure approche de biologie de la cellule, des bases moléculaires de la résistance bactérienne, de la génomique bactérienne, des mécanismes de l'infection).

S Donadio, and AI – J Biotechnology : 99; 2002; 185-95.

Quelques exemples de nouvelles cibles d'action

- Inhibition de la synthèse des acides gras bactériens

DJ Payne – Drug News Perspect; 17; 3; avril 2004; 187-94.

- Apports de la génomique

MB Shmid – Nature Reviews; 2; sept 2004; 739-46

RE Isaacson – Current Pharmaceutical Design; 8;13; 2002; 1091-8.

- Retour à la notion de « phage »

S Projan – Nature Biotechnology; 22; 2; feb 2004; 167-8

- Peptides animaux au végétaux

G Diamond – Biologist ; 48;5;2001; 209-12

- Inhibiteurs d'efflux - Biofilms

JF Desnottes – Ann Pharm Fr 57; 1999; 177-82.

Mais les obstacles sont nombreux

1. approches traditionnelles peu performantes
2. approches génomiques (tri à haut débit) n'ont pas répondu aux attentes.
3. Les bibliothèques de composés chimiques sont des sources limitées de diversité chimique
4. La société (public, médecins, politiques;;;;) n'est pas convaincue que de nouveaux antibiotiques sont nécessaires alors que de nombreux produits existants sont encore très efficaces
5. La mise au point de nouveaux antibiotiques demande beaucoup de temps et d'argent,
6. L'approbation des agences d'enregistrement est ardue et risquée,
7. Les critères d'évaluation et de valorisation sont inadaptés, et devraient être révisés.
8. le retour sur investissement est très mauvais comparé au rendement des médicaments des maladies du cœur, des maladies mentales, de l'hypercholestérolémie, du THS ou pour améliorer la « qualité de vie » (p. ex. Viagra®) ...etc...
9. Les spécialistes souhaitent protéger les nouveaux antibiotiques en limitant leurs indications (ce qui réduit encore le retour sur l'investissement)
10. les brevets sont de courte durée, et souvent les résistances au nouveau produit apparaissent avant même sa mise sur le marché

Un exemple de problème : le spectre

Que faut-il ??

- Antibiotique à large spectre

Ce fut une raison majeure des succès de l'histoire

- C'est bien pour l'industrie
- C'est bien pour le prescripteur

- Antibiotique à spectre étroit

Avec des indications très ciblées, voire rares, contrôlées,

Ce qui suppose une amélioration du diagnostic

Un marché étroit, voire minuscule, avec un problème de retour sur investissement.

Un exemple de problème : Concilier l'inconciliable

- Le traitement de l'urgence infectieuse est probabiliste
- L'antibiotique choisi a un spectre large
- Mais doit prendre en compte la possibilité de BMR
- Prescrire un traitement

large – ciblé !!!!

Challenge du développement

1. Arrêter les essais dans des indications où il est très difficile de démontrer quelque chose
 - Infection compliquée de la peau et des parties molles
 - Infections compliquées intra-abdominales
2. Définir en partenariat
 - Quelles sites doivent être étudiés
 - Comment inclure des bactéries résistantes et combien
 - Comment inclure des malades sévères, et combien
 - Utiliser des qualificatifs signifiant et définis (compliqué!)

Réévaluer les anciens antibiotiques.

- De vieux antibiotiques sont en train de devenir orphelins
 - Besoin quantitativement (très) réduit
 - Absence de toute rentabilité
 - Fabrication sous-traitée, mal contrôlée.
- Les prix des vieux antibiotiques sont tirés vers le bas
 - Générification
 - Utilisation débridée de certaines molécules au prix scandaleusement faible
 - Neuf €uros de coût antibiotique pour le traitement d'une pneumonie bactérienne, est-ce bien raisonnable !!!!
 - Heureusement que beaucoup de vieux antibiotiques sont prescrits alors qu'il n'en est nul besoin = ça assure la rentabilité
- **Un certain nombre d'orphelins vont finir par mourir**

Problème des vieux antibiotiques

- Au début des années 90 il y avait en France environ 120 DCI
- Début 2005 il n'y en avait plus que 92 disponibles
- Durant l'année 2005, on a vu 18 demandes de retrait d'agrément, voire d'AMM, pour des produits devenus sans intérêts pour le vendeur.
- Les autorités n'ont aucun moyen de s'opposer à ces arrêts de commercialisation.
- Quels sont les antibiotiques dont on n'a plus besoin
- **Quels sont ceux qu'il faudrait absolument garder**

Nul n'en sait rien

“Antibiotics should therefore be more and more regarded as precious drugs requiring careful regulation” [Roger Buxton -Mill Hill Essays 2001]

Un travail est à faire pour savoir lesquels il faudra protéger

- On dispose de la Liste modèle des médicaments essentiels (OMS mars 2005)
- Il est grand temps d'établir cette liste d'antibiotiques pour des pays comme la France
- Il est grand temps d'identifier les moyens de conserver les antibiotiques qui seront classés comme indispensables
 - » Moyens réglementaires
 - » Système de gestion à revoir

Critères à inventer pour dire qu'un antibiotique est indispensable

- Histoire
- Revue de la littérature
- Identification des infections qui pourraient les justifier
- Prédiction d'évolution des résistances
- Divination du lendemain de nouvelles infections
- Reprise de travaux microbiologiques, cinétiques
- Lancement d'essais cliniques
- Réexamen des rapports bénéfice-risque

Qui est indispensable ?

Liste absolument non orientée et non exhaustive

- Pénicilline G
- Pénicilline M
- Streptomycine
- Colimycine
- Chloramphénicol
- Céfazoline
- Céfotaxime
- Céfoxitine

- cefménoxime
- ceftizoxime
- cefsulodine
- Ac nalidixique
- lévofloxacine
- linézolide
- fosfomycine
- spiramycine

Et sur quels critères ?

Pour qu'il y ait un demain des antibiotiques

- liste des indispensables pour traiter la totalité des maladies infectieuses bactériennes.
- Se donner les moyens de pérenniser la production des produits de cette liste, même si l'usage de certains est très limité.
- Inventer des solutions pour une recherche qui avance, sans dépendre obligatoirement de retour sur investissements très rapides.
- Plusieurs paris sont nécessaires pour que des perspectives voient le jour :
 - prospective crédible de l'évolution possible des résistances.
 - Inventer des solutions pour valider des performances et des besoins à venir
 - Réduire les opportunités de prescrire des antibiotiques (dont les vaccins)
 - Prendre conscience que les antibiotiques de demain devront avoir une gestion différente.