

Lettre des orateurs de sessions de communications orales thématiques

CT17. Session de communications orales thématiques

Thème : Faut-il développer de nouveaux antibiotiques ?

Faut-il développer de nouveaux antibiotiques ?

Are new antibiotics to be developed?

F. Trémolières^a, L. Bernard^b, J.-D. Cavallo^c, J.-P. Sollet^d

^aService de Médecine Interne et des Maladies infectieuses, Hôpital de Mantes la Jolie 78, France

^bService de Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Raymond Poincaré, Garches 92, France

^cService de biologie Médicale, Hôpital d'instruction des armées Bégin, Saint Mandé 94, France

^dService de réanimation polyvalente, Hôpital Victor Dupouy, Argenteuil 95, France

Mots clés : Antibiotiques ; Recherche clinique ; Résistance bactérienne

1. Du miracle au désarroi - Éclairage de l'histoire sur la question posée

1.1 François Trémolières

Il y a seulement dix ans, cette question aurait semblé incongrue. À vrai dire elle ne se posait même pas ; on développait de nouveaux antibiotiques :

- les médecins persuadés que malgré l'accroissement des résistances bactériennes, de nouveaux antibiotiques, toujours plus performants, auraient inéluctablement une longueur d'avance sur le génie microbien,
- l'industrie pharmaceutique pour qui le pactole paraissait sans limite,
- les systèmes de santé, peu enclin à évoquer des lendemains incertains.

L'âge d'or a duré ½ siècle, mais la chute est rapide, et en mars 2005 la revue *La Recherche* peut titrer sur « *le grand désert des antibiotiques* » [1].

1.2 Que s'est-il passé ?

Dès le début de la décennie 90 (la fin de l'âge d'or), il y a eu des signes d'alarmes :

Les résistances bactériennes ont débuté dès les premières années d'utilisation de la pénicilline G (*Staphylococcus aureus* producteur de pénicillinases). À partir de 1970 elles vont poser de vraies difficultés pour le traitement des infections hospitalières (entérobactéries et autres bacilles à Gram négatif d'abord, et plus tard les germes à Gram positif). Puis les résistances bactériennes ont quitté l'hôpital à la fin des années 80, mais seuls les spécialistes agitent depuis, sans grand succès d'ailleurs, les menaces à venir des résistances des pathogènes communitaires.

Parallèlement le filon antibiotique va s'épuiser, mais il faudra presque dix ans pour qu'on commence à s'en apercevoir. En effet force est de constater que des molécules promises aux triomphes d'antan, ne seront que des ½ succès, voire de véritables désillusions ; on citera en vrac : céfépime, ceftiprome, méropénème, association ticarcilline+acide clavulanique, aztréonam, isépanamicine ; d'autres antibiotiques mettront beaucoup plus longtemps qu'avant pour s'imposer - l'association pipéracilline+tazobactam par exemple ; et tout cela avec une répartition et un calendrier très variable suivant les pays, en raison de ce que nous pourrions appeler les coutumes locales (plus que de véritables justifications scientifiques des choix nationaux). Un réel

déclin s'est amorcé pour des produits redondants (il y avait 12 DCI disponibles pour les C3G injectables au début des années 90, il n'y en a plus que cinq aujourd'hui). Ce crépuscule est loin d'être terminé pour des molécules dont les indications se réduisent, en particulier lorsque les recommandations cherchent à promouvoir un arrêt de la prescription antibiotique dans des infections qui n'en justifient pas (rhinopharyngites, bronchites aiguës, angines non à SGA). Les C1G (orales et injectables), les C3G orales, les macrolides sont les principaux exemples des familles touchées.

La décennie 90 fut aussi le chemin de croix des quinolones. Une vingtaine de molécules ont fait l'objet de développements plus ou moins avancés, avec un grand objectif qui était l'extension du spectre des fluoroquinolones dites de 2^{ème} génération (ciprofloxacine, ofloxacine), aux cocci à Gram positif, et en particulier *Streptococcus pneumoniae*. En corollaire il y avait le mirage de l'antibiotique actif sur la quasi-totalité des pathogènes en cause dans les infections respiratoires communautaires. Cinq produits furent retirés du marché après quatre à 18 mois de commercialisation (témafloxacine, sparfloxacine, grépafloracine, trovafloxacine, et dans un contexte différent la péfloxacine), et avec un recul de 12 ans, il n'y a plus en Europe que deux molécules disponibles dans tous les pays : lévofloxacine et moxifloxacine (il y en a cinq aux États-Unis, dont la politique d'AMM est fort différente de la notre).

En dehors de ces deux quinolones, les nouvelles mises sur le marché de ces cinq dernières années sont très réduites : értapénème, linezolide, télithromycine, quant au Synercid® (synergistine injectable associant dalfopristine+quinupristine) c'est une spécialité quasi-orpheline.

Début mars 2005 il n'y a que trois nouveaux antibiotiques qu'on pourrait voir apparaître pour les cinq prochaines années :

- la daptomycine en cours d'enregistrement européen, commercialisée aux USA en novembre 2003; on ne peut la qualifier de nouveauté fulgurante (son développement avait commencé au début des années 80) ;
- la tygécycline, seule glycylicycline qui ai résisté au temps (cette famille a fait l'objet de recherche depuis une vingtaine d'années) ;
- la télavancin (à classer au sein des glycopeptides) et dont les essais cliniques ne font que débiter.

Ces trois molécules ont pour cibles essentielles les bactéries à Gram positif multi-résistantes.

Pour mémoire, on mentionnera que de 1980 à 1993 (quatorze années) plus de trente molécules différentes furent mises sur le marché français.

Le relevé des essais cliniques déclarés à la FDA au début du mois de mars 2005, montre que sur un peu plus de 500 essais cliniques en cours à la rubrique « infections », il n'y en a que 23 qui concernent des antibiotiques, dont deux produits seulement n'ont encore aucune AMM : on les a cités plus haut (tygécycline et télavancine). (<http://www.clinicaltrials.gov/>).

Nous avons personnellement connaissance de quelques essais de phase I, en cours pour deux molécules; ont-elles un avenir ? il est impossible de répondre à ce jour.

Cette conjoncture n'est pas vraiment une surprise. En 1992 Stuart B Levy, publie « the antibiotic paradox », livre au sous titre provocant : *how miracle drugs are destroying the miracle*. On y lit page 183 : « Cette situation (l'augmentation des résistances) fait naître l'hypothèse stupéfiante que le temps viendra où les antibiotiques ne seront plus qu'un fait d'intérêt historique » [2].

Dès 1996 de grandes firmes commencent à se désengager de ce créneau ; mais c'est à partir de 2002, que souvent à l'occasion de restructuration, de concentration, d'absorption, de fusion, on assiste à l'abandon de molécules en cours de 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 evernimocines, et en pourrait encore ajouter des exemples.

Plus grave encore est à la mise en sommeil quasi complète de la recherche. Et il n'est pas évident que l'héritier de laboratoires français qui se sont illustrés pour l'invention d'antibiotiques ait encore une activité significative dans ce domaine (Sanofi-Aventis).

En France, on s'inquiète de façon encore discrète de cette situation dont nul ne peut encore dire en toute objectivité, les menaces qu'elle fait peser sur l'avenir. L'excès et la banalisation de la prescription des antibiotiques, la promotion de génériques pour le seul motif que c'est moins cher, faisant fi de toute notion de bon usage sont source de risques malheureusement déjà anciens.

On a tenté de dire que les antibiotiques n'étaient pas des médicaments comme les autres. Comme le dit Martin Leeb dans son article [3], pour le marketing d'une firme, les antibiotiques ont le grave inconvénient de « guérir la maladie », et sauf cas particuliers, il s'agit de traitements courts. Le souci de leur usage conduit à préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel. En clair un des moyens de contribuer à la prévention des résistances est de n'en prescrire qu'aux patients qui en ont besoin, le moins longtemps possible. La question du coût unitaire d'un traitement antibiotique est une question secondaire si on s'applique à ne traiter que les patients dont l'infection le justifie. Ceci suppose de renforcer les procédures diagnostiques permettant de passer du traitement incertain (dans le doute, ça ne peut pas faire de mal, et le prescripteur ne s'abstient pas), à la prescription argumentée (la recommandation diagnostic des angines à SGA par les TDR constitue de ce point de vue un exemple à valoriser).

À ce jour, il y a trois questions :

1. Faut-il développer de nouveaux antibiotiques ?
2. Si oui comment ? en particulier il faut très probablement réviser les procédures de validation devenues en partie inappropriées.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9282249>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9282249>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)