

Nouveaux antibiotiques? Perspectives

Pr BENOÎT GUERY^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 837-8 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.779.837

Les antibiotiques font partie de notre pharmacopée depuis la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming. Lors de son discours d'acceptation du prix Nobel en 1945, ce dernier soulignait qu'il n'est pas difficile de rendre les microbes résistants à la pénicilline en laboratoire en les exposant à des concentrations insuffisantes pour les tuer. Le principal danger serait que l'homme ignorant puisse facilement sous-doser et, en exposant ses microbes à des quantités non létales du médicament, les rendre résistants.¹

MULTIRÉSISTANCE

Plus de 70 ans après ce discours, nous faisons maintenant face à cette situation où la multirésistance menace de nous ramener à l'ère préantibiotique. Il est actuellement estimé que 700 000 personnes décèdent chaque année dans le monde en lien direct avec la multirésistance, ce chiffre pourrait augmenter à 10 millions en 2050 si des solutions durables ne sont pas proposées.²⁻⁴ Par ailleurs, le contraste est criant par rapport aux autres spécialités: alors que 4000 molécules sont actuellement en développement en immuno-oncologie, seulement 30 à 40 nouveaux antibactériens sont en phase clinique. Parmi ces molécules, seules 25% appartiennent à une nouvelle classe ou agissent par un nouveau mécanisme. De plus, si l'on analyse les molécules approuvées ces 40 dernières années, la grande majorité sont dérivées de structures chimiques déjà connues.

UTILISATION RAISONNÉE ET DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES SUBSTANCES

La réponse que l'on peut apporter à cette problématique repose sur une approche globale comprenant la protection des molécules existantes à travers des stratégies de prévention et l'optimisation de leur utilisation par des actions raisonnées de «stewardship». Cela doit être associé à un accès des populations aux molécules les plus efficaces et, surtout, à la poursuite d'une recherche innovante permettant d'alimenter le pipeline de nouvelles molécules. En 2020, la revue des produits antibactériens en phase I et au-delà, incluant les approches traditionnelles et non traditionnelles, a permis de recenser 43 produits. Sur les 27 agents non traditionnels, on retrouve 9 anticorps, 8 modulateurs du microbiome et 4 bactériophages. Au sein des 26 agents traditionnels, 11 sont représentés par des associations bêtalactamines et inhibiteurs de bêtalactamases.

L'obtention de nouvelles molécules se heurte à beaucoup de barrières, essentiellement lors des phases précoces, qui

incluent les étapes académiques et les entreprises de petite taille en amont des potentiels groupes pharmaceutiques majeurs.⁵ Quelques chiffres clés permettent de mesurer l'importance de se focaliser sur ces premières étapes. Pour plusieurs milliers de candidats identifiés au décours d'un screening, seules 5 à 10 molécules vont atteindre la phase préclinique, 1 ou 2 vont entrer dans des essais de phases I à III, et une seule sera commercialisée. En termes d'espace-temps, le screening initial dure de 1 à 7 ans, la phase préclinique de 1 à 2 ans, les phases cliniques de 5 à 7 ans et le processus de mise sur le marché nécessite encore 1 à 2 ans.

Les étapes en amont des phases cliniques, qui sont réalisées soit en milieu académique, soit par des entreprises de petite taille, souffrent d'une absence de moyens et de financements alors que cela représente le cœur de la solution. Cet effet de goulot se fait ressentir de la même façon sur la phase tardive de commercialisation où le filtre n'est plus financier mais le positionnement du nouvel arrivant. En effet, l'obtention d'un nouveau composé dans une indication sensible comme la multirésistance va induire un positionnement spécifique, généralement dans une niche qui, s'il est bien en accord avec les règles du bon usage antibiotique, n'est absolument pas en phase avec le retour sur investissement attendu par les firmes qui l'ont développée. Ce dernier élément permet d'entrevoir l'importance de l'implication d'une filière spéciale pour les nouveaux antibiotiques en termes de financement à un niveau national, voire international, du dialogue qui doit s'instaurer entre les firmes pharmaceutiques et les gouvernements, avec une interface composée d'acteurs du monde médical.

Actuellement, sur les données dont nous disposons, 19 antibiotiques en développement ont potentiellement un intérêt pour traiter les infections à Gram négatif du groupe ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.), parmi eux, 15 ont une activité sur les carbapénémases et les bêtalactamases à spectre élargi. Dix molécules ont une activité sur *Neisseria gonorrhoeae* ou *Clostridioides difficile*. Seulement 4 substances dans le pipeline sont d'authentiques nouveautés au niveau de la molécule ou du mécanisme d'action. Pour finir, sur les 38 compagnies impliquées dans le développement clinique de ces nouvelles molécules, 2 seulement font partie du top 50 des grandes firmes pharmaceutiques.

CONCLUSION

La résistance et la multirésistance sont un problème actuel majeur qui fait maintenant partie de notre quotidien. La réponse à apporter est extrêmement complexe et se décline à de nombreux niveaux: pour le praticien, le bon usage, la restriction de prescription, le positionnement correct des nouveaux antibiotiques sont des challenges journaliers. Au

^aService des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne benoit.guery@chuv.ch

niveau des institutions et des structures académiques, la mise à disposition de moyens dans une recherche appliquée est toujours compliquée et nécessite une mise de fonds majeure, cette partie peut être estimée à 5-10 millions d'euros par molécule, en ne comptant pas celles non développées ni le coût inhérent. Et pour terminer, la rentabilité pour les firmes majeures est extrêmement discutable quand on oppose le coût des phases cliniques (100-500 millions d'euros par molécule), le coût de la mise sur le marché (plus de 50 millions d'euros) versus le positionnement de la molécule pour un nombre très limité d'indications. Cette réponse mosaïque souligne toute la difficulté d'une perspective des antibiotiques qui dépasse le choix de l'individu, du médecin, du pays, mais qui prend de

plus en plus le chemin de devenir un choix d'époque ou de civilisation.

- 1 Sir Fleming A. Discoverer of Penicillin. *Cal West Med* 1945;63:153.
- 2 Avershina E, Shapovalova V, Shipulin G. Fighting Antibiotic Resistance in Hospital-Acquired Infections: Current State and Emerging Technologies in Disease Prevention, Diagnostics and Therapy. *Front Microbiol* 2021;12:707330.
- 3 Giurazza R, Mazza MC, Andini R, et al. Emerging Treatment Options for

- Multi-Drug-Resistant Bacterial Infections. *Life* 2021;11:519.
- 4 Blake KS, Choi J, Dantas G. Approaches for Characterizing and Tracking Hospital-Associated Multi-drug-Resistant Bacteria. *Cell Mol Life Sci* 2021;78:2585-606.
 - 5 Miethke M, Pieroni M, Weber T, et al. Towards the Sustainable Discovery and Development of New Antibiotics. *Nat Rev Chem* 2021;5:726-49.