

Y a-t-il quand même des antibiotiques dans le pipeline ?

Are there any more antibiotics in the pipeline?

F. Trémolières · R. Gauzit

Reçu le 12 décembre 2011 ; accepté le 24 février 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé La crainte que des bactéries pathogènes multirésistantes échappent demain à tout traitement antibiotique est maintenant bien médiatisée. Préserver les anciens antibiotiques, en promouvoir de nouveaux est, pour beaucoup, devenu une évidence. Mais l'invention de nouveaux antibiotiques est loin de se réaliser dans les faits. Les dix dernières années ont vu la mise à disposition de quelques produits mal évalués, d'intérêt variable, et trop souvent assortie dans les textes officiels de la recommandation : « ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée ». Pour les années à venir, on peut certes identifier une soixantaine de molécules faisant l'objet de développement à diverses phases. Nous les listons dans cet article. Mais aujourd'hui, seulement trois sont en cours de lancement en Europe, et les trois ou quatre prochaines années s'annoncent particulièrement mal pour que le renouveau attendu se produise.

Mots clés : Antibiotique · Bactérie multirésistante · Évaluation · Efficacité · Effet secondaire

Abstract The fear that tomorrow, multiresistant pathogenic bacteria would escape any antibiotic treatment is widely accepted. Preserving the old existing antibiotics and promoting new ones are both critical concerns. However, developing new molecules is far from being completed. The past ten years saw the availability of poorly evaluated antibiotics, more or less interesting and too often burdened with the mention: "Should be used only if no other appropriate alternative exists". For the upcoming years, about sixty molecules are undergoing different phases of development. There are listed in this article. However, only three among these new antibiotics are currently being launched in Europe,

and the future three or four years promise to be worse regarding antibiotics renewal.

Keywords: Antibiotic · Multiresistant bacteria · Evaluation · Efficiency · Side-effect

Introduction

Le réanimateur qui voit monter le péril des bactéries résistantes à tout, imagine des lendemains difficiles où le miracle antibiotique serait devenu cauchemar. Son angoisse s'exprime déjà dans le titre et la question qui en découle : « mais tout de même, des antibiotiques, il doit bien y en avoir encore quelques-uns ? »

L'histoire va-t-elle confirmer que le passage à l'an 2000 leur a été fatal ? Coïncidence, mais la question mérite d'être posée. De 1941 jusqu'au début de la décennie 1990, il y eut un demi-siècle d'une sorte d'âge d'or. Cinq à dix nouvelles dénominations communes internationales (DCI) arrivaient chaque année et en 1995, plus de 120 molécules différentes étaient commercialisées en France. Et si l'on avait bien conscience des stratagèmes engagés par les bactéries pour se défendre, la médecine vivait dans une sorte de nirvana où l'on aurait toujours une longueur d'avance sur le génie évolutif bactérien. Il y avait bien sûr des voix qui, déjà, tentaient de tempérer ce bel optimisme [1], reprises par quelques magazines attirés par les scandales de demain. Le 28 mars 1994, la revue *Newsweek* titrait en première page : « *Antibiotics – the end of miracle drug* ». Mais qui a prêté la moindre attention à ces signaux ?

Depuis vingt ans, les modes de développement, d'évaluation, de validation, d'adéquation à des besoins en plein changement sont devenus inadaptés aux réalités nouvelles. Le modèle économique de médicaments de grande diffusion, ultra-rentables du fait de millions de prescriptions, s'est effondré, mais on ne l'a pas encore vraiment réalisé, pas plus l'industrie pharmaceutique – qui recherche toujours le « *blockbuster* » (médicament générant plus d'un milliard de

F. Trémolières (✉)
Hôpital François Quesnay, 2, boulevard Sully,
F-78200 Mantes-la-Jolie, France
e-mail : ftremo@orange.fr

R. Gauzit
Hôtel Dieu, 1, place du parvis Notre-Dame,
F-75004 Paris, France

chiffre d'affaire annuel) d'antan –, que les payeurs, pour qui un bon antibiotique est celui qui ne coûte pas cher.

Or l'invention de nouveaux antibiotiques n'est possible que s'il y a une adaptation constante de la méthodologie aux conditions d'une époque.

Les données de l'histoire

La publication en août 1941 par E. Chain de six observations de staphylococcies traitées avec plus ou moins de succès, servit de dossier d'enregistrement à la pénicilline [2].

En 1958, la FDA (*Food and drug administration*) approuva l'usage de la vancomycine après la publication d'une quinzaine de staphylococcémies (dont sept endocardites [3]) en échec d'autres traitements.

Quarante ans plus tard, il semblait acquis qu'un bon dossier pour l'enregistrement d'un nouvel antibiotique devait apporter, dès son premier dépôt, le maximum d'informations sur les prérequis, mais aussi les essais cliniques nécessaires pour valider à la fois l'essentiel des indications proposées, et pour qu'il n'y ait ni doute sur l'efficacité clinique ni lacune sur les cibles microbiennes actualisées, et si possible une tolérance déjà encadrée.

Le 3 juillet 1998 était publiée par l'*European Medicines Agency* (EMA) la première autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un antibiotique, issue d'une procédure centralisée européenne. La FDA l'avait déjà délivrée dès le 18 décembre 1997. Le dossier d'enregistrement comportait plus de soixante essais cliniques, et avait inclus près de 15 000 patients, avec la demande initiale de quinze indications différentes. Quatorze furent validées par la FDA, et avec des libellés différents, dix le furent en Europe. Dans le développement foisonnant des fluoroquinolones de cette décennie, la trovafloxacin se plaçait déjà comme une des meilleures, promise à un avenir radieux. On n'avait cependant pas anticipé deux difficultés :

- existait-il des niches où le nouvel antibiotique serait indispensable ?
- avait-on anticipé des effets indésirables rares mais graves pouvant compromettre l'avenir du produit ?

Neuf mois après sa commercialisation aux États-Unis, après plus de 2 millions de prescriptions, 150 cas d'hépatotoxicité, dont 14 graves, avaient été déclarés. Ils étaient quatre fois moins fréquents que les chocs anaphylactiques mortels à la pénicilline G, mais les temps et les exigences avaient changé, et après avoir établi l'absence d'un besoin impératif, l'AMM européenne de la trovafloxacin fut retirée le 15 juin 1999, juste avant sa commercialisation.

Pourquoi raconter cette affaire ? Elle est emblématique et va marquer un véritable tournant dans l'histoire des antibiotiques, d'autant qu'une quinzaine d'autres molécules de cette

famille furent abandonnées durant la décennie 1990. Auparavant, toute nouveauté, ou presque, se soldait par un progrès du moins allégué, et un succès commercial. Avec maintenant plus de dix ans de recul, on en est encore à gérer le doute. De nouveaux antibiotiques seront-ils à la hauteur des enjeux de la résistance bactérienne ? Les firmes, comprenant petit à petit que jamais plus elles ne verraient les mirifiques retours sur investissement de l'âge d'or, ont poursuivi des développements à minima, limitant les indications revendiquées, sur des standards jusqu'ici non actualisés et non adaptés aux profonds changements des besoins. Beaucoup ont abandonné ce créneau. Quant aux prescripteurs, ils n'ont pas encore intégré qu'un bouleversement serait nécessaire dans nos modalités d'usage.

Qu'en est-il aujourd'hui ?

L'identification exacte des besoins pour de nouveaux anti-infectieux n'a jamais été établie. Or, même en étant très pessimiste sur l'avenir des antibiotiques, on peut admettre que l'arsenal disponible permette pour longtemps encore le traitement efficace d'infections communautaires ou hospitalières à germes sensibles. Nombre de vieux antibiotiques vont garder tout leur intérêt. Mais nous aurons besoin de molécules nouvelles, actives sur les bactéries résistantes, et évoluant avec celles-ci. Lors de leur mise à disposition, il faut que soit validée leur efficacité pour le traitement d'infections documentées à ces bactéries résistantes, en vie réelle lors d'essais cliniques, chez des malades graves. Ces nouveaux antibiotiques devraient alors être réservés à ces seules indications, la pérennisation de leur efficacité étant à ce prix, ce que l'on n'a pas su faire à ce jour.

Les molécules nouvelles destinées au traitement de pathogènes résistants se font rares. Six sont apparues depuis dix ans : linézolide, daptomycine, tigécycline, doripénème, ertapénème, dalfopristine-quinupristine (Synercid[®], qui n'est plus commercialisé depuis juin 2010) et de façon très récente (septembre 2011), une AMM a été octroyée à la télavancine.

Ces molécules nouvelles visaient bien des résistances particulières :

Le Synercid[®] n'aurait jamais vu le jour sur la seule sensibilité des staphylocoques résistants à la méticilline. Son développement s'est poursuivi après 1994, sur la demande expresse de la FDA préoccupée par l'émergence d'infections nosocomiales mortelles à *E. faecium* résistants à la vancomycine [4], dans un temps où aucune autre molécule n'était active.

En tenant compte du spectre d'activité antibactérienne de chacun d'entre eux, les validations d'efficacité clinique des six antibiotiques nouveaux aujourd'hui disponibles se sont limitées à quelques indications :

- infections de la peau et des tissus mous pour tous ;
- infections intra-abdominales pour les trois antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram négatif (tigécycline, doripénème et ertapénème) ;
- pneumonies nosocomiales pour les seuls linézolide, doripénème et télavancine ;
- infections des voies urinaires uniquement pour le doripénème ;
- infections gynécologiques pour l'ertapénème.

Trois de ces indications (peau, intra-abdominale, voies urinaires) sont assorties du qualificatif « compliquées » dont la signification est loin d'être univoque, avec un mélange mal défini de notions de gravité, de résistance bactérienne, de lésions associées préexistantes ou non, de traitements complémentaires nécessaires. Une infection intra-abdominale est dite compliquée si un geste chirurgical est nécessaire, ce qui donne le statut d'infection intra-abdominale compliquée à toutes les appendicites !

Pourquoi est-on peu satisfait des conditions de mise à disposition de ces nouveautés ?

L'AMM d'un nouvel antibiotique ne saurait dès son obtention permettre de tout savoir sur l'usage et l'intérêt final de la molécule. Ainsi l'établissement, dès la commercialisation, de recommandations de bonnes pratiques n'est guère possible. Mais force est de constater que pour les produits récents cités, les informations disponibles au moment de leur lancement étaient d'une pauvreté confinante à l'indigence. Le lecteur qui s'en veut convaincre fera, si ce n'est déjà fait, la lecture complète des résumés des caractéristiques du produit (RCP). Tous comportent des restrictions et des mises en garde sur l'usage, en particulier chez les malades graves, avec des démonstrations d'efficacité au mieux insuffisantes, au pire absentes.

Il faut aller au paragraphe des mises en garde du RCP pour apprendre que la daptomycine n'est pas efficace dans le traitement des pneumonies. Que les preuves pour pouvoir conclure à son efficacité dans les infections à entérocoques incluant *E. faecalis* et *E. faecium* sont insuffisantes. Un an après l'AMM initiale, une nouvelle indication a été validée pour le traitement des endocardites infectieuses à *Staphylococcus aureus* du cœur droit. Mais les données du dossier sont limitées à 19 patients (on se croirait revenu à l'enregistrement de la vancomycine en 1958), et on précise que l'efficacité dans les endocardites infectieuses du cœur gauche ou sur prothèse n'a pas été démontrée. La tigécycline est aussi affligée de toutes sortes de mise en garde : « Les données dans le traitement d'infections survenant chez les patients ayant des pathologies sous-jacentes sévères sont limitées. L'expérience est aussi limitée dans le trai-

tement des patients avec bactériémie concomitante. » En mars 2009, la FDA a ajouté aux indications de la tigécycline les pneumonies communautaires. Or il n'existe aucun besoin de cette molécule dans cette indication, que l'Europe n'a pas retenue. Par contre, des essais ont eu lieu pour le traitement de pneumonies nosocomiales et un excès de mortalité a été observé chez les patients recevant la tigécycline par rapport au comparateur. Ces réserves deviennent pertinentes après la mise au point de l'EMA datée du 17 février 2011, actée en France par un rectificatif d'AMM du 6 mai 2011 avec la phrase suivante : « *Tygacil*[®] ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée ». Quelle reconnaissance pour un antibiotique probablement indispensable, mais qu'il faut surtout éviter d'utiliser ! Le linézolide fait aussi l'objet de différentes réserves : « *excès de mortalité lors du traitement de septicémies sur cathéter, chez des malades graves et on recommande qu'en cas d'infection bactérienne à Gram + compliquée de la peau et des tissus mous associée à une infection à Gram - documentée ou suspectée, le linézolide ne soit utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique* ». Quant au doripénem, il a fait l'objet le 5 janvier 2012 d'une alerte de sécurité de la FDA en raison de résultats intermédiaires montrant un excès de mortalité dans le groupe traité par cet antibiotique dans un essai clinique en cours dans les pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

Tout s'est passé depuis dix ans comme si l'AMM était revenue « au visa des années soixante », autorisant la prescription légale de nouveaux antibiotiques dont les caractéristiques d'efficacité essentielles restaient à mettre en évidence. Dans un autre article de ce numéro, les apports réels et les limites d'usage des nouvelles molécules actives sur les cocci à Gram positif seront discutés.

Comment comprendre ces incertitudes

Avec le recul, il est clair que l'on s'est contenté, pour minimiser les dépenses des firmes et le temps nécessaire pour monter un dossier d'enregistrement de données qui ne permettaient ni de garantir l'efficacité, ni d'être assuré de la bonne tolérance des molécules. Une AMM a été délivrée, mais en pratique, tout ou presque restait à faire. C'est ainsi que le Synercid[®] a aujourd'hui disparu, que les modalités de prescription de la daptomycine et de la tigécycline restent floues, et principalement réservées aux cas où l'on n'a pas d'autre choix, et que le linézolide est largement utilisé hors AMM (dans la moitié des prescriptions nous dit-on [5]), notamment dans les infections ostéo-articulaires.

Cette longue présentation a pour objectif en ce début de 2012 de souligner que tout, ou presque est à réinventer pour que la validation demain de nouveaux antibiotiques

ne soit plus aussi indigente, pour que la mise à disposition ne réponde plus aux critères du passé, pour que leurs modalités de prescription soient bouleversées.

Il faut changer les conditions d'évaluation des antibiotiques. Les recommandations qui en définissent les paramètres, font l'objet, tant à la FDA qu'à l'EMA d'actualisations qui ne sont pas encore terminées. Il y a dans ces textes de réelles avancées, mais rien qui propose le grand bouleversement probablement nécessaire à court terme de cette évaluation, si l'on veut échapper aux contradictions et aux résultats inquiétants de l'évaluation actuelle. Nous avons fait des propositions lors d'un workshop organisé par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française fin 2009 [6], mais celles-ci ne peuvent qu'être que les prémices du grand chamboulement qu'il faudra bien créer.

Le souci d'un retour sur investissement ne doit plus être un élément prioritaire de la mise à disposition de ces nouveaux produits car ils seront nécessaires pour empêcher demain les morts de la résistance bactérienne triomphante. Un financement et un budget de santé publique doivent être inventés pour ces produits dont la prescription sera « réservée », avec des modalités qui restent à définir. La phrase figurant actuellement dans les RCP nord-américaines mérite ainsi toute notre attention : [*To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of antibacterial drugs, they should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria*]. Encore faut-il préciser ce qu'on définit par "strongly suspected", car c'est là que toutes les dérives de traitements « de précaution » probabilistes sont possibles.

Enfin, il y a un évident et grave problème de gestion des nouveaux antibiotiques. La balance bénéfice/risque est variable dans le temps en fonction de l'évolution des résistances et la tigécycline en est un bon exemple. Elle est devenue indispensable, dans de rares cas, alors que le contexte actuel d'une évaluation basée presque uniquement sur l'analyse des risques a conduit à en réduire l'utilisation. Elle a été prescrite en France en 2010 chez moins de 1500 patients. Vouloir la préserver est une intention louable et nécessaire, mais cela se fait aux dépens du retour sur investissement du laboratoire. Si l'on veut pouvoir disposer de nouvelles molécules, il faut sûrement envisager autrement le financement du développement et la gestion de ces traitements, qui sont aujourd'hui le plus souvent des traitements de « niche ». Dans ce cadre, le statut de « médicament orphelin » (existence de règles d'évaluation et de développement particulières) des antibiotiques inhalés pour le traitement de la mucoviscidose est intéressant. Il pourrait représenter une piste permettant de relancer les programmes de recherche et de développement des antibiotiques à destinée systémique.

Y a-t-il de futurs antibiotiques dans le pipeline ?

Début 2012, on peut lister une cinquantaine de produits. Si on ne tient pas compte des antibiotiques topiques et des molécules destinées au traitement de la tuberculose, une quarantaine de molécules sont en cours de développement (préclinique, phases I, II et III). Le tableau 1 (probablement non exhaustif) précise le niveau actuel de leur développement et les indications sur lesquelles portent les essais cliniques programmés (Tableau 1).

Sur cette quarantaine de molécules, il n'est pas possible de prévoir combien arriveront jusqu'à un développement clinique permettant une AMM et il est encore plus difficile de prévoir leur utilité future pour le traitement d'infections à bactéries résistantes (on verra que les commercialisations en cours ne lèvent nullement les inquiétudes). Par contre, il est possible de faire quatre remarques :

- si l'on observe les particularités des essais cliniques terminés ou en cours, il existe deux types d'infections pour la mise en évidence d'une efficacité validée sur les bactéries résistantes, à savoir les infections de la peau et des parties molles et les infections intra-abdominales (dites compliquées dans les deux cas). Malgré des améliorations apportées aux critères d'inclusion et d'évaluation de ces essais par les récentes recommandations européennes et nord-américaines, force est de constater que leur analyse ne permet presque jamais de démonstration éclatante de l'efficacité sur les bactéries résistantes chez des malades graves. Il est pour l'instant difficile de voir comment échapper aux réserves que nous avons détaillées plus haut dans les RCP des antibiotiques déjà sur le marché. Les essais qui incluent des pneumonies nosocomiales semblent plus pertinents, mais aussi plus difficiles à réaliser et d'un coût élevé ;
- l'orientation globale des molécules en cours de développement se fait majoritairement vers les bactéries à Gram + (MRSA et VRE). Une des principales raisons tient au fait que les impératifs et les règles d'un développement devenu mondial (essentiellement pour des raisons de coûts), sont essentiellement fixés par la FDA nord-américaine. Les molécules en cours de développement actives sur les germes Gram négatifs, surtout les multirésistantes, sont nettement moins nombreuses [7]. Pour plus de détails, on peut se reporter à trois références [8-10]. Les BGN semblent donc un peu oubliés dans ces projets [11], alors que le problème posé par les bêta-lactamases est mondial et que la résistance aux carbapénèmes commence à apparaître un peu partout. Seul le NLX-104 (Avibactam), inhibiteur des bêta-lactamases, sans activité antibactérienne intrinsèque, a dépassé les stades préliminaires du développement [12]. Son association avec la ceftazidime

Tableau 1 Liste des antibiotiques en cours de développement (en dehors de la tuberculose)			
Famille antibiotique	DCI ou code	Phase de développement	Essais en cours
Céphalosporine	CXA-101 (FR264205)	2	c-IIA et IU
	CXA-101 ± tazobactam (CXA-201)	3	c-IIA et IU
Carbapénème	Tomopénem (CS-023 RO-04908463)	2	BPCO, mucoviscidose
	Razupénem (PZ-601)	2	Peau et tissus mous et PAC
Monobactam	BAL-30072	1	Infections à <i>A. baumannii</i>
	BAL-30376	1	Infections à BGN BLSE
Inhibiteur des bêta-lactamases	Avibactam (NXL-104)	3	c-IIA et IU (association avec ceftazidime et ceftaroline)
	NXL-105	Préclinique	?
Inhibiteur des métallo-bêta-lactamase	ME-1071	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Aminoglycoside	ACHN-490	2	IU
Dérivé de l'érythromycine	Solithromycine (Restanza®) (CEM-101)	2	PAC
Bicyclolide (dérivé macrolide)	EDP-322	1	PAC et PAVM
	Modithromycine (EDP-420)	2	PAC et PAVM
Streptogramine	NXL-103 (linopristine + flopristine)	2	Peau et tissus mous
Cyclines	Omadacycline (PKT-0796 MK-2764)	3	Peau et tissus mous et c-IIA
	TP-434	2	?
Dérivé de l'acide fusidique	CEM-102 (Taksta®)	2	Peau et tissus mous
Fluoroquinolone	Prulifloxacin	2	Diarrhée et IU
	Antofloxacin (RX-3341)	2	BPCO et IU
	Delafloxacin	2	Peau et tissus mous
	Finafloxacin (RX-3341 ABT-492)	2	IU et infections à <i>H. pylori</i>
	JNJ-32729463		PAC et peau et tissus mous
	Zabofloxacin (BAY-35-3377)	2	PAC
	Némonoxacin (JNJ-Q2 PB-101)	2	PAC et pied diabétique
Quinoline	NXL-101	1	Gram positifs
Rifamycine	Rifalazil	2	Diarrhée à <i>C. difficile</i>
			Infections à CG+
Oxazolidinone	Torezolid (TR-701)	3	Peau et tissus mous
	Radezolid (DA-7218)	2	Peau et tissus mous et PAC
Peptide	CB-183.315	2	Diarrhée à <i>C. difficile</i>
	Friulomicine	Préclinique	?
	Lotilibcine (WAP-82944)	1	PAC, endocardite et peau et tissus mous
	hF1-11	2	?
Lipoglycopeptide	Ramoplanine	2	Diarrhée à <i>C. difficile</i>
Actinonine	GSK1322322 (Peptide déformylase)	2	Peau et tissus mous
Défensine	PMX-30063	2	Peau et tissus mous
Pleuromutiline	BC-7013	1	Peau et tissus mous et PAC
	BC-3205	1	Gram positifs
Inhibitor of enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI)	AFN-1252 (API-1252)	1	Traitement oral des SARM
	FAB-001 (MUTO-56399)	Préclinique	?
	CG400549	Préclinique	
Inconnu	AZD9742 (BTGT4)	Préclinique	SARM
	GSK22551052 (AN3365)	Préclinique	BGN
	CB 2009 CB 3900	Préclinique	SARM

BLSE : bêta-lactamase à spectre élargi ; BGN : bacille Gram négatif ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; c-IIA : infection intra-abdominale compliquée ; CGP : cocci Gram positif ; IU : infection urinaire ; PAC : pneumonie communautaire ; PAVM : pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; SARM : staphylocoque doré résistant à la méthicilline

[13,14], avec comme libellés cibles les infections urinaires et les infections intra-abdominales, et celle avec la ceftaroline (voir plus bas) [15,16] sont en cours d'évaluation dans des études de phase III ;

- il y a un contraste évident entre la présentation de 40 produits en cours d'investigation, et moins de dix antibiotiques commercialisés dans le monde depuis dix ans. Les arrêts de développement ou les refus d'AMM se multiplient dans ce contexte de développement à minima, qui est souvent guidé par le souci (légitime en soi) de garantir la bonne tolérance de la molécule. Entre 2008 et 2011, trois fluoroquinolones ont vu leur développement arrêté pour des raisons de toxicité (essentiellement cardiaque et cutanée) : la garénofloxacine, la gémifloxacine et la gatifloxacine. Deux glycopeptides ont vu leurs procédures d'AMM suspendues, en septembre 2008 pour la dalbavancine, et en août 2009 pour l'oritavancine, à la demande des laboratoires qui en assuraient le développement. Ces deux retraits de demande d'AMM s'expliquent par l'incapacité des laboratoires de répondre aux questions posées par les experts de l'EMA, au cours des nombreux allers et retours du dossier entre le fabricant et l'EMA, qui existent lors de toutes les procédures d'évaluation. Le manque de données (pharmacocinétiques et/ou relation Pk/Pd, et/ou microbiologiques et/ou toxicité et/ou cliniques...) disponibles dans les dossiers ne permettant pas aux laboratoires de répondre à l'ensemble des questions. Le retrait de la dalbavancine ne devrait être que temporaire, les paramètres pharmacocinétiques de la molécule montrant qu'une seule injection par semaine est suffisante, ce qui lui procurerait un atout certain dans certaines situations. Les procédures d'évaluation de l'iclaprim, dérivé du triméthoprime, ont été arrêtées pour les mêmes raisons, toujours à la demande du laboratoire, en octobre 2009. Pour les céphalosporines, le ceftobiprole (Zeftéra®), actif sur les bacilles Gram négatifs a obtenu un avis favorable de l'EMA en novembre 2008, avec les indications des pneumonies communautaires et des infections compliquées de la peau et des tissus mous. Dans les mois qui suivent, une inspection des centres ayant participé aux essais des études pivots, déclenchée par la FDA et réalisée en commun avec l'EMA, montre dans neuf centres un non-respect de certaines procédures des protocoles et l'existence de « fraudes ». Bien qu'une analyse fournie par le laboratoire montrant que l'exclusion de tous les patients inclus par ces neuf centres, ne modifie pas l'ensemble des résultats, l'AMM est suspendue de façon temporaire le 18 février 2010 et définitivement le 24 juin 2010 ;
- aucun examen en vue d'un prochain enregistrement n'est en cours pour un carbapénème, une oxazolidinone, et bien qu'il y ait encore plusieurs quinolones en cours d'essai, il est peu probable qu'il faille attendre grand-chose de cette famille.

Au total, parmi l'ensemble des molécules en cours de développement, peu nombreuses sont celles qui pourraient apporter des solutions pour le traitement des bactéries multi-résistantes (Tableau 2). Et surtout, aucune d'entre elles ne sera sur le marché à court terme : le délai entre le début de la phase I et l'obtention éventuelle d'une AMM est en moyenne de six à huit ans (trois à quatre ans au minimum entre le début de la phase III et la mise à disposition après validation par les autorités) et sur 15 molécules entrant en phase I, une seule sera mise sur le marché.

Quels antibiotiques seront bientôt disponibles ?

La seule AMM récente en Europe (2 sept 2011) est celle de la télavancine (Vibativ®), avec une indication très restrictive : « *adults with nosocomial pneumonia (NP) including ventilator associated pneumonia, known or suspected to be caused by MRSA. VIBATIV should be used only in situations where it is known or suspected that other alternatives are not suitable* ». Cette AMM a été donnée par l'EMA, contre l'avis de la France, dans le contexte de pénurie de mise sur le marché de nouvelles molécules (à titre compassionnel pour le laboratoire !), malgré une toxicité rénale nettement supérieure à celle de la vancomycine, l'absence d'avantage en termes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ou microbiologique (commission d'AMM – séance du jeudi 21 juillet 2011 – communiqué).

Quelles sont les perspectives à court terme ?

Trois nouveaux antibiotiques doivent avoir une AMM dans les toutes prochaines semaines : le ceftaroline, la fidaxomicine et le Pylera®. Mais aucun n'apportera les solutions attendues pour le traitement des BMR.

- Le Pylera® est une combinaison fixe de métronidazole, de tétracycline et de sous-citrate de bismuth potassique. En association avec l'oméprazole, il a démontré une efficacité sur l'éradication d'*Helicobacter pylori* et la prévention de la récurrence des ulcères gastro-duodénaux, chez les patients ayant un ulcère actif ou des antécédents d'ulcère associé à *Helicobacter pylori* [17]. Une opinion favorable a été donnée en juillet 2011 par l'EMA. Cette évaluation s'est déroulée avec en toile de fond le retrait d'AMM du bismuth en 1975, en raison de la survenue d'encéphalopathies. Mais l'absence d'alerte de toxicité en provenance des États-Unis, où Pylera® est commercialisé depuis 2007, les posologies faibles de bismuth (1,6 g/24 heures dans le Pylera® versus 5 à 20 g/24 heures dans les années 1960), une durée de traitement courte de

Tableau 2 Activité in vitro des molécules en développement sur les bactéries multirésistantes			
	Activité in vitro	Mécanisme d'action	Phase de développement
	CG+		
Friulimicine B	SARM, VISA/VRSA, ERV	Inhibition de synthèse de la paroi cellulaire	Préclinique
Lactoferrine	SARM, VISA/VRSA	Peptide chélateur	1
Lotilibicine (WAP-82944)	SARM	Antagoniste de la membrane cellulaire	1
NXL-101	SARM, VISA/VRSA, ERV	Inhibition de la DNA-gyrase et de la DNA topoisomérase	1
Razupénem (PZ-601)	SARM	Inhibition de synthèse de la paroi cellulaire	1
Rifalazil	SARM	Inhibition de la RNA polymérase	2
hIF1-11	SARM, VISA/VRSA, ERV	Peptide chélateur	2
Tomopénem (CS-023 RO-04908463)	SARM	Inhibition de synthèse de la paroi cellulaire	2
	BGN		
Tomopénem (CS-023 RO-04908463)	BGN résistants aux C3G et aux carbapénèmes	Inhibition de synthèse de la paroi cellulaire	2
Avibactam (NLX-104) + ceftazidime ou ceftaroline	Entérobactéries résistantes aux C3G	Inhibition des bêtalactamases + inhibition de synthèse de la paroi cellulaire	3
Razupénem (PZ-601)	BGN résistants aux C3G et aux carbapénèmes	Inhibition de synthèse de la paroi cellulaire	2
BAL-30072	BGN résistants aux C3G et aux carbapénèmes	Liaison au PBP	1
BAL-30376	BGN résistant aux C3G	Liaison au PBP	1
ME-1071	BGN résistants aux C3G et aux carbapénèmes	Inhibiteur des métallo-bêtalactamases	1
CG+ : cocci Gram positif, BGN : bacilles Gram négatif ; SARM : <i>S. aureus</i> résistant à la vancomycine ; VISA : <i>S. aureus</i> intermédiaire à la vancomycine ; VRSA : <i>S. aureus</i> résistant à la vancomycine ; ERV : entérocoque résistant à la vancomycine ; C3G : céphalosporine de 3 ^e génération ; PBP : <i>penicillin-binding protein</i>			

dix jours (contre plusieurs mois voire plusieurs années) et un sel de bismuth différent constituent un contexte fondamentalement différent de l'utilisation historique du bismuth. De surcroît, l'AMM s'accompagne d'un plan de gestion des risques avec une surveillance de la résistance bactérienne, une étude pharmacocinétique du bismuth et une surveillance renforcée des effets indésirables (mise en place d'un formulaire spécifique de recueil) ;

- la fidaxomicine (Difclir[®]) est le premier représentant d'une nouvelle classe d'antibiotiques, les macrocycliques, qui agissent par l'intermédiaire d'une inhibition de la RNA-polymérase. Son spectre d'activité est étroit : *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, les cocci Gram positifs anaérobies, et de façon beaucoup plus modérée, les cocci Gram positifs aérobies. La fidaxomicine est un antibiotique bactéricide avec un effet post-antibiotique de dix heures et une fréquence de mutation inférieure à 2,10⁸. Son impact sur la flore digestive est faible, car il ne possède aucune activité sur *Bacteroides* spp ni sur les bacilles

Gram négatifs et ne semble pas responsable de sélection d'entérocoques résistant à la vancomycine. Son absorption digestive est faible, d'où une action uniquement topique [18,19]. L'AMM a été publiée le 5 décembre 2011 pour le traitement des diarrhées associées à *Clostridium difficile*. Les résultats de l'étude pivot du dossier [20] montrent une non-infériorité de la fidaxomicine versus la vancomycine en fin de traitement de dix jours et une supériorité trois semaines après la fin du traitement. Le taux global de récurrence plus faible avec la fidaxomicine (14 % versus 26 %) est d'autant plus marqué que le tableau clinique est sévère ;

- la ceftaroline (Zinforo[®]) est également un dossier en cours de finalisation. Il s'agit d'une céphalosporine à spectre large, active sur les staphylocoques résistants à la méticilline [21,22]. Les indications revendiquées sont les infections compliquées de la peau et des tissus mous et les pneumonies communautaires. La ceftaroline a démontré une non-infériorité vis-à-vis des comparateurs utilisés :

vancomycine associée à l'aztréonam dans les infections cutanées et ceftriaxone pour les pneumonies communautaires [23]. Son activité sur *Bacteroides spp*, *Pseudomonas aeruginosa* et les germes intracellulaire est modérée. Elle est moins efficace sur les entérobactéries que les céphalosporines de 3^e génération et elle est totalement hydrolysée par certaines β -lactamases (en particulier les TEM). Surtout, la valeur critique supérieure pour *S. aureus* résistant à la méticiline a été fixée à 1 mg/L par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST), alors que beaucoup de souches ont une CMI à 2 mg/L, si bien qu'un grand nombre de souches est devenu résistant. Quant à son activité sur les souches de staphylocoques sécréteurs de la toxine de Panton Valentine, elle reste inconnue (en raison d'un très faible nombre de souches dans le dossier d'évaluation). Au final, l'activité attendue sur les entérobactéries productrices d'une bêta-lactamase à spectre élargi et les staphylocoques résistants à la méthicilline n'est pas au rendez-vous, ce que l'on gagne sur les cocci Gram positifs n'est pas très probant, alors que l'activité sur les entérobactéries est inférieure à celle des céphalosporines de 3^e génération.

Conclusion

À la question : y a-t-il quand même des antibiotiques dans le pipeline, la réponse est oui. Mais quand on se penche sur le court terme et la mise à disposition possible de nouveautés il y a tout lieu d'être très inquiet. Aucune des molécules en développement n'apportera dans un avenir proche les solutions attendues. Quant aux évolutions nécessaires de la réglementation de l'évaluation et du développement, qui permettraient de relancer la recherche en antibiothérapie, elles ont du mal à voir le jour et restent malheureusement au niveau de la déclaration d'intention.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Levy SB (1992) The antibiotic paradox. Plenum Eds
- Abraham EP, Chain E, Fletcher CM, et al (1941) Further observations on Penicillin. Lancet 2:177-89
- Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR, Wellman WE (1958) Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. VII. Vancomycin for acute micrococcal endocarditis; preliminary report. Proc Staff Meet Mayo Clin 33:172-81
- Handwerker S, Raucher B, Altarac D, et al (1993) Nosocomial outbreak due to Enterococcus faecium highly resistant to vancomycin, penicillin and gentamicin. Clin Infect Dis 16:750-5
- Aubin G, Lebland C, Corvec S, et al (2011) Good practice in antibiotic use: what about linezolid in a French university hospital? Int J Clin Pharm 33:925-8
- Trémolières F, Cohen R, Gauzit R, et al (2010) Save antibiotics. What can be done to prevent a forecasted disaster! Suggestions to promote the development of new antibiotics. Med Mal Infect 40:129-34
- Bassetti M, Ginocchio F, Mikulska M (2011) Treatment options against gram-negative organisms. Crit Care 15:215
- Cattoir V, Daurel C (2010) Quelles nouveautés en antibiothérapie ? Med Mal Infect 40:135-54
- Butler MS, Cooper MA (2011) Antibiotics in the clinical pipeline in 2011. J Antibiob (Tokyo) 64:413-25
- LEEM. Direction des Affaires Scientifiques. Dossier anti-infectieux : Contexte économique et état de la recherche. Publié le 20/04/2011. Available from: URL <http://www.ariis.fr/wp-content/uploads/2011/06/Anti-infectieux-V7-FINAL-FRANCAIS-pdf>
- Drawz SM, Bonomo RA. Three Decades of beta-Lactamase Inhibitors. Clin Microbiol Rev 23:160-201
- Atkas Z, Kayacan C, Oncul O (2012) In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with β -lactams against gram-negative bacteria, including OXA-48 β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. Int J Antimicrob Agents 39:86-9
- Curcio D (2011) Activity of a novel combination against multidrug-resistant nonfermenters: ceftazidime plus NXL104. Expert Rev Anti Infect Ther 9:173-6
- Walkty I A, DeCorby M, Lagacé-Wiens PR, et al (2011) In vitro activity of ceftazidime combined with NLX 104 versus *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients in Canadian hospitals (CANWARD 2009 study). Antimicrob Agents Chemother 55:2992-4
- Louie A, Castanheira M, Liu W, et al (2012) Pharmacodynamics of beta-lactamase inhibition NLX104 in combination with ceftaroline examining organisms with multiple types of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 56:258-70
- Mushtaq S, Warner M, Williams G, et al (2010) Activity of checkerboard combinations of ceftaroline and NLX104 versus beta-lactamase-producing enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother 65:1428-32
- Malferteiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al (2011) *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet 377:905-13
- Sullivan KM, Spooner LM (2010) Fidaxomicin: a macrocyclic antibiotic for the management of *Clostridium difficile*. Ann Pharmacother 44:352-9
- Duggan ST (2011) Fidaxomicin: in *Clostridium difficile* infection. Drugs 71:2445-56
- Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al (2011) Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 364:422-31
- Laudano JB (2011) Ceftaroline fosamil: a new broad spectrum cephalosporin. J Antimicrob Chemother 66(Suppl 3):iii11-8
- Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB (2011) Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 52:1156-63
- File TM, Low DE, Eckburg PB, et al (2010) Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blind, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 51:1395-405